

ČASOPIS LEKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 10, s. 473–532
CLC EAL 148 (10)
473–532 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 10

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 Blahoš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

Doc. 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 ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

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

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství 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
Švýcarsko

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 kardiovaskulární 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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma

- Škrha J. Specializační vzdělávání lékařů v České republice ... 475
 Brdička R. Personalizovaná medicína – genomická fáze
 Proč a zač 477

Přehledové články

- Toporcer T, Lakyová L, Radoňák J. Nízko-molekulárne heparíny
 a ich neantitrombotické účinky na hojenie rán 481
 Češková E. Compliance v psychiatrii 489

Původní práce

- Čermáková Z, Kořístka M, Kořístková B, Hrdličková R,
 Šuláková T, Furková J, Kovářová P. Možnosti léčby
 plazmou u pacientů s hereditární formou trombotické
 trombocytopenické purpury 493

Speciální sdělení

- Šlipac J. Podávání intravenózního železa
 v bezkrevní medicíně 497
 Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H. Pomoc manželkám
 mužů závislých na alkoholu 502

Dějiny lékařství

- Šípek A, Gregor V, Horáček J, Mazánková V, Langhammer P,
 Šípek A. jr. Historie a současnost registrace vrozených vad
 v České republice 505

Abstrakta

- Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v České republice
 IX. symposium lékařských fakult ČR
 (Praha, 18. února 2009) 510
 VIII. setkání dětských alergologů a klinických imunologů
 (Kraňulčí u Telče, 19.–21. června 2009) 512
 XX. kongres ČLS JEP pro lékaře v praxi s mezinárodní účastí
 (Brno, 21. října 2009) 516

Sjezd

- Regionální pracovní den pro management
 klinických laboratoří 526

Zprávy

- 488, 501

Příloha

- Helsinská deklarace Světové lékařské asociace (WMA) 527

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

- 530

Laureáti Nobelovy ceny

- Čech P. Frank Macfarlane Burnet 531

CONTENTS

(No. 10, 3rd October 2009) Journal of Czech Physicians

Topic

- Škrha J. Education in medical specialties
 in the Czech Republic 475
 Brdička R. Personalized medicine – genomic phase 477

Review Articles

- Toporcer T, Lakyová L, Radoňák J. Low molecular weight
 heparins and their non-antithrombotic effects
 on wound healing 481
 Češková E. Compliance in psychiatry 489

Original Article

- Čermáková Z, Kořístka M, Kořístková B, Hrdličková R,
 Šuláková T, Furková J, Kovářová P. Therapeutic plasma
 exchange in the treatment of the hereditary thrombotic
 thrombocytopenic purpura 493

Special Article

- Šlipac J. Intravenous treatment with iron
 in bloodless medicine 497
 Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H. Help for wives
 whose husbands abuse alcohol 502

History of Medicine

- Šípek A, Gregor V, Horáček J, Mazánková V, Langhammer P,
 Šípek A. jr. History and present of registration
 of congenital anomalies in the Czech Republic 505

Abstracts

- Teaching human studies in medical faculties of the Czech Republic
 IXth symposium of medical faculties of the Czech Republic
 (Prague, February 18, 2009) 510
 VIIIth meeting of paediatric immunologists and clinical allergists
 (Kraňulčí u Telče, June 19–21, 2009) 512
 XX Congress of Czech Medical Association J. Ev. PURKYŇE
 for Medical Practitioners with International Participation
 (Brno, October 21, 2009) 516

Congress

- Regional work day for management of clinical laboratories ... 526

News

- 488, 501

Appendix

- Helsinki declaration of the World Medicine
 Association (WMA) 527

Instruction to the Authors

- 530

Nobel Prize Laureates

- Čech P. Frank Macfarlane Burnet 531

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

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 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (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 inzercí poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,
 tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR 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 30. 9. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučně nakladatelské
 právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,
 Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah

a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
 v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických
 nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Aktuální téma

Specializační vzdělávání lékařů v České republice

Škrha J.

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

SOUHRN

V přehledu je uveden aktuální stav specializačního vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů, které probíhá v základních a nástavbových oborech. Součástí vzdělávacího systému jsou rezidenční místa, jejichž praktická realizace začíná právě v letošním roce. V dalším vývoji se očekává především definitivní dotvoření a stabilizace struktury celého systému včetně finanční podpory.

Klíčová slova: postgraduální vzdělávání, základní a nástavbové obory, certifikovaný kurz, rezidenční místo.

SUMMARY**Škrha J. Education in medical specialties in the Czech Republic**

This overview describes actual status of education in specialties for physicians, stomatologists and pharmacists who may be trained in ground specialties and subspecialties, as well. Resident positions becoming available just in this year were created as a part of the education system. Final design and stabilization of the whole system structure including financial support is proposed in the future.

Key words: postgraduate education, ground specialties and subspecialties, certified course, resident position.

Šk.

Čas Lék čes 2009; 148: 475–476

Postgraduální specializační vzdělávání lékařů v České republice je předmětem opakovaných diskuzí od vstupu do Evropské unie. Po léta zavedený systém dvoustupňových atestací a existence základních a nástavbových oborů byl nahrazen spíše procesem hledajícím řešení, který dosud nenabyl definitivní podoby. Požadavek jedné atestační zkoušky vedl v roce 2004 k zásadní změně celého systému, který byl přetvořen na 83 specializačních oborů s tím, že absolvování jednoho z nich povede k naplnění uvedeného požadavku. Česká republika se tak dostala na přední místo v Evropě s počtem oborů a současně se otevřel problém postihující čerstvého absolventa lékařské fakulty, aby se hned rozhodl o zařazení i do úzce zaměřeného oboru, o jehož naplnění nemusel mít jasnou představu. Definování 83 vzdělávacích programů ukázalo, že logická provázanost i návaznost některých oborů je nezpochybnitelná a že tento systém si vynutí opravu. K tomu byla zapotřebí změna zákona č. 95/2004 Sb., neboť jmenovitý výčet oborů v zákoně znemožňoval, aby se s obory mohlo zacházet jinak než jako se samostatnými a na roveň postavenými entitami.

Vedle požadavku na logické uspořádání celého systému specializačního vzdělávání se od počátku intenzivně diskutovalo o finančním zajištění. Celá koncepce vzdělávacího procesu pracuje s řadou požadavků a pojmů vyplývajících ze současné situace vzdělávání nejen v zemích Evropské unie ale i ve světě (akreditované pracoviště, školeneč, školitel atd.) a samozřejmě

tento systém je finančně náročný. Historicky u nás v posledních desetiletích neexistovalo financování samotným školenecem, jako je tomu například v USA, kde tento vklad se později zúročí při výkonu povolání. Proto návrh koncepce z roku 2007/2008 postupně diferencované podpory tzv. rezidenčních míst se stal pozitivním krokem. Vycházel navíc z předpokladu, že některé obory mají negativní vývoj podmíněný snižujícím se počtem uchazečů, což pak může vést k ohrožení všeobecné dostupnosti specialistů těchto oborů. Přednostní finanční podpora rezidenčních míst těchto oborů může zajistit potřebný počet uchazečů o obor. Tímto mechanismem si stát může zajistit určitou regulaci míst v jednotlivých oborech.

V průběhu roku 2008 byla schválena novela zákona č. 95/2004 Sb. o vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů, která již nezahrnuje jmenovitý výčet oborů, což umožnilo další změny v jejich klasifikaci včetně získávání specializované způsobilosti. Další změnou je pak vytvoření zmíněné finanční dotace pro specializační vzdělávání se systémem rezidenčních míst určených pro akreditovaná pracoviště.

ZÁKLADNÍ A NÁSTAVBOVÉ OBORY

Vynětí seznamu specializačních oborů ze zákona č. 95/2004 Sb. umožnilo vytvořit systém základních oborů

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
fax: +420 224 916 745, e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz

a vedle toho oborů, které mohou být považovány za navazující či případně „superspecializační“. Prováděcí vyhláška (Sbírka zákonů, č. 185/2009, vyhláška ze dne 17. června 2009 o oborech specializačního vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů a oborech certifikovaných kurzů), která vstoupila v platnost 1. července 2009, uvádí pojem základních a nástavbových oborů. Tím se původní výčet 83 oborů rozdělil na obory základní, jichž je dle vyhlášky 40, a obory nástavbové, což je i z pohledu zemí Evropské unie přijatelný stav. Do novely zákona č. 95/2004 Sb. se promítl pojem „certifikovaného kurzu“, jímž se realizuje výchova v nástavbovém oboru a který umožňuje realizovat i další vzdělávací programy.

Vyhláška obsahuje i některé další významné údaje. Dochází k omezení tzv. společných kmenů na deset, od nichž se odvíjí vlastní příprava v základním specializačním oboru. Struktura vzdělávání se skládá ze základní přípravy v rámci dvouletého „kmene“ a na ni navazující vlastní základní specializační obor. Na jeden kmen může navazovat jeden nebo více oborů, což vedlo k široké diskuzi o náplni jednotlivých kmenů. Aktuální návrh vychází z představy jednotné popromoční přípravy v průběhu prvního roku, kdežto druhý rok by vycházel z potřeb vlastního specializačního oboru nebo skupiny oborů navazujících na kmen. Zatímco absolvování kmene je ukončeno ověřením znalostí a vydáním certifikátu, specializační výchova je ukončena zkouškou (atestací). Absolvování kmene opravňuje lékaře k výkonu určitých činností určujících jeho kompetence. Po ukončení základního oboru se může lékař přihlásit do nástavbového oboru, který absoluuje v rámci jednoletého nebo dvouletého certifikovaného kurzu a po jeho ukončení obdrží certifikát.

Návrh vyhlášky dále uvádí minimální délku specializační přípravy v oboru, která je stanovena Evropskou směrnicí (2005/36/EC) a která je nepodkročitelná. Naprostá většina v současné době existujících vzdělávacích programů specializačních oborů však má tuto dobu delší. Je proto navrženo, aby doporučená doba vzdělávání se řídila vzdělávacím programem, který byl potvrzen příslušnou akreditační komisí i odbornou společností.

REZIDENČNÍ MÍSTA

V roce 2009 se zavedla do systému vzdělávání rezidenční místa pro uchazeče o základní obor (viz Sbírka zákonů, č. 186/2009, Vyhláška ze dne 10. června 2009). Tato místa jsou podpořena státním příspěvkem, jejich počet a přiřazení k určitému oboru jsou stanoveny ministerstvem zdravotnictví podle aktuální situace v oborech tak, aby byla podporou především těch oborů, v nichž je zapotřebí v zájmu českého zdravotnictví zajistit v požadovaném rozsahu počet lékařů. Seznam celkových počtů rezidenčních míst v oborech, které jsou vybrány pro tuto podporu, poskytuje uchazečům informaci o aktuálních možnostech. Současně je uvedena celková částka, již je kryto jedno rezidenční místo na celý vzdělávací program. Výše dotace je pro rezidenční místo v různých oborech různá.

Akreditované pracoviště podává žádost na MZ ČR o přidělení rezidenčního místa ve stanoveném termínu, a pokud dostane státní dotaci na krytí tohoto místa, následně vyhláší výběrové řízení. Podle vyhlášky je povinno oznámit na MZ vyhlášení výběrového řízení do tří dnů od vyhlášení ministerstvem. Uchazeč podává přihlášku spolu s ostatními náležitostmi (dokládá odbornou a zdravotní způsobilost a trestní bezúhonnost) příslušnému akreditovanému zařízení (tj. vyhlášovateli). V rámci konkurzního řízení je pak komisí, jejímž členem je i školitel uchazeče, vybrán uchazeč, který se tím stává rezidentem.

Celková roční dotace na jednoho rezidenta je určena pro rezidenta a pro školitele a jeho pracoviště.

Celkový počet rezidenčních míst sice vychází z počtu absolventů, ale nepokrývá pro všechny celkovou dobu studia. V roce 2009 bylo navrženo pro 300 míst na celkovou

dobu studia celkem 311 mil. Kč, kdežto pro lékaře, kteří již zahájili specializační přípravu, je 449 míst s dotací na část studia (v celkové výši 13 mil. Kč). Pro nelékařská povolání v počtu 1925 míst byla určena částka 170 mil. Kč.

MZ ČR stanovilo pro rok 2009 následující časovou osu (viz www.mzcr.cz):

- 16. 3. – uzávěrka pro podání žádostí o rezidenční místa akreditovanými zařízeními**
- 17. 4. – uveřejnění seznamu vyloučených žádostí
- 22. 4. – uzávěr pro přijímání námitek pracovišť proti výsledku uvedenému v seznamu
- 18. 5. – rozhodnutí o námitkách
- 19. 6. – vyjádření komise
- 30. 6. – vyhotovení rozhodnutí o poskytnutí dotace (na webu)
- 15. 7. – deadline pro vyhlášení výběrového řízení na rezidenční místa akreditovanými zařízeními (tzv. vyhlášovatelem) a oznámení na MZ
- 31. 8. – konečný termín pro výběr rezidenta (nelékařská povolání)**
- 30. 9. – konečný termín pro výběr rezidenta (lékařská povolání)**
- 31. 12. – druhé kolo výběrového řízení – jen pro lékaře s výběrem rezidenta

VŠEOBECNÉ POŽADAVKY A DALŠÍ PERSPEKTIVY

Již v úvodu jsem se zmínil, že celý systém vzdělávání nemá ještě definitivní konečnou podobu. Navíc tato podoba s průběhu posledních 4 let měnila. To může zejména u absolventů lékařských fakult vytvářet pocit nejistoty, jak a za jak dlouho lze dosáhnout specializace, která mu umožní samostatně pracovat v oboru. Obecná kritéria však vycházejí z všeobecně platných požadavků zemí Evropské unie. Předně pro přiznání absolvované praxe je nezbytné, aby probíhala na akreditovaném pracovišti. Podle zákona se uchazeč přihlašuje do specializačního oboru a nastupuje do základní popromoční přípravy zahrnuté do „kmene“. Její absolvování je podmínkou pro pokračování ve vlastním základním specializačním oboru, jehož délka je určena příslušným vzdělávacím programem.

Absolvování praxe v „kmenech“ se započítává v rámci požadavků jednotlivých oborů navazujících na kmen i pro případ přestupu do jiného oboru. Struktura kmene je zatím v přípravě návrhu a je možno očekávat určité změny. Nicméně pro současné školení je však důležitá informace, že se jim uzná plán, podle něhož se řídí jejich vzdělávání i v případě následných změn vzdělávacího systému.

Vedle rezidenčních míst zůstávají možnosti studia v oboru a nabývání specializační způsobilosti obdobné jako dosud. Tedy nástup na volné místo vypsané v příslušném zdravotnickém zařízení je jednou z možností. Dalším způsobem je kombinace doktorského studijního programu realizovaného na lékařské fakultě s odbornou přípravou v oboru ve fakultních nemocnicích.

Lze předpokládat, že specializační vzdělávání lékařů ještě dozná určité změny, zejména z hlediska návaznosti oborů na kmeny nebo zařazování dalších nástavbových specializací. Jde především o to, aby uchazeč dosáhl specializace v České republice srovnatelným způsobem jako v jiných vysoce rozvinutých zemích. Nejde o vytváření identického modelu Evropské unie, ale požadavkem je tzv. harmonizace, tedy spíše odstranění zásadně odlišných či nepřijatelných koncepcí, které by bránily v uplatnění lékařů v zemích EU.

Součástí Sbírky zákonů (částka 56, ze dne 26. června 2009), v níž jsou uvedeny výše zmíněné vyhlášky, je i vyhláška týkající se atestačních zkoušek, tedy procesu ukončujícího specializační vzdělávání v medicíně (č. 188/2009). Je zdrojem aktuálních informací pro všechny lékaře připravující se k ukončení jak základních, tak nástavbových oborů v certifikovaných kurzech.

Aktuální téma**Personalizovaná medicína –
genomická fáze****Proč a zač****Brdička R.**

Ústav hematologie a krevní transfuze a Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

SOUHRN

Ačkoliv pokroky v chápání podstaty chorobných procesů v poznání příčin a v diagnostice směřují medicínu k její stále podrobnější „personalizaci“, vznikají i pochybnosti o míře její únosnosti z hlediska nákladů na zdravotní péči a její v současnosti používané systémy. K zdůrazňování nezbytnosti přijmout individuálnost nemoci každého pacienta přispěly úspěchy v analýze sekvence lidského genomu, možnost současného sledování aktivity téměř všech jeho genů, kterých bylo dosaženo prudkým rozvojem nových technologií. Zlepšená diagnostika je provázána i účinnější terapií, zvláště v oblasti farmakogenomiky a vývojem léků s větší schopností zasáhnout jednotlivé konkrétní cíle patologického procesu.

Klíčová slova: molekulární diagnostika, interindividuální rozdíly, vzácné choroby, karcinom prsu, favismus, farmakogenomika, cílená terapie, nepříznivé účinky, ekonomika.

SUMMARY***Brdička R. Personalized medicine – genomic phase***

Personalized medicine has become declared to be a strategic goal of nearly all medical disciplines, a modern fashion of medicine, which corresponds to unexpected progress in knowledge of structure and sometimes also understanding the function of our genome. This was made possible by development of new technologies and methodological approaches, which led to improved and more detailed diagnostics and categorization of diseases. Also pharmaceutical industry is producing many new drugs, but not all are effective as supposed, and sometimes also cause adverse reactions (ADR). To prevent ineffectiveness and ADR, preliminary genetic testing of patients seems to be necessary. Utility of personalized medicine is sometimes discussed from the point of view of supposed inevitable increase of cost and problems with its adoption by existing system of healthcare.

Key words: molecular diagnostics, interindividual differences, rare diseases, breast cancer, favism, pharmacogenomics, targeted therapy, adverse reactions, economics.

Br.

Čas Lék Čes 2009; 148: 477–480

ÚVOD

Ač se to může zdát zcela novým moderním pojetím léčebné péče, nejde o nic jiného než o připomenutí snah uplatňovaných v medicíně snad odjakživa. Abychom se dopídili jádra příčin řady onemocnění, nezbyvalo nám dříve nic jiného než vycházet z většího množství případů a hledat, co je spojuje, což v dnešním pojetí představují tzv. metaanalýzy.

Tam, kde počty hodnotitelných případů byly malé, pomáhala zkušenost vyplývající z případů, se kterými se kdo během své profesní kariéry setkal a dokázal je spojit pod společnou definici – tak byla ohraničena řada syndromů, které měly dostatek takových příznaků, jež jednotlivé případy spojovaly. Vznikaly klinické jednotky s daným příznakoslovím tak, jak je většinou známe i dnes. Některé, pro danou

jednotku typické příznaky měli všichni nemocní, jiné většina nebo jen část z nich.

Ohraničení některých chorob však zůstává stále mlhavé i dnes, mimo jiné protože v jejich průběhu se jejich vlastnosti mohou měnit. Někdy bylo možné podle výskytu příznaků vytvořit v rámci jedné klinické jednotky určité skupiny, což někdy vedlo k pochybnostem, zda se skutečně jedná o jednu, či spíše o více klinických jednotek. Podobná zjištění se vztahovala i na léčení, kdy bylo možné jeho úspěšnost přiřadit k příznakům jako jedno z kritérií použitelných pro klasifikaci. Díky stále rostoucímu počtu použitelných charakteristik se původní klinické jednotky začaly rozpadat a diferenciální diagnostika se stávala náročnější. O kvantitativní a svým způsobem i kvalitativní skok v tomto vývoji se postarala bezesporu genetika, zvláště její molekulární úroveň. Výsledky výzkumu

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
fax: +420 221 977 196, e-mail: molgen@uhkt.cz

na tomto poli pomohly najít podstatu mnoha chorob na molekulární úrovni a zároveň ukázaly, že klinická a molekulární kategorizace nemusí jít ruku v ruce, že pro jednu klinickou jednotku můžeme najít mnoho různých molekulárních podkladů, nebo naopak „stejný“ molekulární podklad může stát v pozadí více klinických jednotek. V rámci molekulární genetiky bylo prvních úspěchů dosaženo při vyhledávání odpovědných genů pro různá převážně jednoduše dědičná onemocnění. A stejně jako kdysi všeobecně přijímaný teorém gen-enzym přijala medicína představu gen-choroba a skutečně se u mnoha dědičných chorob podařilo najít odpovědný gen, kdy příčinou choroby byla odchylka v jeho struktuře. U mnoha genů bylo postupně identifikováno velké množství těchto odchylek (patogenních mutací). Jejich vztah k dané chorobě nemusel být identický, naopak různé mutace modifikovaly chorobné projevy natolik, že někdy bylo možné je spojit se samostatnými klinickými jednotkami (Duchenneova a Beckerova muskulární dystrofie). Postupně se ukázalo, že o fenotypovém projevu nemusí rozhodovat daná mutace sama, ale ani gen, ale že do chorobného procesu zasahuje celý genom jako celek. V něm se mohou vyskytovat další odchylky (polymorfismy), které se samy o sobě mohou chovat „zdánlivě neutrálně“, nebo zjevně zasahovat do projevů daného fenotypu. I chápání neutrality je třeba přizpůsobit současnému informačnímu pojetí genu – například tak, že byť má informace smysl stejný, může být kopírování nebo její uvolňování k realizaci či sám proces realizace rychlejší nebo pomalejší. To, že většina genů je v genomu vyšších organismů v párovém vydání v podobě tzv. alel a na fenotypu se většinou podílejí obě alely, bylo známo již mendelovské genetice. Různých vztahů mezi genotypem a fenotypem – většinou popsanych již na počátku minulého století „klasickou genetikou“ – je velké množství a složitějšími se stávají zvláště tam, kde se na fenotypu podílí více genů a nestejnou měrou. Musíme si dokonce přiznat, že i dnes v období genetiky stále ještě objevujeme nové geny i nové vztahy a mezi poznaným a poznatelným je stále ještě dost prostoru pro další výzkumy. K polymorfismům na úrovni sekvenčních jednotek odchytek (SNP) dříve představovaných kategorií RFLP (polymorfismus restrikčních fragmentů) přibýly polymorfismy opakování krátkých sekvencí (VNTR a STR), různé typy roztroušených a stěhovavých sekvencí (Alu), posléze CNV (variabilita počtu kopií (genů)) a konečně i polymorfismus inverzí (1, 2). Tyto odchylky (polymorfismy) jsou podstatou genetické variability – interindividuálních rozdílů – genetické individuality každého z nás.

Vzhledem k relativní jednoduchosti své genetické determinace jsou bezesporu pro personální medicínu vhodným příkladem a polem působnosti vzácné choroby (RD – rare diseases), a to jak z hlediska diagnostiky, tak i terapie, při níž do jisté míry spoléháme také na genovou terapii.

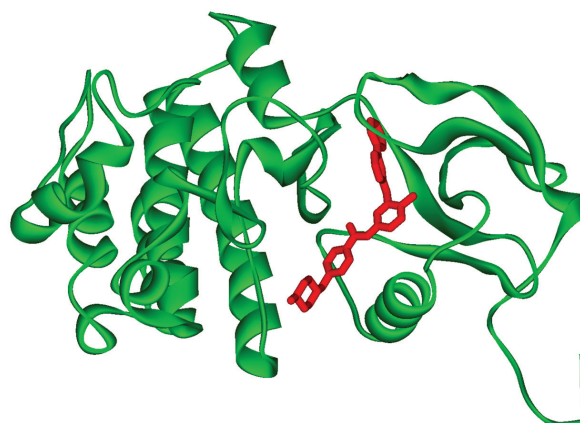
DIAGNOSTIKA

Ačkoliv historické pořadí by možná mohlo být obrácené, tj., nejdříve by přišla na řadu personalizace terapie a až pak diagnostika, dáme přednost logice, kdy nepochybně diagnostika by měla předcházet terapii. Naše diagnostické možnosti se stále posunují vpřed, v poslední době snad až příliš rychle, a v mnoha situacích dovolují identifikovat příčinu chorobného stavu do mnohem větších podrobností, než to bylo možné dříve. Použijeme-li jako příklad karcinom prsu, byly jeho genetické kořeny nejdříve spojeny s geny BRCA1 (3) a BRCA2 (4). Produkt BRCA1 je součástí proteinového komplexu, v jehož péči je údržba DNA. Součástí tohoto komplexu je více proteinů kontrolovaných svými geny (5), které se tak spolupodílejí na riziku vzniku nádorového bujení. Zjednodušenou mapu genových vztahů BRCA1 najdeme na adrese: http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=BRCA1_Pathway.

Všechny dosud známé geny, které nějakým způsobem přispívají k riziku této kancerogeneze, je možné rozdělit do tří skupin (6, 7). Na geny vysoce penetrantní (především BRCA1 a BRCA2, ale i další), jejichž patogenní mutace nejsou příliš časté, ale odpovídají za téměř čtvrtinu genetické složky, dále na geny s mírnou penetrancí, které částečně zvyšují riziko. Z nich většina patří do skupiny opravných genů. A konečně některé alely velké skupiny genů s velmi nízkou penetrancí, které se podílejí na zvýšení rizika jen zcela nepatrně – jde vlastně o alely existující v rámci běžných polymorfismů. Všechny tyto dnes známé geny, podrobně uvedené ve výše jmenovaných publikacích, lze molekulárními metodami testovat nejen z hlediska jejich struktury, ale i transkripční aktivity. Jejich vyhledávání a analýzu svěříme genetickým pracovištím, která v rámci spolupráce laboratorní složky s klinickými genetiky mohou validovat příslušná vyšetření a ověřovat jejich užitečnost. Podstatnou otázkou vždy je, do jaké míry je molekulárně-genetická analýza účelná z hlediska péče o pacienta (případně jeho blízké příbuzné), zvláště s ohledem na možnosti poradenství a léčby.

TERAPIE

Nádory prsu nám nabízejí vhodný příklad i v tomto směru. Úspěšnost protinádorové léčby např. Taxolem nebo Tamoxifenem závisela na aktivitě genu HER2 (kódujícího EGFR – epidermal growth factor receptor). U některých pacientek bylo nalezena zvýšená aktivita tohoto genu způsobená například jeho amplifikací a účinnou léčbou se stalo blokování aktivity této tyrosinkinázy monoklonální protilátkou – Herceptinem (8) a její modernější obdobou Trastuzumabem (9, 10). Inhibitory EGFR jsou účinné i u dalších nádorů, např. nemalobuněčného karcinomu (Ca) plic (11). Stejným směrem se pohybuje i výzkum vakcín – Stimuvax firmy Merck Serono. Blokování přenosu signálu kinázami (imatinib, dasatinib, nilotinib atd.) se ukázalo úspěšné i u řady dalších neoplazií (CML – chronická myeloidní leukémie) (12), Ca ledvin (13), Ca pankreatu (14). Tato oblast terapie se neustále rozvíjí – (Innovations in Protein Kinase Therapies: http://www.market-research-report.com/datamonitor/images/rbdd0029_rsm.pdf) jednak rozšířením působení na více druhů kináz, jednak účinností na více mutančních forem cílové kinázy. Princip blokáce použitý již u imatinibu je vstup molekuly léku do tzv. „kapsy“ vyhrazené v molekule kinázy pro ATP (obr. 1).



Obr. 1. Schéma umístění molekuly inhibitoru (imatinib) do molekuly BCR_ABL kinázy (obrázek převzat z encyklopedie Wikipedia – http://en.wikipedia.org/wiki/File:BCr_abl_STL_11EP.png)

Vzhledem ke komplexnosti nádorového procesu budeme nepochybně nalézat další odpovědné geny, které se zatím nacházejí v pásmu „neidentifikovaných“ genetických příčin.

I pro ně bude nutné najít účinné terapeutické agens. A pak se pravděpodobně bude opakovat známá situace: Některé budou vhodné jen pro určitý molekulární genotyp, který je na rozdíl od zárodečné výbavy u nádorových buněk mnohem proměnlivější.

Nezbytnost rozlišovat pacienty trpící „stejnou“ chorobou podle jejich reakce na léčení se stává stále naléhavější a vede k požadavku, aby určení druhu onemocnění bylo doplněno diagnostikou zaměřenou na odhalení případných „neběžných“ reakcí na podávané léky, a to pokud možno ještě před jejím zahájením. Systematickým testováním polymorfismů 22 genů u 450 chirurgických pacientů byla nalezena alespoň jedna odchylka v homozygotním stavu u většiny z nich (15). Dříve jsme byli zvyklí hledat ty stránky dané nemoci, které pacienty spojují, léky, které pomohou co největšímu počtu pacientů trpících danou nemocí (one drug fits all); personalizace medicíny upozorňuje a vyžaduje zohlednění těch projevů, v nichž se liší, čím jsou jednotliví pacienti jedineční (16). Nelékařským důvodem jsou problémy spojené s neúčinnou léčbou a někdy i fatálními reakcemi pacientů (17), což může vést až k nutnosti stažení léků z trhu (18, 19).

Toto poučení s výčetem nejrůznějších situací, kdy by bylo vhodné na ně dbát, je dnes samozřejmou součástí učebnic genetiky a farmakologie a dostává se i na informační letáky provázející distribuovaná léčiva. Týká se i oborů pojednávajících o xenogenetice – o individuálnosti reakcí lidského organismu na vlivy přicházející z vnějšku.

Ostatně jednou z dlouho známých kuriózních situací je reakce na požívání syrových bobů (vicia fava) – tzv. favismus nejčastěji zaviněný nedostatečnou aktivitou G6PD (glukóza-6-fosfátdehydrogenázy) (20, 21), známý především z oblasti kolem Středozemního moře. Dědičná deficeience G6PD je zřejmě i celosvětově nejčastějším enzymatickým defektem.

K úspěšnému propojování diagnostiky s terapií dochází již dlouho ve farmakogenetice, která nám vedle uvedeného favismu nabízí celou řadu dalších příkladů, o kterých se na rozdíl od favismu nedá tvrdit, že pro náš region prakticky nepřipadají v úvahu. Možná se nám podaří rozšířit novorozenecký screening dědičných poruch (22) a zavést jejich evidenci, aby bylo možné před podáním léku, o kterém je známo, že v reakci na něj existuje v populaci genetická variabilita, získat potřebné informace z příslušné databáze genotypů. V některých státech se již uvažuje o povinném testování genotypů, u kterých je riziko závažných (i smrtelných) komplikací vysoké (19). Pro někoho může být znalost genotypů, byť jen vybraných genů, jednotlivých osob děsivou vyhlídkou do budoucnosti, naplněnou obavami z diskriminace a zneužití při nejrůznějších typech konfliktů, a musíme připustit, že takové riziko skutečně existuje. Přesto lze doufat, že morální kvality lidstva se budou rovněž vyvíjet příznivým způsobem. Na jedné straně se zbavíme předsudků, přestaneme předstírat vzájemnou snášenlivost a nahradíme ji porozuměním, a na druhé straně budeme schopni zdravotní a sociální situace řešit etickým způsobem.

Farmakogenetika hraje významnou roli i ve veterinární medicíně, kde jistě dnes již nikdo nezpochybní potřebu znát genotypy chovaných zvířat. Analogie lidské „maligní hypertermie“, dříve často smrtelné komplikace celkové anestezie (23, 24), se vyskytuje například i u prasat (25) a při dovozu chovných zvířat dnes již rozhodně sledujeme, zda se v původním chovu taková dispozice nevyskytuje.

ODPŮRCI A PŘÍZNIVCI

Nelze zastírat, že personalizovaná medicína může zvyšovat nároky na zdravotní péči, pokrok v lékařství tak činil ostatně vždy. A to nejen kvalitativní, ale i kvantitativní, což přeloženo do způsobu hodnocení světa používaného ekonomy, znamená zvyšování nákladů. Zdravotní péče tento problém způsobený pokrokem ve vědě a v technice a rovněž změnami ve struktuře obyvatelstva, jak zdravotní, tak věkové, řeší

dlouhodobě (26). Výzkumu zabývajícímu se porovnáváním efektivity zdravotní péče je dlouhodobě věnována značná pozornost v USA a ten se pochopitelně zabývá i personalizací medicíny (27). Vývoj názorů na tuto problematiku lze sledovat i v americké legislativě, počínaje návrhem zákona podaného senátorem Obamou v roce 2006 a jeho proměnou v dalších letech (28).

Účelnost personalizace medicíny je zpochybňována nejen z hlediska zvládnutí zvýšených finančních nároků, ale i pro současnou a kritizovanou nedokonalost systému zdravotní péče zvláště například v USA (29), ať už jde o personál, jeho znalosti a schopnosti, nebo organizaci a technické vybavení zdravotnických zařízení (30). Pozornost je věnována i přístupu pacientů, kteří často posuzují preskripci léků podle toho, co dostávali jejich známí (31). Některé kritické připomínky by se zřejmě mohly stát bezpředmětnými (32) – současný vývoj molekulární diagnostiky, zvláště jeho technologický podklad, se vyvíjí směrem ke zpracování velkého množství vzorků souběžně se snížením nároků na množství vyšetřovaného materiálu, používaných chemikálií, omezení nezbytné lidské účasti a při urychlení procesu i získávání stále většího množství informací (33, 34). To z hlediska financí znamená, přestože ceny přístrojů stoupají, celkové výrazný pokles nákladů na jedno vyšetření. Lze to snadno demonstrovat na základní technice genetického testování – na určování nukleotidové sekvence. Zástupci výrobců se shodují v tom, že v nedaleké budoucnosti budou k dispozici přístroje, které sníží cenu osekvenování jednoho lidského genomu na 1000 \$. Již dnes máme k dispozici přístroje – techniky a metody, které dokážou analyzovat strukturu našeho genomu na milionech míst a funkci prakticky všech genů současně (35). Je samozřejmé, že výzkum v této oblasti včetně automatického zpracování dat je hnán dopředu především komerčními zájmy (36) a využití získaných možností již často předbíhá jejich smysluplnost.

Zisky farmaceutických firem byly vždy srovnávány s náklady, které bylo nutné vynaložit na vývoj, výrobu, zkoušení a distribuci léku. V jejich případech platí, že náklady na léky, které bude užívat jen malý počet pacientů, by byly pro pacienty velice drahé, pokud by na ně výrobce neměl doplácet. To je také důvod, proč mnozí výrobci léků se vstupem na tento trh váhají.

Závažné reakce pacientů na léky vedou často k nezbytnosti ukončovat výrobu, nebo dokonce stahovat z trhu nemalé množství nově vyvinutých preparátů. Podle odhadů provedených v USA a Velké Británii dochází k nepříznivým reakcím na podané léky ve více než 5 % případů (19). A ne vždy se takové reakce, které mohou mít fatální průběh, daří zvládnout. Tento fakt, vedle zvýšení terapeutické úspěšnosti, je dalším z nejpádnějších argumentů ve prospěch personalizace medicíny. Tu bychom ovšem neměli omezovat na farmakogenetiku, na otázku, co se děje v lidském těle s léky, ale i na kontrolu vlivu všech zdraví ohrožujících látek – ekogenetiku (37), a nejen na ně.

Ať chceme, či nechceme personalizovanou medicínu nelze oddělit od problematiky, která v oblasti genetické determinace vyvolává spory mezi odpůrci a zastánci komerčního testování typu DTC (direct-to-consumer). I zde panují dva značně odlišné názory (38). Většina genetiků zpochybňuje smysluplnost a zdůrazňuje rizikovitost takového testování a doporučuje, aby tyto aktivity byly přísně regulovány, případně i odmítnuty jako neodpovědné. Odlišné názory pocházející většinou od odborníků jiných profesí nacházejí řešení v tom, že by nešlo o genetické testování, ale o poskytování informací získaných vyšetřením genomu zákazníků, kteří o takové vyšetření projeví zájem. Ponecháme-li stranou tuto hru se slovíčky, jde v principu o to, zda provádět taková vyšetření již v době a v situaci, kdy jeho výsledky ještě neumíme dost spolehlivě interpretovat, a hlavně většinou nedokážeme zvážit význam těchto nálezů pro dotyčnou osobu. Jak se v poslední době děje často, naše technické možnosti předbíhají naše schopnosti duševní, naše morální a etické hodnocení důsledků (39) vyprodukovaných informací. Jestliže budeme souhlasit s Angelou Brandovou, že řešení je třeba nalézt co nejrychleji, neboť personalizace medicíny již vstupuje do genomické fáze,

pak se zřejmě bez zavedení regulací do tohoto druhu podnikání, regulací, které budou platné pro jakékoliv subjekty provádějící vyšetření genomu, ať z lékařské indikace, nebo na přání jednotlivých osob (pacientů, zákazníků), neobejdeme. Neměli bychom rovněž dopustit, aby personalizace medicíny vedla k diskriminaci, a to ani tak k etnické jako k sociální.

Je možné, že některá z příštích generací lékařů se dočká toho, že algoritmus vyšetřování se změní a ošetřující lékař bude mít k dispozici kompletní genotypovou výstavu svého pacienta, její momentální stav a genovou aktivitu včetně interpretace výsledků a doporučení co podnikat. Protože je těžko představitelné, že by lidská mysl byla schopna zvládnout takové množství informací, se kterými bude třeba pracovat, budou budoucí lékaři stále více odkázáni na to, čemu dnes říkáme „výpočetní technika“.

Zkratky

Alu	– roztroušená a stěhovavá sekvence
BRCA	– od breast cancer, použito jako označení genů BRCA1 a BRCA2
Ca	– karcinom
CML	– chronická myeloidní leukémie
CNV	– variabilita počtu kopií (genů)
DTC	– direct-to-consumer
EGFR	– epidermal growth factor receptor
G6PD	– glukóza-6-fosfátdehydrogenáza
RD	– rare diseases
RFLP	– polymorfismus restrikčních fragmentů
SNP	– sekvenční jednonukleotidová odchylka
STR	– short tandem repeats, krátká tandemová opakování (sekvence nukleotidů)
VNTR	– variable number of tandem repeats, variabilní počet tandemových opakování (sekvence nukleotidů)

LITERATURA

1. **Sharp AJ.** Emerging Themes and new challenges in defining the role of structural variation in human disease. *Human Mutation* 2008; 30: 1–10.
2. **Antonacci F, et al.** Characterization of six human disease-associated inversion polymorphisms. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 2555–2663.
3. **Miki Y, et al.:** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
4. **Wooster R, et al.** Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088–2090.
5. **Wang B, et al.** NBA1, a new player in the Brca1 A complex, is required for DNA damage resistance and checkpoint control. *Genes Dev.* 2009; 23: 729–739.
6. **Ripperger T, et al.** Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 721–731.
7. **Beggs AD, Hodgson SV.** Genomics and breast cancer: The different levels of inherited susceptibility *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 855–856.
8. **Tan-Chiu E, Piccart M.** Moving forward: Herceptin in the adjuvant setting. *Oncology* 2002; 63 (Suppl. 1): 57–63.
9. **Baselga J, et al.** Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist.* 2006; 11 (Suppl. 1): 4–12.
10. **Grell P, et al.** Trastuzumab in the breast cancer treatment: Efficacy and resistance mechanisms *Klinická Onkologie* 2009; 22: 45–51.
11. **Li Y, et al.** Anti-tumor activity of a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor against human NSCLC in vitro and in vivo *Cancer Letters* 2009; 279: 213–220.
12. **Grosso S, et al.** Gene expression profiling of imatinib and PD166326-resistant CML cell lines identifies Fyn as a gene associated with resistance to BCR-ABL inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1924–1933.
13. **Atkins MB, et al.** Everolimus. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8: 535–536.
14. **Böck S, et al.** Significance of monoclonal antibodies and oral tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced pancreatic carcinoma *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2008; 40: 100–105.
15. **Hogan KJ, et al.** Perioperative genomic profiles using structure-specific oligonucleotide probes. *Clin Med Res* 2009; PMID 19474452.
16. **Zhou SF, et al.** Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 738–784.
17. **Gurwitz D, et al.** Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics. Recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education. *The Pharmacogenomics J* 2005; 5: 221–225.
18. **Daar AS, Singer PA.** Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. *Nature Rev.Genetics* 2005; 6: 241–246.
19. **Beccquemont L:** Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. *Pharmacogenomics* 2009; 109: 61–969.
20. **Noori-Daloi MR, Daneshpajoo M.** Molecular basis of G6PD deficiency: current status and its perspective. *Acta medica Iranica* 2008; 46: 167–182.
21. **Schuurman M, et al.** Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava beans ingestion in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency – case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 779–782.
22. **Votava F, Strnadová K.** Novorozenecký screening v České republice a v Evropě. *Čes-slov Pediatr* 2008; 63: 96–105.
23. **Searle R, Hopkins PM.** Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 103: 14–25.
24. **Restrepo JG, et al.** Polymorphic drug metabolism in anaesthesia *Current Drug Metabolism* 2009; 10: 236–246.
25. **Wimmers K.** Inherited disorders in pigs: Status of molecular genetic characterisation and future directions (in German) *Zuchtingkunde* 2008; 80: 35–42.
26. **Leeder JS, Spielberg SP.** Personalized medicine: Reality and reality checks. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: 963–966.
27. **Garber AM, Tunis SR.** Does komparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *New England J Med* 2009; 360: 1925–1927.
28. **Lee SS, Muduliar A.** Racing forward: The genomic and personalized medicine act. *Science* 2009; 323: 342.
29. **Garrison LP.** Will pharmacogenomics disrupt the U.S. health care system? *Public health genomics* 2009; 12: 185–190.
30. **Dean CE:** Personalized medicine: Boon or budget-buster? *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: 958–962.
31. **Issa AM, et al.** Assessing patient readiness for the clinical adoption of personalized medicine. *Public Health Genomics* 2009; 12: 163–169.
32. **Davis JC, et al.** The microeconomics of personalized medicine: Today's challenge and tomorrow's promise. *Nature Reviews Drug Discovery* 2009; 8: 279–286.
33. **Lau K-C, et al.** A fast modified protocol for random-access ultrahigh density whole-genome scan: A tool for personalized genomic medicine, positional mapping, and cytogenetic analysis *Clinica Chimica Acta* 2009; 406: 31–35.
34. **Deeken J.** The Affymetrix DMET platform and pharmacogenetics in drug development. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11: 260–268.
35. **Pospíšilová Š, et al.** Sekvenování lidského genomu – technologie nové generace aneb budeme rutinně sekvenovat lidský genom? *Čas Lék čes* 2009; 148: 296–302.
36. **Russell J.** Celera pushes boundaries with automated workflow, <http://www.bio-itworld.com/pb/2009/07/16/celera-pioneers-workflow-use.html>
37. **Robertson GR, Piquette-Miller M.** Pharmacogenetics of pharmacoeconomics: Which route to personalized medicine? *Clin pharmacology and therapeutics* 2009; 85: 343–348.
38. **Brand A.** Integrative genomics, personal-genome tests and personalized healthcare: the future is being built today. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 977–978.
39. **Hudson TJ.** Personalized medicine: A transformative approach is needed. *CMAJ* 2009; 180: 911–913.

Internetové adresy:

<http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>
<http://www.p3g.org/>
<http://www.p3gconsortium.org/>

Podpořeno grantem IGA 9804.

Přehledový článek

Nízko-molekulárne heparíny a ich neantitrombotické účinky na hojenie rán

Toporcer T, Lakyová L, Radoňak J.

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, I. chirurgická klinika

SÚHRN

Heparín a nízko-molekulárne heparíny (LMWH) sú vzhľadom na ich účinnosť a bezpečnosť v predchádzaní a liečbe hlbkej žilovej trombózy v súčasnosti veľmi často indikovanými liekmi nielen u chirurgických pacientov. Zatiaľ čo vplyv LMWH na koagulačnú kaskádu je zväčša známy, objavuje sa množstvo iných interakcií týchto látok, ktoré sú doposiaľ neobjasnené.

Neustále pribúdajú práce poukazujúce na protizápalové účinky LMWH. Ovplynenie zápalu sa odohráva na viacerých úrovniach. LMWH blokujú prenikanie neutrofilov do tkaniva inhibíciou ich adhézie na endotelové bunky, blokováním chemoatraktantov i znížením produkcie elastáz neutrofilmi. Ovplynená je tvorba i účinnosť tumorózneho nekrotického faktora α , interleukínov 6 a 8 a interferónu γ . LMWH taktiež znižujú cievnú permeabilitu a stabilizujú bazálne membrány kapilár.

Vplyv LMWH na angiogézu nie je jednoznačný. Zatiaľ čo pozitívny účinok na fibroblastový rastový faktor je opakovane prezentovaný, vplyv na vaskulárny endotelový rastový faktor je prinajmenšom kontroverzný. Názory na ovplynenie rastu fibroblastov a produkciu kolagénu tiež nie sú uzavreté, väčšina štúdií poukazuje na pozitívny vplyv. Stále pribúda prác poukazujúcich na rozdielnosť vplyvu jednotlivých LMWH, čo vysvetľuje rozdiely medzi jednotlivými štúdiami.

Sporadické malé klinické práce poukazujú na možné využitie LMWH tak pri liečbe chronických rán, najmä však zápalových ochorení čreva. Pre ich aplikovanie v praxi sú však nevyhnutné ďalšie štúdie.

Kľúčové slová: nízko-molekulárne heparíny, protizápalové účinky, angiogéza, hojenie rán.

SUMMARY

Toporcer T, Lakyová L, Radoňak J. Low molecular weight heparins and their non-antithrombotic effects on wound healing

Heparin and low molecular weight heparins (LMWHs) are commonly indicated drugs for surgery and non-surgery patients because of their effectiveness and safety in prevention and therapy of deep vein thrombosis. While the effect of LMWHs on coagulation cascade is commonly known, some other effects of these drugs are unknown.

Many papers present anti-inflammatory effects of LMWHs. Affecting of inflammation takes place on more levels. LMWHs block penetration of neutrophils into the tissue by inhibiting their adhesion to endothelial cells, by blocking of chemoattractants and by decreasing of elastases production. LMWHs affect production and activity of tumour necrosis factor α , interleukins 6 and 8 and interferon γ . LMWHs also decrease vascular permeability and stable structure of capillary basal membrane.

The effect of LMWHs on angiogenesis is not fully understood. While positive effect on fibroblast growth factor is frequently presented, the effect on vascular endothelial growth factor is controversial at least. Opinions concerning the effect on fibroblast growth and collagen production are also ambiguous. However, most of papers indicate positive effect of LMWH on this part of wound healing. Number of studies that point to the divergences of the effects of individual LMWHs is growing, thus explaining the differences between individual studies.

Small uncontrolled clinical studies show the possible utilization of LMWH in chronic wound treatment, especially in inflammatory bowel diseases treatment. However, for their practical application, more studies are needed.

Key words: low molecular weight heparins, anti-inflammatory effects, angiogenesis, wound healing.

To.

Čas Lék čes 2009; 148: 481-488

HEPARÍN A NÍZKO-MOLEKULÁRNE HEPARÍNY

Heparín bol ako antitrombotická látka prvý krát použitý v 30. rokoch 20. storočia. Vzhľadom na jeho fyzikálnu i che-

mickú heterogenicitu boli jeho parametre štandardizované až v roku 1942. Heparín patrí do skupiny polyaniónových polysacharidov nazývaných glykosaminoglykány (GAG). Štruktúra GAG je typická opakovaním disacharidových sekvencií, ktoré pozostávajú z urónovej kyseliny a amino-sacharidových

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Toporcer
1. chirurgická klinika LF UPJŠ
Tr. SNP 1, 040 01 Košice, Slovenská republika
fax: +421 907 976 185, e-mail: topyto@gmail.com

zvyškov. Heparín je vysoko sulfatovaný polysacharid pozostávajúci z hexourónovej kyseliny a D-glukosaminového zvyšku spojeného glykozidovou väzbou (1–3).

Chemicky je heparín heterogénnou skupinou molekúl s hmotnosťou od 3 do 30 kDa (stredná molekulárna hmotnosť je 15 kDa). Komerčný heparín alebo nefrakcionovaný heparín (UFH) je izolovaný z tkaniva bohatého na mastocyty. Pôsobí antitromboticky aktivovaním antitrombínu a spúšťaním reakcií, ktoré inaktivujú koagulačné enzýmy, faktor IIa a faktor Xa. UFH taktiež podporuje inhibíciu faktora IXa, faktora XIa a faktora VIIa. Heparín sa viaže na antitrombín pomocou pentasacharidu, ktorý je prítomný iba na asi jednej tretine molekúl. Väzba na antitrombín pomocou špecifického pentasacharidu spôsobí konformačné zmeny v centre antitrombínu, čo akceleruje interakciu s faktorom Xa, ale nie s trombínom. Pre inhibíciu trombínu sa musí heparín viazať ako na antitrombín, tak aj na koagulačné enzýmy. Tento premostovací účinok vyžaduje reťazce s dĺžkou aspoň 18 sacharidov (5,4 kDa). Inaktiváciou trombínu heparín nezabraňuje iba tvorbe fibrínu, ale taktiež inhibuje trombínom indukovanú aktiváciu krvných doštičiek, faktorov V a VIII (2).

Okrem reakcie s antitrombínom interaguje heparín aj so širokou skupinou molekúl pomocou elektrostatických väzieb. Táto skupina zahŕňa heparín-kofaktor II, rôzne receptory a rastové faktory. Sila väzby závisí od širokého spektra špecifík molekuly heparínu (2).

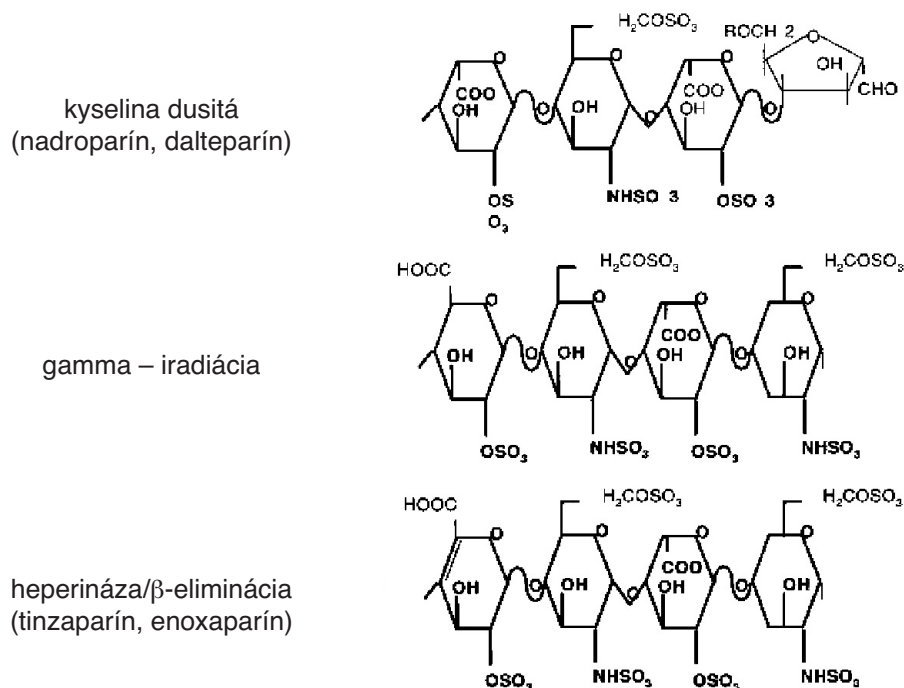
Nízko-molekulárne heparíny (LMWH) boli ako antitrombotické lieky uvedené na trh v polovici 80. rokov. LMWH sú vyrábané depolymerizáciou molekuly UFH. Len približne 15 až 20 % molekúl LMWH obsahuje antitrombín-viažúci penta-

sacharid. Najmenej polovica reťazcov, ktoré obsahujú tento pentasacharid, je príliš krátka na vytvorenie premostenia trombín-antitrombín. Z tohto dôvodu majú LMWH redukovanú schopnosť inaktívácie faktora IIa. Na druhej strane, kratšie reťazce molekúl dovoľujú zvýšenú interakciu s faktorom Xa. Interakcia s faktorom Xa je v menšej miere možná aj bez nutnosti interakcie s antitrombínom III (4, 5).

V porovnaní s heparínom, LMWH majú menšiu afinitu k väzbe na plazmatické proteíny, endotelové bunky a makrofágy. Tieto špecifiká vysvetľujú farmakokinetické rozdiely medzi LMWH a UFH. Väzba UFH na plazmatické proteíny redukuje antitrombotické účinky, pričom variabilita zastúpenia heparín-viažucich proteínov v plazme má za následok variabilitu antitrombotického účinku podanej dávky. Pri LMWH sú tieto rozdiely redukované. Biologická dostupnosť LMWH po intravenóznom a subkutánnom podaní je vyššia ako pri UFH a varíruje medzi 87 a 98 %. Biologický polčas enoxaparínu, dalteparínu, tinzaparínu a iných LMWH je udávaný v rozmedzí 100 až 360 minút, závisí od spôsobu podania. Aktivita anti-Xa pretrváva dlhšie ako aktivita anti-IIa, čo je dôsledok kratšieho polčasu dlhších reťazcov (1, 4). V súčasnosti sú LMWH indikované pri liečbe širokej skupiny ochorení, medzi prvými trombembolická choroba, nestabilná angina pectoris a non-Q infarkt myokardu. Ďalšou indikáciou je prevencia hlbokéj žilovej trombózy u chirurgických i onkologických pacientov (5–7). V posledných rokoch prichádza na trh 2. generácia LMWH, ktorá je špecifická ešte nižšou molekulárnou hmotnosťou a vyšším pomerom účinnosti anti Xa/anti IIa. Zástupcom tejto skupiny liečiv je Bemiparin (tab. 1).

Tab. 1. Porovnanie LMWH (2, 3)

Látka	Spôsob výroby	Molekulárna hmotnosť	anti Xa/anti IIa
bemiparin	chemická depolymerizácia β -elimináciou	3,6 kDa (85% molekúl < 6kDa)	8
dalteparín	depolymerizácia kyselinou dusitou	5,0, (2–9) kDa	2,7
enoxaparín	pôsobenie heparinázy a β -eliminácia	4,5, (3–8) kDa	3,8
nadroparín	depolymerizácia kyselinou dusitou	4,5, (2–8) kDa	3,6



Obr. 1. Štruktúrne rozdiely oligosacharidov jednotlivých LMWH, špecifické pre daný proces depolymerizácie (3)

LMWH NIE JE JEDEN LIEK

LMWH predstavujú depolymerizovaný produkt pripravený z mukozálneho heparínu pôsobením chemických, enzymatických a fyzikálnych metód. Tieto látky sú vo svojej molekulárnej a štruktúrnej charakteristike veľmi zložité a široko heterogénne. Rôzne LMWH sú produktom špecifických, rôznorodých patentovaných postupov, ktoré vedú ku kompozíčne rôznorodým produktom, čo veľmi významne ovplyvňuje ich biologické vlastnosti (obr. 1) (1, 3).

Každý LMWH je svojim oligosacharidovým komponentom, molekulárnou hmotnosťou, účinkom anti Xa aj anti IIa a pomerom anti Xa/anti IIa špecifický (tab. 2). Nadroparín

heparináz aktivovanými leukocytmi, ktoré štiepia GAG súčasť bazálnej membrány kapilár. Porušenie bazálnej membrány zvyšuje kapilárnu permeabilitu, čo vedie ku zvýšenej extravazácii zápalových buniek a ďalšiemu rozvoju zápalu. Heparín svojim účinkom inhibuje heparinázy, čím znižuje odbúravanie GAG bazálnych membrán, navyše je dokázaná jeho implementácia do týchto štruktúr a ich následná stabilizácia (8).

Iniciálne štádium zápalu je podmienené interakciou neutrofilov (PMNL) a endotelových buniek. Interakciou L-selektínu leukocytov, P-selektínu trombocytov a intercelulárnej adhezívnej molekuly 1 (ICAM1) endotelálnych buniek dochádza k iniciálnej slabej väzbe (rolovanie) a následnej pevnej interakcii, ktorá je podmienkou diapedézy. Viaceré experimentálne práce dokazujú inhibíciu expresie L-selektínu,

Tab. 2. Molekulárne a chemické charakteristiky jednotlivých LMWH (3)

LMWH	Molekulárna charakteristika
bemiparín	prítomnosť 4,5 nesaturovanej močovej kyseliny na neredukujúcom konci
dalteparín	prítomnosť 2,5-anhydro- D-manózy na redukujúcom konci
enoxaparín	prítomnosť 4,5 nesaturovanej močovej kyseliny na neredukujúcom konci
	prítomnosť 1,6-anhydroamino- a anhydrogluko- skupiny
nadroparín	prítomnosť 2,5-anhydro- D-manózy na redukujúcom konci

a dalteparín sú produktom pôsobenia kyseliny dusitej a je pre nich charakteristická prítomnosť sulfatovaných pentasacharidov na redukovanom konci. Pôsobenie heparinázy a β -eliminácia vedie k tvorbe dvojitéch väzieb, ktoré sú charakteristické pre tinzaparín a enoxaparín. Enoxaparín obsahuje navyše špecifickú 1,6-anhydroamino- a anhydrogluko- skupinu, ktoré sú špecifické len pre tento druh LMWH. Podľa tohto tvrdenia by sa mal enoxaparín líšiť od tinzaparínu práve touto skupinou. Je teda zrejme, že rôznych depolymerizačný proces a následná modifikácia vedie k špecifickej štruktúrnej individualite jednotlivých LMWH (3).

Napriek výrazným interindividuálnym rozdielom medzi jednotlivými LMWH v zmysle ich priemyselnej výroby i vzhľadom samotnej molekuly je ich vplyv na koagulačnú kaskádu natoľko podobný, že sú často v praxi chápané ako jediný LMWH vyrábaný rôznymi farmaceutickými firmami (1). V roku 1993 Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) prehlásila, že každý LMWH je samostatným liekom navzájom nenahraditeľným. Individualitu jednotlivých LMWH potvrdili aj Správa jedla a liekov Spojených štátov (U.S. FDA), Americká akadémia hrudníkových chirurgov a Americká akadémia kardiológov (2, 3).

UFH, LMWH A ICH VPLYV NA HOJENIE RÁN

Hojenie rán je definované ako nahradenie mŕtveho tkaniva živým, a väčšina autorov ho rozdeľuje do troch základných fáz: zápalová, proliferačná a maturačná. Práce zaoberajúce sa vplyvom UFH a LMWH na hojenie rán sa zameriavajú najmä vplyvom na zápal, angiogenézu, proliferáciu fibroblastov a tvorbu kolagénu, s objasňovaním jednotlivých mechanizmov účinku (tab. 3).

UFH, LMWH A ICH PROTIZÁPALOVÉ ÚČINKY

Protizápalový účinok heparínu a LMWH je v súčasnosti potvrdený množstvom experimentálnych i klinických štúdií. Samotné ovplyvnenie zápalu sa odohráva na viacerých úrovniach iradičných mechanizmov zápalu.

V priebehu zápalovej reakcie dochádza k nadprodukcii

nu, P-selektínu, E-selektínu a ICAM1 po aplikácii tak heparínu, ako aj LMWH (8–10). LMWH ďalej inhibuje produkciu bradikininu a endotoxínu (atraktanty PMNL) (11). Dokázaná je aj inhibícia elastáz PMNL, čo sťažuje ich prenikanie do tkaniva (8). Inhibíciou aktivity PMNL dochádza k redukcii migrácie eozinofilov a zabráneniu sekundárneho nárastu permeability ciev. Znížená interakcia leukocytov a endotelových buniek vedie k poklesu infiltrácie okolitého tkaniva zápalovými bunkami, najmä PMNL a makrofágmi, a to tak pri hojení kožných rán, ako aj črevných anastomóz (9, 12, 13).

V riadení zápalovej reakcie hrajú kľúčovú úlohu viaceré cytokíny a rastové faktory, medzi prvými aj tumorózne nekrotický faktor α (TNF- α) svojím účinkom chemoatraktancie a aktivácie najmä PMNL a monocytov. Nadprodukcia TNF- α je aj jedným zo základných patologických mechanizmov pri zápalových ochoreniach čreva (IBD) (14). Viacerí autori poukazujú na zníženie produkcie TNF- α po lokálnom i celkovom podaní ako heparínu, tak aj LMWH (15–17). Disacharidy, vznikajúce pôsobením heparinázy I na heparín a LMWH, majú ďalej schopnosť inhibovať TNF- α (8). Poklesom TNF- α pôsobením LMWH dochádza k inhibícii apoptotických dejov a následne k zníženiu oxidačného poškodenia buniek tkaniva (9). UFH taktiež stimuluje produkciu TNF- α – viažuceho proteínu, čím znižuje jeho biologickú účinnosť (8). Iní autori dokumentujú, že heparín a LMWH znižujú produkciu interleukínu 8 (IL8), inhibujú jeho interakciu s PMNL a tlmia IL8 indukovanú chemotaktickú odpoveď PMNL (8, 15). Ďalšie práce poukazujú na pokles interleukínu 6 (IL6), interleukínu-1 β (IL-1 β), interferónu- γ (IFN- γ), ako aj jadrového faktora κ B (NF κ B) monocytov a makrofágov po podaní UFH a LMWH (15–17). Viaceré práce zdôrazňujú pokles tvorby reaktívnych kyslíkových radikálov a následný pokles hladiny oxidačného stresu po aplikácii UFH alebo LMWH (8). Protizápalové účinky niektorí autori transformujú na pozitívny vplyv UFH a LMWH na IBD, čo potvrdzujú v experimente (17). Civelek et al. pripisujú dalteparínu také intenzívne protizápalové účinky, že jeho aplikácia podľa autorov zvyšuje riziko infekcie rán (9). Na druhej strane raritne sa vyskytujú aj práce popierajúce protizápalové účinky LMWH (18).

Okrem množstva experimentálnych štúdií boli v poslednom období publikované aj viaceré menšie klinické štúdie prezentujúce protizápalové vlastnosti LMWH. Hoopendsteadt et al. prezentujú štatisticky významný pokles C-reaktívneho proteínu (CRP) po podaní enoxaparínu (19). Je prezentovaný aj

Tab. 3. Prehľad pôvodných vedeckých prác z rokov 2000–2008 zameriavajúcich sa na neantikoagulačné účinky LMWH

Štúdia	LMWH	Metodika	Záver
Norby (2000)	2,5 kDa, 5 kDa a 16,4 kDa heparín	vplyv na neoangiogenézu v mezenteriu potkana	2,5 kDa a 5 kDa heparín pôsobí anti-angiogénne
Salbach et al. (2000)	liquemin	vplyv na hladinu rastových faktorov u ľudských dobrovoľníkov	podanie LMWH spôsobí nárast sérovej koncentrácie hepatocytárneho rastového faktora (HGF), neovplyvní koncentráciu bFGF a BEGF
Street et al. (2000)	enoxaparín	liečba zlomenín u potkana	signifikantná redukcia pevnosti a tuhosti zrastu zlomeniny po podaní enoxaparínu
Li et al. (2001)	3,0 kDa LMWH	hojenie peptického vredu u potkana po i.v. aj p.o. podaní	nárast proliferácie buniek mukózy, zvýšenie angiogenézy ovplyvnením FGF a HGF, nárast produkcie mucínu.
Kock et al. (2002)	certoparín	vplyv na hojenie zlomenín u zajaca	certoparín, na rozdiel od UFH, nemá negatívny vplyv na hojenie zlomenín
Manduteanu et al. (2002)	enoxaparín	vplyv na endoteliálne bunky <i>in vitro</i>	enoxaparín spôsobí pokles expresie E-selektínu i ICAM-1
Kalani et al. (2003)	dalteparín	klinická štúdia vplyvu na diabetické chronické rany	dalteparín zvýšil percento pacientov vyhojených až do intaktnej kože a znížil počet amputácií až o 75 %
Arikan et al. (2005)	enoxaparín	vplyv na vznik peritoneálnych adhézií a hojenie rán u potkana	enoxaparín znižuje tvorbu peritoneálnych adhézií po laparotómii, pôsobí nesignifikantne protizápalovo, zlepšuje angiogenézu a zvyšuje tvorbu kolagénu
Hasan et al. (2005)	8, 10, 12, 14 – sacharidové LMWH	angiogenéza <i>in vitro</i> a <i>in vivo</i> u potkana	antiangiogénny účinok 8 a 10-sach. LMWH inhibíciou FGF-2, nesignifikantný proangiogénny účinok 12-sach. LMWH
Civelek et al. (2006)	dalteparín	hojenie incíznych rán u potkana	dalteparín tlmí skorú zápalovú fázu hojenia, znižuje proliferáciu fibroblastov a zvyšuje ich apoptózu
Gunerhan et al. (2006)	enoxaparín	hojenie črevných anastomóz v prítomnosti peritonitídy u potkana	enoxaparín urýchľuje odstránenie infekcie pri peritonitíde, zvyšuje pevnosť črevných anastomóz, znižuje zastúpenie PMNL, zvyšuje počet fibroblastov, množstvo kolagénu a urýchľuje angiogenézu
Hak et al. (2006)	dalteparín	vplyv na hojenie zlomenín potkana	aplikácia dalteparínu nemá vplyv na hojenie zlomenín
Hochart et al. (2006)	tinzaparín	vplyv na tkanivovú kultúru monocytov <i>in vitro</i>	tinzaparín spôsobí v monocytoch pokles produkcie TNF- α , IL-8, IL-6 a IL-1 β , súčasne spôsobí pokles translokácie nukleárneho faktora κ B
Kus et al. (2006)	enoxaparín	reakcia na prolénovú sieťku u potkana	nárast produkcie kolagénu (hydroxyprolínu) a migrácie fibroblastov
Oliveira et al. (2006)	enoxaparín	hojenie brušnej steny u potkana (biomechanická a histomorfologická štúdia)	enoxaparín zvyšuje pevnosť rán po 7 dňoch hojenia, nie však po 3 a 14 dňoch, zhoršuje dispozíciu (rotáciu) fibroblastov pri hojení rán
Paula et al. (2006)	enoxaparín	vplyv na angiogenézu v svale pri ischémii dolných končatín u potkana	enoxaparín pôsobí antiangiogénne, znižuje hustotu neokapilár, pri oneskorenom podávaní (72 hod. po navodení ischémie) sa však antiangiogénny účinok neprejavil
Rumelt et al. (2006)	enoxaparín	vplyv na zápalové komplikácie po operácii pre kataraktu u detí	enoxaparín signifikantne znižuje incidenciu zápalových komplikácií po operáciách oka pre kataraktu po jeho lokálnom podaní
Zeos et al. (2006)	enoxaparín	vplyv na ulceratívnu kolitídu u ľudí (kontrolovaná štúdia)	enoxaparín nemá žiadne pozitívne vplyvy na priebeh ulceratívnej kolitídy
Gottman et al. (2007)	reviparín	vplyv na transplantované obličky u potkana	reviparín spôsobí pokles transkripcie monocytárneho chemoatraktančného proteínu, pokles TGF- β , a zníženie zápalovej infiltrácie
Abbruzzese et al. (2008)	enoxaparín	vplyv na reperfúzne poškodenie končatiny u myši	post hoc podanie enoxaparínu neovplyvní trombózu tkanív, zápal, ani svalovú nekrózu pri reperfúznom poškodení tkanív
Celasco et al. (2008)	LMWH (5,7 kDa)	vplyv na zápal čreva u potkana	podanie LMWH spôsobí pokles IFN- γ , nárast TNF- α , IL-2 IL-10, celkovo pôsobí protizápalovo
Ergul et al. (2008)	enoxaparín	vplyv na hojenie črevných anastomóz u potkana	enoxaparín zlepšuje angiogenézu, zvyšuje tvorbu kolagénu (hydroxyprolínu), zvyšuje ťahovú pevnosť črevných anastomóz
Hoppensteadt et al. (2008)	enoxaparín	vplyv na ukazovatele zápalu a iné parametre u pacientov s fibriláciou predsiení	enoxaparín signifikantne znižuje hladinu C-reaktívneho proteínu a zvyšuje hladinu plazmatického inhibítora tkanivového faktora (TFPI)

Tab. 4. Základné heparín-viažúce pro- a anti-angiogénne endogénne proteíny (1)

Proangiogénne heparín-viažúce proteíny
angiogenín, ribonukleáza s angiogénnou aktivitou
fibroblastový rastový faktor (bFGF) – inhibované LMWH < 10 sacharidových jednotiek
epidemálny rastový faktor (EGF)
hepatocytárny rastový faktor (HGF)
ľudský apo-laktoferín (koordinujúci s VEGF)
interleukín-1 α (IL-1 α)
interleukín-1 β (IL-1 β)
interleukín-8 (IL-8)
placentárny rastový faktor (PlGF)
tkanivový faktor (TF)
transformujúci rastový faktor- β (TGF- β)
tumorózny nekrotizujúci faktor- α (TNF- α)
vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A) – LMWH < 18 sacharidových jednotiek inhibujú väzbu VEGF na receptor
Anti-angiogénne heparín-viažúce proteíny
angiostatin, fragment derivovaný z plazminogénu
bovínny apo-laktoferín
endostatin, fragment derivovaný z kolagénu XVIII
interferónom γ indukovateľný proteín-10 (IP-10)
interleukín-10 (IL-10)
makrofágový zápalový proteín 1 (MIP-1)
doštičkový faktor 4 (PF-4)
trombostatín I a II (TSP-I a TSP-II)
inhibitor cesty tkanivového faktora (TFPI)

pokles incidencie zápalových komplikácií po operáciách oka pre kataraktu po lokálnom podaní enoxaparínu (20). Niektorí autori pripisujú pozitívny vplyv LMWH na IBD len ich anti-trombotickým účinkom, inhibíciou mikrotrombotizácie v stene čreva a mikroinfarktov (21). Michel et al. však takýto mechanizmus popierajú, čo podkladajú faktom, že pri terapii warfarínom sa podobné účinky nevyskytujú (22). Iní autori však nepopisujú žiaden účinok enoxaparínu na ulceróznou kolitídu (23).

Z publikovaných štúdií je zjavné, že UFH a LMWH ovplyvňujú zápalovú reakciu na viacerých úrovniach (obr. 2). Účinok je potvrdený mnohými experimentálnymi modelmi, ako aj sporadickými menšími klinickými štúdiami. Na potvrdenie týchto účinkov v klinickej praxi a určenie presných indikácií a interakcií sú však potrebné väčšie klinické štúdie.

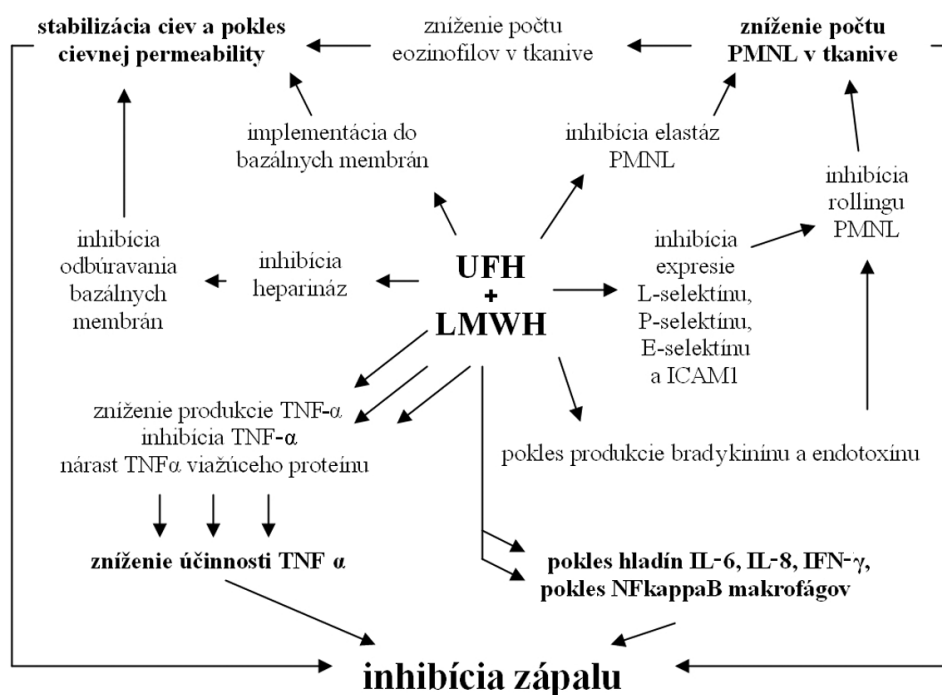
UFH, LMWH A ICH VPLYV NA ANGIOGENÉZU A REEPITELIZÁCIU

Medzi najdôležitejšie deje participujúce na hojení rán patrí angiogenéza a reepitelizácia defektu. Tieto procesy sú dynamicky koordinované viacerými rastovými faktormi, pričom veľká časť z nich je ovplyvniteľná heparínom (tab. 4). Medzi prvé patrí skupina faktorov: fibroblastový rastový faktor (FGF), vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) a hepatocelulárny rastový faktor (HGF) (24).

Väčšina prác prezentuje pozitívny vplyv UFH a LMWH na deje stimulované skupinou faktorov FGF, buď up-reguláciou syntézy, alebo potencieovaním biologického účinku (21, 25–27). Základný FGF (bFGF) pôsobí na epitelové bunky prostredníctvom FGF receptora (FGFR) a syndekanu 1 (transmembránového heparansulfátu), čím stimuluje ich proliferáciu. Pri BID dochádza k redukcii syndekanu 1 a spomaleniu regenerácie epitelu. UFH dokáže parciálne suplementovať syndekan 1, čím zvyšuje účinnosť bFGF, proliferáciu endotelu a regeneráciu čreva (8). Niektorí autori špecifikujú zložky

molekuly pričom uvádzajú, že stimulačne na FGF pôsobia len heparíny so 6-O-sulfatovaným glykosamínom (25). Ostrowsky et al. priamo špecifikujú interakciu jednotlivých FGF a FGFR a ich ovplyvnenie LMWH s rôzne dlhým reťazcom. LMWH s reťazcom kratším ako 8 sacharidov potencieujú interakciu FGF1 a FGFR 2IIIb a 4, zatiaľ čo LMWH s reťazcom dlhším ako 8 sacharidov potencieujú interakciu FGF1 a FGFR 1 a FGF7 a FGFR 2IIIb (28). Na druhej strane sú publikované práce prezentujúce negatívny vplyv LMWH a UFH na účinky FGF (25).

Kľúčovým rastovým faktorom angiogenézy je VEGF (24). Niektorí autori popisujú, že aplikácia LMWH stimuluje produkciu aj účinnosť VEGF (25, 26). Iné práce priamo dokumentujú pozitívny vplyv na neoangiogenézu, pričom len nepriamo predpokladajú interakciu ovplyvnenia VEGF (12, 26, 27). Na druhej strane existuje množstvo prác prezentujúcich negatívny účinok LMWH na angiogenézu (25, 29, 30). Street et al. dokumentujú inhibíciu angiogenézy pri hojení fraktúr u potkana po podaní enoxaparínu, pričom ako jednu z možných interakcií uvádzajú inhibíciu VEGF (31). Pisano et al. popisujú inhibíciu interakcie VEGF a VEGF receptora po aplikácii LMWH (30). Norby poukazuje na inhibíciu VEGF indukovanej angiogenézy po podaní heparínu s molekulárnou hmotnosťou 5kDa (1). Zaujímavá je práca Hasana et al., kde autori prezentujú, že heparín s 10 a menej sacharidovými podjednotkami (≤ 3 kDa) inhibuje angiogenézu a heparín s 12 a viac sacharidmi ($\geq 3,6$ kDa) pôsobí na angiogenézu stimulačne (25). Závislosť vplyvu heparínu na angiogenézu od molekulárnej hmotnosti aplikovanej molekuly cestou viacerých rastových faktorov je teda opakovane zdôrazňovaná viacerými prácami (1, 21, 28, 32). Popísané je ovplyvnenie aj iných rastových faktorov angiogenézy, pozitívny vplyv na epitelálny rastový faktor (EGF) a následné urýchlenie angiogenézy (26). Salbach et al. v klinickej štúdii dokumentujú progresiu angiogenézy pri tkanivovej ischémii po podaní LMWH. Autori nezaznamenali nárast VEGF ani FGF, dokumentujú eleváciu HGF (33).



Obr. 2. Mechanizmy protizápalového účinku UFH a LMWH

Ďalšie dve teórie vysvetľujú ovplyvnenie angiogenézy LMWH ich antitrombotickými vlastnosťami. Trombín je koncový produkt koagulačnej kaskády, ktorý urýchľuje degranuláciu mastocytov. Degranuláciou mastocytov dochádza k uvoľneniu množstva rastových faktorov, medzi inými VEGF a bFGF a aktivácii HGF. LMWH svojim účinkom proti koagulačným faktorom IIa a Xa inhibujú tvorbu trombínu, aktiváciu mastocytov, uvoľnenie rastových faktorov, a v konečnom dôsledku pôsobia antiangiogénne (1). Ďalším dôležitým mechanizmom v koagulačnej kaskáde je úloha tkanivového faktora (TF). Heparín a LMWH zasahujú do koagulačnej kaskády nielen znížením produkcie TF endotelovými bunkami, ale aj zvýšením produkcie inhibítora systému tkanivového faktora (TFPI) (1, 3). Podanie enoxaparínu a tinzaparínu spôsobilo v klinických štúdiách signifikantný nárast sérovej hladiny TFPI (1, 19). TFPI má značné priame antiangiogénne účinky, čo dokazuje potlačenie inhibície angiogenézy vyvolanej LMWH monoklonálnymi anti-TFPI protilátkami. Uvoľnenie TFPI je však závislé ako na dĺžke reťazca heparínu, tak aj jeho sulfatácii. Najväčší účinok na uvoľnenie TFPI má heparín s hmotnosťou 8 až 12,6 kDa, takmer žiadny nárast hladiny TFPI nespôsobí pentasacharid LMWH (1,5 kDa) (1).

Z prezentovaného je zrejmé, že LMWH a heparín sú schopné značne ovplyvniť angiogenézu. Ich vplyv však významne závisí od presnej špecifikácie molekuly a interakcie so značným množstvom rastových faktorov.

UFH, LMWH A ICH VPLYV NA FIBROBLASTY, TVORBU ECM A HOJENIE

Maturačná fáza hojenia rán je špecifikovaná tvorbou granuláčného tkaniva, ktoré je charakterizované ako tkanivo bohaté na neokapiláry, fibroblasty a extracelulárnu matrix (ECM).

Zvýšená produkcia FGF vplyvom LMWH by sa mala okrem angiogenézy pozitívne prejavíť aj urýchlením migrácie a proliferácie fibroblastov počas hojenia. Viacerí autori prezentujú zvýšenú infiltráciu rany a granuláčného tkaniva fibroblastami po aplikovaní LMWH (12, 34). Ďalšie práce dokazujú pozitív-

ny vplyv priamo na ich proliferáciu (21). Iné štúdie sa zameriavajú na produkciu kolagénu, kvantifikáciu hydroxyprolínu počas hojenia, pričom konštatujú pozitívny vplyv LMWH aj na tento parameter priebehu proliferačnej fázy (12, 27, 34, 35). Dokázaný je aj pozitívny vplyv heparínu na ústup senilného fenotypu fibroblastov nastupujúci pri diabetických ranách (36). Niektorí autori sa zameriavajú na hojenie črevných anastomóz v experimente a vplyv na ich možnú dehiscenciu kvantifikovaním pevnosti v ťahu. Dokázaný je vzrast pevnosti črevných anastomóz pri aplikovaní LMWH (35, 37). Na druhej strane ďalšie práce prezentujú, že LMWH neovplyvňujú hojenie rán, pevnosť kožných incízií alebo hojenie zlomenín (26, 37–39). Ba čo viac, niektorí autori uzatvárajú vplyv LMWH na hojenie ako negatívny a prezentujú nárast apoptózy fibroblastov a pokles ich mitóz (9). Krzesniak-Wszola et al. zdôrazňujú zvýšenie produkcie tkanivových kolagenáz a metaloproteináz 1, 8 a 13 po aplikácii LMWH, čo vedie k enzymatickej deštrukcii ECM pri hojení črevných anastomóz a zvýšenému riziku vzniku dehiscencie (40).

Jednu z mála klinických štúdií zameraných na vplyv LMWH na hojenie chronických rán prezentuje Kalani et al. Autori uvádzajú, že aplikovaním dalteparínu dochádza k poklesu počtu amputácií, vzostupu rán zahojených sa až do intaktnej kože i rán zmenšených na menej ako 50 % defektu. Autori pripisujú pozitívny vplyv najmä zlepšením prekrvenia okolia rany (36).

ZÁVER

Skupina LMWH predstavuje súbor špecifických liekov s podobnými, ale určite nie totožnými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami. Okrem základného účinku ovplyvnenia koagulačnej kaskády sa v súčasnosti upozorňuje na mnohé ďalšie interakcie LMWH. Inhibícia tvorby trombínu sa môže odrážať ako v protizápalových, tak aj antiangiogénnych účinkoch. Množstvo prác zdôrazňuje jednoznačne protizápalový účinok LMWH cestou viacerých patologických mechanizmov. Názory na ovplyvnenie angiogenézy sú v súčasnosti dosť kontroverzné. Stále sa však

objavuje viacej štúdií zdôrazňujúcich špecifitu jednotlivých LMWH najmä v tejto oblasti. Najčastejšie je uvádzaná závislosť od dĺžky a sulfatácie molekuly LMWH. Pohľady na ovplyvnenie reepitelizácie a proliferácie fibroblastov tiež nie sú jednoznačné, väčšina autorov ale uvádza stimulačný účinok LMWH. Sporadické malé klinické štúdie poukazujú na možné využitie LMWH tak pri liečbe chronických rán, najmä však zápalových ochorení čreva. Otvára sa teda nová kapitola pre aplikáciu skupiny liečiv LMWH.

Skratky

bFGF	– základný fibroblastový rastový faktor
CRP	– C-reaktívny proteín
ECM	– extracelulárna matrika
FGF	– fibroblastový rastový faktor
FGFr	– receptor fibroblastového rastového faktora
GAG	– glykosaminoglykány
HGF	– hepatocelulárny rastový faktor
IBD	– zápalové ochorenia čreva (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída)
ICAM1	– intercelulárna adhezívna molekula 1
IFN- γ	– interferón- γ
IL-8	– interleukín-8
IL-6	– interleukín-6
IL-1 β	– interleukín-1 β
LMWH	– nízko-molekulárne heparíny
NF κ B	– jadrový faktor κ B
PMNL	– neutrofily (polymorfonukleáry)
TF	– tkanivový faktor
TFPI	– inhibítor systému tkanivového faktora
TNF α	– tumorózne nekrotický faktor α
U.S.FDA	– Správa jedla a liekov Spojených štátov amerických
UFH	– nefrakcionovaný heparín
WHO	– Svetová zdravotnícka organizácia

LITERATÚRA

- Norrby, K. Low-molecular-weight heparins and angiogenesis. *APMIS* 2006; 114: 79–102.
- Hirsh J, Levine M. N. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1–17.
- Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, et al. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 703–713.
- Boneu B. Low molecular weight heparins: are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis? *Thromb Res* 2000; 100: V113–V120.
- Karetova D, Chochola M, Linhart A. Prevention of thromboembolic disease in internal medicine. *Čas Lék čes* 2006; 145: 353–357.
- Zemkova M, Meyboom RH, Blazek M, et al. Deep vein thromboembolism in malignant diseases. *Ces a slov Farm* 2007; 56: 5–10.
- Mazuch J, Mištuna D, Golian D. Chirurgické aspekty tromboembolickej choroby a venózných trombóz. *Praktická flebologie* 2004; 13: 18–24.
- Papa A, Danese S, Gasbarrini A, et al. Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1403–1409.
- Civelek A, Ak K, Kurtkaya O, Tekeli A, et al. Effect of a low molecular weight heparin molecule, dalteparin, on cellular apoptosis and inflammatory process in an incisional wound-healing model. *Surg Today* 2007; 37: 406–411.
- Manduteanu I, Voinea M, Capraru M, et al. A novel attribute of enoxaparin: inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules. *Pharmacology* 2002; 65: 32–37.
- Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, et al. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1998; 28: 848–854.
- Gunerhan Y, Koksall N, Gul O, et al. Effects of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin on colonic anastomoses in the presence of experimental peritonitis. *Eur Surg Res* 2006; 38: 353–357.
- Gottmann U, Mueller-Falcke A, Schnuelle P, et al. Influence of hypersulfated and low molecular weight heparins on ischemia/reperfusion: injury and allograft rejection in rat kidneys. *Transpl Int* 2007; 20: 542–549.
- Zakuciova M, Janicko M, Gombosova L, et al. Infliximab for treatment of fistuling Crohn's disease – Analysis of 50 patient. *Lekársky obzor*, 2008; 57: 106–110.
- Hochart H, Jenkins PV, Smith OP, et al. Low-molecular weight and unfractionated heparins induce a downregulation of inflammation: decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor-kappaB in LPS-stimulated human monocytes. *Br J Haematol* 2006; 133: 62–67.
- Gori AM, Attanasio M, Gazzini A, et al. Cytokine gene expression and production by human LPS-stimulated mononuclear cells are inhibited by sulfated heparin-like semi-synthetic derivatives. *J. Thromb Haemost* 2004; 2: 1657–1662.
- Celasco G, Moro L, Bozzella R, et al. Efficacy of intracolonic administration of low-molecular-weight heparin CB-01-05, compared to other low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin, in experimentally induced colitis in rat. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3170–3175.
- Abbruzzese TA, Albadawi H, Kang J, et al. Enoxaparin does not ameliorate limb ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147: 260–266.
- Hoppensteadt D, Fareed J, Klein AL, et al. Comparison of anticoagulant and anti-inflammatory responses using enoxaparin versus unfractionated heparin for transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 102: 842–846.
- Rumelt S, Stolovich C, Segal Z. I, et al. Intraoperative enoxaparin minimizes inflammatory reaction after pediatric cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 433–437.
- Li Y, Shin VY, Cheuk CY, et al. A 3.0-kDa low molecular weight heparin promotes gastric ulcer healing in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 2009–2017.
- Michell NP, Lalor P, Langman MJ. Heparin therapy for ulcerative colitis? Effects and mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 449–456.
- Zeos P, Papaioannou G, Nikolaidis N, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as adjuvant therapy in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, controlled, comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1443–1453.
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, et al. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. *J Surg Res* 2009; 153: 317–358.
- Hasan J, Shnyder SD, Clamp AR, et al. Heparin octasaccharides inhibit angiogenesis in vivo. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8172–8179.
- Oliveira PG, Sousa JB, Reys LG, et al. Effects of enoxaparin on the healing of abdominal wall in rats: study on breaking strength and histopathology. *Acta Cir Bras* 2006; 21: 247–251.
- Arikan S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189: 155–160.
- Ostrovsky O, Berman B, Gallagher J, et al. Differential effects of heparin saccharides on the formation of specific fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor complexes. *J Biol Chem* 2002; 277: 2444–2453.
- De Paula EV, Nascimento MC, Ramos CD, et al. Early *in vivo* anticoagulation inhibits the angiogenic response following hind-limb ischemia in a rodent model. *Thromb Haemost* 2006; 96: 68–72.
- Pisano C, Alicino C, Vesci L, et al. Undersulfated, low-molecular-weight glycol-split heparin as an antiangiogenic VEGF antagonist. *Glycobiology* 2005; 15: 1C–6C.
- Street JT, McGrath M, O'Regan K, et al. Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 381: 278–289.
- Mojzis J, Sarissky M, Pilatova M, et al. *In vitro* Antiproliferative and Antiangiogenic Effects of Flavin7. *Physiol Res* 2008; 57: 413–420.
- Salbach PB, Bruckmann M, Turovets O, et al. Heparin-mediated selective release of hepatocyte growth factor in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 221–226.
- Kus E, Bienkiewicz A. Subcutaneous low molecular weight heparin administration promotes wound healing in rats. *Pathophysiology* 2006; 13: 81–84.
- Ergul E, Ozgun YM, Kiyak G, et al. Does Low Molecular Weight Heparin Impair Anastomotic Wound Healing? *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 798–803.

36. **Kalani M, Apelqvist J, Blomback M, et al.** Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2575–2580.
37. **Matzsch T, Bergqvist D, Blomquist P, et al.** Influence of standard heparin or low molecular weight heparin on healing of abdominal wounds and colonic anastomoses in rats. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 593–598.
38. **Kock HJ, Werther S, Uhlenkott H, et al.** Influence of unfractionated and low-molecular-weight heparin on bone healing: an animal model. *Unfallchirurg* 2002; 105: 791–796.
39. **Hak DJ, Stewart RL, Hazelwood SJ.** Effect of low molecular weight heparin on fracture healing in a stabilized rat femur fracture model. *J Orthop Res* 2006; 24: 645–652.
40. **Krzesniak-Wszola N, Bielecki K, Ostrowski J.** Do low-molecular-weight heparins influence the healing process in colon anastomosis? *Colorectal Dis* 2007; 9: 489–493.

Zprávy

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v listopadu a prosinci 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 2. LISTOPADU 2009

Přednáškový večer Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Vondráčkův večer

70 let od úmrtí Sigmunda Freuda

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

1. J. Raboch: Úvod (5 min)
 2. J. Raboch: Sigmund Freud a medicína (10 min)
 3. P. Hellerová: Sigmund Freud a dynamická psychoterapie (15 min)
 4. P. Bob: Psychoanalýza a moderní koncept disociace (15 min)
 5. D. Janotová: Freud a pochopení vývoje dětské sexuality (15 min)
- Diskuze

DNE 9. LISTOPADU 2009

Přednáškový večer Ústavu patologie 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

Šiklův večer

Patomorfologie nejčastějších nenádorových onemocnění vyšších věkových skupin

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

1. C. Povýšil: Úvod (5 min)
2. I. Vítková: Komplikace aterosklerózy v pokročilém věku (10 min)

3. J. Dušková: Neurodegenerativní onemocnění mozku (10 min)
 4. R. Jakša, Z. Velenská: Amyloidóza srdce u starých lidí (10 min)
 5. P. Dunder: Stařecké změny Langerhansových ostrůvků (10 min)
 6. J. Strítěský: Benigní hyperplazie prostaty a její komplikace (10 min)
 7. C. Povýšil: Patomorfologické změny kostní tkáně jako příčina zvýšené lomivosti u starších věkových kategorií (10 min)
- Diskuze

DNE 16. LISTOPADU 2009

Slavnostní večer Univerzity Karlovy v Praze – k 17. listopadu

Rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

Lékařské fakulty v Praze a Brně po 17. listopadu 1939

Přednášející: doc. PhDr. Petr Svobodný, Ph.D.
Ústav dějin Univerzity Karlovy – Archiv Univerzity Karlovy
Diskuze

DNE 23. LISTOPADU 2009

Přednáškový večer 3. chirurgické kliniky 1. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.

Divišův večer

Problémy současné chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.

1. P. Pařko: Úvod (5 min)
2. P. Pařko: Postavení primární chirurgie (10 min)
3. S. Adámek: Kolorektální chirurgie (10 min)
4. J. Schützner: Plicní chirurgie (10 min)

5. R. Lischke: Transplantace plic (10 min)
 6. A. Pazdro: Chirurgie jícnu (10 min)
 7. J. Zajak, J. Tvrdoň, A. Pazdro: Chirurgie „všedního dne“ (10 min)
- Diskuze

DNE 30. LISTOPADU 2009

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

Thomayerova přednáška Současnost a perspektivy léčby diabetes mellitus

Přednášející: prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

DNE 7. PROSINCE 2009

Předvánoční večer Spolku lékařů českých v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Když tělo promlouvá jazykem duše – Existují psychogenní poruchy hybnosti?

Přednášející: doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland 1. LF UK v Praze
Umělecký vedoucí: prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.
Diskuze

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

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

Přehledový článek

Kompliance v psychiatrii

Češková E.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN

Kompliance je problém celé medicíny, který se dostává do popředí zájmu hlavně z důvodů ekonomických. U psychiatrických nemocných je compliance nižší než u somaticky nemocných. Hraje významnou roli hlavně u závažných psychických poruch, tj. u afektivních poruch a schizofrenie. Nedostačující compliance u schizofrenie je spojena s vyšším rizikem relapsů, které mají nepříznivý dopad na průběh onemocnění. Na kompliance mají vliv faktory související s nemocí, nemocným, prostředím a léčbou. Compliance lze zlepšit hlavně ovlivněním faktorů souvisejících s léčbou. Lékař může na základě svých znalostí o stávajících možnostech farmakoterapie a informací o nemocném zvolit optimální farmakoterapii. V současné době máme k dispozici atypická antipsychotika, která jsou subjektivně lépe snášena a jsou také dostupná v různých galenických formách. Ve srovnání s typickými antipsychotiky se ukazují jejich výhody hlavně při dlouhodobé léčbě.

Klíčová slova: compliance, schizofrenní porucha, atypická antipsychotika, individualizovaná léčba, galenické formy.

SUMMARY

Češková E. Compliance in psychiatry

In the first place for economic reasons the compliance is a great problem in all branches of clinical medicine. In psychiatric patients the compliance is lower than in somatically ill patients. It plays an important role especially in severe psychotic disorders, e.g. in affective and schizophrenic disorders. The low compliance in schizophrenia is associated with a higher risk of relapses, which have an unfavourable influence on the course of illness. Compliance can be improved mainly by influencing the factors associated with the treatment. The doctors can choose the optimal drug on the base of their knowledge about psychopharmacotherapeutic possibilities and information about patient. Nowadays we have at our disposal atypical antipsychotics, which are subjectively better tolerated and are available in different formulations. In comparison with typical antipsychotics there are advantages especially with long-term treatment.

Key words: compliance, schizophrenic disorder, atypical antipsychotics, individualized treatment, drug formulations.

Če.

Čas Lék čes 2009; 148: 489–492

DEFINICE

Současná medicína dokáže léčit řadu nemocných s chronickými nemocemi a díky léčbě je dokáže udržet v pracovním procesu a v běžném životě mimo zdi nemocničních zařízení. Ne vždy jsou nemocní ochotni a schopni akceptovat určitá omezení a dodržovat léčebný režim.

Z toho pak plyne návrat příznaků, komplikovaný průběh a horší prognóza, což vše má i dopad ekonomický. Právě otázka finanční, která je na pořadu dne, vedla k tomu, že problematikou compliance se začala řada profesionálů velmi intenzivně zabývat. Toto sdělení si klade za cíl upozornit širší lékařskou veřejnost na význam compliance u závažných psychických onemocnění.

Kompliance je dle lékařského slovníku definována jako rozsah koincidence chování nemocného s radou lékaře nebo zdravotnického profesionála. Jak vyplývá z anglického originálu, jde spíše „podřízení se“, zatímco adherence – „přilnutí k léčbě“ v sobě zahrnuje aktivní přístup a pozitivní emoční

přvek a bývá vztahována k určitému druhu léčby. Mezi psychiatry probíhala dlouhá diskuze o tom, jak přeložit slovo „compliance“ do českého jazyka. Někdy je v této souvislosti použito slovo spolupráce, avšak většina se přiklání ke complianci. Koncept compliance je relativně široký a zahrnuje minimálně dvě odlišné komponenty: perzistenci, tj. setrvání na léčbě a vlastní adherenci, která spočívá v tom, zda nemocný bere méně/více léků, než je doporučená dávka. Za dostačující, dobrou complianci je považováno, pokud nemocný bere ≥ 70 –80% medikace. Důležité je, kolik dní za definovaný časový interval nebere nemocných léky nebo bere nedostačující dávku (1, 2).

KOMPLIANCE V PSYCHIATRII

Nedostačující compliance u nemocných s psychickou poruchou je častější než u somaticky nemocných. Nejvíce

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: eceska@med.muni.cz

citovaná přehledová práce, zabývající se touto problematikou, zahrnovala 25 studií v trvání 3–24 měsíců s antipsychotiky (AP), 12 studií s antidepresivy (trvání 1,5–12 měsíců) a 10 studií u nepsychiatrických pacientů (trvání 0,25–10 měsíců). Udává nejnižší adherenci u nemocných léčených AP, méně než 50 % (3). Kompliance je problém hlavně u závažných psychických onemocnění, tj. afektivní poruch (depresivní a bipolární porucha) a schizofrenie.

Deprese je onemocnění, jehož diagnostika a léčba se v současné době přesunula k lékařům prvního kontaktu a psychologům. K psychiatrům se dostávají problematické a terapeuticky rezistentní deprese. Bez ohledu na závažnost deprese je adherence u nemocných léčených lékaři prvního kontaktu nižší. Téměř polovina nemocných vysadí medikaci předčasně a nebere antidepresiva déle než 3 měsíce. Velmi častým důvodem je, že se nemocní po ústupu deprese cítí dobře. Další důvody jsou vedlejší účinky (u 23 % léčených), strach ze závislosti, ztráta účinnosti (10 %), přesvědčení, že situaci musí zvládnout nemocný sám a bohužel i doporučení lékaře. Ať již je příčina jakákoliv, compliance je nízká a pohybuje se v rozmezí 40–70 %. Základní edukace zlepšila complianci (4, 5). V rámci edukace je vhodné vysvětlit nemocnému, že po ústupu deprese je nutné brát medikaci po dobu 3–6 měsíců, protože při předčasném vysazení se riziko relapsu zvyšuje.

U bipolární poruchy dle literárních údajů třetina nemocných bere méně než 30 % doporučené medikace. Nonkompliance je spojována s častějšími relapsy, hospitalizacemi, problémy v sociální a pracovní oblasti, suicidálním jednáním (6). Největší problémy mají nemocní s bipolární poruchou a škodlivým užíváním (eventuálně závislostí) návykových látek, hlavně alkoholu. Je obecně známo, že závislost na návykových látkách zhoršuje complianci u řady onemocnění, avšak u bipolární poruchy je komorbida s abúzem alkoholu a dalších návykových látek v relaci k ostatním psychickým chorobám nejvyšší (7). Dále bývá pravidlem polyterapie. Komplexní režimy jsou vždy problematičtější z hlediska adherence. Kromě toho podávání některých stabilizátorů nálady, hlavně lithia, bývá pro vedlejší účinky často spojováno s nižší adherencí (8).

KOMPLIANCE U SCHIZOFRENIE

Schizofrenie je považována za nejzávažnější psychotické celoživotní onemocnění. U většiny nemocných dochází po první psychotické epizodě k relapsům, tj. k návratu psychotických příznaků. Každý relaps má nepříznivý dopad na další průběh. Může působit na mozek toxicky, tj., dochází k výraznějšímu úbytku šedé hmoty mozkové, snižuje se trvání příští remise a pracovní schopnost, zvyšuje se rezistence na léčbu. Nepříznivě na psychiku nemocného působí již sám psychotický prožitek, zvyšuje se bezradnost, snižuje se sebehodnocení. Relaps může být spojen s agresí vůči sobě a ostatním, sebevražedným jednáním, nadužíváním návykových látek. Je zajímavé, že čím lepší stav, tím horší vliv relapsu. V neposlední řadě má relaps důsledky sociální – ztrátu sociální integrace a zaměstnání, redukci sociální sítě. Dopad má relaps také na blízké včetně personálu. Vede k deziluzi, vyhoření, pocitům viny. Často je nutná rehospitalizace, a tím dochází ke zvýšení nákladů (9).

Bylo prokázáno, že dlouhodobá kontinuální léčba AP dokáže významně snížit výskyt relapsů (až 3×) a vysazení medikace je nejvýznamnějším prediktorem relapsu (9–11). V současnosti máme k dispozici nová, atypická AP, také nazývaná AP II. generace. Atypická jsou oproti starším, typickým AP subjektivně lépe snášena a výrazněji něco lépe ovlivňují negativní, afektivní a kognitivní příznaky schizofrenní poruchy (12). Pro příznivé ovlivnění afektivních příznaků jsou stále více používána i v léčbě afektivních poruch a také se ukazuje, že některá mohou zmírnit progresi úbytku šedé hmoty mozkové (13).

Nonadherence u schizofrenní poruchy je vysoká, zvláště v počáteční fázi onemocnění. Nonadherence jeden rok po první psychotické epizodě je dle literárních údajů téměř 60% (14), přitom je známo, že právě toto období je kritické pro dlouhodobou prognózu.

SROVNÁNÍ ATYPICKÝCH A TYPICKÝCH AP

Zatímco v rámci akutní léčby se významné rozdíly v léčebném účinku většinou neshledávají, v dlouhodobém podávání se ukazují rozdíly ve prospěch atypických AP v prevenci relapsů, což zřejmě odráží rozdíly v subjektivní snášenlivosti a také do určité míry vyšší adherenci. Nedávno publikovaná meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií ukazuje významně méně relapsů při léčbě atypickými než typickými AP, konkrétně haloperidolem (15).

V současné době psychiatři velmi diskutují o tom, zda skutečně atypická AP, která jsou dražší, jsou v reálném světě běžné klinické praxe výhodnější. Bylo provedeno několik studií zaměřených na účinnost („efficacy“) obou uvedených skupin AP. Účinnost je širší pojem, zahrnující kromě léčebného efektu subjektivní snášenlivost a ovlivnění kvality života. Primárním výstupem těchto studií bylo setrvání v léčbě zvoleným AP (16–18) nebo hodnocení kvality života (19). Tyto nezávislé studie (nesponzorované farmaceutickými firmami) – na rozdíl od randomizovaných, kontrolovaných, dvojité slepých, převážně registračních studií zařazují daleko širší spektrum nemocných – našly mezi oběma skupinami minimální rozdíly. Nepochybně představují další vývoj v našich znalostech a poskytují doplňující informace, které lze zúročit v klinické praxi. Také z nich vyplývá, že každé AP je ve svém farmakologickém profilu jedinečné a vzhledem k vysoké variabilitě individuální odpovědi na léčbu je důležité, aby široké spektrum AP zůstalo zachováno. Řada studií zaměřených na srovnání adherence ukazuje, i když ne zcela konzistentně, že adherence k atypickým AP je vyšší (14).

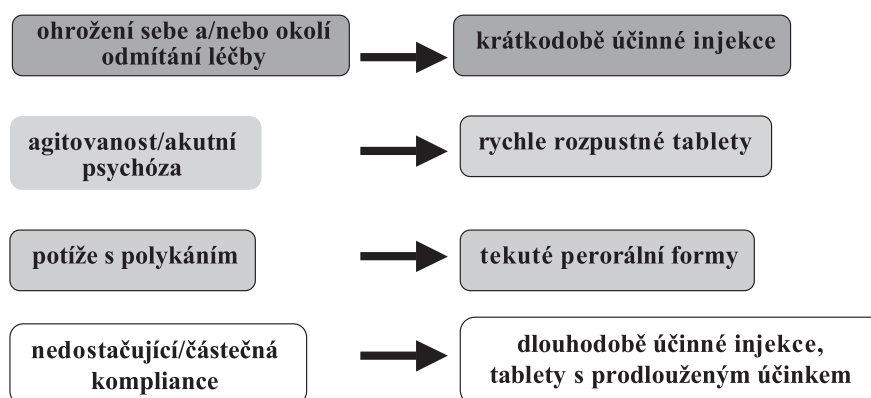
SROVNÁNÍ JEDNOTLIVÝCH ATYPICKÝCH AP

Rozdíly mezi jednotlivými atypickými AP jsou malé. Pokud jsou rozdíly udávány, hovoří ve prospěch olanzapinu, na kterém bylo pozorováno relativně nejdelší setrvání na léčbě (11, 16, 18). Nutno však vzít v úvahu, že atypická AP tvoří relativně heterogenní skupinu s odlišnými farmakologickými profily, což se také odráží v profilu a četnosti výskytu nežádoucích účinků.

MĚŘENÍ KOMPLIANCE

Nejjednodušším způsobem jsou přímé informace od pacienta a jeho nejbližších. Lze také použít specifické škály (MARS – Medication Adherence Rating Scales, BARS – Brief Adherence Rating Scale, DAI – Drug Attitude Inventory). Nepřímým, objektivním ukazatelem může být monitorování vedlejších účinků. Převážně v epidemiologických studiích se používá sledování vyzvednutých receptů a počítání tablet (20, 21). Mikročipy zabudované v krabičce obsahující lék (MEMS – electronic medication event monitoring systém) umožňují sledovat, kdy a kolikrát bylo balení otevřeno (22). Chemické markery pro přítomnost léku (zabarvení moči nebo slin) se dnes téměř neužívají.

Výskyt nonkompliance se výrazně liší dle použité metody. Remington se svými spolupracovníky udává, že u ambulantních nemocných se schizofrenní poruchou udává nonkomplianci při použití MEMS u 52 %, dle údajů nemocných pouze u 3 %, dle hodnocení lékaře u 24 % a dle počítání tablet u 25 % sledovaných nemocných (22).



Obr. 1. Jak zlepšit komplianci: faktory související s léčbou – různé lékové formy

Nejpřesnější metodu v současné době představuje monitorování krevních hladin. U řady AP jsou optimální krevní hladiny známy, avšak v České republice tato metoda nebyla dostupná. Dnes je již k dispozici zařízení, která tuto službu nabízí, avšak zatím jsme limitováni skutečností, že pojišťovny tyto služby nehradí. Zahraniční zkušenosti ukazují, že u části léčených má toto vyšetření význam, protože k dosažení dobrého efektu stačila úprava dávky, což má ve svém důsledku i efekt ekonomický (23). Zcela analogická je situace s antidepresivy. Nejvíce žádoucí by bylo stanovení krevních hladin u nemocných s farmakorezistentní schizofrenií nereagujících na klozapin (klozapin je považován za zlatý standard v této indikaci) nebo u nemocných, u kterých ztrácí klozapin svoji účinnost. U těchto nemocných jsou další léčebné možnosti velmi limitovány (7). U dlouhodobé profylaktické léčby bipolární poruchy hrají hlavní roli stabilizátory nálady. Jejich hlavními zástupci je lithium a z antiepileptik valproát a karbamazepin. Optimální hladiny jsou známy a měly by být pravidelně monitorovány. Při zhoršení psychického stavu je optimalizace krevních hladin prvním terapeutickým krokem (24).

V každodenní klinické praxi zůstává nejjednodušší, finančně nenáročnou metodou pravidelný kontakt s pacientem a jeho nejbližšími, dotazy na medikaci a vedlejší účinky.

Zvýšení kompliance má za následek zlepšení prognózy, snížení počtu hospitalizací a z toho plynoucího snížení nákladů. Strategie zvyšující komplianci v sobě nesou kromě snížení osobního utrpení a zátěže rodiny velký potenciál ekonomický.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ KOMPLIANCI

Zjednodušeně lze faktory ovlivňující komplianci rozdělit na faktory související s nemocí (příznaky, dynamika onemocnění, komorbidita), s nemocným (osobnost, postoje, víra), s okolím (sociokulturální pozadí, média) a s léčbou (lékař se svými zkušenostmi a znalostmi, volbou a vedením léčby a současně možnosti psychofarmakoterapie – dostupnost jednotlivých psychofarmak, rozdíly mezi jednotlivými preparáty s hlediska jejich farmakologického profilu a klinických implikací, různé lékové formy). Uvedené faktory ovlivňující komplianci jsou do určité míry podobné pro všechna onemocnění, v psychiatrii však byly detailněji zkoumány hlavně u schizofrenní poruchy, u které se jedná o celoživotní onemocnění s nejtěžším dopadem nonkompliance na jedince a jeho okolí (7, 20).

Faktory související s nemocí

Nejvýznamnější roli hraje klinický obraz a dynamika onemocnění. Kromě bludů a halucinací je významný nedostatek

náhledu, který přetrvává i po odeznění akutní symptomatiky a mění se. Nejméně náhledu mají nemocní s první psychotickou epizodou, s chronicitou a opakovanými epizodami se u většiny náhled zlepšuje (25). Právě období po první psychotické epizodě je velmi kritické a rozhodující pro další vývoj onemocnění a včasná, kontinuální léčba může pozitivně ovlivnit další průběh onemocnění (26).

Faktory související s nemocným

Je důležité, zda nemocný pociťuje při podání léku úlevu (například ústup obtěžujících sluchových halucinací, hlasů) a zda se splní jeho víra a očekávání, že léčba mu pomůže dosáhnout životních cílů – získat zaměstnání, udržet partnerské vztahy. Je nutné brát v úvahu i postoje k léčbě. Postoje k léčbě a chování spolu souvisí, ale nemusí být totožné. Chování může být spojeno s pozitivními i negativními postoji (medikace vyhovuje a nemocný ji bere vs. medikace mu nevyhovuje, ale bere ji pod tlakem a dohledem rodinných příslušníků) (26).

Faktory související s okolím

Psychiatrii se soustavně snaží o destigmatizaci oboru. Významnou roli hraje společnost, hlavně její informovanost. Média často hrají v této oblasti spíše negativní roli. Příkladem může být publicita iniciovaná paní Rowlingovou týkající se problematiky klecových lůžek a pozornost věnovaná sporadickým případům, kdy trestné činnosti se dopustil psychotický nemocný. Nejzávažnější psychická onemocnění zůstávají do určité míry záhadou a je v lidské povaze, že se bojíme neznámého, i když z druhé strany to může být výzva. Na rozdíl od ostatních států Evropské unie není problematika psychických poruch prioritou, i když jejich ekonomický dopad na společnost bude v blízké budoucnosti jeden z nejvýznamnějších.

Faktory související s léčbou

Zde hraje nejvýznamnější roli lékař – jeho erudice, zkušenosti, empatie, čas, který nemocnému věnuje. Lékař diagnostikuje, volí léčbu a řídí si ji. Musí proto znát současné terapeutické možnosti, rozdíly mezi dostupnými AP a zohlednit je při volbě léku u svého konkrétního nemocného.

Podobně jako ostatní medicínské obory má psychiatrie k dispozici řadu psychofarmak, AP, v různých lékových formách a při individualizované volbě léčby je vhodné k tomu přihlídnout (obr. 1).

U nemocných s nonkompliancí lze zvolit některé z klasických depotních injekčních AP nebo spíše jediné běžné dostupné dlouhodobě účinné injekční atypické AP (Risperdal Consta). Zvláště při dlouhodobé léčbě nemocných se schizofrenií, která je často spojena s přetrváváním negativních

příznaků a poruchou kognitivních funkcí (projevují se stažením, sníženou sociabilitou, chudostí slovního projevu, snížením volní složky, poruchami paměti a pozornosti), by zvolená léčba měla být co nejjednodušší. Prospektivní studie srovnávající kompliance mezi atypickými a staršími typickými AP pomocí elektronického monitorování ukázala, že k významným prediktorům compliance patřila také frekvence dávkování (27). AP ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním umožňují podávání 1× denně. V současné době dostávají psychiatři do rukou dvě atypická AP v této formě, která stojí na opačných pólech farmakologického profilu a jsou účinná v prevenci relapsů. Je to paliperidon, který blokuje převážně serotoninové a dopaminové receptory (28), a quetiapin s prodlouženým uvolňováním (XR) ovlivňující širší receptorové spektrum a blokáda dopaminových receptorů je nižší (29). Tyto rozdíly se promítají hlavně do spektra vedlejších účinků. Máme tak možnost volby s přihlédnutím k individuálnímu klinickému obrazu a snášenlivosti.

Nedílnou součástí léčby jsou i psychosociální intervence, které zahrnují psychologickou a sociální podporu nemocného. Hlavně u schizofrenní poruchy se osvědčily programy zaměřené na psychoedukaci, prevenci relapsů, zvyšování compliance (PRELAPS, PREDUKA, COOPERA). Tyto programy jsou převážně firemně sponzorovány, nepochybně však znamenají přínos a doplňují individuální přístup k nemocnému a jeho nejbližším. Je nepochybné, že faktory související s léčbou mohou bezprostředně a nevýrazněji významně ovlivnit compliance.

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

Kompliance je problém celé medicíny. U psychicky nemocných je vyšší a může mít významný dopad na průběh onemocnění. Je řada možností jako compliance ovlivnit. Faktory související s léčbou se jeví v současné době jako nejsnáze ovlivnitelné vzhledem k tomu, že léčbu volí a provádí lékař na základě svých znalostí a současných možností.

Zkratky

AP	– antipsychotika
BARS	– Brief Adherence Rating Scale
DAI	– Drug Attitude Inventory
MARS	– Medication Adherence Rating Scales
MEMS	– electronic medication event monitoring systém

LITERATURA

1. **Cooper D, et al.** Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 818–825.
2. **Wahl C, et al.** Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. *Health Q* 2005; 8: 65–70.
3. **Cramer JA, Rosenheck R.** Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 196–201.
4. **Lin EH, et al.** The role of the primary care physician in patients adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995; 33: 67–74.
5. **Češková E, et al.** Současné možnosti farmakoterapie deprese. *Čes a slov Psychiatrie* 2004; 100: 148–152.
6. **Scott J, Pope M.** Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1927–1929.
7. **Grant BF, et al.** Prevalence, correlates and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1205–1215.
8. **Sajatovic M, et al.** Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Compr Psychiatry* 2009; 50: 100–107.
9. **Češková E.** Schizofrenie a její léčba. 2. vydání. Praha: Jessenius Maxdorf 2007.
10. **Češková E, et al.** Schizofrenie. In: Raboch J, et al. *Psychiatrie. Doporučené postupy léčby psychiatrické péče II.* Praha: Infopharm 2006; 54–63.
11. **Mullins DC, et al.** Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98: 8–15.
12. **Möller HJ.** State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 204–214.
13. **Lieberman JA, et al.** Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1396–1404.
14. **Perkins DO, et al.** Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. A randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 106–113.
15. **Leucht S, et al.** Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics. A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209–1222.
16. **Lieberman JA, et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
17. **Kahn RS, et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–1097.
18. **Haro JM, et al.** Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 265–273.
19. **Jones PB, et al.** Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CutLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079–1087.
20. **Fleischhacker WW, et al.** Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 16): 10–13.
21. **Byerly MJ, et al.** The brief adherence rating scale (BARS) validated agents electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008; 100: 60–69.
22. **Remington G, et al.** The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90: 229–237.
23. **Haen E, et al.** Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. (Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche) *Nervenarzt* 2008; 79: 558–566.
24. **Češková E, et al.** Bipolární afektivní porucha In: Raboch J., et al. *Psychiatrie, doporučené postupy psychiatrické péče II.* 1. vydání. Praha: NOCTIS STUDIO 2006; 88–96.
25. **Češková E, et al.** Insight in first-episode schizophrenia *Int J Psychiatry in Clin Practice* 2008; 12: 36–40.
26. **Weiden PJ, Buckley PF.** Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of switching medications. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl. 6): 14–23.
27. **Diaz E, et al.** Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 354–360.
28. **Kamer M, et al.** Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacology* 2007; 27: 6–14.
29. **Peuskens J, et al.** Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapin fumarate dosed once daily. A randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 34–50.

Finanční podpora VZ MSM0021622404.

Původní práce

Možnosti léčby plazmou u pacientů s hereditární formou trombotické trombocytopenické purpury

^{1,2}Čermáková Z, ^{1,3}Kořístka M, ⁴Kořístková B, ¹Hrdličková R, ⁵Šuláková T, ¹Furková J, ¹Kovářová P.

¹Fakultní nemocnice Ostrava, Krevní centrum

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. interní klinika VFN

³Ostravská univerzita Ostrava, Fakulta zdravotnických studií, Katedra vyšetřovacích metod

⁴Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav klinické farmakologie

⁵Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika dětského lékařství

SOUHRN

Východisko. U trombotické trombocytopenické (TTP) purpury je léčba výměnnými plazmaferézami metodou volby.

Metody a výsledky. Pacienti s TTP jsou opakovaně léčeni vysokými dávkami dárčovské plazmy, klinický i laboratorní efekt této léčby je ve většině případů úspěšný. Výměnné plazmaferézy výrazně snížily mortalitu pacientů s TTP. Léčba plazmou nabízí různé alternativy – infuze plazmy či výměnnou plazmaferézu – a dále alternativy v podání jednotlivých typů plazmy. Plazma bez kryoproteinu (K-plazma) byla zavedena jako modifikace podání čerstvě zmrazené plazmy (ČZP), avšak mnohé studie nepotvrzují její výhodu v porovnání s ČZP. Karanténovaná ČZP je nejčastěji používaným typem plazmy při léčbě TTP, je opakovaně vyšetřována na negativitu HIV, HBV, HCV a syfilis. V České republice není rozšířeno podávání plazmy protiovirově ošetřené, což je solvent-detergentní plazma, plazma ošetřená metylenovou modří, psoralenem či riboflavinem. Autoři uvádějí jednotlivé možnosti léčby pacientů s TTP a prezentují své zkušenosti v rámci souboru sedmi pacientů s hereditární formou TTP.

Závěry. U pěti pacientů jsou efektivní výměnné léčebné plazmaferézy. V empiricky nastavených intervalech je u těchto pacientů hrazeno 1,5 plazmatického volumu čerstvě zmrazenou karanténovanou plazmou, u dvou pacientek, které jsou v péči dětské kliniky, je léčba realizována infuzemi čerstvě zmrazené karanténované plazmy v intervalu 2 týdny.

Klíčová slova: trombotická trombocytopenická purpura, výměnná plazmaferéza, čerstvě zmrazená karanténovaná plazma.

SUMMARY

Čermáková Z, Kořístka M, Kořístková B, Hrdličková R, Šuláková T, Furková J, Kovářová P. Therapeutic plasma exchange in the treatment of the hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura

Background. Therapeutic plasma exchange is the treatment of choice for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Methods and results. Patients chronically treated with plasma exchange are frequently exposed to a large number of single plasma donors units, however successful clinical and laboratory improvement is generally achieved. Therapeutic plasma exchange significantly decreased mortality of this disease. Plasma treatment offers two possibilities – plasma infusion or plasma exchange and possibility of different plasma types. Cryoprecipitate-poor plasma was introduced as better form of FFP, however studies presented later did not confirm the therapeutic benefit. Quarantine FFP is widely used for patients with TTP in the Czech Republic; this type is tested frequently for negativity of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and syphilis. Treatment with pathogen inactivated plasma (e.g., solvent detergent plasma, methylene-blue plasma, psoralen treated plasma or riboflavin treated plasma) is not frequently used in the Czech Republic. Authors present different plasma types and their experience with plasma treatment in seven patients with congenital form of TTP.

Conclusions. In five patients therapeutic plasma exchange with quarantine fresh frozen plasma was used. During each treatment 1.5 of plasma volume was exchanged. Two patients – teenagers were treated at the ex paediatric clinic with plasma infusion in regularly 2 weeks intervals.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, therapeutic plasma exchange, fresh frozen quarantine plasma.

Če.

Čas Lék čes 2009; 148: 493–496

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D.

Krevní centrum FN

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

fax: +420596 916 379, e-mail: zuzana.cermakova@fnspo.cz

ÚVOD

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je závažné, život ohrožující onemocnění, které je charakterizováno pentádou laboratorních a klinických příznaků: mikroangiopatická hemolytická anémie s výskytem schistocytů v periferním krevním nátěru, horečka, trombocytopenie, renální a neurologické abnormality, při čemž ne vždy se musí vyskytovat všechny příznaky (1). Etiopatogeneticky se na rozvoji onemocnění podílí deficit metaloproteázy ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13), která je zodpovědná za proteolytické štěpení multimerů von Willebrandova faktoru (vWF). Neštěpící se multimery se váží na destičky, způsobují jejich intravaskulární agregaci a tvorbu trombů, které jsou deponovány v mikrocirkulaci pacientů (2, 3). TTP se může vyskytovat v několika formách. Hereditární forma TTP, která je velmi vzácná (2–3 % pacientů) (4), je podmíněna genetickou mutací genu pro ADAMTS13. U pacientů s touto formou onemocnění je hladina ADAMTS13 snížena na 3–5 % normálních hodnot, přičemž hodnoty proteázy kolem 10 % jsou dostačující pro štěpení multimerů (5, 6). U sekundárních forem TTP jsou za sníženou hladinu metaloproteázy zodpovědné protilátky proti ADAMTS13. Před zavedením výměnných plazmaferéz do léčby TTP se mortalita tohoto onemocnění pohybovala kolem 90 % (7). Výměnné plazmaferézy, eventuálně infuze čerstvě zmrazené plazmy (ČZP) ve většině případů navodí remisi onemocnění tím, že dodají chybějící metaloproteázu, která rozštěpí přítomné multimery. Pokud je provedena plazmaferéza, resp. série plazmaferéz, jsou navíc odstraněny přítomné protilátky (8).

MOŽNOSTI LÉČBY JEDNOTLIVÝMI DRUHY PLAZMY

Karanténovaná ČZP

Karanténovaná ČZP je plazma, vyrobená z plné krve jednoho dárce, anebo odebraná od jednoho dárce separátorem. Bezprostředně (do 6 hodin) po odběru je šokově zmrazena na teplotu -30 °C tak, aby byly v maximálně možné míře uchovány koagulační faktory. Takto může být plazma skladována až 36 měsíců. Během prvního půl roku povinného skladování je dárce, jehož plazma je uložena v karanténě, znovu vyšetřen na přítomnost, resp. nepřítomnost známek virového onemocnění. Povinně se vyšetřuje HIV, HBV, HCV a syfilis. Tato strategie snižuje nebezpečí, že je dárce odebírán v období tzv. diagnostického okna, kdy je virová nálož nízká a nedochází k sérokonverzi. Karanténovaná plazma je nejčastěji používaným typem plazmového transfuzního přípravku v České republice.

K-plazma (karanténovaná)

K-plazma je plazma zbavená kryoproteinu. Vyrábí se na transfuzních odděleních běžně dostupnými technikami a ve srovnání s ČZP obsahuje méně fibrinogenu, faktoru VIII, faktoru XIII a vWF. Právě snížený obsah vWF, hlavně těch molekul, které nesou velké multimery, vedlo k úvahám o preferenci tohoto typu plazmy k léčbě pacientů s TTP (9). Nicméně pozdější práce prokázaly, že pro nastolení remise onemocnění je významná hladina vWF štěpící metaloproteázy, která je přítomna v obou typech plazmy. Není proto důvod upřednostňovat podání K-plazmy před FFP (10).

Rutinní užití obou výše uvedených typů plazmy v léčbě TTP není bez komplikací. Pacientům je během jedné procedury vyměněno 1–1,5 plazmatického volumu, což představuje u 70 kg pacienta zhruba 3000 ml plazmy. Navíc je mnohdy nutno plazmaferézy provádět několik dní za sebou do dosažení remise. Aplikace velkých objemů plazmy s sebou nese

riziko přenosu patogenů i výskyt nežádoucích reakcí, zejména středních až těžkých alergických reakcí a TRALI (11, 12).

Protivirově ošetřená plazma

Do této skupiny patří plazma ošetřená solvent-detergentem, plazma ošetřená metylenovou modří a plazma ošetřená psoralenem, anebo riboflavinem.

Plazma, ošetřená solvent-detergentem (SD-plazma)

Solvent-detergentem ošetřená plazma je bio-farmaceutický přípravek, který se vyrábí z poolu 100–1600 jednotek dárčovské plazmy. Solvent (tri-n-butyl phosphate) – detergent (Triton® X-100) ničí lipidové obaly virů (HIV, HBV, HCV), méně efektivně redukuje například parvovirus B19 či HAV, což jsou viry bez lipidových obalů. Poolování jednotlivých dárčovských jednotek plazmy může vést k neutralizaci protilátek a alergenů v plazmě, následně pak k významnému snížení výskytu TRALI a závažných alergických reakcí (13). Většina evropské SD plazmy se vyrábí ve frakcionačních závodech Octapharmy (Octapharma, Lachen, Švýcarsko) a je distribuována pod názvem Octaplas (14). Mnohé klinické studie potvrzují efektivní využití Octaplasu v léčbě pacientů s TTP (15, 16).

Plazma, ošetřená metylenovou modří a fotoinaktivována

Metylenová modř je barvivo fenothiazinu. Po expozici viditelným světlem generuje superoxidy, peroxid vodíku a hydroxylové radikály, které ničí virové nukleové kyseliny (17, 18). Systém je účinný pro lipidové obaly virů, méně účinný pro inaktivaci virů bez lipidových obalů (19). Nicméně, klinický efekt plazmy ošetřené metylenovou modří v porovnání s karanténovanou ČZP je menší (20).

Plazma, inaktivovaná psoralenem (systém INTERCEPT)

Plazma, inaktivovaná riboflavinem (systém MIRASOL® PRT)

Oba systémy jsou určeny pro patogenní in-house inaktivaci, tedy pro inaktivaci na transfuzních odděleních. INTERCEPT je vyráběn firmou Cerus (Cerus, USA). Pro patogenní inaktivaci využívá amotosalen-HCl (S-59) v kombinaci s ultrafialovým světlem (UVA) (21, 22). Jeho použití je schváleno pro inaktivaci patogenů v dárčovských trombocytech i plazmě. Ve vztahu k vhodnosti léčby TTP existuje dosud pouze jedna malá studie, srovnávající léčbu pacientů s TTP plazmou, ošetřenou Interceptem a karanténovanou ČZP (23). MIRASOL® PRT je vyráběn firmou CaridianBCT, Inc. (USA). Pro patogenní inaktivaci využívá riboflavin v kombinaci s UVA. Tento systém je však zatím schválen pouze pro inaktivaci patogenů v dárčovských trombocytech, inaktivace plazmy je ve stadiu preklinických zkoušek (14).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V Krevním centru FN Ostrava je soubor sedmi pacientů s vzácnou hereditární formou TTP, chronicky léčených výměnnými plazmaferézami anebo infuzemi ČZP (tab. 1). Interval mezi jednotlivými výkony je stanoven empiricky dle počtu trombocytů, které klesají pod hodnoty pro pacienty vlastní, dlouhodobě sledované; s poklesem počtu trombocytů pod tyto hodnoty dochází k vzestupu laktát-dehydrogenázy. Interval plazmaferéz se pohybuje mezi 3–7 týdny. V rámci jednoho výkonu je vyměněno 1,5 plazmatického objemu. Výměnné plazmaferézy jsou prováděny na separátorech Fresenius ComTec 204 (Fresenius GmbH, Německo). Pacientům je podávána karanténovaná ČZP; během jednoho výkonu je vyměněno 1,5 plazmatického objemu. Pacienti užívají před výkonem perorální antihistaminika, během výkonu je podáván bolus Solu-Medrolu. Přesto dochází k výskytu středních až závažných alergických reakcí. U tří pacientů (v tabulce 1 pod čísly 1, 2, 4) byly zaznamenány lehké až střední

Tab. 1. Soubor pacientů s vrozenou formou TTP

Pacient s číslem	1	2	3	4	5	6	7
Věk (roky)	31	33	23	38	32	15	13
Pohlaví	M	M	M	Ž	Ž	Ž	Ž
Výška (cm)	178	178	186	158	165	158	158
Váha (kg)	128	108	80	57	83	51	46
Rok zahájení TPE	1995	2004	1995	2006	1996	–	–
Frekvence TPE	3 týdny	7 týdnů	6 týdnů	nepravidelně	3 týdny	–	–
ČZP infuze	–	–	–	–	–	co 2 týdny	co 2 týdny
Množství hrazeného objemu	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	–	–
Množství podané dárcovské plazmy/ml výkon	3500	3000	2300	2000	2800	600	400
Výskyt nežádoucích reakcí	ano	ano	ano	–	ano	ano	–

reakce s alergickým exantémem na horní polovině těla a s dechovými obtížemi. U dvou pacientů (v tabulce 1 pod čísly 3 a 6) došlo k těžké alergické reakci. Pacientky pod číslem 6 a 7 jsou v péči dětské kliniky FN Ostrava, je jim podávána v pravidelných intervalech (2 týdny) infuze karanténované plazmy v dávce 10 ml/kg. Dosud jsme pozorovali výskyt jedné alergické reakce u pacientky s číslem 6.

ITP – idiopatická trombocytopenická purpura
 K-plazma – plazma, zbavená kryoproteinu
 MB – methylen blue
 SD – solvent-detergent
 PRT – Pathogen Reduction Technology
 TRALI – transfusion-related acute lung injury
 TPE – therapeutic plasma exchange
 TTP – trombotická trombocytopenická purpura
 vWF – von Willebrand factor

DISKUZE

Ve FN Ostrava jsou léčeni pacienti s vzácnou hereditární formou trombotické trombocytopenické purpury. Všichni tito pacienti měli příznaky již v dětském období, u čtyř pacientů (1, 3, 5 a 6) se symptomy projevovaly jako relabující hemolyticko-uremický syndrom, u pacienta s číslem 2 byla první ataka ve 2 letech hodnocena jako idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), pacientka s číslem 4 měla první ataku ve 13 letech; tato byla hodnocena jako ITP a anémie. Léčba výměnnými plazmaferézami u těchto pacientů je efektivní (24). Pacienti v našem souboru reagují na léčbu úpravou laboratorních hodnot sledovaných parametrů, především laktát-dehydrogenázy a počtu trombocytů. Nicméně léčba karanténovanou ČZP má svá úskalí, zejména v možnosti přenosu virových onemocnění a výskytu nežádoucích reakcí – alergických reakcí a TRALI. Přípravek Octaplas, který je dle závěrů mnoha zahraničních studií vhodnější a bezpečnější alternativou, je v České republice zatím nedostupný. U pacientů se závažnými alergickými reakcemi v anamnéze však předpokládáme, že budeme muset tento přípravek do budoucna zajistit.

ZÁVĚR

Karanténovaná čerstvě zmrazená plazma pro léčbu pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou je léčbou dostupnou a účinnou. Dostupnost přípravku Octaplas, který je v mnoha zahraničních studiích prezentován jako bezpečnější a efektivnější přípravek, je v České republice v současné době obtížná a vzhledem k velkým objemům měněné plazmy také finančně náročná.

Zkratky

ADAMTS13 – a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats13
 ČZP – čerstvě zmrazená plazma
 FFP – fresh frozen plasma
 HAV – hepatitis A virus
 HBV – hepatitis B virus
 HCV – hepatitis C virus
 HIV – human immunodeficiency virus

LITERATURA

1. **Mannucci P, Peyvandi F.** TTP and ADAMTS13: When Testing is Appropriate? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 121–126.
2. **Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al.** Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1432–1435.
3. **Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD.** Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1456–1461.
4. **Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM.** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488–494.
5. **Furlan M, Lämmle B.** Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor – cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 437–454.
6. **Barbot J, Costa E, Guerra M, et al.** Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of congenital deficiency of vonWillebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001; 113: 649–651.
7. **Amorosi EL, Uitmman JE.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; 45: 139–159.
8. **Rock G.** The management of thrombotic thrombocytopenic purpura in 2005. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 709–716.
9. **Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair, RC.** Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1996; 94: 383–386.
10. **Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, Bidentsteiner D, Silver B, Kramer RE.** Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *North American TTP Group. J Clin Apher* 2001; 16: 19–22.
11. **Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer Ch, Kessler C, McCrae K, Menitove JE, Skikne BS, Damon L, Lopez-Plaza I, Rouault Ch, Crookston KP, Benjamin, RJ, George J, Lin JS, Corash L, Conlan MG.** A randomized

- controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006; 46: 1693–1704.
12. **Hellern P.** Fresh-frozen plasma, pathogen-reduced single-donor plasma or bio-pharmaceutical plasma. *Transf and Aph J* 2008; 39: 69–74.
 13. **Andreu G.** Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury: diagnosis, pathophysiology, management and prevention. *Vox Sang* 2009; 4: 63–71.
 14. **Solheim BG, Seghatchan J.** Update on pathogen reduction technology for therapeutic plasma: an overview. *Transf and Aph Sci* 2006; 35: 83–90.
 15. **Pereira A.** Efficacy of different plasma sources in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2009, 4: 111–117. *ISBT Science Series* (2009).
 16. **Hellestern P, Haubelt H.** Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002; 31: S3–S8.
 17. **Hellestern P.** Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy and safety. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 346–350.
 18. **Chapman J.** Virus inactivation of plasma by methylene blue photoinactivation: approaches and toxicology. *Transfus Today* 1994; 20: 2–4.
 19. **Mohr H, Lambrecht B, Selz A.** Photodynamic virus inactivation of blood components. *Immunol Invest* 1995; 24: 73–85.
 20. **Williamson LM, Cardigan R, Prowse Ch.** Methylene blue-treated fresh-frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transf* 2003; 436: 1322–1329.
 21. **del Río-Garma J, Alvarez-Larrán A, Martínez C, Muncunill J, Castellá D, de la Rubia J, Zamora C, Corral M, Viejo A, Peña F, Rodríguez-Vincente P, Contrera, E, Arbona C, Ramírez C, Garcia-Erce J, Alegre A, Mateo J, Pereira, A.** Methylene blue-photoinactivated plasma versus quarantine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. *Br J Haematol* 2008; 143: 39–45.
 22. **Janetzko K, Lin L, Eichler H, Mayaudon V, Flamen J, Klüter H.** Implementation of the INTERCEPT Blood System for Platelets into routine blood bank manufacturing procedures: evaluation of apheresis platelets. *Vox Sang* 2004; 86: 239–245.
 23. **Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, McCrae K, Menitove JE, Skikne BS, Damon LI, Lopez-Plaza I, Rouault C, Croston KP, Benjamin RJ, George J, Lin JS, Corash L, Conlan MG.** A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transf* 2006; 46: 1693–1704.
 24. **Čermáková Z, Hrdličková R, Šuláková T, Kořístka M, Kovářova P, Hrachovinová I.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: Incidence of congenital form of disease in North Moravia (Region Moravia-Silesia). *Prague Medical Report* 2009; v tisku.

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Eva Havrdová

- diferenciální diagnóza
- farmakoterapie
- chyby a omyly

2. vydání

MAXDORF JESSENIUS

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA, 2. VYDÁNÍ

Eva Havrdová

Maxdorf 2009, 96 str., Edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 39

Editor: Jan Hugo

ISBN: 978-80-7345-187-5

Cena: 195 Kč

Formát: 110 x 190 mm, brož.

Anotace:

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické onemocnění charakterizované ztrátou myelinu z nervových vláken způsobující poškození nervů, mozku a míchy. RS postihuje především osoby mladšího a středního věku, vzácněji děti či osoby starší. Průběh nemoci je kolísavý, střídá se období klidu s náhlým zhoršením, těžký průběh vede k invaliditě. Tato publikace vychází již ve druhém aktualizovaném vydání.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Speciální sdělení

Podávání intravenózního železa v bezkrevní medicíně

Slipac J.

Česká společnost bezkrevní medicíny

SOUHRN

Podávání železa a kombinace železa s rekombinantním erythropoetinem v bezkrevní medicíně jsou často vhodnou, bezpečnou a snadno proveditelnou alternativou k transfuzi krve. Podávání intravenózního železa je ale metodou často nedostatečně používanou. To se zvláště týká pacientů s předoperační anémií, která se vyskytuje asi u 20 % pacientů před plánovaným chirurgickým zákrokem a nedostatek železa je její nejčastější příčinou. Léčba intravenózním železem s rekombinantním erythropoetinem nebo bez něho snižuje potřebu perioperační transfuze krve.

Klíčová slova: bezkrevní medicína, anémie, železo, erythropoetin.

SUMMARY

Slipac J. Intravenous treatment with iron in bloodless medicine

Iron and iron plus a recombinant erythropoietin in bloodless medicine often offer a viable and safe alternative to the blood transfusion. But IV iron is often underutilised. This particularly applies to pre-operative anaemia which is present in 20% of patients admitted for surgery where iron deficiency is the major contributor. Treatment with IV iron, with or without recombinant erythropoietin, reduces the need for peri-operative transfusion.

Key words: bloodless medicine, anaemia, iron, erythropoietin.

Sl.

Čas Lék Čes 2009; 148: 497–501

ÚVOD

Nejčastější příčinou anémie ve všech věkových kategoriích je nedostatek železa v organismu. Ten může být způsoben nedostatečným obsahem železa ve stravě, špatnou absorpcí železa v trávicím systému, zvýšenými ztrátami železa z organismu a zvýšenými nároky na železo. Léčení anémie při nedostatku železa má za cíl normalizovat koncentraci hemoglobinu v krvi, doplnit zásoby železa v organismu a vyhnout se nežádoucím účinkům léčby železem. Většinou se pacient může uzdravit perorálními přípravky železa, které obsahují železo v dvojmocném a trojmocném tvaru, ale v případech těžké anémie a při jejich porušeném vstřebávání je nezbytné použít parenterální aplikaci železa.

BEZKREVNÍ MEDICÍNA – TERMÍN

Bezkrevní medicína je založena na programech vyhýbání se transfuzní léčbě používáním farmakologických alternativ transfuze krve a používáním bezkrevních postupů. Mezi farmakologické alternativy transfuze krve patří hematopoetické faktory (pro erytrocyty: rekombinantní humánní erythropoetin, anabolic-

ké androgenní hormony, železo, vitamin B₁₂, kyselina listová), které svým působením na kostní dřeň zrychlují tvorbu krvinek (erytrocytů). Pomocí bezkrevních strategií se na všech úrovních různých medicínských postupů dosahuje snížení kvácení a šetření krví. Na krev se pohlíží jako na specifický tělesný orgán a na transfuzi jako na transplantaci orgánu. Primární úlohu v bezkrevním léčení má lékař a jeho tým, jehož všichni členové musí být dobře vyškoleni a prakticky vycvičeni tak, aby bezkrevní postupy byly správně a ve správný čas použity.

Vzhledem k tomu, že bezkrevní medicína nepodává krev, vylučuje možnost přenosu původců nemocí a výskyt nežádoucích transfuzních reakcí (1, 2). Proto je bezkrevní léčba méně riziková a v hospodářsky rozvinutých zemích také ekonomicky výhodná (3–5).

OD SIDEROPENIE
K SIDEROPENICKÉ ANÉMII

Nedostatek železa je nejčastějším onemocněním z nedostatku v celém světě. Nedostatkem železa trpí více než jedna miliarda lidí. Absolutní nedostatek železa se objevuje tehdy, když jeho nedostatečný obsah v organismu nemůže

Adresa pro korespondenci:

Dr. med. Josip Slipac
Česká společnost bezkrevní medicíny
Czech Society of Bloodless Medicine (CSBM)
Brožíkova 581/19a, 638 00 Brno
e-mail: csbmcz@tiscali.cz
website: www.bloodless.wz.cz

uspokojit požadavky organismu na železo. Nedostatek železa může být způsoben nedostatečným příjmem železa, sníženou biologickou dostupností železa ze stravy, jeho zvýšenou spotřebou a chronickými krevními ztrátami. Dlouhotrvající nedostatek železa vede k sideropenické anémii – mikrocytární, hypochromní anémii s nedostatečnými zásobami železa (tab. 1).

Tab. 1. Dělení anémie podle hodnot hemoglobinu

• lehká (Hb > 100 g/l)
• mírná (Hb 80–100 g/l)
• těžká (Hb 60–80 g/l)
• nebezpečná pro život (Hb < 60 g/l)

PŘÍČINY ZTRÁT ŽELEZA

Nejčastějšími příčinami ztrát nebo nedostatku železa jsou: chronické krvácení, při kterém se nedostatek železa rozvíjí bez symptomů postupně během měsíců a let, nedostatek železa ve stravě (vegetariáni, alkoholici), poruchy absorpce, zvýšená spotřeba v těhotenství nebo během rychlého růstu. Nejčastější důvody slabé absorpce železa jsou spojeny s nerozpustností železitých solí, přítomností chalátů v rostlinné stravě a užíváním léků, které ztěžují nebo zabraňují absorpci (tab. 2).

Tab. 2. Příčiny nedostatku železa

• nedostatečný obsah železa ve stravě (vegetariáni, alkoholici)
• špatná absorpce železa v trávicím systému (zánětlivá onemocnění GIT)
• zvýšené vylučování železa z organismu (chronické onemocnění ledvin, dialýza)
• zvýšené nároky na železo (růst, těhotenství)
• chronické krvácení (do GIT, v gynekologii)
• chronické krvácení do uropoetického aparátu (hematurie, hemoglobinurie, fragmentární hemolytická anémie)
• opakované epistaxe
• funkční nedostatek železa při léčbě s EPO

CHRONICKÉ KRVÁCENÍ DO GIT

Mezi nejčastější příčiny krvácení do GIT patří hemoroidy, peptické vředy, hiátová hernie, nádory (karcinom tlustého střeva), divertikulóza, ulcerózní kolitida, užívání salicylátů a varixy jícnu.

Když je ztráta železa stolicí větší než 6 mg denně, nastane negativní bilance železa, která, pokud krvácení trvá dlouho, vede k nedostatku železa v organismu. Aby byla viditelná meléna, musí se stolicí ztrácet nejméně 80 ml krve.

CHRONICKÉ KRVÁCENÍ V GYNEKOLOGII

Příčinami chronického krvácení v gynekologii jsou nejčastěji silná menstruační krvácení a metroragie při benigních a maligních tumorech dělohy.

Během normálního menstruačního cyklu je ztráta krve 35–80 ml. Pokud se ztrácí více než 80 ml krve, jedná se o menoragii, při které se ztrácí více než 40 mg železa, které

se stěží nahradí absorpcí orálně přijatého železa potravou (tab. 3).

Tab. 3. Symptomy nedostatku železa

• slabost
• ospalost
• zrychlená únavnost
• bledost
• neelastická a suchá kůže
• ztráta chuti k jídlu
• pálení jazyka a úst
• tenké nehty a zvýšená lomivost nehtů
• zažívací potíže
• neuralgické bolesti

FUNKČNÍ NEDOSTATEK ŽELEZA

Funkční nedostatek železa je definován jako stav, při kterém se železo uvolňuje nedostatečně rychle na to, aby uspokojilo zvýšené nároky kostní dřeně pro zrychlenou erytropoézu, a to přes dostatečné zásoby železa v organismu. Funkční nedostatek železa nastává u pacientů, kteří jsou léčeni léky stimujícími erytropoézu, např. rekombinantním erytropoetinem (tab. 4). Nedostatek železa je vůbec nejčastější příčinou chabé odpovědi na léčbu erytropoetinem (EPO). Normální hodnoty erytropoetinu se pohybují mezi 10 a 25 IU/l, a denní endogenní tvorba dosahuje přibližně 2–4 IU/kg. Anémie a hypoxie vylučování erytropoetinu stimuluje. U pacientů s těžkou anémií mohou být hodnoty erytropoetinu vyšší než 300 IU/l, což vede k funkčnímu deficitu železa, protože pod zesíleným vlivem erytropoetinu je poptávka po železu větší. V těchto případech může být hladina feritinu normální nebo mírně zvýšená, ale zásobení kostní dřeně železem je omezeno, na což ukazuje snížená saturace transferinu a zvýšený počet mikrocytárních a hypochromních erytrocytů.

Anémie při chronickém onemocnění ledvin, předoperační stimulace syntézy hemoglobinu podáváním erytropoetinu delší než tři týdny, autologní dárceství kombinované s podáváním erytropoetinu a rychlá korekce anémie po porodu nebo po operaci podáváním erytropoetinu – všechny tyto stavy vyvolávají funkční deficit železa (6).

Tab. 4. Diagnóza funkčního nedostatku železa

• nedostatečná odpověď hladiny hemoglobinu (Hb) na léčbu erytropoetinem
• sérový feritin < 10–20 µg/l
• saturace transferinu (TSAT) obvykle < 20 %
• v těžkých případech snížený střední objem erytrocytu (MCV) nebo střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (MCHC)

MANIFESTNÍ OBRAZ SIDEROPENICKÉ ANÉMIE V PERIFERNÍ KRVÍ

V periferní krvi se objeví anémie. Při lehké formě je většina erytrocytů normochromních a normocytárních, ale vyskytuje se i anizocytóza a poikilocytóza. Při těžších formách je anémie hypochromní a mikrocytární. Počet retikulocytů je normální nebo přiměřeně zvýšen. Počet leukocytů je normální.

Počet trombocytů může být normální, snížený nebo zvýšený. V kostní dřeni se vyskytuje hyperplazie erytrocytární řady, ale nejpočetnější jsou polychromatofilní erytoblasty. Velký počet erytoblastů je s degenerativními změnami typu karyorexie (více jader v jednom erytoblastu, zmenšená cytoplazma, jejíž okraje jsou zubaté).

Hodnoty železa v séru jsou snížené, ale hodnoty UIBC (volné vazebné kapacity séra pro železo) jsou zvýšené. Při anémii v důsledku chronického onemocnění jsou přítomny hypoferémie při normálních nebo snížených hodnotách UIBC. V tomto případě je železo uzavřeno v monocyto-makrofágové soustavě a taková anémie se neléčí podáváním preparátů železa, ale je třeba odhalit a léčit základní onemocnění. V případě podezření na toto onemocnění je potřeba stanovit feritin v séru, který je při nedostatku železa v organismu snížen (tab. 5, 6).

Tab. 5. Nález z periferní krve při sideropenické anémii

• koncentrace hemoglobinu < 120 g/l,
• střední objem erytrocytů (MCV) < 80 fl,
• střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (MCHC) < 27 pg
• sérový feritin < 10 µg/l

Tab. 6. Charakter anémie při sideropenii

• s ohledem na hematokrit > 0,35 – anémie normocytární, normochromní, RDW normální < 0,35 – anémie normocytární, RDW lehce zvýšená hodnota (↑) < 0,20 – anémie normocytární, hypochromní, RDW výrazně zvýšená hodnota (↑↑↑)
• s ohledem na střední objem červené krvinky: mikrocytární MCV < 80 fl normocytární MCV 80–100 fl makrocytární MCV > 100 fl

LÉČBA SIDEROPENICKÉ ANÉMIE

Léčení anémie při nedostatku železa má za cíl zabránit anémii zrychlenou normalizací koncentrace hemoglobinu v krvi (několikatýdenní léčba železem), doplnit zásoby železa v organismu (další 2–6měsíční léčba železem) a vyhnout se nežádoucím účinkům léčby železem (7).

Mnoho pacientů může být léčeno perorálními přípravky železa. Nicméně u některých je perorální léčba nedostatečná. V těchto klinických situacích se dává přednost intravenózní léčbě železem (tab. 7).

Tab. 7. Cíle léčby sideropenické anémie

• normalizace koncentrace hemoglobinu
• doplnění zásob železa v organismu
• eliminace nežádoucích účinků léčby železem
• redukce transfuzí krve (8, 9)

PODÁVÁNÍ INTRAVENÓZNÍHO ŽELEZA A REKOMBINANTNÍHO ERYTROPOETINU

Intravenózní železo má vážnou úlohu při korekci kritické anémie vyvolané akutní hemoragií, zvláště u perioperační

anémie. Zrychlené a úspěšné korekce kritické anémie vyvolané akutní hemoragií je možné dosáhnout kombinací léčby intravenózním železem a rekombinantním humánním erythropoetinem (rHuEPO). Obvykle se používají dávky rekombinantního erythropoetinu 100–300 IU/kg tělesné hmotnosti třikrát týdně s.c. V případě slabého účinku se může dávka zvýšit na 450 IU/kg, respektive 600–900 IU/kg t.h. týdně s.c. Týdenní dávka může být podána v jedné injekci nebo rozdělena na 3–7 jednotlivých dávek. (5, 10). Je zřejmé, že při korekci anémie musí organismus mobilizovat zásoby železa v monocytech a makrofázích v játrech a v kostní dřeni. Intravenózní podání železa zvyšuje koncentraci železa v monocytech a makrofázích již za pět minut, čímž je zajištěn dostatek železa pro erythropoézu (11–13).

Mezi indikace léčby intravenózním železem patří (tab. 8):

- korekce anémie (kontinuální chronické ztráty krve, kritická anémie jako následek akutní hemoragie),
- malabsorpce a aktivní zánětlivá onemocnění střevního traktu, kde jsou perorální přípravky železa neúčinné,
- pacienti, kteří netolerují perorální terapii železem nebo nespolupracují,
- dlouhodobá parenterální výživa,
- funkční deficit železa v průběhu podávání erythropoetinu,
- slabý účinek perorální léčby,
- tehdy, když je z klinického hlediska nutný rychlý přísun železa.

Tab. 8. Indikace pro podávání intravenózního železa

• těžká sideropenická anémie
• nesnášenlivost perorálního železa
• malabsorpce (chronický zánět)
• kontinuální ztráty krve
• funkční deficit Fe během podávání EPO
• korekce anémie u pacientů se zvýšenou potřebou Fe (těhotné)
• léčba anémie před chirurgickým zákrokem
• anémie při onemocnění ledvin a podávání EPO
• anémie chronických onemocnění a podávání EPO (včetně onkologie)
• poporodní nebo pooperační anémie a podávání EPO

VÝPOČET DÁVKY (5)

Při intravenózním podání se do organismu dostane přesně určené množství železa, proto je třeba znát, kolik železa organismu chybí.

Dávka musí být stanovena individuálně, na základě celkového deficitu železa, podle následujícího vzorce:

$$\bullet \text{ Celkový deficit železa (mg) = tělesná hmotnost (kg) } \times (\text{cílový Hb} - \text{současný Hb}) (\text{g/l}) \times 0,24 + \text{depotní železo (mg)}$$

Pro dospělé osoby a děti s tělesnou hmotností nad 35 kg je cílový hemoglobin 150 g/l a depotní železo 500 mg.

Požadovaná dávka k vyrovnání deficitu železa způsobeného krevními ztrátami se vypočítá podle těchto vzorů:

$$\bullet \text{ Jestliže je znám objem krevních ztrát.}$$

Nitrožilní aplikace 200 mg železa povede ke zvýšení hodnoty hemoglobinu ekvivalentnímu jedné krevní jednotce (= 400 ml s obsahem hemoglobinu 150 g/l).

Železo, které se má nahradit (mg) = počet ztracených krevních jednotek \times 200

$$\bullet \text{ Jestliže je snižená hodnota Hb.}$$

Je třeba použít předchozí vzorec s předpokladem, že depotní železo není třeba obnovit.

Železo, které se má nahradit (mg) = tělesná hmotnost (kg) \times (cílový Hb – současný Hb) (g/l) \times 0,24

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Normální dávkování

Dospělí: 100–200 mg železa v infuzi 100 mg Fe/100 ml fyziologického roztoku jedenkrát až třikrát týdně, v závislosti na hladině hemoglobinu.

Maximální tolerovaná jednorázová dávka

Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je možné aplikovat infuzi až do dávky 500 mg železa. Maximální tolerovaná jednorázová dávka je 7 mg železa/kg tělesné hmotnosti jedenkrát týdně, dávka 500 mg železa nesmí být překročena.

Způsob podání

Aplikuje se formou nitrožilní infuze, pomalé nitrožilní injekce nebo přímo do žilní větve dialyzátoru. Před aplikací první terapeutické dávky musí být podána testovací dávka. Pokud se během aplikace vyskytne jakákoliv alergická reakce nebo nesnášenlivost, musí být léčba okamžitě ukončena.

Vedlejší účinky intravenózního železa

V průběhu léčby se mohou velmi zřídka projevit nežádoucí účinky: bolest hlavy, vyrážka, nevolnost, zvracení, myalgie, artralgie a zvýšená teplota. Ve srovnání s rizikem závažných nežádoucích účinků krevní transfuze (1 : 100 000) je riziko i.v. železa poloviční (1 : 200 000) (14). Závažné nežádoucí účinky při podání jak nízkomolekulárního dextranu železa, tak sacharátu železa se vyskytují zřídka (15) (tab. 9).

Tab. 9. Výsledky léčby

• zvýšená retikulocytóza mezi 5.–10. dnem
• vzrůst hemoglobinu o 10 g/l mezi 7.–10. dnem
• vzrůst hemoglobinu o 30 g/l mezi 15.–20. dnem
• normalizace hemoglobinu 120 g/l se dosahuje do 30 dnů
• zlepšení anémie se tedy objeví do dvou týdnů a normalizace hemoglobinu do měsíce
• feritin se normalizuje po korekci anémie

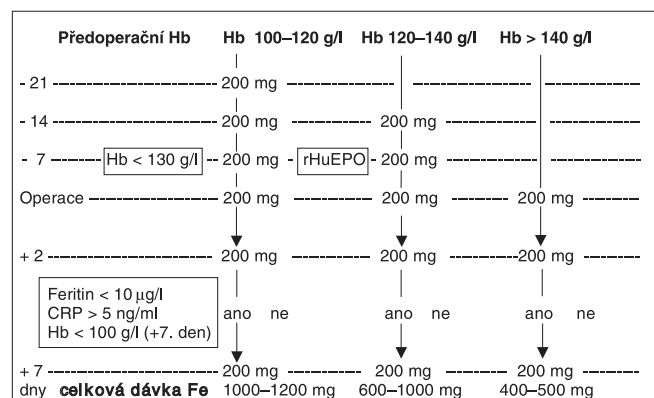
JE INTRAVENÓZNÍ ŽELEZO ALTERNATIVOU TRANSFUZE KRVĚ?

Celosvětový nedostatek krve a rizika spojená s krevní transfuzí vedou k oprávněné změně v klinické praxi. Podávání železa a kombinace železa s rekombinantním erytropoetinem jsou často vhodnou, bezpečnou a snadno proveditelnou alternativou k transfuzi krve. Podávání intravenózního železa je ale metodou často nedostatečně používanou. To se týká zvláště pacientů s předoperační anémií, která se vyskytuje asi u 20 % pacientů před plánovaným chirurgickým zákrokem a nedostatek železa je její nejčastější příčinou (16). Léčba intravenózním železem s rekombinantním erytropoetinem nebo bez něho snižuje potřebu perioperační transfuze krve (17).

Při plánovaných velkých operacích vede podání střední dávky 1000 mg i.v. železa ke zvýšení hladiny hemoglobinu o 20 g/l a k úpravě předoperační anémie u 60 % pacientů. Hladina hemoglobinu a zásoby železa by se měly zhodnotit nejméně 30 dní před operací. Pacienti s anémií z nedostatku železa nebo s anémií chronických onemocnění by měli dostávat intravenózní železo s rekombinantním erytropoeti-

nem nebo bez něho (18). Neanemičtí pacienti s nízkou hladinou feritinu (< 10 µg/l) a očekávanou krevní ztrátou větší než 1500 ml (hemoglobin klesne o 30–50 g/l) mají také užitek z předoperačního podání intravenózního železa, protože se doplní zásoby železa, které by jinak byly nedostatečné pro kompenzaci krevní ztráty (3, 4, 19, 20).

Používáním intravenózního železa v předoperační přípravě lze snížit procento podaných transfuzí až o 75 %. V současné době jsou v Evropě dostupné čtyři intravenózní preparáty železa. *Carboxymaltosum ferricum* (komplex železa a maltózy, Ferinject®) může dodat celkovou potřebnou dávku 1000 mg železa v jedné 15minutové infuzi. *Ferri oxidum saccharatum* (oxid železitý se sacharosou, Venofer®) a *ferrí natrii gluconas* (Ferlecit®) jsou určeny k intravenózní injekci 200 mg železa v jedné dávce. Železo dextran s nízkou molekulovou hmotností (*Ferric oxide dextran complex*, CosmoFer®) lze podávat v infuzi trvající 45–60 minut, a dodat tak celkovou potřebnou dávku železa najednou, bez jakékoliv premedikace, bez významnější toxicity a se 100% účinností (21) (tab. 10).



Tab. 10. Perioperační použití i.v. železa v chirurgii (19)

ZÁVĚR

Sideropenická anémie se standardně léčí perorálními přípravky železa. I.v. podání je indikováno u těžké sideropenické anémie, při léčbě s rekombinantním erytropoetinem a při výskytu významných nežádoucích účinků nebo při neúspěchu perorální léčby. I.v. železo je velmi účinné a u většiny pacientů vede k vyléčení anémie.

Zkratky

EPO	– erytropoetin
GIT	– gastrointestinální trakt
Hb	– hemoglobin
MCHC	– střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu
MCV	– střední objem erytrocytu
rHuEPO	– rekombinantní humánní erytropoetin
RDW	– šíře distribuce erytrocytů
TSAT	– saturace transferinu
UIBC	– volná vazebná kapacita séra pro železo

LITERATURA

1. Scott BH. Blood transfusion in cardiac surgery: Is it appropriate? *Ann Card Anaesth* 2007; 10: 108–112.
2. Toblli JE, et al. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology* October 2007; 50(17): 1657–1665.
3. García-Erce JA, et al. Preoperative iron sucrose for anemia outpatients awaiting surgery. A pilot study (abstract). *Transfus Altern Transfus Med* 2006; 8 (Suppl.): 82–83.

4. **Goodnough LT, et al.** Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005; 101: 1858–1861.
5. **Slipac J.** *Bezkrvní medicína*. Praha: Triton 2008.
6. **KDOQI.** Clinical Practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Suppl. 3): 1–145.
7. **García-Erce JA, et al.** Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med* 2006; 16: 335–341.
8. **Cuenca J, et al.** Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44(10): 1447–1452.
9. **Diez-Lobo AI, et al.** Preoperative intravenous iron administration corrects anemia and reduces transfusion requirement in women undergoing abdominal hysterectomy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2007; 9(2): 114–119.
10. **García-Erce JA, et al.** Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang* 2005; 88(4): 235–243.
11. **Beris P, et al.** Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *British Journal of Anaesthesia*, doi:10.1093/bja/aen054. *BJA*. Advance Access published online on March 27, 2008.
12. **Burns DL, et al.** Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition* 1995; 11: 163–168.
13. **Martini A, et al.** Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1052–1054.
14. **Maniatis A.** How we establish the correct use of blood and IV iron in the hospital setting? Perspectives in IV iron. *International Series of Meetings*, January 2008; 14–15.
15. **Critchley J, Dundar Y.** Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfusion Altern Transfusion Med* 2007; 9: 8–36.
16. **Bisbe E, et al.** Prevalence of Preoperative Anemia and Hematinic Deficiencies: Results. *Transfusion Alter Transfusion Med* 2008; 10(4): 166–173.
17. **Maniatis A.** Intravenous iron as an alternative to blood transfusion. *Fereport* 2007: 4–5.
18. **Theusinger OM, et al.** Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: Efficacy and limits: A prospective study. *Anesthesiology* 2007; 107: 923–927.
19. **Muñoz M.** In which indication should we use IV iron instead of blood transfusion? Experience in major surgery. *Perspectives in IV iron*. *International Series of Meetings*, January 2008; 12–13.
20. **Muñoz M, et al.** Pharmacological management of perioperative anaemia: our experience in orthopedic surgery. *Vox Sanguinis* July 2007; 93 (Suppl. 1): 47.
21. **Auerbach M.** Anemia management – role of intravenous iron. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2009; 11 (Suppl. 1): 3.

Zprávy

OCENĚNÉ VĚDECKÉ PRÁCE ZA ROK 2008

Předsednictvo České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně ocenilo vědecké práce za rok 2008. Ocenění získaly tyto práce:

1. cena za knižní publikaci:
Viktor Kašák, Vladimír Koblížek a kol. – Naléhavé stavy v pneumologii

(Maxdorf Jessenius: Praha 2008; ISBN 978-80-7345-158-5);

2. cena za knižní publikaci:
Tomáš Fait, Michal Vrablík, Richard Češka a kol. – Preventivní medicína (Maxdorf Jessenius: Praha 2008; ISBN 978-80-7345-160-8);

3. cena za knižní publikaci:
Jiří Beran, Jiří Havlík a kol. – Lexikon očkování (Maxdorf Jessenius: Praha 2008; ISBN 978-80-7345-164-6);

4. cena za časopiseckou publikaci:
prof. MUDr. Eva Syková, DrSc. a kolektivu autorů – za soubor 14 prací z oboru neurovědy.

Slavnostní předání cen by se mělo uskutečnit opět v prostorách Senátu v říjnu 2009.

red

Speciální sdělení

Pomoc manželkám mužů závislých na alkoholu

Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

Pravděpodobně nejčastější dotaz, s nímž se na nás lidé obrazejí, vypadá přibližně takto: „Manžel má velké problémy s alkoholem, ale léčit se nechce. Co mám dělat?“ Vzhledem k extrémní spotřebě alkoholu v České republice lze předpokládat, že podobné otázky padají i v ordinacích praktických lékařů, manželských poradců nebo v zařízeních krizové intervence. Z tohoto důvodu jsme kapitolu na toto téma zařadili i do svépomocné příručky pro závislé na alkoholu (Nešpor, 2006). Následující doporučení lze s větší částí aplikovat i v případě manželů žen závislých na alkoholu, které se chtějí léčit. Muži pijících žen to mají snazší v tom, že u závislé ženy nebývá většinou takové riziko násilného jednání. Rodinný život a výchova dětí však trpí stejně nebo ještě více.

Klíčová slova: závislost na alkoholu, zneužívání, rodinná a párová terapie, krátká intervence.

SUMMARY

Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H. Help for wives whose husbands abuse alcohol

People often ask for help and/or advice to cope with their alcohol abusing spouses refusing treatment. Alcohol consumption in the Czech Republic is high that is why all general practitioners, family therapists and crisis interventionists should be able to respond accordingly. The chapter about the effects of alcohol on family was included in our original self-help manual (Nešpor, 2006). The strategies how to deal with alcohol abusing husbands and alcohol abusing wives are similar. Alcohol abusing wives cause less violence but their health and children are at even greater risk compared with men.

Key words: alcohol abuse, alcohol dependence, family therapy, brief intervention.

Ne.

Čas Lék čes 2009; 148: 502–504

STRATEGIE DOPORUČOVANÁ SVĚPOMOCNOU ORGANIZACÍ AL-ANON

Tato organizace má blízko k svépomocné organizaci Anonymních alkoholiků. Doporučuje se nepřebírat za manželovo chování odpovědnost, uvědomit si, že možnosti, jak ho změnit jsou malé a soustředit se na vlastní sebezdokonalování a na vlastní záležitosti. Taková žena navíc ve svépomocné skupině dostává emoční podporu, má komu se svěřit, slyší o lidech v podobné situaci a získává tak od svého problému větší odstup. To jí umožňuje situaci zvládat racionálněji a efektivněji. Podle webových stránek organizace Al-anon existovalo v březnu 2009 více než 24 000 skupin Al-Anon ve 131 zemích (1). V Praze se schází tato organizace každou neděli od 17.30 Na Poříčí 16. V Praze existují i setkání v anglickém jazyce. Je možné, že další skupiny pracují i jinde v České republice (informace z března 2009). Kontaktní telefon je 602 621 117.

Zhodnocení a praktická aplikace: Žena přestává manželovo pití usnadňovat, a tak napomáhá pozitivní změně. Z podpory skupiny může být také snazší se od pijícího muže odpoutat.

INTERVENCE ZA POMOCI ŠIRŠÍ RODINY

Díky tomuto postupu se do protialkoholní léčby údajně dostala manželka bývalého amerického prezidenta Betty Fordová. Při tomto postupu si širší rodina nacvičí ve spolupráci s terapeutem intervenci. Po té, co proběhne nácvik, je do rodinného shromáždění přizván závislý. Jsou mu připomenuty jeho alkoholické excesy a je vznesen požadavek, aby se šel léčit. Problémem s tímto druhem terapie je skutečnost, že většina rodin ani po nácviku není ochotna nebo schopna takovouto koordinovanou akci zorganizovat a provést.

Zhodnocení a praktická aplikace: Jedná se o postup poměrně náročný, jehož efektivita je nízká. Prospěšné je to, že se do řešení problému zapojuje širší rodina.

SPOLUZÁVISLOST V RODINĚ (KODEPENDENCE)

Spoluzávislý člověk má problém se odpoutat od nutkavé snahy dohlížet na závislého a opomíjí svůj vlastní život. V případě manželek závislých mužů může docházet k zanedbávání péče o děti, opomíjení dalších blízkých

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

181 02 Praha 8, Ústavní 91

fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz

a péče o sebe. Spoluzávislý jedinec soustřeďuje veškerou svou energii na závislého, čímž poškozuje sám sebe i své okolí. Svým jednáním závislého zbavuje zodpovědnosti za svůj život a pocítění následků svého nevhodného jednání.

Zhodnocení a praktická aplikace: Tento koncept byl předmětem do značné míry oprávněné kritiky, protože se z oběti téměř dělal viník. Z hlediska závislého na alkoholu může být to, že terapeut označí jeho manželku za kodependentní, další racionalizací pro návykové chování. To pak může bránit změně. Navíc klinické zkušenosti ukazují, že se fungování většiny rodin se podstatně zlepšilo, když na alkoholu závislý manžel dlouhodobě abstinuje. Prospěšnost konceptu kodependence vidíme především v tom, že ukazuje na potřebnost práce s širším okolím závislého.

UNILATERÁLNÍ (JEDNOSTRANNÁ) TERAPIE A DALŠÍ FORMY BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE

Unilaterální terapie se používá, když závislý manžel odmítá léčbu. Při tomto typu terapie se pracuje pouze s členem rodiny, který není závislý a má zájem na změně (2).

Unilaterální terapie zahrnuje zhodnocení stavu, poskytnutí relevantních informací týkajících se závislosti na alkoholu, nácvik toho, jak neusnadňovat návykové chování, zanechání neefektivních strategií, příprava na intervenci zaměřenou k přijetí léčby (např. konfrontace, vznesení požadavku, uzavření dohody), strategie jak udržovat dobrý stav a jak zvládat případné recidivy. Za určitých okolností může unilaterální terapie zahrnovat i pomoc při odpoutání se od pijícího manžela a zvládnutí souvisejících emočních problémů.

K tomuto přístupu má blízko technika vytvořena autory Sisson a Azrin (3), z níž jsme také do značné míry čerpali při zpracování doporučení manželkám na alkoholu závislých mužů (4).

Zhodnocení a praktická aplikace: Jedná se o efektivní postupy. Jsou zvláště vhodné tam, kde existuje riziko násilného jednání ze strany manžela (5).

POMOC MANŽELKÁM MUŽŮ ZÁVISLÝCH NA ALKOHOLU (obr. 1)

Relevantní informace pro manželky závislých mužů

- Sem patří skutečnost, že problémy s alkoholem, jestliže se neřeší, mají tendenci narůstat.

- Příčinou závislosti není nikdy pouze manželský nesoulad, jak mnoho závislých tvrdí. Příčiny závislosti jsou mnohovrstevné, tj. mají kořeny v rodině závislého, jeho způsobu života i v širší společnosti. Pravda je většinou právě opačná – závislost na alkoholu bývá často příčinou manželského nesouladu, nikoli jeho následkem.
- Sdílet společnou domácnost s člověkem, který problémově pije, je náročné. Hodně povinností, které by si za normálních okolností partneři rozdělili, přechází krátkodobě nebo i dlouhodobě a často nepředvídatelně na nepijícího partnera, děti, nebo další členy rodiny.

Posilování motivace manželek za pomoci vhodných otázek

Lze se například ptát na trapné situace kvůli manželovu pití, problémy s jeho pijícími známými, neplnění slibů z jeho strany, lhaní a výmluvy, alkoholová okénka, neochotu komunikovat, řízení pod vlivem alkoholu, negativní vliv manželova pití na děti, slovního a fyzického napadání, otravy alkoholem, odvykací obtíže (třesy, epileptické záchvaty) atd.

Podpora zdravého sebevědomí a pocitu kompetence, mírnění pocitů viny

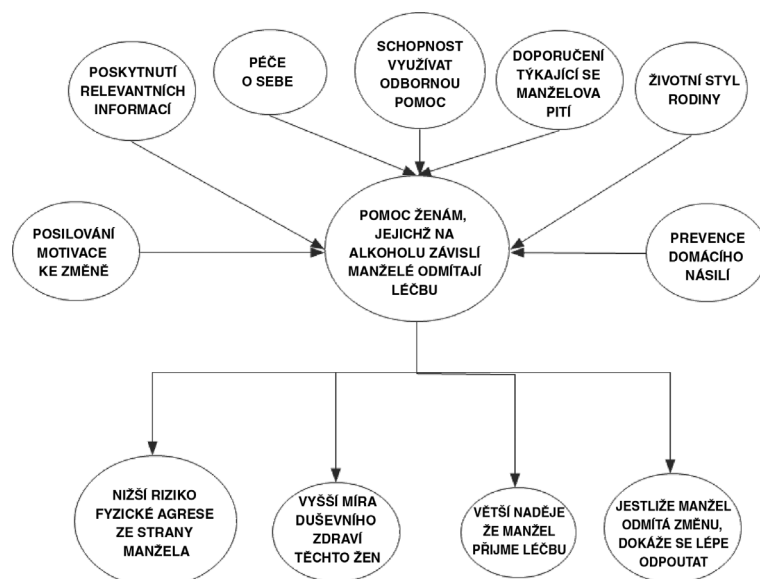
To se může dít formou podpůrné nebo soustavnější psychoterapie, později pokud je třeba dlouhodobá individuální psychoterapie.

Práce s dětmi

Je správné pamatovat i na pomoc dětem. Ty bývají dlouhodobě svědky hádek, domácího násilí, či jsou samotné oběťmi psychického či fyzického násilí či zneužívání. Pomáhá psychoterapie u dětí a hlavně protialkoholní léčba závislého otce.

Doporučení týkající se péče o vlastní osobu

- Doporučuje se myslet především na sebe a případně na děti. Děti mohou často potřebovat psychoterapii zvláště v situaci, kdy byly dlouhodobě svědky hádek, domácího násilí, či jsou samotné oběťmi psychického či fyzického násilí či zneužívání.
- Vést rozumný životní styl. Kromě povinností by měl zahrnovat i aktivní odpočinek, přiměřeně spánku, kvalitní záliby, význam má i zdravá výživa.
- Vyhybání se alkoholu a jiným návykovým látkám. Jsou v náročných životních situacích zvláště nebezpečné.



Obr. 1. Pomoc ženám, jejichž na alkoholu závislí manželé odmítají léčbu

Navíc žena, která je opilá, se v případě násilí opilého manžela dokáže hůře chránit a má snížené sebeovládání. (V kontaktu s opilým člověkem je důležité komunikovat klidně a nepodněcovat agresivitu.)

- Hledat možnou oporu v širší rodině (rodiče, sourozenci apod.) a u dospělých i oporu zdravě žijících přátel.
- Nespoléhat na nedospělé děti, ty by se měly orientovat k záležitostem odpovídajícím jejich věku (např. škole).

Doporučení týkající se životního stylu rodiny

- Odměňovat strážlivost. Když manžel abstínuje, je vhodné to ocenit. V tom případě zasluhuje také dobré zacházení.
- Je vhodné si plánovat aktivity, které má manžel rád a které nejdou dohromady s pitím nebo braním drog – například výlet s dětmi nebo návštěva kvalitních známých.
- Přiměřený životní styl rodiny je třeba zachovat, ať je manžel v pořádku, nebo ne. To se týká jídla, svátků narozenin, kultury i odpočinku.

Využívat možnosti odborné pomoci

Ty zahrnují zejména:

- ambulance pro léčení návykových nemocí;
- poradny pro rodinu, manželství a mezilidské vztahy;
- zařízení poskytující telefonickou a krizovou pomoc (např. Centrum krizové intervence, tel. 284016 666).

Doporučení týkající se manželova pití

- Nebýt umožňovačem, tj. neomlouvát manžela v práci nebo u příbuzných, tvrdit na tom, aby náležitě přispíval do rodinného rozpočtu.
- Nikdy mu nekupovat alkohol.
- Pokud manžel pije doma, lze mu nabídnout jídlo nebo nealkoholické nápoje a navrhnout jiné činnosti než pití. Je také možné připomenout, kolik toho už vypil, a že je lépe, když abstínuje.
- Jestliže manžel pije mimo domov a přijde opilý, je lépe si ho nevšímat. Doporučuje se nejvýš mu neutrálním hlasem říci, že s ním žena nechce diskutovat.
- Vyhnout se opečovávání během pití a při zotavování se z jeho následků. Správné je také neschovávat manželovi jídlo, když kvůli pití přijde pozdě. Výjimkou z této zásady jsou situace ohrožující zdraví nebo život, např. otrava alkoholem, úraz hlavy nebo vyhrožování sebevraždou. V tom případě je třeba volat lékaře.
- Nemá smysl s manželem diskutovat v době, kdy se vrátil domů opilý. Opilý člověk nevnímá ani tak obsah slov jako tón hlasu. Je dobré proto mluvit klidným hlasem a držet se od opilého dál. Nejlepší je, nebýt s ním sama nebo mít možnost přivolat pomoc, předem odstranit nebezpečné předměty, rozpoznávat známky agrese (nadávky, neklid, upřený pohled, přibližování se), hovořit klidně a nepoužívat prudká gesta. Někdy je prospěšné klidně a věcně varovat před následky agrese. Jestliže se manžel posadí nebo si lehne, riziko agrese klesá. Při nebezpečí či dokonce agresi je správné volat policii.
- Klidně a věcně odmítnout sex, jestliže je manžel opilý.
- Vážný rozhovor je dobré odložit na další den. V období kocoviny a výčitek svědomí bývá problémově pijící člověk spíš ochotný k ústupkům. Je to také vhodná doba navrhnout protialkoholní léčení.

ALKOHOL A DOMÁCÍ NÁSILÍ

Výzkumy prováděné v České republice ukazují, že k většině případů domácího násilí dochází za situace, kdy je nejméně jeden z aktérů pod vlivem alkoholu (6).

- Od roku 2007 existuje možnost, aby policista na dobu deseti dnů vykázal útočníka ze společných prostor. Oběť se také může obrátit na soud. Ten může vydat předběžné opatření, kterým uloží útočníkovi, aby dočasně opustil společně obývaný prostor a jeho okolí a nadále do něj nevstupoval a aby se zdržel setkávání s obětí. Předběžné opatření je účinné jeden měsíc a dá se prodloužit (zákon č. 135/2006 Sb. o ochraně proti domácímu násilí).
- K ochraně obětí domácího násilí lze použít i příslušné paragrafy trestního zákona.
- Vůči lidem, kteří problémově pijí, nemá smysl uplatňovat fyzické násilí. Fyzické násilí vztahy v rodině ještě zhorší a napadený na násilí reaguje často pocity ukřivdnosti a dalším pitím. Mnohem lepší je tvrdit na tom, aby se problémově pijící člen rodiny léčil.

NEDOBROVOLNÁ LÉČBA

Podle zákona je možná, jestliže někdo jeví známky duševní choroby nebo intoxikace a ohrožuje sebe nebo své okolí. Typickým příkladem je pacient s alkoholickou psychózou, který například vidí nebo slyší neexistující osoby a pod vlivem těchto halucinací jedná. Dále taková situace může nastat u člověka po sebevražedném pokusu nebo po život ohrožující otravě alkoholem. Doporučení k hospitalizaci bez souhlasu pacienta tohoto typu může vystavit kterýkoliv lékař a o přijetí do příslušného zařízení rozhoduje lékař tohoto zařízení.

Další situací je léčba lidí, kteří byli omezení ve způsobilosti k právním úkonům, například pro alkoholovou demenci. O hospitalizaci rozhoduje v tomto případě zákonný opatrovník.

Ochranná léčba nařízená soudem je možná, jestliže se někdo dopustil trestného činu v souvislosti s alkoholem a léčbu (ambulantní nebo ústavní) nařídil soud.

ROZVOD A CO PO NĚM

Rozchod může být jediným důstojným řešením v situaci, kdy pijící partner vytrvale odmítá nabízenou pomoc. Rozvod bývá psychologicky náročný. Proto bývá v takové situaci vhodné vyhledat poradnu pro rodinu, manželství a mezilidské vztahy. Prospěť může také právní konzultace. S hledáním nového partnera a s novým sňatkem je lépe počkat. Mužům, kteří problémově pijí, by se žena měla rozhodně vyhýbat.

LITERATURA

1. Al-Anon/Alateen. www.al-anon.alateen.org/S37.html, Accessed 10.3.2009.
2. Thomas EJ, Adams KB, Yoshioka MR, Ager RD. Unilateral relationship enhancement in the treatment of spouses of uncooperative alcohol abusers. *American Journal of Family Therapy* 1990; 18 (4): 334–344.
3. Sisson RW, Azrin NH. Family-member involvement to initiate and promote treatment of problem drinkers. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1986; 17(1): 15–21.
4. Nešpor K. Zůstat strážlivý. Brno: Host 2006; 238.
5. Rychtarik RG, McGillicuddy NB. Coping skills training and 12-step facilitation for women whose partner has alcoholism: effects on depression, the partner's drinking, and partner physical violence. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73(2): 249–261.
6. Nešpor K, Csémy L. Domácí násilí a alkohol. *Čes a slov psychiatrie* 2005; 101: 174–175.

Dějiny lékařství

Historie a současnost registrace vrozených vad v České republice

^{1,2,3}Šípek A, ^{1,3}Gregor V, ^{1,4}Horáček J, ⁵Mazánková V,
⁵Langhammer P, ⁶Šípek A. jr.

¹Fakultní Thomayerova nemocnice Praha, Oddělení lékařské genetiky

²Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta

³Sanatorium Pronatal s.r.o.

⁴Gennet, Praha

⁵Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

⁶Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

SOUHRN

V práci je shrnut vývoj oficiální registrace vrozených vad v České republice od jejího počátku v roce 1964 až po současnost. V historickém přehledu jsou ukázány průběžné změny v registraci, které vždy reflektovaly aktuální stav poznání v epidemiologii vrozených vad. Jsou to jednak změny kvantitativní, jednak kvalitativní. Mezi kvantitativní změny patří především změny v počtu registrovaných vrozených vad, ke kvalitativním pak prodloužení doby hlásitelnosti z původních sedmi dnů až na 15 let věku života dítěte a přiřazení sledování prenatalně diagnostikovaných případů vrozených vad. V průběhu 45leté konsekutivní řady sledování vrozených vad v České republice byly především stanoveny průměrné četnosti závažných vrozených vad v populaci, dále byly analyzovány změny četností jak z pohledu časového, tak i prostorového. V závěru je rozebráno postavení registrace vrozených vad v rámci Národního zdravotnického informačního systému a význam pro monitorování kvality poskytované zdravotní péče.

Klíčová slova: vrozená vada, registrace, surveillance, incidence.

SUMMARY

Šípek A, Gregor V, Horáček J, Mazánková V, Langhammer P, Šípek A. jr. History and present of registration of congenital anomalies in the Czech Republic

In this paper we summarize the development of the official registration program of congenital anomalies in the Czech Republic from its beginnings in 1964 to present state. The historical review shows all running changes in the registration process that always reflected the actual knowledge in the epidemiology of congenital anomalies. The quantitative changes include mainly the change in the numbers of registered diagnoses. The qualitative changes include the increase of the age limit at diagnoses from original 7 days to current 15 years of age and the association of the prenatally diagnosed cases with the core database. During the 45 years of consecutive monitoring of the congenital anomalies in the Czech Republic we have determined the incidences of severe congenital anomalies in the population and we have analyzed the trends in these incidences (using both time and territory criteria). In the conclusion we discuss the role of the registration in the National health information system and the importance for the healthcare quality monitoring.

Key words: congenital anomaly, registration, surveillance, incidence.

Ší.

Čas Lék čes 2009; 148: 505–509

ÚVOD

Kongenitální anomálie či vrozené vady jsou termíny, kterých se užívá k označení vývojových poruch, které jsou přítomny při narození. Vrozená vada je fenomén, který lidstvo provází od samých počátků. Některé vrozené vady jsou zřejmě již z fosilních nálezů lidských kosterních pozůstatků, další zmínky o vrozených vadách jsou pak známé z vyobrazení a literárních zmínek z říší starověku. Ve středověku se děti narozené s vrozenou vadou neohrožující život stávaly lec-

kdy zdrojem zvýšené pozornosti či dokonce zábavy (např. achondroplazie, chondrodystrofie, fokomelie, polydaktylie), ovšem hrozila jim i smrt, neboť jejich postižení bylo leckdy přičítáno démonickým silám (1). Teprve na přelomu středověku a novověku se s rozvojem embryologie objevují racionálnější představy o mechanismech vzniku vrozených vad. S dalším rozvojem lékařských věd se postupně rozvíjela snaha získat i více informací o vrozených vadách. Zájem se soustředil jak na různé teorie o vzniku vrozené vady, tak i na zmapování výskytu vrozených vad.

MUDr. Antonín Šípek, CSc.

Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou – oddělení lékařské genetiky

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

e-mail: registrvv@vrozene-vady.cz

http://www.vrozene-vady.cz

Populační teratologie je interdisciplinární obor, který zkoumá příčiny, mechanismy a vzorce abnormálního vývoje lidského jedince (2). Zabývá se výskytem vrozených vad jako celku i podle jednotlivých diagnóz a hodnotí změny incidencí především z pohledu celé populace. Klade samozřejmě důraz na určité oblasti, jako jsou například dlouhodobé sledování četností vrozených vad a jejich změny, regionální a demografické rozdíly v incidencích vrozených vad, které jsou podmíněny zejména populačními (rasovými) a demografickými odlišnostmi jednotlivých populací. Samozřejmě se různou měrou uplatňují i další biosociální vlivy a vlivy zevního prostředí. S rozvojem lidské genetiky se významně mění i náhled na etiologii vrozených vad. Mezi genetikou a prenatálním vývojem lidského jedince existuje velmi složitý vztah, který má zásadní a praktické důsledky pro lidské zdraví a lidské nemoci. Pochopení normálních vývojových mechanismů a jejich genetické kontroly je nezbytné pro porozumění vzniku vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných onemocnění. Abnormální vývojové procesy jsou zapříčiněny komplexním působením různých faktorů na vývoj lidského zárodku. Literární údaje hovoří o tom, že 8–10 % vrozených vad může být způsobeno efektem zevního prostředí (především léky, viry aj.). U zhruba 50–60 % vrozených vad zůstávají stále příčiny neznámé, 20–25 % je podmíněno multifaktoriální dědičností, 6–7 % je způsobeno známými chromozomálními abnormalitami a 7–8 % mutovanými geny (3). Pro úspěšné zavedení preventivních a terapeutických postupů je potom nezbytné co nejlepší porozumění patogenezí onemocnění na molekulárně-genetické úrovni vzhledem k příslušné etapě embryonálního vývoje. Intenzita výskytu vrozených vad je v současné době považována za jeden ze základních kvalitativních ukazatelů současné zdravotní péče, a to jak parametrů populačních, tak i medicínských. Z hlediska studia zdravotního stavu populace je pak bezesporu důležitá časová i prostorová diferenciací rizika zvýšeného výskytu vrozené vývojové vady a hledání její podstaty. Jakékoliv rizikové faktory pro vznik vrozených vad by měly být proto analyzovány.

HISTORIE A VÝVOJ REGISTRACE

Hlavním úkolem registrace vrozených vad bylo zmapovat počty a stanovit incidence konkrétních vrozených vad. Registry vrozených vad vznikaly nejprve se snahou popsat a zmapovat závažné/letální vrozené vady, později se přidávaly i vrozené vady méně závažné. Zprvu byly záznamy omezeny například na určitou nemocnici nebo malou spádovou oblast, teprve později vznikaly registrace pro větší území a větší spektrum vrozených vad. S rozvojem různých typů registrací v různých státech se objevila i snaha určitým způsobem sjednotit registrace jak ve smyslu sledovaných diagnóz, tak i ve smyslu použitých metodik a analýz. Cílem bylo vytvořit „určité průměrné incidence“ pro konkrétní diagnózy vrozené vady a dále zjišťovat možné odchylky v těchto incidencích mezi různými státy a populačními (demografické, biologické a sociální hledisko) nebo v průběhu časových období (časové a sezónní hledisko).

Vývoj registrů a monitorovacích systémů byl rovněž ovlivněn rozvojem klinické genetiky a cytogenetiky v 50. letech minulého století. Důležitým bodem bylo přesné stanovení počtu 46 chromozomů v lidském karyotypu (4) a dále prokázaná kauzální souvislost numerických i strukturálních chromozomálních aberací s klinicky definovanými syndromy – trizomie 21 a Downova syndromu (5) a delece 5q a syndromu Cri-du-chat (6). Ve stejném období lze najít i počátky klinické genetiky jako samostatného oboru, přičemž nejde nevzpomenout na nedávno zesnulého průkopníka klinické genetiky Victora A. McKusicka a jeho zásadní podíl na založení samostatného oddělení klinické genetiky

(v roce 1957) při John Hopkins Medicine (7). Nově vznikající klinicko-genetická oddělení a kliniky se díky velké koncentraci případů genetických poruch a vrozených vad stala významnými zdroji informací monitorovacích systémů.

Zvýšený zájem o monitorování výskytu vrozených vad a teratologii byl nepochybně ovlivněn i nechvalně známou „thalidomidovou aférou“ z přelomu 50. a 60. let minulého století. V souvislosti s užíváním tohoto léčiva těhotnými ženami se mezi roky 1956 a 1962 narodilo okolo 6000 dětí s typickými malformacemi v rámci tzv. thalidomidového syndromu (8). Musela být přijata řada opatření, aby se riziko opakování podobné události snížilo na minimum.

S rozvojem a uplatněním prenatální diagnostiky se v registracích objevuje další faktor, který může ovlivňovat výsledné četnosti vrozené vady v populaci. Z tohoto důvodu se aktuálně v registracích hodnotí nejen incidence u narozených dětí (u mrtvé a živě narozených dětí), ale i incidence celkové (incidence u mrtvé a živě narozených dětí) + incidence prenatálně diagnostikovaných případů a pro tuto diagnózu předčasně ukončených těhotenství.

Mezi první státy, které měly fungující program sledování výskytu vrozených vad na svém území, patří i Česká republika. Začátek povinné registrace vrozených vad se v České republice (respektive v tehdejší Československu) datuje k 1. lednu 1964 a ve své mnohaleté historii prošla tato registrace celou řadou kvantitativních a kvalitativních změn.

Oficiální registrace vrozených vad navazuje na etapu neoficiální registrace, kterou založil MUDr. Jiří Kučera, CSc. na přelomu 50. a 60. let. Tato registrace probíhala nejprve v Praze, posléze i v dalších krajích republiky (2). Od začátku roku 1964 byla po přípravách spuštěna oficiální registrace vrozených vad na území celé Československé republiky. Tato registrace probíhala v Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Nejprve se hlásily jen vybrané typy vrozených vad, zpočátku to byly vady diagnostikované do sedmi dnů po narození, později přibýly i vady diagnostikované po 7. dnu života. V období 1964–1974 se sledovalo 36 vybraných diagnóz vrozené vady a hlášení se omezovalo pouze na diagnózy, které se daly bezpečně identifikovat u narozených dětí. Hlášení zůstalo tedy omezené pouze na novorozenecká oddělení tehdejších ženských oddělení.

Významná změna byla provedena na přelomu let 1974/1975, kdy se hlášení rozšířilo z 36 typů na 60 a prodloužila se doba evidence a hlášení vrozených vad až do jednoho roku života dítěte. Změnilo se spektrum diagnóz, hlásily se i diagnózy, které byly zjištěny až v průběhu prvního roku života. Nadále kontinuálně probíhala registrace ve všech krajích republiky.

Další významná změna pak byla na přelomu let 1993/1994, kdy se z původních 60 typů vrozených vad registrace rozrostla na všechny typy strukturálních vrozených vad. Od této doby se hlásí všechny vrozené vady zjištěné až do 15 let věku života dítěte. Tato změna vstoupila v platnost od 1. ledna 1994 v souvislosti se zavedením 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10) do statistických hlášení v České republice. Nově se definuje soubor dětí, za kterých se vrozené vady hlásí, i okruh vrozených vad, za které se vyplňuje tiskopis. Od tohoto data se sledují vrozené vady zjištěné u mrtvě narozených dětí a u živě narozených dětí až do dokončeného 15. roku života, tj. do 15. narozenin. Od roku 1996 byl i nově definován soubor dětí a nově i plodů podléhajících hlášení. Do registrace bylo přiřazeno i sledování vrozených vad při prenatální diagnostice u plodů, a to bez ohledu na to, zdali těhotenství bylo ukončeno či nikoliv. Od tohoto data se sledovaly vrozené vady podle kapitoly XVII – Vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality – MKN-10, zjištěné:

- u samovolných potratů nad 500 gramů,
- u plodů, kdy se vrozená vada zjistila při prenatální diagnostice,

- u mrtvě narozených dětí,
- u živě dětí do dokončeného 15. roku života.

Poslední změna v souboru registrovaných vrozených vad byla provedena k 1. lednu 1997, od tohoto data jsou sledovány všechny vrozené vady (a to i mimo kapitulu XVII). Od roku 2002 byl vyhlášen Národní registr vrozených vad (viz Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, částka 14/2001 z prosince 2001). Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) je zpracovatelem výše zmíněného registru a jeho činnost a zpracování dat z tohoto registru je dále upravena Metodickou NZIS (Národní zdravotnický informační systém) č. 59, kterou vydal ÚZIS ČR. Národní zdravotnický informační systém slouží k monitorování základních ukazatelů zdravotního stavu obyvatelstva a úrovně poskytované zdravotní péče.

Z pohledu celosvětového ve světě v roce 1970 existovalo 10 zemí, ve kterých byl již program registrace vrozených vad zahájen. Nicméně stále zde chyběl komunikační mechanismus, který by umožnil věcnou a rychlou komunikaci mezi těmito registry. Základní komunikace se tak nadále omezovala na publikace v odborných periodících, což je mechanismus velmi pomalý a v případě nové teratogenní hrozby (jako tomu bylo v případě thalidomidu) silně nedostačující. V roce 1974 tak byla v Helsinkách ustanovena mezinárodní organizace ICBDM (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems), která sdružovala tehdy deset členských registrů včetně Československého (ICBDMS; 1991) (9). V průběhu let přibývaly další členské registry – a dnes má tato mezinárodní organizace (jejíž název se roku 2004 změnil na ICBDSR – International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) 46 členů po celém světě. Kromě každoročních pracovních konferencí je vzájemná komunikace členských registrů zajišťována zasíláním dat pro společnou mezinárodní statistickou ročenku a společnými projekty (10).

VÝSTUPY Z REGISTRACE

Od roku 1965 vycházela v řadě „Zdravotnická statistika“ vydávané ÚZIS ČR publikace „Vrozené vady“. V roce 2003 vyšla poslední z těchto publikací „Vrozené vady 2002“. Jednalo se vždy o data o vrozených vadách zjištěných u dětí do 1 roku (respektive u mrtvě narozených a plodů), které byly v daném roce nahlášený. Děti, u kterých se tyto vady vyskytly, tedy mohly být narozené v průběhu dvou kalendářních let – v roce nahlášení vady nebo v roce předchozím.

Mezinárodní organizace sbírající údaje o výskytu vrozených vad v jednotlivých státech i čeští odborníci od ÚZIS ČR velmi často požadují data o počtech dětí narozených v daném roce s vrozenou vadou. Vzhledem ke snaze sjednotit informace, které o vrozených vadách ÚZIS ČR poskytuje, došlo v roce 2004 ke změně zpracování publikovaných dat o vrozených vadách. V této pozměněné řadě jsou zpracovávány údaje o vrozených vadách u dětí narozených v daném kalendářním roce, které byly zjištěny do jednoho roku jejich věku. Proto vychází tato publikace s ročním zpožděním, aby bylo možné evidovat téměř všechny děti narozené v daném roce s vrozenou vadou, která u nich byla do dovršení jednoho roku věku diagnostikována a nahlášena. Pozměněná publikace nese pro lepší odlišení nového přístupu ke zpracování publikovaných dat nový název „Vrozené vady u narozených v roce XXXX“ namísto původního „Vrozené vady XXXX“. Sama o sobě tato změna zpracování dat nepůsobí žádný velký zlom v časových řadách, protože většina vrozených vad, zejména těch závažných, je zjištěna brzy po narození dítěte. Rozdíl tvoří děti s vrozenou vadou, které se narodily koncem roku, a tudíž u nich dříve byla vrozená vada hlášena až na začát-

ku roku nového. V původním zpracování by tyto děti byly zahrnuty až v dalším roce, kdežto nyní, kdy je publikace o rok odložena, je šance získat informace téměř o všech dětech narozených v daném roce s vrozenou vadou.

V nové podobě publikace o vrozených vadách se však uplatnil ještě jeden nový faktor, který významně ovlivňuje publikovaný počet narozených dětí s vrozenou vadou a počet vrozených vad a působí velmi zásadní zvrát v časových řadách. Zdrojem dat je totiž kromě Národního registru vrozených vad navíc ještě Národní registr novorozenců, kde jsou hlášení pořizována za každého novorozence včetně mrtvě narozených. Tento formulář byl od roku 2000 doplněn o údaj „Vrozená vada“ včetně možnosti zapsání až pěti kódů diagnóz. Ukázalo se, že za řadu dětí, které mají ve Zprávě o novorozenci uvedenou vrozenou vadu, není zároveň odevzdáno hlášení Vrozená vada plodu nebo dítěte. Z toho vyplývá nutnost doplnění těchto dat do Národního registru vrozených vad.

Ve vývojových tabulkách se do roku 1999 jedná o údaje získané pouze z hlášení Vrozená vada plodu nebo dítěte a od roku 2000 o data jak z tohoto hlášení tak ještě z hlášení Zpráva o novorozenci. Zpravodajskou jednotkou jsou genetická, ženská, gynekologicko-porodnická, novorozenecká, dětská, kardiologická, ortopedická nebo jiná odborná oddělení zdravotnických zařízení, kde byla vrozená vada diagnostikována. Vyplňování hlášení se týká státních i nestátních zdravotnických zařízení všech rezortů. Vyplňuje ji odborný lékař, který vrozenou vadu u plodu nebo dítěte diagnostikoval, kdykoliv do dokončených 15 let věku.

Kromě těchto oficiálních výstupů publikovaných přímo ÚZIS však data z Národního registru VV slouží i pro řadu dalších podrobných analýz. Byly například vytvořeny průměrné incidence vrozených vad podle jednotlivých diagnóz (11, 12), stanovena úspěšnost prenatální diagnostiky závažných vrozených vad (13, 14), stanoveny časové trendy incidencí (11), úmrtnosti z důvodů vrozené vady, přežívání dětí narozených s vrozenou vadou (15, 16), podíl vrozených vad na perinatální úmrtnosti (17), vrozené vady u vícečetných těhotenství (18) aj. Tyto analýzy byly zpracovány díky finanční podpoře ze strany IGA MZ ČR (Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví ČR) v posledních 5–10 letech a jejich výsledky jdou nad rámec standardního zpracování v ÚZIS. Výsledky analýz a některá data jsou i součástí mezinárodních přehledů v rámci mezinárodní organizace International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), jejíž je Česká republika členem (10).

AKTUÁLNÍ STAV

Každá populace je vystavena různým ohrožením a z těchto ohrožení vyplývají následně různá rizika. Jedním z nich je i riziko vzniku vrozené vady. Rizikem rozumíme číselné vyjádření pravděpodobnosti míry, že studovaná událost nastane; ohrožením pak faktory, které potenciálně ovlivňují výskyt jevu v populaci. Ohrožení a rizika lze v zásadě rozdělit do dvou skupin: na neovlivnitelné (resp. nevyhnutelná) a na ovlivnitelná. Ovlivnitelná rizika vyplývají především z negativního chování a osobních návyků jedince (alkohol, kouření, kofein, léky, drogy), nevyhnutelná rizika bere na sebe člověk okamžikem narození (genetické predispozice). Z hlediska studia zdravotního stavu populace je pak bezesporu důležitá časová i prostorová diferenciací rizika zvýšené pravděpodobnosti výskytu vrozené vady a hledání její podstaty. Intenzita výskytu vrozených vad je považována za jeden ze základních kvalitativních ukazatelů populačních i medicínských.

Během posledních více než 45 let se intenzita vývojových vad v České republice měnila. Většinou docházelo v posledních 10–20 letech k nárůstu četností hlášených

vrozených vad. Naskytá se otázka, zda zvýšení incidence VV je v důsledku:

- změn v registraci hlášení vrozených vad,
- pokroku v medicínských technologiích – diagnostikování dříve nedeklarovaných vad, lepší přežívání dětí s nízkou porodní hmotností,
- pokroku v prenatální péči – přežívání plodů dříve zaniklých spontánním potratem (v minulosti vysoká úroveň potratovosti),
- narušení genofondu a změny životního stylu.

Podíl jednotlivých typů vrozených vad na celku se v čase mění, obdobně jako například struktura příčin úmrtí. Jsou známé i rozdílné míry incidencí jednotlivých typů vrozených vad v závislosti na populačních, sociálních a regionálních odlišnostech.

Je nutné si především uvědomit, že došlo k několika důležitým změnám v registraci vrozených vad, především k rozšíření spektra hlášených typů vrozených vad. Změny v registraci vrozených vad jsou důležitým faktorem, který se v období 1964–2008 podílel na zvýšení celkových počtů registrovaných vrozených vad v České republice, významně by však neměl ovlivňovat incidence některých prezentovaných vrozených vad. Jakým vývojem procházejí některé jednotlivé diagnózy, je ukázáno v naší analýze. U některých typů vrozených vad se četnosti v novorozenecké populaci snižují díky úspěšné prenatální diagnostice (defekty neurální trubice, Downův syndrom, rozštěpy břišní stěny), některé však i přes úspěšnou prenatální diagnostiku naopak vykazují nárůst (ageneze/hypoplazie ledvin) nebo jsou to vady, které zatím nelze běžně prenatálně diagnostikovat a jejich četnost v populaci narůstá (vrozené vady jícnu, anorektální malformace aj., některé chromozomální aberace).

Z hlediska epidemiologického je nutné hodnotit incidence vrozených vad v České republice a jejich změny jednak z pohledu dlouhodobého (trendové a cyklické změny), jednak z pohledu průběžného monitorování incidencí vrozených vad jako celku i podle jednotlivých diagnóz. Během posledních čtyřiceti pěti let se intenzita vrozených vad v České republice měnila. Podíváme-li se na tyto změny, je zapotřebí rozlišit několik vzájemně se prolínajících vlivů.

Kromě prenatální diagnostiky se však na výsledné četnosti vrozené vady v populaci mohou uplatňovat i další vlivy. Jedním z nich může být i zlepšení, zrychlení a zkvalitnění diagnostických možností – především zavedení a rozvoj ultrazvukové diagnostiky (vrozené vady ledvin, kongenitální hydrocefalus). Díky tomu se například zvyšují nalezené incidence vrozených vad ledvin u dětí v České republice. Je to však dáno i změnou v registraci – prodloužení doby zachytu až do 15 let věku dítěte a díky tomu se registrují i vrozené vady, které nebyly dříve do prvního roku života dítěte zachyceny.

Změny životního stylu se samozřejmě na výsledné četnosti vrozené vady mohou podílet také, to jak v kladném slova smyslu (snížení četnosti vrozené vady), nebo v záporném smyslu (zvýšení četnosti vrozené vady). Na obou těchto případech se může podílet několik protichůdně působících jevů. Zlepšení zdravotní situace (např. zlepšená dostupnost vitaminů v celé sezoně nebo snížení až eradikace některých, především virových infekcí) může snížit incidenci vybraných vrozených vad v populaci, podobně však zlepšená prenatální péče o těhotné, především o riziková těhotenství, může zvýšit četnost některých vrozených vad tím způsobem, že se tyto případy přesunou z kategorie (v České republice nedostatečně evidovaných a vyšetřovaných) spontánních potratů do pozdějších fází těhotenství, kdy již tyto případy vrozených vad registrujeme. Podobný negativní vliv mohou mít i další faktory: návykové látky (alkohol, kouření, drogy). Dalšími vlivy, které by mohly ovlivňovat četnosti vrozených vad, mohou být i jiné biosociální faktory, např. věk těhotných, četnost gravidity, vyšší zastoupení chronicky nemocných rodičků (diabetičky, epi-

leptičky, ženy s autoimunitním onemocněním aj.) nebo do jisté míry diskutovaný fakt zastoupení těhotenství po metodách asistované reprodukce.

Jenom z tohoto krátkého výčtu možných vlivů je patrné, že bez celorepublikové registrace všech vrozených vad není možné tyto změny četností hodnotit a bez rozsáhlé mezinárodní spolupráce tyto změny dát do širších populačních souvislostí. Monitoring incidencí vrozených vad systémem analýz incidencí nalezených (observed) a předpokládaných (expected) podle ročních počtů vrozených vad je významným nástrojem v epidemiologii vrozených vad. Slouží především k odhalení průběžných změn četností – například trendových nebo cyklických změn v populačních incidencích vrozených vad. Nezbytnou součástí těchto analýz jsou nejen incidence u narozených dětí, ale i prenatálně diagnostikované případy (sekundární prevence), neboť jen celkové incidence vrozených vad mají vypovídající charakter o dlouhodobých změnách incidencí v celorepublikovém měřítku. Díky mezinárodní spolupráci máme možnost porovnávat tyto změny v České republice s incidencemi v jiných státech.

ZÁVĚR

Epidemiologie vrozených vad představuje multidisciplinární obor, jehož hlavním cílem je svými výsledky dávat podklady k hodnocení kvality péče v souvisejících oborech, jakož i podklady k hodnocení zdravotní péče o mladou generaci. V rámci programu Zdraví pro všechny do 21. století (HFA), který stanovila Světová zdravotnická organizace (WHO), jsou v kapitole 3 uvedeny konkrétní cíle a jedním z nich je Cíl 3 – Zdravý start do života. Konkrétně to znamená, že by měla být zajištěna lepší dostupnost péče týkající se reprodukčního zdraví, prenatálního a perinatálního období života. Současně by mělo dojít k přesunu zájmu na zkvalitnění prenatální péče tak, aby se snížil počet těhotenských ztrát a úmrtí dětí z důvodu vrozené vady. Úspěšnost prenatální diagnostiky vrozených vad a perinatální mortalita jsou také jedním ze základních měřítek kvality zdravotní péče, kterou monitoruje každý stát a v mezinárodním měřítku WHO.

Vrozené vady stále patří k významným příčinám perinatální, novorozenecké a kojenecké nemocnosti a úmrtnosti. Jedinci s vrozenými vadami a chromozomálními aberacemi představují i v současné době závažný zdravotnický, sociální, etický, ale i ekonomický problém. Z tohoto pohledu se jeví dlouhodobé sledování výskytu vrozených vad a analýzy případných odchylek od průměrných incidencí jako nezbytný předpoklad hodnocení zdravotního stavu populace a kvality zdravotní péče, především v oblasti prenatální a perinatální péče.

Zkratky

- HFA – program Zdraví pro všechny do 21. století
 ICBDMs – International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems
 ICBDSR – International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
 NZIS – Národní zdravotnický informační systém
 ÚZIS ČR – Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
 WHO – Světová zdravotnická organizace

LITERATURA

1. **Ridel M.** Vrozené srdeční vady v historii I. Nebiologické teorie. *Kardiol Rev* 2004; 4; 122–128.
2. **Kučera J.** Populační teratologie. Praha: Avicenum 1989; 325 s.

3. **Moore KL, Persaud TVN.** Zrození člověka: embryologie člověka s klinickým zaměřením. Praha; ISV; 2002; 564 s.
4. **Tjio JH, Levan A.** The chromosome number of man. *Hereditas* 1956; 42: 1–6.
5. **Lejeune J, Gautier M, Turpin R.** Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus Hebdomadaire des Seances Acad Sci* 1959; 248 (11): 1721–1722.
6. **Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R.** Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1963; 18: 3098–3102.
7. **Collins FS.** Retrospective: Victor A. McKusick (1921–2008). *Science* 2008; 321: 925.
8. **Lenz W. A** short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38: 203–215.
9. **ICBDMS.** Congenital malformations worldwide: a report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Amsterdam: Elsevier 1991; 220 s.
10. **ICBDSR.** Annual Report with data 2007. International Clearinghouse for birth defects monitoring system, Roma 2008.
11. **Šípek A, Gregor V, Horáček J.** Vrozené vady v České republice v období 1961 až 2005 – průměrné incidence. *Čes Gynek* 2007; 72: 185–191.
12. **Šípek A, Gregor V, Šípek A Jr, Horáček J, Klaschka J, Skibová J, Langhammer P, Petržílková L, Wiesnerová J.** Vrozené vady v České republice v období 1994–2007. *Čes Gynek* 2009; 74: 31–44.
13. **Gregor V, Šípek A, Šípek A Jr, Horáček J, Langhammer P, Petržílková L, Calda P.** Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v České republice: 1994–2007. *Čes Gynek* 2009; 74: 44–54.
14. **Gregor V, Šípek A, Calda P, Šípek A Jr, Horáček J, Langhammer P, Petržílková L, Wiesnerová J.** Ultrazvuková prenatální diagnostika vrozených vad v České republice v období 1994–2007. *Čes Gynek* 2008; 73: 340–350.
15. **Gregor V, Šípek A, Horáček J, Šípek A Jr, Langhammer P.** Přežívání dětí s vybranými vrozenými vadami v průběhu prvního roku života. *Čes Gynek* 2008; 73: 163–169.
16. **Šípek A, Gregor V, Horáček J, Mašátová D.** Mortalita dětí v průběhu prvního roku života v důsledku vrozených vad v ČR v období 1994–2004. *Čes Gynek* 2006; 71: 380–388.
17. **Šípek A, Gregor V, Horáček J.** Vrozené vady v České republice v období 1994–2005 – perinatologická data. *Čes Gynek* 2007; 72: 103–109.
18. **Gregor V, Šípek A, Horáček J, Šípek A Jr, Langhammer P.** Analýza incidencí vrozených vad v České republice podle četnosti těhotenství. *Čes Gynek* 2008; 73: 199–208.

Poděkování autorů patří všem lékařům, kteří se účastní sběru dat o vrozených vadách a jejich prenatální a postnatální diagnostice.

Popis a funkce lipidových raftů

Lipidové rafty jsou specializované struktury na cytoplazmatické membráně, které mají pozměněnou lipidovou kompozici a připojení k cytoskeletu. Jsou to membránové domény, v nichž se může vyskytovat neurotransmiterová signalizace pomocí klastrování

receptorů a součástí receptorem aktivované signální kaskády. Lokalizace těchto proteinů v lipidových raftech, které jsou součástí cytoskeletu, ovlivňuje i potenci a účinnost neurotransmitrových receptorů a transportérů. Efekt těchto lipidových raftů se projevuje v řadě neurologických a psychiatrických chorob.

Literatura:

Allen JA, et al. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nature Reviews Neuroscience* 2007; 8: 128–140.

P. Barták

Průkaz lipidových raftů na buněčné membráně

Lipidové rafty jsou důležité v buněčné signalizaci, adhezi a jiných buněčných funkcích. Heterogenita jejich složení ukazuje na mechanismus, kterým rafty umožňují prostorovou i časovou regulaci pro signalizaci a buněčnou adhezi. Mají možnost interagovat i mezi sebou, jsou-li nakupené, a tím umožňují předávání signálů z plasmatické membrány

do nitra buňky. Autoři pro sledování těchto činností vypracovali vlastní metodu a jejich výsledky ukazují, že zachycení detergent rezistentních lipidových raftů neposkytuje odpověď, že to jsou heterogenní populace T-buněčných plazmatických membrán s ohledem na komplex Ag-receptor, jako i signalizující komplex a další adhezivní proteiny. Tak lze snadno a rychle simultánně vyšetřit dva proteiny v lipidových raftech a stanovit molekuly cestující do a z lipidových

mikrodomén během buněčné signalizace na prosté, detergent rezistentní bázi lipidového raftu.

Literatura:

George S, et al. A novel approach to examining compositional heterogeneity of detergent-resistant lipid rafts. *Immunology and Cell Biology* 2006; 84: 192–202.

P. Barták

Žírné buňky v nádoru

Nyní je dobře dokumentováno nahromadění žírných buněk na periférii rostoucího nádoru. Úbytek žírných buněk koreluje se omezením nádorového růstu. Žírné buňky fungují jako

regulátor jak zánětu, tak imunosuprese, což může být nová pomůcka v terapii. V práci autoři uvažují o možnostech žírných buněk obecně a ve vztahu k imunitnímu prostředí a prostředkování imunosuprese, přispívající k ústupu nádoru.

Literatura:

Wasiuk A, et al. Mast cells as regulators of adaptive immunity to tumours. *Clinical & Experimental Immunology* 2008; 155: 140–146.

P. Barták

Abstrakta

Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v České republice

IX. sympozium lékařských fakult ČR Praha, 18. února 2009

Sympozium o výuce humanitních předmětů na lékařských fakultách se stává tradičním setkáním a příležitostí k výměně názorů a zkušeností mezi vysokoškolskými pedagogy. Pozornost je věnována nejen vlastní výuce, ale každoročně je vybráno ještě další téma. Letos to byl Vztah mezi lékařem a pacientem na počátku. 21. století. Vztah mezi lékařem a pacientem patří mezi základní hodnoty medicíny. V průběhu posledních desetiletí se mění směr k větší symetrii. Ovlivňují jej mimo jiné vlivy sociální, ekonomické i moderní technologie. Pozornost byla právě těmto vlivům na současnou podobu vztahu věnována.

Pro lepší představu o sympoziu uvádíme krátké souhrny sdělení v abecedním pořadí autorů.

doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Alej Svobody 80, 323 00 Plzeň
e-mail: beran@fnplzen.cz

Povinná výuka komunikace a sebezkušenosti na LF MU v Brně – první zkušenosti

Bendová M, Hájek K, Jahnová H, Libra J, Mihulová H.
Ústav psychologie LF MU, Brno

Autoři předkládají první zkušenosti z nově zařazeného povinného předmětu komunikace a sebezkušenosti u studentů LF Masarykovy univerzity v Brně. Výuka byla realizována ve 2. ročníku pro studující všeobecného lékařství a zubního lékařství. Celkem se výuky zúčastnilo 436 studentů, v rozsahu 30 hodin/semestr.

Výuka sebezkušenosti dává prostor k individuálnímu i skupinovému projevu, a tím je studenty také spoluutvářena. Proto jsou zážitky ze setkávání jedinečné, neopakovatelné, někdy i velmi osobní. Jak studenti absolvování této výuky prožívali, jaký pro ně měla subjektivní význam a jaké jsou závěry a návrhy na doplnění, bylo ve sdělení rozvedeno.

kteří k násilí vedou. Proběhlo seznámení s iniciativami významných mezinárodních institucí, které se násilím ve zdravotnictví a jeho prevencí zabývají (WHO, ILO, ICN, PSI) a byla podána informace o výsledcích výzkumu, který mapoval situaci v oblasti násilí v našem zdravotnictví. Použití mezinárodně ověřené metodiky umožnilo srovnat výskyt násilí u nás s výsledky z některých jiných zemí. Lze konstatovat, že násilí v různé podobě je v našem zdravotnictví vážným problémem. Vysoká míra násilí ve zdravotnictví souvisí, kromě jiných příčin, s narušenými interpersonálními vztahy na zdravotnických pracovištích a s organizační kulturou, která je k projevům násilí tolerantní.

Psychosom[®], prostor ke spolupráci humanitních oborů LF s psychosomatickou praxí Chvála VI.

Středisko komplexní terapie psychosomatických poruch, Liberec

Psychosom (ISSN 1214-6102) vychází jako elektronické médium již sedmým rokem ve frekvenci 6x ročně. Je registrován projektem Webarchiv Národní knihovny a je trvale umístěn na internetové adrese <http://www.lirtaps.cz/psychosomata/archiv.htm>. Věnuje se převážně psychosomatické a psychoterapeutické medicíně jak z teoretického, tak praktického hlediska. Je jediným u nás takto zaměřeným odborným časopisem.

Lékař, pacient a společnost Beran J.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Plzeň

Vztah lékaře a pacienta je v současné době podrobován těžké zkoušce. Vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem, která tvoří významnou součást tohoto vztahu, je na obou stranách ohrožena současnými ekonomickými požadavky a legislativními úpravami v českém zdravotnictví. Zdá se, že lze nalézt i širší souvislosti. Naše současné školství trpí podobnými problémy. Vztah učitele a žáka je z obou stran ohrožen. Na obě zmíněné oblasti – zdravotnictví a školství – lze nahlížet jako na dva indikátory vypovídající o stavu naší společnosti.

Vývoj výuky lékařské etiky na Ústavu sociálního lékařství a zdravotní politiky LF UP Kryl M, Ivanová K.

Ústav sociálního lékařství a zdravotní politiky LF UP, Olomouc

Lékařská etika začala být vyučována na našem ústavu ve školním roce 1996–1997, a to v rámci předmětu Sociální lékařství a lékařská etika. Zpočátku šlo o 10 hodin praktických cvičení, 12 hodin klinických seminářů a 14 hodin přednášek, na nichž se podíleli kolegové z klinických oborů nebo zástupci etických komisí, teoretických oborů či Červeného kříže.

V průběhu času docházelo k dílčím úpravám, směřujícím jednak k posílení časové dotace předmětu (v současnosti 12 hodin cvičení, 12 hodin seminářů a 16 hodin přednášek), jed-

Násilí jako znepokojivý fenomén současného zdravotnictví

Dobiášová K, Hnilicová H.
Ústav sociálního lékařství 1. LF UK, Praha

Přednáška seznámila s problematikou násilí ve zdravotnictví, a to nejen v České republice, ale i v mezinárodním kontextu. Byla uvedena definice násilí ve zdravotnictví, jeho nejčastější typy, formy, výčet nejdůležitějších zdrojů a příčin,

nak k většímu důrazu na praktické osvojování dovedností (diskuze nad některými celospolečenskými morálními tématy, rozboru kazuistik ze zdravotnické praxe, nácvik etického rozvažování). K etické tematice se volně druží téma komunikace s důrazem na prohloubení komunikačních dovedností (větší sebereflexe v komunikaci, modelování interpersonálních situací). V letošním akademickém roce bylo zavedeno povinné sepsání eseje na vybrané etické téma.

Z prvních analýz těchto studentských písemných prací vyplývá řada zajímavých poznatků.

Kategorie „spokojenost pacientů“ jako otevřený problém

Mareš J.

Ústav sociálního lékařství LF UK, Hradec Králové

Přehledový referát shrnuje současné poznatky o spokojenosti pacientů s důrazem na praktické lékařství. V odborné literatuře se spokojenosti připisuje rozdílný rozsah (někteří autoři uvažují jen pozitivní aspekty, jiní všechny aspekty včetně negativních). Přístupy se liší i v chápání obsahu spokojenosti (jednodimenzionální chápání pacientova postoje nebo multidimenzionální chápání). Spokojenost je definována v různých časových rámcích (aktuální nebo dlouhodobá spokojenost), pro rozdílné nositele (jedinec, skupina pacientů, všichni pacienti v péči daného lékaře). Druhá část referátu přibližuje dva modely spokojenosti, které zachycují vztahy mezi proměnnými. První akcentuje interakci lékař-pacient, druhý akcentuje epizody poskytované péče. Třetí část referátu se zamýšlí nad tím, které proměnné ovlivňují pacientovu spokojenost, a diskutuje metody, jimiž lze zjišťovat spokojenost běžných pacientů. Referát upozorňuje, že spokojenost pacientů je důležitým, nikoli však jediným ukazatelem kvality péče.

Sdělování nepříznivých informací v onkologii

Opatrná M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Pia fraus, používaná až do nedávné doby, a bagatelizace choroby ze strany lékařů i příbuzných měla hrát projektivní roli – pacientovi měla být zachována naděje a měl být chráněn před úzkostí a zármutkem nad vlastním odchodem. Tato tzv. ochrana však byla pro pacienty spíše přítěží a lékařům zdaleka ne vždy usnadňovala situaci.

S opuštěním konceptu pia fraus těžkosti nezanikly, ale objevily se nové problémy zatěžující komunikaci, resp. vztah lékař – pacient.

Komunikace s pacientem a jeho příbuznými je v onkologii a paliativní medicíně/péči velmi náročná a sdělování nepříznivých zpráv je mnohem častější, než bychom si představovali a přáli. Sdělování pravdy je přitom ústředním bodem komunikace mezi lékařem a pacientem a souvisí se zásadami informovaného souhlasu, s právem na informaci i s právem nebyť informován.

Budeme oživovat etiku ctností?

Šimek J.

Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice

Koncem 20. století byla teoretická etika a etika ve zdravotnictví postavena do značné míry na identifikaci principů a hodnot jako motivů k mravnímu jednání. Tomu odpovídá

například koncept informovaného souhlasu jako nástroje na sebeurčení pacienta na základě adekvátní informovanosti. V našem výzkumu se ale ukázalo, že v České republice není pro pacienty v kontaktu s lékařem hlavním cílem získání informací. Základní otázkou, kterou si kladou v rozhovoru s lékařem, je otázka jeho důvěryhodnosti. Zdá se, že se nám zde v praxi vrací etika ctností – důvěryhodnost patří mezi ctnosti.

Máme-li vytvořit funkční teoretický základ pro etiku ctností, bude nutné se vrátit ke starému aristotelskému pojetí ctností jako středu mezi dvěma extrémami, dnes dokonce v rámci multidimenzionálního pojetí etiky i jako středu mezi více extrémami.

Výuka lékařské etiky studentů narozených po roce 1989: odpovědnost a šance

Vácha M.

Ústav lékařské etiky 3. LF UK, Praha

Generace studentů narozených v postrevoluční době si na lékařské fakultě přináší velmi odlišné vidění světa, než má generace jejich učitelů. Ti i oni jsou děti své doby, jenže každá skupina je dítětem doby jiné. Krom tradičních problémů spojených s otázkou, jak učit filozofické disciplíny studenty trénované v přírodovědeckém vidění světa, se vyučující střetávají s problémy dříve neznámými. Na jedné straně je nová generace otevřenější a svobodomyšlnější, na druhé straně je vyučující u svých mediků často konfrontován s překvapivými znalostmi i překvapivými neznalostmi. Pro vyučujícího filozofických oborů na lékařských fakultách se tak otevírá velká šance – a spolu s ní i odpovědnost.

Některé aspekty vztahu lékař – pacient

Vavrda V.

Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Príspevek diskutuje některé problematické aspekty vztahu lékař – pacient, zejména otázku hostilních impulzů lékaře a způsoby jejich zvládnutí. Upozorňuje na obtíže zdravotnických profesionálů integrovat existenci hostilních impulzů do vědomé selfreprezentace ve vztahu k profesi a potřebu vnímat vztah lékař – pacient jako neambivalentní. Diskutována jsou rizika selhání schopnosti prožívat a reprezentovat tento vztah jako nevyhnutelně ambivalentní.

Symposium pořádal Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK v Praze ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF UK v Plzni. Symposium se tradičně konalo pod záštitou děkana 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA. Vedle bohatého programu patří k sympoziu živá diskuze a hojná účast vysokýchškolských pedagogů, postgraduálních studentů a dalších zájemců.

Abstrakta

VIII. setkání dětských alergologů a klinických imunologů

Krahučlů u Telče, 19.–21. června 2009

Ve dnech 19.–21. června 2009 se konalo v Krahučlů u Telče již poosmé setkání dětských alergologů a klinických imunologů pod tradičním názvem „Alergie začíná v dětství“. Toto odborné sympozium je organizováno Českou společností alergologie a klinické imunologie ČLS JEP, Českou iniciativou pro astma o.p.s. a Sdružením na pomoc chronicky nemocným dětem. Na akci odeznělo celkem 17 přednášek. Po třech úvodních sděleních následoval blok velmi kvalitních sesterských přednášek, nazvaný „Sestry lékařům“. Závěrečný odborný program se týkal mezioborové spolupráce.

doc. MUDr. Vít Petřů, CSc.
předseda České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP
Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: vit.petru@homolka.cz

Úvodní přednášky

Quo vadis allergologia Bohemica

Vít Petřů

Centrum alergologie a klinické imunologie,
Nemocnice Na Homolce, Praha

V roce 2007 vyšel v časopisu Alergie (Suppl. 1) článek českého alergologa Z. Pelikána, žijícího dlouhodobě v Holandsku na podobné téma. Dle něho obor prožívá krizi identity, a pokud se nepodaří formulovat jeho jasnou koncepci a vymezit vůči ostatním, hrozí zánik samostatnosti a rozdělení mezi obory ostatní. V. Petřů s názorem kolegy Pelikána polemizuje a dokládá, že tomu tak určitě není. Dle statistik ÚZIS pracovalo v České republice v roce 2007 celkem 385 lékařů a 602 sester v oboru alergologie a klinické imunologie, každoročně atestuje průměrně 15 lékařů a 4 nelékaři-vysokoškoláci. Pro postgraduální vzdělávání máme v současné době akreditováno 19 pracovišť. Česká společnost alergologie a klinické imunologie patří mezi nejaktivnější v rámci ČLS JEP, má 1265 členů, organizuje každoročně mnoho vzdělávacích akcí v Praze i v regionech, vydává již jedenáctým rokem časopis Alergie. Jsme respektováni mezioborově, máme pevné ukotvení v mezinárodních organizacích (EAACI – Evropská akademie alergologie a klinické imunologie, WAO – Světová alergologická organizace a dalších). Obor má svoji koncepci i vizi do budoucnosti. Má své pevné a nezastupitelné místo mezi obory ostatními.

Quo vadis slovenská klinická imunológia a alergológia

Vladimír Pohanka

Šrobárov ústav detskej tbc a respiračných chorob, Dolný Smokovec,
Slovenská republika

Slovenská alergologie a klinická imunologie se rozvíjela ruku v ruce s českou. Zakladateli oboru byli profesoři Štefanovič, Buc, Getlík, Hegyi a doc. Nyulassi, v emigraci prof. Ivaňny a Lefkowitz. Klinická a laboratorní centra jsou v Bratislavě, Martině, Košicích, Prešově, Nitře a Dolním Smokovci.

V současnosti má Slovenská společnost alergologie a klinické imunologie 328 členů. Péče o nemocné probíhá v 257 ambulancích, z 90 % privátních. Z terénu zaznávají požadavky na vznik center alergologie a klinické imunologie s lůžkovým zázemím pro řešení složitějších případů s imunopatologickým postižením. Tito nemocní jsou doposud roztroušeni dle jednotlivých orgánových poruch do různých pracovišť a ne vždy je akceptován systémový základ jejich onemocnění.

Nová forma montelukastu

Jarmila Turzíkova

Dětské oddělení FN Na Bulovce, Praha

Diagnostika bronchiálního astmatu u dětí v kojeneckém a batolecím věku je obtížná. O astmatu lze uvažovat tehdy, když známky bronchiální obstrukce se vyskytnou 3x v průběhu posledních 6 měsíců. Riziko rozvoje astmatu je větší, pokud se astma vyskytuje u rodičů dítěte, dítě je ekzematik, eventuálně má prokázanou senzibilizaci ke vzdušným alergenům, poslechový nález pískotů je přítomen i mimo nachlazení a v krevním obraze je přítomna eozinofilie. V léčbě astmatu u těchto dětí stojí na prvním místě inhalační beta-2 agonisté, a pokud je indikována preventivní protizánětlivá léčba, tak inhalační kortikosteroidy nebo antileukotrieny – montelukast. Tento lék je v současnosti u nás k dispozici pro děti od 3 let věku, a to ve formě tablet. Nová léková forma – granule – je vhodná již pro děti od 6 měsíců věku. Lék lze podat přímo do úst nebo rozmíchat ve lžici kašovitě stravy, bez ohledu na příjem potravy. Účinnost a bezpečnost terapie montelukastem v granulích byla prokázána mnoha klinickými studiemi. Do terapie dětského astmatu u nás bude zaveden v průběhu tohoto roku.

Sestry lékařům

Úloha sestry v péči o alergika včera a dnes

Alena Voříšková

*Oddělení alergologie a klinické imunologie,
FN Královské Vinohrady, Praha*

Dříve sestra pod heslem „Sloužím zdraví lidu“ měla za úkol vykonávat ordinace lékaře, asistovat mu při výkonech a uspokojovat potřeby pacienta. Její role byla víceméně pasivní. Dnes je postavení sester zásadně jiné. Mají dobře vypracován systém dalšího vzdělávání. Jsou oprávněně pracovat samostatně, jsou zodpovědné za svá rozhodnutí, poskytují nemocným vysoce profesionální péči. Sestra pracující v ordinaci alergologie a klinické imunologie se kromě obvyklých činností podílí i na diagnostice prováděním kožních testů, vyšetřováním funkcí plicních a složení vydechaného vzduchu (oxidu dusnatého) apod. Aplikuje alergeny vakcíny, intravenózní imunoglobuliny, podává inhalační léky, provádí edukaci pacientů. Je nepostradatelným a platným členem týmu.

Kašel jako symptom

Hana Kolářová

*Centrum alergologie a klinické imunologie,
Nemocnice Na Homolce, Praha*

Kašel je životně důležitou obrannou funkcí organismu; je to reflexní jev vyvolaný podrážděním dýchacích cest. Charakter kašle napomůže lékaři při správném stanovení diagnózy. Na ní je pak postavena terapie, vedoucí ve většině případů k ústupu potíží a ke zlepšení kvality života pacienta. To lze dokumentovat na kazuistice jedné 15leté pacientky, která v posledních 3 letech trpěla opakovanými stavy dráždivého denního i nočního kašle. Nikdy neměla klinické ani laboratorní známky bronchiální obstrukce. Byla vyšetřena na několika pracovištích a léčena snad všemi existujícími inhalačními antiastmatiky, antilekotrieny, kromony, antihistaminiky, inhalačním ipratropiém a tiotropiém, bez většího efektu. Významné zlepšení stavu nastalo až po diagnostikování přítomnosti celiakie a zahájení bezlepkové diety (pozitivita protilátek proti endomysiu a tkáňové transglutamináze, později potvrzeno enterobiopsií).

Bronchoskopie u dětí

Jana Chrudimská

Dětské oddělení FN Na Bulovce, Praha

Bronchoskopické vyšetření je možné provést od novorozeneckého věku (od 3000 g) a je indikováno u nemocných s opakovanými pneumoniemi nebo při perzistujícím pneumonickém nálezu, dále u pacientů s atelektázou, hemoptýzou, nejasným stridorem, podezřením na vrozenou anomálii dýchacích cest, cizí těleso či u obtížně léčitelného bronchiálního astmatu. Na pneumologickém dětském pracovišti na Bulovce jich provádějí kolem 110 ročně. V závěru sdělení byly prezentovány dvě kazuistiky. V prvním případě se jednalo o inhalačními steroidy neúspěšně léčený perzistující kašel, kdy byl bronchoskopicky prokázán pravostranný aortální oblouk s atypickým průběhem a. subclavia l.sin., ve druhém případě byl příčinou ponámahových pískotů divertikl trachey. Operační řešení obou případů vždy situaci vyřešilo.

Význam anti-IgE protilátek v léčbě astmatu

Renata Martincová

Ústav klinické imunologie a alergologie FN, Hradec Králové

Humanizované anti-IgE protilátky (omalizumab) se používají v léčbě bronchiálního astmatu od konce 20. století. V zemích Evropské unie byl lék registrován v roce 2005. Léčba je určena pro alergické astmatiky s obtížně léčitelným astmatem, u nichž se hladina celkového IgE pohybuje mezi 30–700 IU/ml. Injekčně aplikovaný omalizumab v pravidelných intervalech váže cirkulující IgE, snižuje jeho vazbu na příslušné receptory na mastocytech a snižuje počet těchto receptorů. Na hradeckém pracovišti mají s touto terapií vlastní velmi dobré zkušenosti od jara 2006. V současnosti probíhá tato léčba v České republice v celkem devíti centrech. Nově bylo otevřeno centrum pro děti a adolescenty ve FN Motol.

Jaká je úloha sestry při vyšetření plicních funkcí?

Monika Macháčková

Lerymed s.r.o., Praha

Mezi základní vyšetřovací pneumologické metody patří vyšetření vrcholového výdechového průtoku (PEF) výdecheměrem, spirometrie (křivka průtok-objem), bronchodilatační a bronchoprovokační testy, eventuálně oxymetrie. Funkční laboratoře plicních oddělení pak ještě provádějí vyšetření specializovaná (např. měření odporů dýchacích cest, vyšetření difúzní kapacity plic pro CO, impulzní oscilometrii, spiroergometrii a řadu dalších). V ordinacích alergologů a pneumologů provádí spirometrii k tomu vyškolená sestra. Kvalita provedeného vyšetření závisí na její erudici, musí se vyvarovat chyb, nemocného stimulovat k maximálním dechovým manévřům. Před vyšetřením je nutné pacienta poučit a v jeho průběhu dohlížet na plnění daných požadavků. V tom je úloha sestry nezastupitelná.

Dechová rehabilitace u astmatiků

Marie Švehlová, Eliška Švehlová

Rehabilitace, Léčebna TRN, Janov

Důležitou součástí režimových opatření u astmatiků je pohybový režim. Pohybová aktivita slouží jako prevence vzniku záchvatů. Důležitá je korekce pohybového systému a svalových dysbalancí, mobilizace, postizometrická relaxace, protažení svalů zkrácených a posílení ochablých. Rehabilitační fyzioterapie zahrnuje relaxační přípravu (např. úlevové polohy, autogenní trénink), využívá technik pro hygienu dýchacích cest a inhalační léčbu, dechový trénink a dechové trenažéry, kondiční cvičení a pohybové aktivity, tvarování těla, trénink tělesné zdatnosti. Nutná je aktivní spolupráce pacienta a jeho správná instruktáž ze strany fyzioterapeuta.

Nové možnosti domácí substituční léčby u pacientů s primární imunodeficiencí

Jana Zelenková

Pneumologická klinika, FN Motol, Praha

Běžná variabilní imunodeficiencie (CVID) se manifestuje většinou mezi 1.–5. a pak mezi 16.–20. rokem života. Je charakterizována poruchou tvorby protilátek, zejména tříd IgG a IgA, které v periferní krvi zcela chybějí nebo jsou sníženy (IgG pod 3g/l, IgA pod 0,05 g/l). Léčí se substitučním podáváním imunoglobulinů i.v., antibiotiky a někdy i kortikosteroidy. Novou možností substituční imunoglobulinové terapie je její

subkutánní injikování. Tento nový léčebný postup umožňuje mimonemocniční aplikaci pacientovi v jeho domácím prostředí. Stejně, jako léčba intravenózní, může být doprovázen některými nepříznivými účinky. Proto je možné ji realizovat až po řádném zacvičení nemocného a vždy za přítomnosti další dospělé osoby. První dětský pacient takto léčený v České republice byl v Motole na jaře v roce 2007. Subkutánní terapie umožňuje dosažení stabilnější hladiny IgG ve srovnání s léčbou intravenózní a zvyšuje kvalitu života takto postižených lidí.

Pacientské organizace, sdružení, kluby alergiků

Jaroslava Šimoničková
Centrum alergologie a klinické imunologie,
Nemocnice Na Homolce, Praha

Pacientské organizace zaujímají významné místo v komplexní péči o nemocné. Ve srovnání se zahraničím však jsou v České republice méně doceněné. Sdružování nemocných do organizací, sdružení a klubů sjednocuje jejich úsilí o řešení problémů a usnadňuje jednání s národními i státními institucemi. Světovou zastřešující organizací se sídlem v Londýně je International Alliance of Patients (IAPO) a na úrovni Evropy European Patients' Forum (EPF) se sídlem v Bruselu. Zájmy alergiků a astmatiků zaštiťuje Evropská federace asociací pacientů s alergií a chronickými respiračními chorobami (EFA). V České republice hájí práva pacientů například Svaz postižených civilizačními chorobami, Svaz pacientů České republiky, Občanské sdružení na ochranu pacientů, Koalice pro zdraví a řada dalších. Dětské alergici a astmatici v Brně mají Sdružení pro alergické a astmatické děti, v Praze funguje Sdružení Dětem zdraví a s celostátní působností Sdružení na pomoc chronicky nemocným dětem. Toto sdružení je tvořeno celkem 24 kluby alergiků a astmatiků, ale i dalšími, například pro děti s poruchou metabolismu tuků, juvenilní artritidou a dalšími. Klub AA Homolka je členem Sdružení na pomoc chronicky nemocným dětem a vznikl před více jak 10 lety při Centru alergologie a klinické imunologie Nemocnice Na Homolce v Praze. Sdružuje kolem 100 rodin a jeho stěžejní náplní jsou každoroční organizace léčebných přímořských pobytů. Vlastními studiemi bylo prokázáno, že tato nedílná součást komplexní terapie dětských alergiků je účinná.

Alergie a astma – mezioborová spolupráce

Mezioborová spolupráce v alergologii

Václav Špičák
Dětské oddělení FN Bulovka, Praha

Tradiční mezioborové vztahy má alergologie a klinická imunologie s otorinolaryngologií, dermatologií, pneumologií a oftalmologií. Nově pak s gastroenterologií, nefrologií, neurologií, endokrinologií a pracovním lékařstvím. Důležité je také vzdělávání lékařů v ekologii (ekosystémy, vlivy zevního prostředí), molekulární biologii (alergeny) a genetice (epigenetika, imunogenetika, farmakogenetika). Vzájemná mezioborová provázanost, informovanost a komunikace je cestou, která dává naději na účinnou, bezpečnou a individualizovanou léčbu astmatu, alergické rýmy a dalších alergických chorob.

Intolerance potravin z pohledu gastroenterologa

Pavel Frühauf
Klinika dětí a dorostu 1. LF UK, Praha

Intolerance potravin může být fyziologická (plynatost), nebo její příčina je imunologická (např. alergie na bílkovinu kravského mléka, celiakie), metabolická (intolerance laktózy, otrava potravinami), farmakologická (biogenní aminy, kofein), neurogenní (aurikulotemporální syndrom, rýma) či psychogenní (panická ataka). Imunologicky podmíněné gastrointestinální reakce na potraviny mohou být protilátkami IgE mediované, nebo nemusejí. Do první skupiny lze zařadit všechny typy okamžité gastrointestinální přecitlivělosti a orální alergický syndrom, do druhé pak dietní proteinové enterokolitidy, proktitidy, enteropatie a celiakii. Mezi těmito dvěma skupinami stojí alergická eozinofilní ezofagitida, gastritida a gastroenterokolitida. Kojení pravděpodobně redukuje riziko vzniku celiakie nebo oddaluje její začátek, stejně tak zavedení glutenu do stravy mezi 4. až 6. měsícem věku dítěte. K diagnostice celiakie se v rámci sérologických testů dnes využívá průkaz pozitivní protilátky typu IgA proti endomysiu a tkáňové transglutamináze. Eliminací bezpečné diety se zavádí až po bioptickém potvrzení diagnózy. Nejsou důkazy o tom, že oddalování podání jakýchkoliv potravin po 4.–6. měsíci snižuje výskyt alergie u dítěte.

Diferenciální diagnostika oční alergie

Jan Krásný
Oční klinika FNKV, Praha

Řada zánětlivých procesů v oftalmologii je chybně přiřazována k I. typu přecitlivělosti. Na tomto podkladě vzniká alergická konjunktivitida sezonní (většinou pylová) a celoroční (polyvalentní alergenová etiologie), dále vernální katar spojivky (víčková nebo limbální forma), atopická keratokonjunktivitida a gigantopapilární konjunktivitida. Někdy však může mít celoroční alergická konjunktivitida jiný imunologický podklad, u Fuchsovy blefarochalazie lze předpokládat působení kontaktních alergenů. Stevens-Johnsonův (Lyellův) syndrom vzniká na podkladě III. typu imunopatologické reakce. Na vzniku flyktenulózní konjunktivitidy se může podílet přecitlivělost na stafylokoky. Proto je třeba tyto procesy pečlivě diagnosticky odlišovat, aby dle správně stanovené diagnózy byla vedena i účinná antialergická nebo protizánětlivá terapie.

Diferenciální diagnostika dávivého kašle

Kateřina Fabiánová
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí,
Státní zdravotní ústav, Praha

Dávivý kašel (pertuse) se vyskytuje celosvětově, z 90 % však v rozvojových zemích a nejvíce postihuje děti do jednoho roku věku. Odhaduje se, že postihne 20 až 48 milionů lidí za rok a 200 až 300 tisíc lidí ročně na něj zemře. Příčinou infekce jsou různé typy bordetel (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* a *B. holmesii*). Jedná se striktně o lidský patogen, není znám žádný zvířecí nebo přírodní zdroj nákazy. Klinický obraz je typický. Zlatým standardem diagnostiky je kultivace (nazofaryngeální a laryngeální stěr), sérologická diagnostika se provádí po zhodnocení vzorků dvou odběrů krve (akutní sérum a za 3 týdny sérum rekonvalescentní). Séra se musí vyšetřovat současně v jedné laboratoři. Nejvyšších hladin IgG protilátek je dosaženo za 4,5 týdne po začátku nemoci. Pro včasnou diagnostiku pertuse se doporučuje používat PCR a současně kulti-

vaci. Neexistuje standardizovaná hodnota titrů protilátek postinfekčních a postvakcinačních.

Problémy spolupráce dermatologa s alergologem

Štěpánka Čapková

Dětské dermatologické oddělení, FN Motol, Praha

Jedna třetina populace má sklon k alergickým reakcím. Atopickou dermatitidou (ekzémem) je postiženo 14–24 % lidí, je častější u dětí než u dospělých. Její etiologie je multifaktoriální, má původ genetický i zevní. Významnou roli při jejím vzniku hraje dysfunkce kožní bariéry, imunitní dysregulace a kožní zánět. Spolupráce dermatologa s alergologem při léčbě dětí s tímto onemocněním je nutná. Problémy spolupráce mezi alergologem a dermatologem vznikají tehdy, je-li provedení jednoho či druhého vyšetření nesprávně indikováno a výsledky těchto vyšetření jsou chybně interpretovány. Dermatolog může alergologovi mimo jiné nabídnout i provedení náplastových „atopy patch“ testů, a tak objektivizovat alergii „non-IgE“ typu. Od alergologa očekává potvrzení přítomnosti alergie jako etiologického činitele a doporučení režimových nebo dietních opatření. Kromě diagnostiky a léčby ekzému se dermatolog podílí také například na péči o děti s virovými exantémy (Gianotti-Crosti syndrom), se skabies, tinea faciei, corporis, capitis a dalšími postiženími. Mykoid je pozdní alergickou reakcí na houbové antigeny. Tato onemocnění není třeba řešit ve spolupráci s alergologem.

Alergologie v revizním lékařství

Helena Marečková

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK, VFN Praha

Obor alergologie a klinická imunologie má dvě odbornosti, klinickou (207) a laboratorní (813). Dle seznamu zdravotních výkonů má obor 207 pouze devět svých kódem označených výkonů. Jako poslední k nim nedávno přibyl kód 27101 (Vyšetření koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu). Tento kód je sdílený také odborností 205 (tuberkulóza a respirační nemoci), s toutéž odborností sdílí obor 207 i některé metodiky funkčního vyšetření plic. Indukovaná péče se velmi liší podle užšího zaměření lékaře. Alergolog, který se stará pouze o pacienty s alergií, potřebuje spolupráci především s dermatologem, otolaryngologem, pneumologem a oftalmologem. Při vyšetřování a terapii nemocných s autoimunitním postižením je nutná spolupráce s dalšími, hlavně interními, obory. Finanční problémy vznikají při léčbě pacientů s vrozenými protilátkovými imunodeficity. Cena léčby vysoce převyšuje paušál placený pojišťovnami, centra pro léčbu intravenózními imunoglobuliny byla zrušena. V současnosti probíhají jednání o jejich znovuzavedení, alespoň v redukovaném počtu.

Příští, IX. setkání dětských alergologů a klinických imunologů se bude konat opět v Krahulčí u Telče od 18. do 20. června 2010.

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

Abstrakta



XX. kongres ČLS JEP pro lékaře v praxi s mezinárodní účastí

Brno, 21. října 2009

Blok I

1. Prevence zhoubných nádorů je významnou součástí Národního onkologického programu České republiky

Vorlíček J., Dušek L., Abrahámová J.
Česká onkologická společnost ČLS JEP

Národní onkologický program ČR (NOP) byl zpracován na základě podmínek a potřeb České republiky a v souladu se závěry Světové zdravotnické organizace (WHO) přijatých ke kontrole nádorových onemocnění. Cíle Národního onkologického programu České republiky směřují ke snižování výskytu a úmrtnosti nádorových onemocnění, ke zlepšování kvality života onkologicky nemocných a k racionalizaci nákladů na diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění v České republice. Program je pod garancí České onkologické společnosti (ČOS) rozeselán velkému množství institucí, které mohou napomoci plnění jednotlivých bodů NOP. Instituce jsou vyzývány k podpisu programu a ke spoluodpovědnosti za jeho plnění. K NOP je možné se přihlásit nebo jej podpořit na portálu ČOS: www.linkos.cz. Primární i sekundární prevence zhoubných nádorových onemocnění představuje velmi významnou komponentu NOP. ČOS si je vědoma faktu, že plnění cílů v této oblasti vyžaduje odbornou spolupráci mnoha lékařských odborností a k této spolupráci se hlásí. Jedině posílení včasné diagnostiky nádorových onemocnění může změnit nelichotivá epidemiologická data české populace. Ročně je v České republice nově diagnostikováno více než 68 000 pacientů se zhoubným novotvarem a více než 27 000 pacientů ročně umírá. Prevalence, tedy počet osob žijících se zhoubným novotvarem, přesahuje 380 000. U řady velmi častých malignit přitom máme velké rezervy v diagnostice onemocnění a stále velké procento pacientů je diagnostikováno v pokročilých stádiích onemocnění.

Národní onkologický program ČR

Cíle

- snižování incidence a mortality nádorových onemocnění
- zlepšení kvality života onkologicky nemocných
- racionalizace nákladů na diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění v ČR

Strategie

- boj se zhoubnými nádory jako součást celorepublikové i regionální politické agendy
- boj se zhoubnými nádory jako životní zájem laické i odborné veřejnosti
- mezinárodní kooperace a harmonizace v rámci partnerských struktur EU a WHO
- trvalá udržitelnost programu boje s rakovinou kontrolou nákladů
- stanovení a průběžné vyhodnocování indikátorů, výstupů (outputs) a výsledků (outcomes), fungování a účinnosti NOP; každoroční komentář k plnění, případně revize a doplňování

Úkoly

Odborná podpora výuky prevence nádorů na školách. Na veřejnosti popularizace primární prevence nádorů. Snižit zejména kouření mládeže a žen. Pomáhat kladným změnám ve výživě a v životním stylu.

Zajistit dlouhodobé fungování a informační zázemí programů pro screening karcinomu prsu, karcinomu hrdla děložního a karcinomu kolorekta. Vyhodnocovat vliv parascreeningových vyšetření v populaci.

Zlepšit časnou diagnostiku zhoubných nádorů, zejména ve spolupráci s praktickými lékaři. Inovovat náplň preventivních prohlídek, integrujících záchyt onkologických, kardiovaskulárních a metabolických onemocnění.

Pojmenovat síť center komplexní diagnostiko-léčebné onkologické péče, akreditovaných ČOS na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebeevaluace a komunikace. Vytvořit Radu onkocenter České republiky jako nástroj pro koordinaci práce.

Prosazování ekvity čili pokrytí populace srovnatelnými onkologickými službami a přístupem k informacím o prevenci, diagnostice a léčbě onkologických onemocnění.

Zajistit ukotvení a stabilitu zařízení pro paliativní a terminální péči. Podpořit rozvoj domácí péče. Sledovat stav kvality života a léčby bolesti nemocných s pokročilými zhoubnými nádory.

Podpora kontinuity, stabilizace, modernizace a praktického využívání databáze Národního onkologického registru ČR pro řízenou preventivní a diagnosticko-léčebnou péči v onkologii.

Podpora aplikovaného onkologického výzkumu a inovací. Zavádění principů HTA (health technology assessment) v onkologii. Podpora vzdělávání v onkologii.

2. Informační zázemí organizovaných programů screeningu zhoubných nádorových onemocnění v České republice

Dušek L.¹, Májek O.¹, Brabec P.¹, Klimeš D.¹, Šnajdrová L.¹, Mužík J.¹, Daneš J.², Zavoral M.³, Dvořák V.⁴, Bartoňková H.⁵, Skovajsová M.⁶

¹Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

²Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³Interní klinika, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

⁴Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

⁵Radiodiagnostické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶Asociace mamodiagnostiků České republiky

Programy sekundární prevence zhoubných nádorových onemocnění představují účinný nástroj pro snížení s nimi související úmrtnosti. Implementace těchto programů byla doporučena Radou Evropské unie. Rada doporučuje v souladu s přesvědčivými výsledky klinických a epidemiologických studií zavedení tří populačních screeningových programů: 1. screening nádorů prsu prostřednictvím mamografického vyšetření, 2. screening nádorů tlustého střeva a konečníku prostřednictvím testu na okultní krvácení do stolice a 3. screening nádorů děložního hrdla prostřednictvím cytologického vyšetření stěru z děložního hrdla. V České republice jsou v současnosti nabízeny všechny tři uvedené screeningové programy. Nezbytné předpoklady organizovaného screeningového programu zahrnují dle doporučení IARC stanovení režimu screeningu (specifikace cílových věkových skupin, screeningového testu a screeningového intervalu), definice cílové populace pro účely adresného zvaní klientů, pověření skupiny zodpovědné za implementaci programu a nastavení jasných rozhodovacích struktur a zodpovědnosti za zdravotní péči o klienty programu.

Mezi nezbytné komponenty organizovaného programu patří rovněž propracovaný systém informační podpory. Ten zahrnuje monitoring screeningového procesu prostřednictvím hodnocení dat o provedených vyšetřeních a zároveň monitoring dopadu programu na epidemiologické charakteristiky onemocnění v cílové populaci. Všechny tři české programy jsou takovým informačním systémem vybaveny. Monitoring screeningového procesu využívá cíleného sběru dat o vyšetřeních na jednotlivých centrech pro průběžné hodnocení prostřednictvím indikátorů kvality, které informují o účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivitě programu. Další cenná data lze získat využitím údajů sbíraných plátcem zdravotní péče pro účely jejich výkaznictví. Pro potřeby screeningu jsou v České republice také k dispozici všechna populační data nezbytná pro hodnocení jeho vlivu. Jde o demografická data a databázi zemřelých (Český statistický úřad) a Národní onkologický registr (ÚZIS ČR). Základní epidemiologické přehledy jsou interaktivně dostupné na portálu „Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR“, www.svod.cz. O jednotlivých programech lze získat další informace na portálech www.mamo.cz, www.kolorektum.cz a www.cervix.cz.

3. Epidemiologie a časný záchyt preventabilních nádorových onemocnění v České republice

Mužík J., Májek O., Dušek L.

Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Jedním z nejdůležitějších předpokladů úspěšné léčby nádorových onemocnění je jejich včasný záchyt. Díky tomu, že v Národním onkologickém registru České republiky (NOR) jsou dlouhodobě zaznamenávány údaje o klinickém stadiu onemocnění při stanovení diagnózy, je možné pomocí těchto dat sledovat trendy v záchytu stadií a jejich případné změny v důsledku zavádění pokročilejších diagnostických metod a programů screeningu. Z pohledu záchytu časných stadií u nově diagnostikovaných malignit lze v České republice dia-

gnózy rozdělit do tří skupin. První skupinu tvoří novotvary s nízkým podílem časných stadií, u kterých zásadní zlepšení stavu není reálně očekávatelné. Lze sem zařadit především některé nádory trávicího traktu (nádory jater, žlučníku a žlučových cest, slinivky břišní), dále nádory plic a nádory hlavy a krku.

Druhou skupinu tvoří novotvary s relativně vysokým podílem časných stadií, u nichž již je dostupná efektivní diagnostika, nebo je zaveden screening. Patří sem všechny nádory kůže, nádory varlete, nádory prsu a hrdla děložního s běžícím screeninem a dále nádory ledvin, močového měchýře a prostaty, u nichž jsou plošně zaváděny efektivní diagnostické metody, díky kterým dochází k viditelnému nárůstu podílu časných stadií. Třetí skupinu tvoří novotvary s relativně nízkým podílem časných stadií, které jsou však preventabilní a zvýšení podílu časných stadií je reálně možné. Mimo jiné sem můžeme zařadit nádory tlustého střeva a konečníku, u kterých je sice zaveden screening, nicméně k žádoucímu nárůstu podílu časných stadií zatím v české populaci nedochází. Cílem tohoto příspěvku je představit souhrnný přehled aktuálního stavu záchytu časných stadií nádorových onemocnění u nově diagnostikovaných nádorů a dokumentovat časové trendy u preventabilních diagnóz.

4. Spolupráce praktického lékaře a pneumonkologa v diagnostice karcinomu plic

Skříčková J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Úvod

Nádorová onemocnění jsou známa odedávna, ale chápání jejich podstaty, jejich klasifikace, diagnostika a léčba začaly nabývat racionální podobu až ve druhé polovině 20. století. Nádorová onemocnění jsou jak nezhoubná, tak zhoubná. Odborný termín pro zhoubný nádor plic je bronchogenní karcinom (karcinom plic, rakovina plic).

V celosvětovém měřítku je karcinom plic mezi všemi zhoubnými nádory na druhém místě. V České republice je na prvním místě mezi zhoubnými nádory u mužů a na prvním místě v příčinách úmrtí na zhoubné nádory. Celková úmrtnost je 93 %, pravděpodobnost přežití 5 let je 8 %, a tak tomu bude pravděpodobně ještě řadu let. Výskyt plicních nádorů sice souběžně se snižováním kuřáckého návyku u mužů mírně klesá, u žen však stoupá, a to v souvislosti s tím, že kuřáček přibývá. V pokročilém stadiu onemocnění je 80 % nově odhalených případů rakoviny plic. V České republice onemocní touto chorobou během roku přibližně jeden muž z tisíce a od roku 1997 do roku 2005 se počet nově zjištěných případů rakoviny plic u žen více než ztrojnásobil. Nádory plic bývají zjišťovány ve věku 35–85 let, nejčastěji mezi 55. až 80. rokem života.

Větší ohrožení rakovinou plic je u kuřáků nezvratně prokázáno řadou studií. Ti, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po dobu 20 let, mají 20× vyšší riziko vzniku karcinomu plic než nekuřáci. Samozřejmě existuje řada dalších příčin, které vznik nádoru také podporují – ionizující záření, chemické a biologické příčiny (viry). Uplatňují se také ekologicky nepříznivé vlivy, i když ne v takovém měřítku, jak kuřáci tvrdívají (např. oxid siřičitý). Riziko zvyšuje rovněž pasivní kouření.

Příznaky plicních nádorů

Neexistují časně varovné signály, které by umožnily zachytit chorobu v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už nádor ve stadiu pokročilém. Občas bývá nádor malého rozsahu objeven při vyšetřování jiné nemoci. Příznaky dělíme do tří skupin:

- **Plicní příznaky.** Je to především nově vzniklý dlouhotrvající kašel nebo změna charakteru chronického kuřáckého

kašle z produktivního na dráždivý. V době stanovení diagnózy plicního nádoru trpí kašlem asi 80 % nemocných. Dalším příznakem, který bývá zřídka přehlédnut, je **vykašlávání krve** nebo nitek krve ve sputu. Běžné jsou **záněty plic, které neustupují při léčbě** antibiotiky nebo se opakovaně obnovují na stejném místě. Při pokročilém nádoru, který se šíří do pohrudnice, svalstva, žeber nebo kůže, se dostavuje **bolest** neurčitěho charakteru, často bývá vázána na nádech (asi 40 % nemocných). Kruté bolesti horní končetiny se vyskytují při zasažení nervových vláken nádorem. Asi 78 % nemocných má **dechové obtíže**. Další plicní příznaky jsou: chrapot, syndrom horní duté žíly (projevuje se otokem krku a obličejí) a polykací obtíže (důsledek útlaku jícnu nebo prorůstání nádoru do jícnu).

- **Mimoplicní příznaky** jsou vždy projevem rozsáhlého onemocnění a šíření nádoru do jiných orgánů, především do centrálního nervového systému, kostí, kostní dřevě a jater.

- **Paraneoplastické příznaky** (vedlejší projevy nádorového růstu) bývají velmi časté a mohou být i prvním projevem onemocnění. Vznikají především při atypické sekreci některých hormonů, ale mohou být i kožní (dermatomyositis), svalové (myastenie), neurologické (periferní neuropatie) a cévní (záněty žil).

Stanovení diagnózy

- **Klinické vyšetření.** Prvním krokem, a to nejen u nádorového onemocnění, je objektivní klinické vyšetření nemocného. Poslech na hrudníku u nemocných s rakovinou plic bývá často normální, můžeme se však setkat se všemi obrazy patologického poslechového nálezu (s pískoty a vzruty, vymizelým dýcháním či zkráceným poklepem). Vyšetřovat musíme i lymfatické uzliny a další orgány (především játra a slezinu), abychom mohli posoudit šíření nádoru.

- **Zobrazovací metody** následují po klinickém vyšetření. Jde především o rentgenový snímek, dále o vyšetření počítačovou tomografií, magnetickou rezonancí a novou citlivou metodou – pozitronovou emisní tomografií (PET). Všechna tato vyšetření umožňují lokalizovat plicní nádor, určit jeho velikost, postižení uzlin, prorůstání nádoru mimo plicní tkáň (např. do cév, pohrudnice, hrudní stěny, jícnu). Ultrazvukové vyšetření břišní dutiny pomáhá odhalit metastázy především v játrech, radioizotopové vyšetření stanovuje metastázy v kostech a magnetická rezonance v mozku. **Na základě zobrazovacích metod můžeme na diagnózu nádoru vyslovit pouze podezření. Definitivní diagnóza se stanovuje na základě histologického a/nebo cytologického vyšetření.**

- **Bronchoskopické vyšetření.** Pomocí přístroje – bronchoskopu – lze speciálními kleštičkami a kartáčky nejen odebrat materiál pro histologické či cytologické vyšetření, ale i makroskopicky hodnotit změny v průduškovém stromu, monitorovat průběh nemoci a provádět paliativní (endobronchiální) léčebné zákroky. Bronchoskopické kontroly jsou důležité pro hodnocení úspěchu léčby, při sledování dalšího vývoje onemocnění po léčbě a pro včasný záchyt recidivy choroby.

- **Torakoskopie a cílená transtorakální biopsie** umožňují získat histologicky hodnotitelný vzorek nádoru k určení jeho povahy.

Klasifikace plicních nádorů

Nádory plic dělíme podle jejich biologického chování, histologického složení, rozsahu a umístění. Co nejpřesnější klasifikace nádoru a určení stadia jsou nezbytné pro plánování léčby, rozhodnutí o léčebné strategii a sledování.

První systém pro klasifikaci zhoubných nádorů, popisující anatomický rozsah choroby, vypracoval Pierre Denoix z Francie v letech 1943–1952. Jeho „systém TNM“ je založen na určení tří složek. Jsou to: T – rozsah nádoru, N – nepřítomnost nebo přítomnost metastáz v regionálních mízních uzlinách a M – nepřítomnost nebo přítomnost vzdálených metastáz. Podle klasifikace TNM můžeme určit klinické stadium onemocnění (I–IV). Naposledy byla klasifikace TNM pře-

pracována v roce 1997, kdy byly vytvořeny nové podskupiny podle rozdílné prognózy nemocných v závislosti na velikosti nádoru.

Pro praxi má největší význam dělení nádorů plic do dvou skupin podle histologického obrazu a biologických vlastností nádoru (z jejich rozdílných biologických vlastností vyplývá i rozdílný přístup k léčbě): nemalobuněčné karcinomy plic (70–75%), malobuněčné karcinomy plic (25–30%). V anglické literatuře se používá název Non Small Cell Lung Cancer pro nemalobuněčné karcinomy plic (NSCLC) a Small Cell Lung Cancer (SCLC) pro skupinu malobuněčných karcinomů plic.

Nemalobuněčný karcinom plic

Nemalobuněčný typ plicní rakoviny je jedním z nejčastějších plicních nádorů. Roste pomalu, později metastázuje a je málo citlivý k chemoterapii (podávání speciálních léků – cytostatik) a radioterapii (léčbě ozařováním). Na pětileté přežití má naději 10 % nemocných.

Vzhledem ke své biologické povaze byl tento nádor, na rozdíl od malobuněčných forem, považován až do roku 1980 za léčitelný pouze v těch případech, kdy byla možná operace. Přihlédneme-li ke skutečnosti, že ze všech „včasně“ zjištěných případů není ani 20 % operabilních, bylo zbývajících více než 80 % považováno za nádory neléčitelné. Pro pokročilá stadia onemocnění se léčba nedoporučovala. Výsledky studií z posledních let prokázaly, že i pokročilé formy nemalobuněčného karcinomu reagují na léčbu chemoterapií a u některých stadií společně s radioterapií. Současná léčba se zaměřuje na prodloužení délky života, jeho kvalitu a ovlivnění vedlejších příznaků nemoci. Léčba nemalobuněčných nádorů plic se řídí zařazením do klasifikace TNM a klinických stadií. V pokročilých stadiích (IIIB a IV) je při stanovení diagnózy onemocnění u více než poloviny nemocných.

Základní léčebné možnosti nemalobuněčného karcinomu plic

- **Chirurgická léčba.** Podle současných poznatků je chirurgický zákrok s kurativním (léčebným) záměrem doporučován, tehdy, když je nádor malého rozsahu a nádorové postižení uzlin je minimální. Jde především o klinická stadia I a II, není-li operace vyloučena z hlediska plicní ventilace nebo závažného interního onemocnění. Obdobně je tomu u klinického stadia IIIA, ale před operací se doporučuje u tohoto stadia zmenšit rozsah nádoru pomocí chemoterapie, popřípadě v kombinaci s radioterapií. V době stanovení diagnózy je chirurgická léčba reálná u 20–25 % nemocných podle zahraničních pramenů, v České republice u 10–17 % nemocných. Pět let přežívá u klinického stadia I zhruba 60–70 % operovaných nemocných, u stadia II 35–40 % a u stadia IIIA 10–15 %.

- **Chemoterapie (léčba cytostatiká).** Pokud je nádor diagnostikován jako místně pokročilý anebo jsou přítomny metastázy, indikuje se chemoterapie s následnou nebo současnou radioterapií. Názory na chemoterapii se postupně vyvíjely. Před rokem 1980 byl nemalobuněčný karcinom plic považován za nádor, který chemoterapii odolává a pro tuto léčbu není vhodný. V letech 1980–1990 se do léčby zavedla cytostatika cisplatina a karboplatina a procento léčebných odpovědí vzrostlo. V devadesátých letech 20. století byla do léčby zařazena tzv. cytostatika III. generace (paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin). Při použití léčebných kombinací s těmito cytostatiky se u více pacientů nádor zmenšuje (objektivně odpovídá na léčbu), což pro nemocné znamená především ústup potíží.

- **Radioterapie (léčba zářením).** Radioterapie s léčebným záměrem je indikována u nemocných, kteří nejsou schopni operace a nemají prokázány vzdálené metastázy.

Kombinovaná léčba chemoterapií a radioterapií patří v současné době do standardních léčebných postupů.

Perspektivy léčby chemoterapií a radioterapií spočívají v současné době ve zdokonalování léčebné taktiky, v optimálním načasování léčby s využitím intenzity dávek, ve sni-

žování toxicity, v účinnějším předcházení vzniku metastáz a v překonání rezistence vůči chemoterapii. Snahou je podávat cytostatika perorálně (obvykle v tabletách), pokud perorální forma existuje.

Nové směry protinádorové léčby nemalobuněčného karcinomu plic – cílená biologická léčba

Ukazuje se, že v chemoterapii již bylo dosaženo maximum a žádná nová cytostatika ani nové kombinace již nepřispějí k významnému zlepšení léčebného efektu a přežívání nemocných. Biologická léčba se někdy nazývá také jako tzv. **cílená molekulární terapie**, protože lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivněji do nitrobuněčných pochodů v nádorové buňce.

Většinou se jedná o nízkomolekulární látky, které vazbou například na receptory blokují signální dráhy do buněčného jádra. Ty ve svém důsledku ovlivňují vlastnosti buňky, které ji činí maligní, jako jsou: inhibice apoptózy (u nádorové buňky nedochází ke kontrolované buněčné smrti tak jako u fyziologické buňky), schopnost novotvorby cév a vlastního zásobování nádoru živinami, nekontrolovaná proliferace nádorové buňky, schopnost nádorové buňky metastazovat.

V léčbě pokročilého NSCLC byly z této skupiny zkoušeny **inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)** – erlotinib a gefitinib také **monoklonální protilátka proti EGFR** – cetuximab. Zdá se, že úspěch z této léčby mají jen určití nemocní, u nichž na povrchu nádorové buňky je nejen tento receptor pro epitelální růstový faktor exprimován ve vysokém procentu, ale navíc je nositelem určitých mutací. V klinických studiích byly nalezeny čtyři klinické faktory, které predikují dobrou odpověď na léčbu. Je to asiatská rasa, ženské pohlaví, nekuřáctví a histologický typ – adenokarcinom. Jednoznačné prediktivní faktory pro léčebnou odpověď jsou však stále ve fázi intenzivního výzkumu. Na základě výsledku randomizované (kontrolované) studie s placebem je v naší republice kategorizován pro léčbu nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic erlotinib. Je indikován u nemocných v dobrém klinickém stavu s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem po selhání první anebo druhé linie chemoterapie. Jedná se o léčbu perorální, která je především staršími nemocnými velmi dobře tolerována ve srovnání s konvenční cytostatikou léčbou. V roce 2009 byly publikovány studie, které dokumentují účinnost gefitinibu u nemocných s NSCLC, u kterých byly přítomny mutace genu EGFR.

Dalším nadějným biologickým preparátem nadějným v léčbě NSCLC je **protilátka, která blokuje receptor vaskulárního endotelálního růstového faktoru VEGFR**. Jedná se o bevacizumab. V klinických studiích byly prokázány velmi dobré léčebné výsledky v kombinaci s konvenční chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v první linii po stanovení diagnózy.

Malobuněčný karcinom plic

Malobuněčný karcinom plic tvoří 20–25 % všech plicních nádorů. Již v roce 1879 publikovali Harting a Hess první práce o endemickém onemocnění u horníků, které je důsledkem dlouhé expozice arzenem a jiným kovům. Později (v roce 1917) bylo toto onemocnění pojmenováno jako plicní nádor a roku 1926 W. G. Barnard přesně popsal malobuněčný karcinom jako nádor odlišný od jiných typů plicních nádorů a nazval jej „oat cells“, protože mu maligní buňky připomínaly zrno ovsu. Klasifikace malobuněčného karcinomu plic procházela postupnými změnami v letech 1962–1988. V současné době je pro praxi nejdůležitější dělení do dvou skupin na „limitované stadium“ a „extenzivní stadium“. **Limitované stadium** je onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo, mohou být postiženy uzliny a může být přítomen stejnostranný výpotek. Ozařování může být provedeno v jednom ozařovacím poli. **Extenzivní stadia** jsou všechny ostatní formy onemocnění.

Nádor se rychle šíří do jiných orgánů, především uzlin, jater, mozku a kostní dřeni. V době diagnózy se nádor většinou již projevuje svými příznaky. Zároveň se dostávají paraneoplastické syndromy, což jsou často první příznaky, které na nádor upozorňují. Jde o projevy neurologické, kožní, o bolesti kloubů, záněty žil a další. Malobuněčný typ rakoviny plic je systémové onemocnění, vyžadující systémovou léčbu. Z rozdílných biologických vlastností malobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k jejich léčbě.

Základním léčebným postupem u obou stadií malobuněčného karcinomu plic je chemoterapie, která pomáhá zlepšit kvalitu života a prodlužuje nemocným život.

Prognóza nemocných závisí na stadiu onemocnění v době stanovení diagnózy. Léčebné odpovědi na chemoterapii se dosahuje u 80–90 % nemocných bez ohledu na původní rozsah nemoci. Je však dočasná a u většiny nemocných se choroba vrací. U limitovaného onemocnění je bez léčby střední doba přežití 3 měsíce, při léčbě chemoterapií 12–14 měsíců a při kombinované léčbě chemoterapií a radioterapií 16–20 měsíců. U extenzivního stadia onemocnění je medián přežití bez léčby 6 týdnů, při léčbě chemoterapií 7–8 měsíců. Dva roky přežívá 5 % nemocných s malobuněčným karcinomem plic.

Základní léčebné možnosti u malobuněčného karcinomu plic

• **Chemoterapie.** Za standardní léčbu se v současné době považuje kombinace platinového derivátu (cisplatina, karboplatina) a etoposidu. Po počáteční léčbě se u více než 95 % nemocných onemocnění vrátí. V těchto případech se přistupuje k léčbě druhé linie. Pokud se jedná o onemocnění, které se zhoršuje za dobu delší než 3 měsíce od poslední léčby, podává se opět platinový derivát s etoposidem. Pokud se onemocnění zhoršuje dříve anebo na léčbu po stanovení diagnózy nereaguje, podává se topotecan.

• **Radioterapie.** Radioterapie v kombinaci s chemoterapií se dnes u limitovaného stadia onemocnění považuje za standardní léčebný postup. U extenzivního stadia má význam pro ovlivnění příznaků. U nemocných s limitovaným stadiem onemocnění, které odpovědělo na léčbu, se předepisuje preventivní ozáření mozku, aby se snížilo riziko mozkových metastáz, které nemocného zatěžují nejvíce.

• **Chirurgie.** Vzhledem k biologické povaze nádoru se operační zákrok provádí velmi vzácně a jen u nádorů velmi malého rozsahu.

Paliativní léčba karcinomem plic

Cílem paliativní léčby je zmírnit potíže nemocného a pozitivně ovlivnit kvalitu jeho života. Týká se pacientů, jejichž nemoc je ve stadiu, kdy již nelze uvažovat o vyléčení. Zahnuje všechny aspekty lékařské i nelékařské péče o nemocného i jeho rodinu, a to trvale po celou dobu nemoci.

Paliativní léčba je indikována u více než 50 % nemocných s rakovinou plic již po stanovení diagnózy a řídí se stejnými zásadami jako u jiných nádorových onemocnění. Předepisujeme ji především kvůli potížím, které jsou spojeny se syndromem horní duté žíly, s maligním pohrudničním výpotkem a nádorovou obstrukcí dýchacích cest. V rámci paliativní léčby se využívá především aplikace cytostatik do pohrudniční dutiny, podávají se kortikoidy a někdy se i snažíme zmenšit nádor chirurgickou cestou. V případě bronchiální obstrukce se pokoušíme zlepšit průchodnost dechových cest pomocí laseru nebo využitím elektrické energie (pomocí elektrokauteru), některá pracoviště využívají i zmrazení nádorové tkáně s odstraněním s určitým odstupem (kryoterapií). Lze použít také brachyterapii, což lze zjednodušeně vyjádřit jako zavedení zářiče přímo do dechových cest. Dalším řešením může být zavedení stentu při tlaku nádoru zvenčí. Endobronchiální stenty jsou umělohmotné, kovové (drátěné) nebo kombinované průduškové a bronchiální protězy se schopností udržet volný průsvit průdušky, a tím zabezpečit přívod vzduchu do ohrožené oblasti. Stenty jsou konstruovány tak, že jsou

schopny v roztaženém stavu odolávat tlaku okolní tkáně, lze je proto využít u nádorových i nenádorových jizevnatých stenóz centrálních dechových cest. Při paliativní léčbě se nezapomíná ani na léčbu medikamentózní (pro zmenšení dechových obtíží, bolestí, zánětů žil, kašle, vykašlávání krve, srdečního selhávání) a léčbu přidružených interních nemocí. Velmi důležitou oblastí je péče o psychický stav nemocného. Veškerá paliativní léčba je nedílnou součástí komplexní onkologické péče.

Prognóza a prevence karcinomu plic

Prognóza nemocných závisí na stadiu onemocnění, klinickém stavu, přidružených nemocech a imunologickém stavu. Důležitý je údaj o váhovém úbytku a přítomnosti paraneoplastických příznaků. Nejlepší prognózu mají nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován ve stadiu, kdy ho lze operovat. Prognóza nemocných s neoperabilním nádorem je i přes veškerou poskytovanou léčbu stále špatná.

Základním problémem nádorů plic je to, že bývá diagnostikován pozdě, v době, kdy má takový rozsah, že chirurgická léčba, která doposud jako jediná může vést k uzdravení, není možná.

Proto probíhá řada studií, které se zaměřují na význam vyšetření zaměřených na včasný záchyt nádorů plic.

Vzhledem k tomu, že u žádného jiného onemocnění nebyla prokázána tak výrazná souvislost s kouřením jako u nádorů plic, je v současné době výchova k nekuřáctví nejvýraznějším preventivním opatřením.

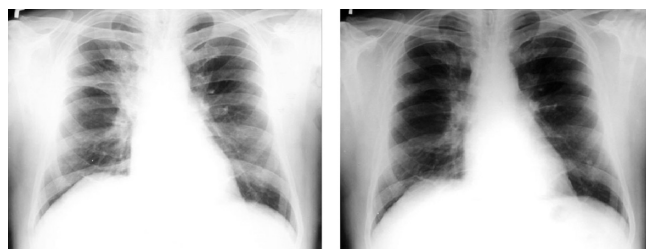
Kvalitní onkologická péče o nemocné s plicními nádory je možná pouze při zachování komplexnosti a s přihlédnutím ke všem současným možnostem. Při všech diagnostických a léčebných rozvahách se nesmí zapomínat na osobnost nemocného, jeho náhled na onemocnění a jeho motivace, vyplývající se závislosti na životě a sociálním zázemí. V popředí každé zvolené léčebné strategie musí být především snaha o zlepšení kvality života nemocného. U všech onkologicky nemocných platí zásada, že musí být trvale sledováni.

Závěr

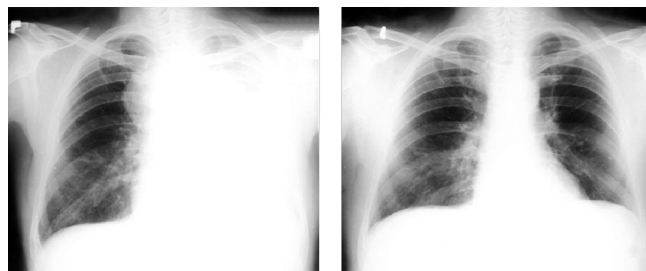
Spolupráce pneumoonkologa a praktického v diagnostice a léčbě karcinomu plic spočívá především v tom, že praktický lékař bude aspoň rámcově seznámen se všemi možnostmi současné léčby, bude na možnost karcinomu plic myslet v případě, že narazí na některý z příznaků tohoto onemocnění, bude věnovat pozornost kuřákům a bývalým kuřákům, dále pracujícím v rizikovém prostředí, bude spolupracovat při léčbě s kurativním záměrem i při léčbě paliativní.

Literatura

1. **Altuang O, Stewart D, Fossella FV, et al.** Many Patients over 80 Years and Older with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Can Tolerate Chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 141–146.
2. **Goldstraw P, Crowley J, Chanski K, et al.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714.
3. **Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R.** Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
4. **Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al.** Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a metaanalysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47: 69–80.
5. **Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.** Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–2139.
6. **Pešek M, et al.** Bronchogenní karcinom. Praha: Galén 2002; 235.
7. **Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al.** Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
8. **Skříčková J, a kol.** Bronchogenní karcinom (41-62). In: Adam Z, Vorlíček J, Vaniček J. a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2004; 692 s.
9. **Zatloukal P, Petrželka L.** Karcinom plic. Praha: Grada 2001; 367 s.
10. <http://www.svod.cz>
11. **Sculier J, Pand Moro-Sibilot D.** First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 915–930.
12. **Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al.** Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 18 s.



Obr. 1. Nemalobuněčný karcinom pravé plic před léčbou a po léčbě kombinovanou chemoterapií a souběžnou radioterapií



Obr. 2. Malobuněčný karcinom levé plic před léčbou a po léčbě kombinovanou chemoterapií a radioterapií



Obr. 3. Endobronchiálně rostoucí nádor

Blok II

5. Intervalový karcinom prsu

Konopásek B., Kacerovská H., Petruželka L., Daneš J.

*Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

Karcinom prsu je nejčastější nádorová nemoc našich žen. Číslo, která každoročně udává naše statistická ročenka, vykazují trvalý růst incidence, ale i úmrtnost na chorobu není uspokojivá. Zlepšení léčebných výsledků lze očekávat především v účinnějším záchytu počátečních stadií, kde máme největší šance docílit vyléčení, případně kontroly nemoci. Jasně se ukázalo, že na tomto poli se uplatňuje především preventivní mamografie v rámci screeningu. Velmi často se na ženy, které se podrobují pravidelnému mamografickému vyšetření, hledí jako na ženy, které pro své zdraví dělají maximum. Nejen žena sama, ale často i její lékař v praktické či speciální ambulanci se spokojí se zjištěním, že zásady screeningu jsou respektovány.

Na našem pracovišti jsme se pokusili o malý rozbor výskytu tzv. intervalového karcinomu (nádor vzniklý mezi dvěma pravidelnými MMG kontrolami). Během 5 let jsme takovýchto nálezů měli 9. Šlo spíše o mladší pacientky. Udáváme způsob diagnostiky, histologické rozboru a indikovanou léčbu. Následný vývoj nemoci je vzhledem k relativně krátké době problematický.

Závěrem bychom rádi zdůraznili význam trvalé onkologické bdělosti. MMG je sice podstatným vyšetřením, ale zdaleka by neměla zůstat jako jediná.

6. Kdy myslet na nádor prsu u pacientek do 35 let – Projekt 35

Tesařová P., Zimovjanová M., Konopásek B., Barkmanová J., Příbylová O., Petruželka L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Od roku 2005 probíhá na onkologické klinice 1. LF UK a VFN Projekt 35, komplexní program pro diagnostiku a léčbu pacientek s karcinomem prsu do 35 let. Každoročně je v České republice diagnostikováno 90–100 pacientek s karcinomem prsu. Nádor je v tomto věku agresivnější, nebezpečnější, často spojený s genetickou mutací. Diagnóza zhoubného nádoru se může objevit v těhotenství nebo v době kojení. V tomto věku se na nádor obecně nemyslí, diagnostika se prodlužuje. Onkologická pracoviště mají vzhledem k malému počtu nemocných obvykle menší zkušenosti s jejich léčbou.

Co je smyslem projektu?

1. Založit databázi všech pacientek s karcinomem prsu do 35 let.
2. Sjednotit a zároveň aktualizovat léčebné postupy u těchto pacientek.
3. Získat epidemiologická data.
4. Umožnit pacientkám léčit se doma a zároveň mít přístup ke všem vhodným i velmi speciálním vyšetřením, klinickým studiím i novým léčebným modalitám.
5. Získat podklady pro celonárodní klinický výzkum týkající se karcinomu prsu mladých žen a zapojit do něj všechna česká a moravská pracoviště.

Co nemocné účast v projektu přinese?

1. dostupnost standardních i nadstandardních vyšetření pro rizikové pacientky,
2. konzultace léčebných postupů,
3. doplnění standardní léčby z našich zdrojů,
4. účast na klinickém výzkumu,
5. maximální komfort pro pacientky.

Co je třeba učinit?

Pacientku s karcinomem prsu mladší 35 let je možné odeslat k onkologické péči na onkologickou kliniku 1. LF UK nebo ji léčit v místě bydliště po registraci do Projektu 35. Další informace na webových stránkách www.projekt35.cz.

Dosud bylo zařazeno 121 nemocných s průměrným věkem 31 let (medián 32,1 (24–35)). TNM staging „0 jedna pacientka (1 %), I 36 pacientek (30 %), II 50 pacientek (41 %), III 22 pacientek (18 %), IV 8 pacientek (7 %) X 4 pacientky (3 %). Histopatologie nádoru: invazivní duktální 91 pacientek (75 %), medullární 6 pacientek (5 %), invazivní lobulární 4 pacientky (3 %), jiná 20 pacientek (17 %); Grade I 7 pacientek (6 %), GII 48 pacientek (40 %), GIII 52 pacientek (42 %), G X 14 pacientek (12 %); ER+ 60 pacientek (50 %), ER- 58 pacientek (48 %), PR+ 67 pacientek (56 %), PR- 51 pacientek (42 %), HR nezn. 3 pacientky (2 %); HER 3+ 37 pacientek (31 %), triple negativní 29 pacientek (24 %). 62 % nemocných bylo vyšetřeno na BRCA 1/2 a CHEK2 mutaci. Mutace BRCA1 byla nalezena u 17 nemocných (23 %), a CHEK2 u 2 pacientek (3 %). Nedetekovali jsme žádnou mutaci BRCA2. Operováno bylo 95 pacientek (79 %); 34 nemocných (28 %) bylo léčeno neoadjuvatně chemoterapií, 36 nemocných (30 %) adjuvantně, jedna pacientka v první linii metastatického onemocnění (1 %), 48 pacientek (40 %) bylo léčeno hormonálně, 20 pacientek (17 %) trastuzumabem. Patologické kompletní remise dosáhlo po neoadjuvanci 9 pacientek (25 %). Zrelabovalo 13 pacientek (9 %) a po progresi zemřelo 5 pacientek (4 %).

7. Implementace datového auditu v Národním programu screeningu karcinomu prsu

Májek O.¹, Dušek L.¹, Klimeš D.¹, Daneš J.², Bartoňková H.³, Skovajsová M.⁴

¹Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

²Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³Radiodiagnostické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Asociace mamodiagnostiků České republiky

V České republice byl program mamografického screeningu zaveden v září roku 2002. Nárok na preventivní mamografické vyšetření hrazené z veřejného zdravotního pojištění má každá žena ve věku 45–69 let ve dvouletém intervalu. Podmínkou úhrady je účast na preventivní prohlídce a doporučení k vyšetření gynekologem nebo praktickým lékařem. Screeningovou mamografii mohou ženy podstoupit na kterémkoliv ze sítě akreditovaných center mamografického screeningu (viz seznam na stránkách www.mamo.cz). Akreditovaná centra mamografického screeningu sbírají od počátku národního programu podrobná anonymní data o screeningových a diagnostických vyšetřeních. Tato data podléhají centralizovanému sběru a průběžnému monitoringu kvality centra a celého programu prostřednictvím časných indikátorů kvality. Ty umožňují průběžnou kontrolu celého procesu a tak pomáhají zajistit účinnost, bezpečnost a hospodárnost celého programu. Sběr dat i provoz portálu www.mamo.cz zajišťuje Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Monitoring kvality mamografického screeningového programu je plně v souladu s mezinárodními standardy, zejména s „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ (Perry, 2006). Tento dokument vydávaný Evropskou komisí a připravovaný Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC) stanoví doporučené postupy pro screening a diagnostiku zhoubných nádorových onemocnění prsu, a rovněž stanoví postupy, jak celý screeningový proces monitorovat. Česká republika rovněž úzce spolupracuje se skupinami EUNICE (EU Network for Information on Cancer) a ECN (European Cancer Network), které pracují na sběru a sdílení informací o realizaci programů sekundární prevence v Evropské unii.

Kromě monitoringu screeningového procesu prostřednictvím cíleného sběru dat na centrech mamografického screeningu představuje nezbytnou součást informační podpory organizovaného screeningového programu monitoring jeho dopadu na epidemiologické ukazatele karcinomu prsu v České populaci. Projekt se může opírat o dlouhodobě na vysoké úrovni vedený Národní onkologický registr (NOR). Výsledky analýz svědčí o značném dopadu screeningového programu na nárůst podílu časných stadií karcinomu prsu.

Projekt informační podpory programu mamografického screeningu představuje funkční a úspěšný model pro implementaci v dalších populačních programech protinádorové prevence.

8. Karcinom děložního hrdla a možnosti jeho eradikace

Dvořák V.

Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno

Karcinom děložního hrdla je celosvětově druhou nejčastější příčinou smrti na nádor u žen. Počet nově diagnostikovaných případů postupně narůstá. Tento tristní stav trvá i přes skutečnost, že již přes padesát let máme k dispozici účinnou metodu sekundární prevence. Po objevení asociace HPV infekce a cervikálního karcinomu byla vyvinuta i prevence primární – vakcinace proti HPV. Česká republika patří v současnosti k zemím EU, kde je incidence karcinomu děložního hrdla vysoká. Během třiceti let se výrazně nezměnila. Šance na zlepšení současného stavu u nás i ve světě dává kombinace organizovaného screeningu a vakcinace proti HPV infekci.

Blok III

9. PSA a časná detekce karcinomu prostaty

Hanuš M.

Urocentrum Praha

Karcinom prostaty je v České republice nejčastějším urologickým onemocněním u mužů (morbidita). Z hlediska mortality se však situace dlouhodobě nemění. Nárůst incidence způsobuje především vyhledávání časných fází pomocí onemocnění pomocí citlivého markeru PSA (prostatický specifický antigen). Je prokázána hereditární závislost; s postižením rodinných příslušníků pravděpodobnost onemocnění rychle stoupá. Výskyt nádoru stoupá s věkem, u 80letých bývá přítomen téměř vždy.

Základním je vyšetření per rektum, které však vyžaduje značnou zkušenost k odlišení od benigní hyperplazie prostaty, další informace poskytuje transrektální sonografie. Definitivním průkazem je až histologická verifikace z materiálu získaného biopsií.

Léčba časných stadií má řadu léčebných modalit: radikální prostatektomie (RRP), konformní radioterapie, brachyterapie, ale i pouhé přísné sledování (watchfull waiting). Pokročilý nádor není již kurabilní a léčba má různé úspěšný paliativní charakter.

Praktický lékař je rozhodujícím odborným činitelem v detekci KP, především pro možnost jako první včas signály případného karcinomu odhalit, a také může osvětou muže po padesátce vést k zájmu o cílené preventivní vyšetření. Ovšem sám odběr krve ke stanovení PSA nesmí být jen zatřesením na průvodce, ale musí předcházet náležitě poučení o eventuální kaskádě následných vyšetření vedoucích k diagnostice KP a mnohdy nutnosti opakování celého procesu s možnou psychickou deprivací a rozvojem „PSA-itis“.

Prezentace shrnuje základní postupy, které urolog používá při potvrzení či vyloučení přítomnosti karcinomu prostaty,

dále strategii sledování suspektních případů i diagnostickou rozvahu vedenou na dané téma s pacientem.

10. Možnosti časné detekce nádorů močového měchýře

Babjuk M.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zhoubné nádory močového měchýře jsou častou malignitou postihující většinou muže ve věku > 60 let. Podle dat NOR ČR šlo v roce 2005 o 6. nejčastější nádorové onemocnění u mužů (ročně 1827 nově diagnostikovaných pacientů) a 13. u žen (ročně 650 nově diagnostikovaných pacientek).

Subjektivní příznaky nádorů močového měchýře jsou obvykle nespecifické. Nejčastějším příznakem je makroskopická hematurie, která se objevuje u 75–80 % nemocných. Hematurie je často bezbolestná a krev se většinou nachází v celé porci moči. Nádor močového měchýře je prokázán u 13–34,5 % pacientů s makroskopickou hematurií. Zhruba 20–30 % postižených trpí iritační symptomatologií s dysuriemi, polakisuriemi až urgencemi. Zhruba 20 % nemocných nemá žádné subjektivní příznaky a onemocnění je zachyceno na základě mikroskopické hematurie nebo úplně náhodně.

Klíčovým bodem diagnostiky nádorů močového měchýře je cystoskopické vyšetření, které je však invazivní a nepříjemné. Vzhledem k častým recidivám nádoru jsou pacienti endoskopicky vyšetřováni nejen v době primárního záchytu, ale opakovaně i během sledování.

Velká pozornost je v poslední době věnována neinvazivním testům, jejichž cílem je zachytit nádor na základě vyšetření moči. Základní metodou je cytologie moči, která má však řadu limitací. Díky rozvoji molekulární biologie byla vyvinuta řada metod, které jsou založeny na detekci tumor-specifických antigenů v moči. Jiné metody se zaměřují na uroteliální buňky v moči, kde hodnotí antigeny na jejich povrchu nebo přítomnost abnormalit na úrovni DNA.

Testy mohou být kvalitativní, nebo přinášet kvantitativní výsledek, některé jsou dostupné v podobě snadno v ambulanci proveditelných „rychlých testů“, jiné vyžadují laboratorní zázemí. Mezi komerčně dostupné a ambulantně proveditelné testy u nás patří BTA stat test nebo UBC Rapid. Testy však nejsou stoprocentně senzitivní a mohou mít i nesprávné pozitivní hodnoty, což limituje jejich rutinní využití. Přesto je diskutováno jejich využití v primární diagnostice, během sledování a dokonce i ke screeningu vybraných skupin obyvatelstva (kuřáci, rizikové profese apod.).

11. Hematurie v ordinaci praktického lékaře

Matoušková M.

Urocentrum Praha

Přítomnost červených krevních elementů v moči (erythrocyturie či hematurie) je důležitým příznakem, který může signalizovat závažné onemocnění urogenitálního systému. Fyziologicky zastihneme v močovém sedimentu 1–2 erythrocyty na zorné pole; jako patologický nálezn pak hodnotíme > 5 erythrocytů na zorné pole. Prevalence hematurie závisí na věku a pohlaví. Vrstvá s věkem. V populaci mužů v seniorském věku a postmenopauzálních žen dosahuje 10–20 %.

Hematurie může být mikroskopická nebo viditelná pouhým okem, tedy makroskopická. Zbarvení moče při makrohematurii se pohybuje od sytě červené barvy bordeaux až po barvu vypraného masa, někdy bývají přítomna koagula. Zbarvení moči nepůsobí pouze krev, ale i požití červené řepy, ostružin či rebarbory, velkého množství rhodanidu B (cukrovinky), rifampicinu, pyrinia, dále pak stavy spojené s hemolýzou (hemoglobin) či ikterem.

Vyšetření testovacím papírkem je hrubě orientační a může být ovlivněno například vysokým příjmem vitamínu C, vysokým pH moče nebo přítomností spermií v moči. K průkazu erytrocyturie je nezbytné vyšetření močového sedimentu.

Při vyloučení non-urogenitálního původu (cervikální eroze, artifiální) je nezbytné odlišení glomerulárního a neglomerulárního původu krvácení. Pomocníkem při odlišení není údaj o trvání hematurie. Riziko maligního onemocnění u pacientů s hematurií se zvyšuje s věkem, kouřením, abúzem analgetik, léčbou alkylačními cytostatiky, radiací malé pánve a dalšími chronickými stavy urogenitálního traktu. Při intermitentní hematurií dosahuje riziko zhoubného onemocnění 3–9 %, při trvalé hematurií se pohybuje mezi 5–20 %.

Standardním vyšetřením je ultrasonografie močových cest. V indikovaných případech doplňujeme IVU, vhodněji CT urografii, a endoskopická vyšetření.

Přes podrobná vyšetření u části nemocných neprokážeme zdroj hematurie. Vznik litiázy nebo maligních onemocnění předchází nález hematurie mnohdy i o několik let. Proto je nezbytná dispenzarizace nemocných.

Antikoagulanca (warfarin) nebo antiagregační přípravky nejsou v terapeutických dávkách příčinou hematurie. Při krvácení v souvislosti s jejich aplikací v 15–45 % odhalíme urologický původ.

Intenzita a charakter hematurie nekoreluje se závažností vyvolávajícího stavu.

12. Časná diagnóza nádorů varlat

Büchler T.¹, Kupec M.¹, Donátová Z.¹, Foldyna M.¹,
Nepomucká J.¹, Kubánková P.¹, Klimeš D.²,
Abrahámová J.¹

¹Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

²Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty
Masarykovy univerzity, Brno

Úvod

Germinální nádory varlat jsou nejčastější malignitou mužů ve věku 15–35 let. Ročně je v České republice diagnostikováno přibližně 450 případů a asi 40 pacientů na tento nádor zemře. Časná diagnóza testikulárních germinálních nádorů (TGN) snižuje expozici pacientů náročné kombinované chemoterapii a podle některých studií zlepšuje celkové přežití pacientů. Navzdory tomu, že varle je velmi dobře přístupné fyzikálnímu vyšetření, jež lze provádět i jako samovyšetřování, pacienti přicházejí k lékaři až po relativně dlouhé době od objevení prvních příznaků. Cílem naší studie bylo zhodnotit dobu od vzniku příznaků do prvního vyšetření urologem a popsat její korelaci se základními klinickými parametry.

Pacienti a metody

Analýzovali jsme soubor 87 pacientů s TGN léčených na Onkologickém oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice. Údaje o pacientech byly získány z databáze URANOS. Medián věku pacientů byl 33 let (17–56 let), 53 pacientů (61 %) bylo diagnostikováno s neseminomovým nádorem a 34 pacientů (39 %) se nádorem seminomovým. Klinická stadia podle klasifikace TNM byla sdružena do skupin, které korelují s posledními léčebnými doporučeními. V stadiu I bylo 47 pacientů (54 %), ve stadiích IIA a IIB 14 pacientů (16 %) a ve stadiích IIC a vyšších 21 pacientů (22 %). U pěti pacientů nebylo možné klinické stadium určit.

Statistická analýza byla provedena pomocí standardních deskriptivních metod, pro srovnání mezi podskupinami jsme použili testy chí-square a ANOVA.

Výsledky

Medián od vzniku příznaků do první návštěvy urologa byl 32 dní (rozsah 0–398 dní). Nejčastějšími prvními příznaky TGN bylo zvětšení varlete (46 pacientů, 54 %), bolest ve var-

leti (19 pacientů, 22 %) a bulka v/na varleti (15 pacientů, 17 %). U sedmi pacientů byly jiné iniciační symptomy (bolesti v zádech, bolesti břicha) nebo byl průběh asymptomatický (jeden pacient vyšetřen na urologii z jiné příčiny).

Pacienti, u kterých bylo období od objevení symptomů do první návštěvy urologa delší, měli statisticky významně vyšší klinické stadium při diagnóze ($p = 0,0015$). Doba do návštěvy urologa byla delší u pacientů se seminomovým nádorem ve srovnání s nádorem neseminomovým (medián 45 dní vs. 31 dní, $p = 0,037$). Nebyla nalezena korelace s prvním symptomem nádoru (tj. bolest ve varleti, zduření varlete nebo bulka v/na varleti). V současnosti přežívá 85 pacientů z našeho souboru, dva pacienti zemřeli na progresi základního onkologického onemocnění. Vliv doby do návštěvy lékaře na celkové přežití zatím nelze v našem souboru zhodnotit.

Diskuze a závěr

Naše výsledky prokazují silnou korelaci mezi dobou od vzniku symptomů do první návštěvy urologa a klinickým stadiem. Dále jsme zjistili, že pacienti se seminomovým nádorem váhají s návštěvou lékaře déle než pacienti s neseminomovým nádorem, což pravděpodobně souvisí s biologickými vlastnostmi těchto druhů TGN (zejména rychlostí růstu nádoru). Časné příznaky nádorů varlat, i když jsou celkem charakteristické (např. zduření, bulka), mohou být pacienty ignorovány i velmi dlouhou dobu. Edukace mladých mužů praktickými lékaři a onkology o příznacích testikulárních nádorů a o samovyšetřování varlat by mohla přinést zkrácení doby od vzniku symptomů k návštěvě lékaře, a tím i klinicky významný prospěch pro pacienty s TGN.

Literatura

1. **Abrahámová J, Povýšil C, Dušek L, a kol.** Nádory varlat. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Huyghe E, Muller A, Mieusset R, Bujan L, Bachaud JM, Chevreaux C, Plante P, Thonneau P.** Impact of diagnostic delay in testicular cancer: results of a large population-based study. *Eur Urol* 2007; 52: 1710–1716.
3. **Ondrusova M, Ondrus D.** Epidemiology and treatment delay in testicular cancer patients: a retrospective study. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 143–148.

Podpořeno grantem IGA NS 10420-3/2009 a Nadačním fondem onkologie pro 21. století.

Blok IV

13. Karta života – příspěvek Zdravotní pojišťovny ministerstva vnitra České republiky ke zlepšení kvality a efektivity zdravotní péče poskytované pojištěncům

Odvářka J.

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky (dále ZP MV ČR) je s více než 1,1 mil. pojištěnců největší zaměstnaneckou zdravotní pojišťovnou v České republice, současně je i druhou největší zdravotní pojišťovnou ve státě.

ZP MV ČR má celostátní působnost zabezpečenou sítí poboček ve většině krajských měst doplněnou teritoriálními pracovišti v místech s nejvyšší koncentrací našich pojištěnců.

ZP MV ČR velmi oceňuje význam I. linie, zvláště praktických lékařů pro dospělé a praktických lékařů pro děti a dorost v péči o zdraví našich klientů.

Včasnost úhrad v souladu s podepsanými dodatky, solidní přístup ke každému z vás včetně včasného a průhledného řešení vašich podnětů, reklamací i námitek považujeme za

svoje krédo. To je i jedním z předpokladů, na jejichž základě získala ZP MV ČR certifikát kvality – ISO 9001.

Karta života – nový produkt ZP MV ČR

Od 1. září 2009 jsme zahájili projekt zaměřený především na spolupráci klienta na racionalizaci nákladů na zdravotní péči. Významným produktem i symbolem projektu je Karta života. Každý klient si může o tento produkt požádat. Na základě vystavených identifikačních údajů se pojištěnec na svém PC dostává zabezpečenou cestou webových stránek ZP MV ČR do databáze Pojišťovny, kde jsou mu v přístupné formě otevřena data o zdravotní péči, kterou čerpal v uplynulých 3 letech a v roce aktuálním. Jedná se vlastně o osobní účet, který se zpožděním 1–2 měsíců daným technickým zpracováním může téměř on line sledovat a kontrolovat. Současně získává informaci o nákladech na tuto péči.

Karta života (dále KŽ) je virtuální dokument v databázi ZP MV ČR zhmotněný logem v podobě stylizované EKG křivky nalepený na EHC kartu pojištěnce. KŽ vzniká v internetové aplikaci, kam klient vstoupí z webových stránek ZP MV ČR, po vyplnění velmi jednoduchého formuláře, který svým souhlasem zpřístupní svému praktickému lékaři, případně ZZS. Data obsažená v KŽ poskytují informace ZZS. Tím se zvyšují šance na přežití emergentních situací s přímým ohrožením života při minimalizované nebo nulové komunikační schopnosti.

Formulář KŽ obsahuje také kontakty na blízké osoby, což umožňuje informovat příbuzné ihned po nehodě. Jeho součástí jsou také informace o alergiích (lékových, potravinových, či jiných), o chronických onemocněních, o dlouhodobě užívaných lécích, o lécích aktuálně předepsaných, o tělesné výšce a váze.

Účast praktického lékaře v projektu, která je předmětem samostatného dodatku, jehož obsahem je i motivační specifikace, spočívá ve validaci dat sdělených klientem. Aby praktický lékař mohl v projektu pracovat, musí mít vygenerováno PIN a heslo.

Smysl této etapy projektu je završen možností přísně specifikovaných osob (dispečerů) vstupovat do databáze na konkrétní rodné číslo klienta, který se dostal do závažných zdravotních problémů.

KŽ může mít na přání i cizojazyčnou verzi (anglickou) a počítá se zpřístupněním systému i zahraničním zdravotnickým zařízením.

Bližší informace jsou předmětem mediální kampaně, která započala koncem srpna 2009 a byla zaměřena jak na klienty ZP MV ČR, tak i na naše smluvní partnery.

Informace lze získat též na stránkách zpmvcr.cz.

14. Možnosti screeningu kolorektálního karcinomu v terénní praxi

Sachlová M.¹, Hep A.²

¹Digestivní endoskopie, Masarykův onkologický ústav v Brně

²Endoskopické centrum FN Brno-Bohunice

Vyšetření stolice na okultní krvácení guajakovou metodou se provádí v České republice u bezpříznakových osob v rámci screeningu od roku 2000. Pacienti s pozitivním testem jsou indikováni ke kolonoskopii. Kolonoskopie a endoskopické odstranění adenomů je jediná prokazatelně účinná metoda sekundární prevence. Při pozitivitě testu se zjistí asi v 10–15 % karcinom, ve 20–25 % nezhoubné polypy, více než 50 % pozitivitu testu je z jiného důvodu.

V roce 2008 byla kolonoskopie pro pozitivní test na okultní krvácení provedena 6940 pacientům v České republice, z toho v Jihomoravském kraji 1085 pacientům. U 2145 osob v České republice byly odstraněny polypy a zjistil se kolorektální karcinom u 383 osob. Od roku 2007 je v provozu internetová databáze on line. Screeningový program má zatím i své nedostatky, jedním z nich je, že pokrývá jen asi 20 % populace. Výše uvedená čísla jsou skromná, ale může nás

těšit, že adenomy a karcinomy byly do té doby asymptomatické.

Další možnosti zjištění okultního krvácení nám dávají imunologické testy. Nejčastěji se používají testy se dvěma monoklonálními protilátkami. Dostupný je i kvantitativní test s polyklonální protilátkou proti lidskému hemoglobinu.

Od roku 2009 byl schválený nový screeningový program. Test na okultní krvácení se provádí 1× ročně od 50–54 let. V 55 letech má klient možnost volby, buď screeningovou kolonoskopií a v případě negativního nálezu je na 10 let vyřazen ze screeningového programu nebo test na okultní krvácení 1× za 2 roky. Můžeme diskutovat o tom, zda desetiletý interval není příliš dlouhý. Nově do screeningu vstupují i gynekologové, kteří mohou vydat test na okultní krvácení. Výsledky nového programu můžeme čekat nejdříve za 3–4 roky za předpokladu masové účasti v programu.

Máme se kolonoskopie obávat? Výhodou kolonoskopie je především skutečný vzhled sliznice ve zvětšeném na obrazovce, možnost odebrat biopsické vzorky a odstranit prekanцерózy – polypy. Nevýhodou je samozřejmě to, že se jedná o invazivní vyšetření a je nutná pečlivá příprava pacienta. Trocha nepohodlí a nepříjemností je vyvážena přesností vyšetření. Během vyšetření může dojít k poklesu saturace kyslíku pod 90 % u 15–80 % osob. Podle literárních údajů jsou komplikace častější, pokud se po nich aktivně pátrá. Mohou být přítomny poruchy srdečního rytmu, případně ischemie myokardu. Kolonoskopie může být spojena s tranzitní bakteriemií. Po endoskopické polypektomii se vyskytuje krvácení mezi 0,4–3,4%, u velkých polypů řešených tzv. piece meal technikou až ve 24 %. Může nastat i perforace u 0,1–0,4 % případů, častěji u přisedlých polypů.

Současná endoskopie klade vysoké nároky na zdravotnický personál. A stále větší důraz je kladen na bezpečnost nemocného.

15. Jak sledovat pacienty s výskytem nádoru v rodině?

Sachlová M.¹, Foretová L.²

¹Digestivní endoskopie, Masarykův onkologický ústav v Brně

²Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav v Brně

Dobře definované hereditární syndromy (s dědičnou monogenní dispozicí) kolorektálního karcinomu (familiární adenomatózní polypóza a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – Lynchův syndrom), tvoří asi 10 % všech případů. Velkou většinu kolorektálních karcinomů tvoří tzv. sporadický karcinom (50–60 %) a familiární (s rodinným výskytem, bez prokázané příčiny) (20–30 %). Odhaduje se, že nejméně 10 % dospělých osob v civilizovaných zemích má jednoho příbuzného prvního stupně postiženého kolorektálním karcinomem. Nádorové riziko se stupňuje počtem postižených příbuzných a také jejich mladším věkem v době diagnózy. V rodinách s výskytem nádoru u dvou a více příbuzných v linii, alespoň u jednoho byl nádor diagnostikován pod 50 let, by měla být doporučena genetická konzultace. Testování by mělo být provedeno i u nádoru kolorekta ve věku pod 35 let bez rodinné anamnézy.

Doporučený protokol preventivního sledování u osob s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu dle rodinné anamnézy (HNPC nebylo potvrzeno genetickým testováním, nebo testování nebylo provedeno pro nesplnění kritérií, neplatí pro FAP):

1. Test na okultní krvácení ročně 10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodině a dále ročně mezi kolonoskopiemi. Při makroskopickém výskytu krve ve stolici provedení kolonoskopie okamžitě, test na okultní krvácení neprovádět.

2. Kolonoskopie v 2–5letých intervalech (5letý interval u normálního kolon, u benigních změn 2–3 roky dle typu změn, jako je četnost a velikost adenomů, dysplastické změ-

ny), začátek 5–10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodinné anamnéze.

3. U rodin, které splňují Amsterdamská kritéria a pravděpodobnost dědičnosti je vysoká, je vhodné dodržovat doporučení jako u HNPCC, viz navržená pravidla, která vyšla v Klinické onkologii 2009; 22 (Suppl.).

Je potřeba sjednotit postupy mezi odbornými společnostmi a jednotlivými specialisty. Dispenzarizace by měla splnit svůj účel a současně zbytečně nevyšetřovat a nestigmatizovat osoby se zvýšeným rizikem. Je zapotřebí na toto téma diskutovat v rámci široké odborné společnosti a přijmout konsensus k jednotnému postupu.

Doporučený návrh sledování by měl být jednoduchý. V případě vyššího rizika by měl lékař navrhnout výše uvedenou dispenzarizaci nebo indikovat genetickou konzultaci. Pacientů s nádory kolorekta přibývá, jejich příbuzní mají zvýšené empirické riziko onemocnění a je na lékařích, zda jim jednoduchou radou umožní se účinně bránit.

16. Jak „neprošvihnout“ mnohočetný myelom

Adam Z.¹, Straub J.², Pour L.¹, Krejčí M.¹, Zahradová L.¹, Hájek R.¹

¹Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

²Interní klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

Mnohočetný myelom je choroba s incidencí kolem 4/100 000 obyvatel. V podskupině obyvatel starších 50 let je podstatně častější. Stanovit diagnózu této nemoci však lze pouze tehdy, pokud lékaři na tuto nemoc myslí a pokud vědí, jaké diagnostické kroky mají učinit. Pro pacienta znamená včasné stanovení diagnózy a zahájení léčby zásadně lepší kvalitu života než diagnóza stanovená opožděně, při značném a nevratném poškození těla nemocného člověka.

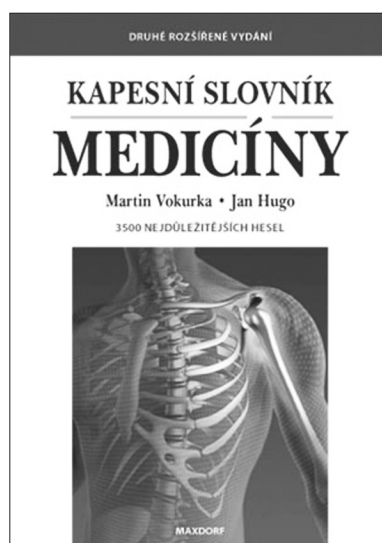
Pokud by se dodržovalo následující doporučení, nemělo by docházet k opožděnému stanovení diagnózy. Pokud pacienti uvádějí některý z následujících příznaků:

- a) bolest páteře s příznaky kořenového dráždění,
- b) déle 1 měsíc trvající bolest páteře či obecně kostí,
- c) patologické fraktury (kompresivní fraktury obratlů) bez odpovídajícího traumatu v anamnéze,
- d) osteoporózu,
- e) nefrotický syndrom anebo zhoršení funkce ledvin s retencí dusíkatých látek,
- f) patologickou únavu (únavu bez vyvolávající příčiny),
- g) anémii,

měl by ošetřující lékař (bez ohledu na svou specializaci) ihned vyšetřit krevní obraz, sedimentaci erytrocytů (FW), ureu, kreatinin, kalcium, celkovou bílkovinu a albumin, případně elektroforézu a provést cílený rentgenový snímek bolestivé oblasti skeletu.

Pokud alespoň jedno z uvedených vyšetření je v rozsahu patologických hodnot, je nutné poslat pacienta na pracoviště, kde mohou provést podrobnější vyšetření (přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu v moči i krvi a stanovení jeho kvantity, stanovení koncentrací volných lehkých řetězců v séru, cytologické a histologické vyšetření kostní dřeně a případně stanovení klonality plazmocytů ve dřeni získané trepanobiopsií, případně cílenou punkcí pod CT kontrolou). Žádnému pacientovi by se neměl při anémii podat preparát železa dříve, než se zjistí příčina jeho nedostatku (musí být snížena nejen hodnota Fe, ale i ferritinu), nebo se zjistí jiná příčina anémie.

Dodržováním těchto jednoduchých pravidel by se eliminovaly případy pozdního rozpoznání nemoci, kdy poškození skeletu a řady orgánů je prostě nevratné, ať je léčba jakkoliv intenzivní. Lékař by měl svoji práci považovat za napínavou detektivku a jednou z jeho největších radostí by mělo být, když se mu podaří rozluštit hádanky, které jednotliví pacienti s sebou přinášejí. Podrobnější informace přináší www.myeloma.cz.



KAPESNÍ SLOVNÍK MEDICÍNY (2. VYDÁNÍ)

Martin Vokurka, Jan Hugo

Druhé rozšířené vydání kapesní verze lékařského slovníku obsahuje přibližně 3500 nejdůležitějších lékařských termínů. Kniha je zdrojem základních informací o zdraví a nemocech pro nejširší čtenářskou obec.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 192 str., cena 195 Kč, formát A6, brož., ISBN: 978-80-7345-163-9.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Regionální pracovní den pro management klinických laboratoří Olomouc, 10. září 2009

V rámci každoročních plánovaných odborných akcí České společnosti klinické biochemie (ČSKB) ČLS JEP se ve čtvrtek 10. září 2009 konal ve velké posluchárně teoretických ústavů LF UP v Olomouci pracovní den určený především vedoucím pracovníkům klinických laboratoří.

V průběhu akce zaznělo deset přednášek ve dvou blocích rozdělených přestávkou. Jejich témata pokrývala široké pole problematiky laboratorního provozu od psychologických aspektů včetně vzájemné komunikace, etiky a hygieny práce, přes výkaznictví a sledování ekonomiky, důsledky certifikace systémů kvality a akreditace způsobilosti až po využití rozličných druhů software, vyhledávání informačních zdrojů a práci s odbornou literaturou.

Neobvyklý záměr uspořádat celodenní konferenci právě pro vedoucí pracovníky laboratoří vysvětlili hned v úvodu autoři sdělení z OKBI FN Olomouc. Konstatovali, že v odborných akcích bývá důraz kladen převážně na medicínské, instrumentální a analytické otázky laboratorní práce, zatímco na výsledné kvalitě laboratoře se nejméně stejnou měrou podílí i ekonomické, sociální, technické, environmentální a další aspekty. Řadu z těch posledně jmenovaných ostatně sledují také mezinárodní normy sloužící jako podklad pro certifikaci systémů kvality nebo akreditaci odborné způsobilosti laboratorních pracovišť.

Zdravotnická (klinická) laboratoř je typickou multidisciplinární jednotkou. Jsou v ní pracovníci se základním, středoškolským i vysokoškolským vzděláním a s různými profesemi. Patří mezi ně zdravotní laborantky, zdravotní sestry, technicko-hospodářští pracovníci, biochemičtí analytici, pracovníci informačních technologií, lékaři a další. Navíc existují významné rozdíly mezi personálním obsazením, náplní a způsoby práce větších a menších klinických laboratoří a laboroří různých odborností. Přesto mají mnoho společného a autoři jsou přesvědčeni, že všem problémům uvnitř těchto laboratorních jednotek stejně jako jejich vzájemné interakci a otázkám komunikace s žadateli o laboratorní vyšetření je třeba nyní i v blízké budoucnosti věnovat patřičnou pozornost.

Na část této problematiky reagoval následující ucelený panel čtyř přednášek odborných pracovníků Oddělení klinické psychologie FN Olomouc (Mgr. J. Kolářová, Mgr. A. Škrobánková, PhDr. L. Hubáčková). První dvě přednášky se zabývaly teorií a praxí komunikace mezi lidmi, poruchami komunikace, řešením problémů na podkladě špatné komunikace a jejich předcházení. Námětem dalšího sdělení tohoto bloku byl syndrom vyhoření. Autorka zevrubně charakterizovala tento syndrom, popsala jeho příznaky a rozebrala možné příčiny vzniku. Mezi ohrožené skupiny osob patří mj. právě zdravotničtí pracovníci. Byly uvedeny možnosti ochrany a prevence jeho rozvoje a zdůrazněn význam cílené relaxace. Popis různých relaxačních technik byl potom náplní poslední přednášky. Celý „psychologický“ panel byl mimořádně dobře koncipován, přednášky vynikaly vzájemnou návazností a obsahově velmi vděčně vystihly zájmy i potřeby přítomných posluchačů. O úspěchu této části programu ostatně svědčila i téměř patnáctiminutová diskuze z pléna.

Druhý blok po přestávce byl zahájen ekonomickou tematikou. První dvě přednášky byly věnovány laboratornímu výkaznictví, a to jak ve vztahu k vývoji systému úhrad, tak z pohledu vnitřní kontroly výkazů podle všeobecných pravidel plátců i konkrétních smluv, které s nimi zdravotnické zařízení uzavřelo (Mgr. I. Aleksíčová, odd. ZP, FNOL). Autorka dokumentovala tuto problematiku retrospektivně na příkladu Fakultní nemocnice v Olomouci, ale základní poznatky a zkušenosti byly vesměs přenositelné na výkaznictví jakéhokoliv zdravotnického zařízení, stejně jako samostatné klinické laboratoře.

Další přednáška druhého bloku se soustředila na užitečné programy, které napomáhají při plnění některých důležitých úkolů klinické laboratoře (RNDr. J. Lukeš, OKBI FNOL). Patří k nim program pro řízenou dokumentaci, který se osvědčil při certifikaci a později i recertifikaci systému řízení kvality OKB podle ISO 9001. Prezentován byl i program pro validaci a verifikaci laboratorních metod, program průběžného sledování a hodnocení vnitřní kontroly kvality v laboratoři na podkladě Westgardových pravidel a katalog laboratorních vyšetření sloužící především klinickým žadatelům v rámci FNOL. Se stejným zájmem se setkaly také informace o programu CHEM pro skladové hospodářství a objednávky chemikálií a diagnostických souprav. Veškerý zmiňovaný software vznikl v OKB FNOL v letech 2004–2008.

Následovala „dvojitá“ přednáška o práci s vědeckou literaturou, o vyhledávání zdrojů a zpracování odborných informací (Mgr. J. Potomková, Informační centrum LF UP Olomouc). Vystoupení bylo v programu uvedeno jako dvě přednášky, ale zkušená autorka obě části spojila a poutavým způsobem je prezentovala současně. Posluchače zaujaly zejména aktuální informace o multizdrojovém vyhledávání,

a to speciálně v oborových databázích pro zdravotnictví. Autorka názorně předvedla vyhledávání formou případové studie na příkladu hypersenzitivního CRP a poukázala na řadu možných problémů při nesprávné nebo neúplné formulaci zadání. Poslední sdělení mělo být věnováno praktickému příkladu budování a zkušenostem z provozu konsolidovaného laboratorního pracoviště v Nemocnici Prostějov (doc. MUDr. D. Stejskal, Ph.D.). Toto sdělení odpadlo pro onemocnění přednášejícího, ale bylo dáno k dispozici a ke stažení na níže uvedené webové stránce.

Většina přednesených sdělení inspirovala posluchače k živé diskuzi. Pracovní den byl tradičně dobře organizován a přes teoreticky úzkou cílovou skupinu, na níž byl zaměřen, se jej zúčastnilo více než 70 pracovníků z nejrůznějších klinických laboratoří. Účastníci obdrželi CD-ROM s kopiemi jednotlivých sdělení tohoto pracovního dne a byli vyzváni k vyplnění ankety spokojenosti s touto akcí. Její výsledky budou zveřejněny na stránkách www.sekk.cz, kde lze najít také plán a později i programy regionálních konferencí, které budou pořádány ve FN Olomouc v roce 2010.

doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.
Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: petr.schneiderka@fnol.cz

Příloha

Helsinská deklarace Světové lékařské asociace (WMA)

Etické zásady pro lékařský výzkum zahrnující lidské bytosti

Přijata na 18. Valném shromáždění Světové lékařské asociace

**(World Medical Association, WMA) Helsinky, Finsko,
červen 1964 a připomínkována na:**

- 29. Valném shromáždění WMA, Tokyo, Japonsko, říjen 1975
- 35. Valném shromáždění WMA, Benátky, Itálie, říjen 1983
- 41. Valném shromáždění WMA, Hong Kong, září 1989
- 48. Valném shromáždění WMA, Somerset West, Jihoafrická republika, říjen 1996
- 52. Valném shromáždění WMA, Edinburgh, Skotsko, říjen 2000
- 53. Valném shromáždění WMA, Washington, USA, říjen 2002
- 55. Valném shromáždění WMA, Tokyo, Japonsko, říjen 2004
- 59. Valném shromáždění WMA, Seoul, Korea, říjen 2008

PŘEDMLUVA

Dovolujeme si předložit český překlad posledního znění Helsinské deklarace Světové lékařské asociace (World Medical Association – WMA) jak byla přijata Valným shromážděním WMA v říjnu 2008 v Soulu. Deklarace je návodem k dodržování etických zásad pro lékařský výzkum zahrnující lidské bytosti.

První znění Deklarace bylo přijato na 18. Valném shromáždění WMA v Helsinkách v červnu 1964. Její vznik byl motivován zprávami z historických údajů o nehumánních pokusech na lidech (i ze vzoru britské Animal Cruelty Act z roku 1877) a zejména pak z historicky bezprostřední zkušenosti s pokusy nacistických „lékařů“ za 2. světové války. Po Norimberských procesech v roce 1946 a 1947 vyvstala naléhavá nutnost rozvíjet etické zásady biomedicínského výzkumu, formulované Norimberským kodexem.

Připomeňme, že WMA vznikla v červenci 1945 jako konfederace 27 lékařských společností. Jejím posláním bylo šířit vědeckou, etickou a profesní lékařskou činnost ve shodě s lidskými právy, dbát na dodržování zásad, které zdůrazňují úctu k životu, zdraví, svobodě a lidské důstojnosti bez ohledu na etnický původ, sociální postavení, náboženství, politickou orientaci, věk a pohlaví.

První (ilegální) styk Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČsLS JEP) se uskutečnil v Budapešti v roce 1988, kde jsme byli informováni o WMA jako nevládní organizaci jejím tehdejším generálním sekretářem dr. A. Wynenem. Začátkem roku 1990 pak byla ČsLS JEP přijata na 42. Valném shromáždění WMA v Rancho Mirage v Kalifornii. Záhy po přijetí se ČsLS JEP účastnila práce na různých etických a sociomedicínských programech WMA, včetně novelizací Helsinské deklarace.

Předkládaný překlad novelizace se poněkud liší od předchozích verzí. Překlad je z anglické verze a je v některých detailech modifikován podle verze francouzské a španělské. Opakované novelizace byly podmíněny pokroky v biomedicině i v posunech názorů na etické zásady při zvětšujícím se počtu národních lékařských společností ve WMA (dnešní počet činí 94 národních lékařských společností). Je nepochybné, že i předložená nejnovější verze dozná další pozměňovací návrhy. Budou-li i od našich čtenářů jakékoli připomínky, budeme je prezentovat na příslušných zasedáních etické komise výboru WMA.

V Praze 30. 7. 2009
prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
předseda ČLS JEP
em. prezident WMA

A. ÚVOD

1. WMA předkládá v Helsinské deklaraci etické zásady pro lékařský výzkum, zahrnující lidské bytosti, včetně identifikovaného lidského materiálu a identifikovatelných dat. Deklarace by měla být pojata jako celek a jednotlivé paragrafy by neměly být použity izolovaně a vytrženy z celku.
2. Přestože je Deklarace především určena pro lékaře, WMA doporučuje, aby i ostatní účastníci lékařského výzkumu, zahrnujícího lidské bytosti, byli s Deklarací seznámeni a řídili se jejími doporučeními.
3. Povinností lékaře je podporovat a chránit zdraví osob, zavzatých do lékařského výzkumu. Odborné znalosti a svědomí lékaře musí být zárukou pro splnění této povinnosti.
4. Ženevská deklarace WMA zavazuje lékaře těmito slovy: „Zdraví mých pacientů bude mým nejpřednějším zájmem.“ V Mezinárodním kodexu lékařské etiky se praví: „Při poskytování léčebné péče bude lékař jednat v nejlepším zájmu pacienta.“
5. Lékařský pokrok je založen i na výzkumu zahrnujícím lidské bytosti.
6. Při lékařském výzkumu zahrnujícím lidské bytosti musí být dbáno na to, aby zdravotní stav účastníka měl přednost před jakýmkoli jiným zájmem.
7. Prvořadý cíl lékařského výzkumu zahrnujícího lidské bytosti je poznávat příčiny, průběh a důsledky nemoci a zlepšit preventivní, diagnostické a léčebné zákroky. I zákroky považované nyní za nejlepší musí být stále znovu hodnoceny z hlediska jejich bezpečnosti, účinnosti, hospodárnosti, dostupnosti a kvality.
8. Lékařská praxe i výzkum představují pro pacienta většinou určitá rizika a zátěže.
9. Lékařský výzkum zahrnující lidské bytosti podléhá etickým zásadám, které musí respektovat úctu ke všem účastněným osobám a chránit jejich zdraví a práva. Některé osoby zahrnuté do výzkumu mohou být zranitelné a vyžadují zvláštní ochranu. Patří k nim zejména osoby, které nemohou vyjádřit svůj souhlas či nesouhlas s účastí na výzkumu nebo které jsou zranitelné již samotným vysvětlováním, které mohou vnímat jako přesvědčování či nátlak.
10. Lékaři by si měli uvědomit etické zásady, zákonné normy a právní předpisy pro zahrnutí lidských bytostí do výzkumu, které platí v jejich zemích a které jsou platné mezinárodně. Žádné národní etické zásady, zákonné normy a další právní předpisy by neměly omezit nebo zanedbat ochranu lidských bytostí, která je vyjádřena touto Deklarací.

B. ZÁKLADNÍ ZÁSADY PRO MEDICÍNSKÝ VÝZKUM

11. Lékař, který je zapojen do medicínského výzkumu, je povinen ochraňovat život, zdraví, důstojnost, integritu, soukromí a respektovat utajení osobních dat subjektů zahrnutých do výzkumu.
12. Medicínský výzkum zahrnující lidské bytosti musí být v souladu s vědeckými principy a musí být založen na důkladné znalosti příslušné vědecké literatury a jiných relevantních zdrojů informací a na znalosti použitých laboratorních metod a pokusů na zvířatech. Přitom musí být respektovány i etické zásady výzkumu na zvířatech.
13. Při medicínském výzkumu musí být zabezpečeno, aby nepůsobil škodlivě na životní prostředí.
14. Návrh a provádění každého výzkumného projektu zahrnujícího lidské bytosti musí být jasně popsány v protokolu výzkumu. Protokol musí obsahovat prohlášení o relevantních etických skutečnostech a způsobu, jak byly posuzovány ve smyslu této Deklarace. Protokol by měl dále obsahovat údaje o finanční podpoře, sponzorech, institucionálních vazbách řešitelů a jiných možných střetů zájmů, o finančních odměnách pro osoby zahrnuté do výzkumu nebo o odškodnění nepříznivých důsledků jejich účasti ve výzkumu. Protokol by měl zahrnovat i postup, jak jsou osoby zahrnuté do výzkumu seznámeny s výzkumem, o pozitivních výsledcích výzkumu a o možném postupu sledování průběhu výzkumu.
15. Lékařský výzkum zahrnující lidské bytosti musí být prováděn pouze vědecky kvalifikovanými osobami. Výzkum na pacientech nebo dobrovolnících musí probíhat pod dohledem kompetentních a příslušně kvalifikovaných lékařů nebo jiného profesionálního personálu. Odpovědnost za ochranu subjektů ve výzkumu musí vždy spočívat na lékaři či na jiném profesionálním pracovníkovi, nikoli však na osobě, jež je součástí výzkumu.
16. Protokol o výzkumu musí být před zahájením podroben pečlivému odbornému zhodnocení a schválen etickou komisí. Komise musí být nezávislá na výzkumném týmu, na sponzorech a dalších nepříslušných vlivech. Do úvahy je nutno vzít zákony a právní předpisy země či zemí, v nichž se výzkum provádí, a dále i platné mezinárodní předpisy a standardy, které však nesmí omezit nebo vyloučit ochranu osob ve výzkumu požadovanou v této Deklaraci. Etická komise musí mít právo monitorovat probíhající studie. Řešitel musí poskytnout komisi průběžné informace, zejména o závažných nepříznivých skutečnostech. V protokolu není dovoleno činit změny bez schválení etickou komisí.
17. Lékařský výzkum zahrnující vulnerabilní skupinu osob je proveditelný pouze tehdy, je-li veden ku prospěchu jejího zdraví.
18. Každému lékařskému výzkumu zahrnujícímu lidské bytosti musí předcházet pečlivé posouzení předvídatelných rizik a zátěže pro individuální účastníky nebo skupiny osob zahrnutých do výzkumu ve vztahu k předvídatelnému prospěchu pro jednotlivé osoby či skupiny osob, postižených nemocí, jež je předmětem výzkumu.
19. Každý klinický výzkum musí být registrován ve veřejně přístupné databázi, a to ještě před přijetím prvního účastníka.
20. Lékaři se nemají účastnit výzkumu zahrnujícího lidské bytosti, jestliže nejsou přesvědčeni, že byla pečlivě posouzena rizika nebo jejich uspokojivé zvládnutí. Lékaři musí studii okamžitě zastavit, jakmile se objeví rizika, která převažují nad potenciálním prospěchem, a to i v případech, že existuje důkaz o prospěšném výsledku.
21. Lékařský výzkum zahrnující lidské bytosti lze uskutečnit, když jeho důležitost výrazně převyšuje hrozící rizika nebo zátěž pro osoby ve výzkumu.
22. Účast informovaných jednotlivců v lékařském výzkumu musí být dobrovolná. Tyto osoby se mohou poradit se členy rodiny nebo s jinými kompetentními osobami. V žádném případě však nemůže být žádná osoba zavzata do výzkumu bez svobodného rozhodnutí.
23. Musí být zabezpečena všechna opatření k zajištění soukromí osob ve výzkumu a jejich osobních údajů a minimalizovat dopad studie na jejich tělesný, duševní a sociální stav.
24. Při lékařském výzkumu zahrnujícím lidské bytosti musí být každá z nich přiměřeně informována o cílech a metodách výzkumu, o jeho financování a všech možných střetech zájmů, o institucionálních vztazích výzkumného týmu, o předpokládaném přínosu i možných rizicích i o určitém nepohodlí a o dalších relevantních aspektech výzkumu. Osoba, jež se má stát účast-

- níkem výzkumu, musí být dále informována o právu odmítnout svoji účast nebo odvolat svůj souhlas kdykoli a bez jakékoli újmy. Zvláštní pozornost je nutné věnovat způsobům sdělování informací. Jakmile se informátor přesvědčí, že potenciální účastník výzkumu rozuměl informacím, lékař nebo jiná příslušně kvalifikovaná osoba vyžádá informovaný souhlas, nejlépe písemný. Není-li možný písemný souhlas, je nutné ho příslušně formálně zdokumentovat za přítomnosti svědka.
25. Pro lékařský výzkum, v němž jsou použity identifikovatelné materiály nebo data, musí lékař získat souhlas s jejich použitím, s jejich uchováním, analýzou, uskladněním nebo opětovným použitím. Mohou nastat situace, kdy nelze v tomto směru získat souhlas nebo kdy by souhlas byl takového charakteru, že by ohrožoval validitu výzkumu. V těchto případech může být výzkum prováděn jen po posouzení a schválení etickou komisí.
 26. Při získávání informovaného souhlasu k zapojení do výzkumu musí být lékař obezřetný a ověřit si, zda potenciální účastník není nikterak závislý na kterémkoli výzkumném pracovníkovi nebo že souhlas není dáván pod jakýmkoli tlakem. V takovém případě by měl být informovaný souhlas získán jinou přiměřeně kvalifikovanou osobou, jež je zcela nezávislá a prostá jakéhokoli vztahu k osobě, jež má být zavzata do výzkumu.
 27. U osoby, jež má být zavzata do výzkumného projektu a jež není k tomu plně způsobilá, musí lékař získat informovaný souhlas úředně autorizovaným zástupcem. Tato osoba nesmí být zavzata do výzkumné studie kromě situace, že by její účast mohla být prospěšná pro populační skupinu, podobně nezpůsobilou, nebo když nemůže být do výzkumu namísto nezpůsobilé osoby zavzata do výzkumu způsobilý zástupce. Podmínkou je, aby výzkum byl jen minimálním rizikem nebo zátěží.
 28. Je-li potenciální výzkumný subjekt, jenž je považován za nezpůsobilý, přece jen schopen dát svůj souhlas k zařazení do výzkumu, je nutné připojit k jeho souhlasu i souhlas úředně autorizovaného zástupce. S tím však musí potenciální subjekt souhlasit.
 29. Osoby, jež mají být zahrnuty do výzkumu a které jsou fyzicky nebo duševně neschopné dát svůj souhlas, například pacienti v bezvědomí, mohou být zařazeny pouze tehdy, je-li výzkum nutný vzhledem k charakteru populace, jež je zkoumána. Za těchto okolností musí lékař získat informovaný souhlas od úředně autorizovaného zástupce. Není-li takový zástupce k dispozici a nelze-li výzkum odložit, může být studie zahájena i bez informovaného souhlasu za předpokladu, že důvod k zařazení bude uveden v protokolu výzkumu a že provedení studie bude schváleno etickou komisí. Souhlas se setrváním ve výzkumu by měl být získán co nejdříve, jak to bude možné přímo od osoby ve výzkumu nebo od úředně autorizovaného zástupce.
 30. Autoři, vydavatelé a nakladatelé jsou povinni dodržovat etické normy při zveřejňování výsledků výzkumu. Autoři

jsou povinni zveřejnit získané výsledky svého výzkumu na lidských bytostech a jsou zodpovědní za úplnost a přesnost údajů. Měli by přitom přihlížet k přijatým doporučeným etickým postupům pro publikace. Publikovány nebo jinak zveřejněny by měly být i negativní či neúplné výsledky. V publikaci by měly být uvedeny: původ finančních zdrojů, institucionální podpora a případný střet zájmů. Zprávy o výsledcích výzkumu, které neodpovídají zásadám této Deklarace, by neměly být přijaty k publikaci.

C. DALŠÍ ZÁSADY PRO MEDICÍNSKÝ VÝZKUM SPOJENÝ S POSKYTOVÁNÍM ZDRAVOTNÍ PÉČE

31. Lékař může spojit medicínský výzkum s lékařskou péčí, pouze pokud má výzkum možnou preventivní, diagnostickou nebo léčebnou hodnotu a když má lékař dobrý důvod věřit, že účast na výzkumu neovlivní nepříznivě zdraví pacienta, jenž slouží jako výzkumný objekt.
32. Přínos, rizika, zátěž nebo účinnost nové metody musejí být porovnávána s dosavadními prokázanými současnými metodami, s výjimkou těchto okolností:
 - Je přijatelné použít placebo nebo nepoužít žádnou léčbu v těch případech, kde v současné době neexistuje účinná léčba.
 - Když pro vědecky prokázané metodické důvody je použití placebo nutné k posouzení účinnosti nebo bezpečnosti léčebného zákroku a když pacientům na placebo nebo těm, kteří jsou bez jakékoli léčby, nehrozí riziko závažného nebo nezvratného poškození. Aby však nedošlo ke zneužití této možnosti, je nezbytná nejvyšší opatrnost.
33. Jakmile je studie uzavřena, mají pacienti, kteří se jí účastnili, právo, aby byli informováni o výsledcích a aby profitovali z prospěchu, který z nich vyplynul, nebo aby byly případně u nich použity metody, jež byly zjištěny ve studii jako prospěšné.
34. Lékař musí zevrubně informovat pacienta, které aspekty zdravotní péče jsou spojeny s výzkumem. Odmítnutí pacienta účastnit se studie nebo jeho rozhodnutí od ní odstoupit nesmí nikdy ovlivnit vztah mezi lékařem a pacientem.
35. Pokud při léčbě pacienta neexistují žádné osvědčené metody nebo jsou neúčinné, může lékař po poradě s odborníkem a po vyslovení informovaného souhlasu pacientem nebo zákonným autorizovaným zástupcem, použít neověřenou metodu v naději, že přispěje k záchraně života, uzdravení nebo zmírnění utrpení. Pokud je to možné, měly by se tyto metody stát předmětem výzkumu, jenž by prokázal bezpečnost a účinnost. V každém případě by měly být nové informace zaznamenány a případně zveřejněny.

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč 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 (<http://www.cls.cz/nts/casop/lekari/lekari.asp>). 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.

Blíže informace: 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

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i post-graduálním 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 – publikovány v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 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 **papírové formě** ve formátu A4 a celý **text, tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury včetně příloh také na CD nebo disketě 3,5"** (Word 6.0/95 a vyšší verze). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!** Pro urychlení komunikace **uvádějte e-mailovou adresu a telefonní číslo**.

Redakce netrvá na imprimitur vedoucího pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory**, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

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

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international 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 nadsazu a souhrnu zkratky nepoužívejte.**

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena 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. Označte horní okraj obrázku. Médium (disketu, CD...) označte jménem autora a názvem práce. **Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteřé 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** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle**.

LITERATURA

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

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

1. **Domínek J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní (...nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy současné endokrinologie, Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

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.

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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura – poděkování.

Adresa pro korespondenci: 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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlem recenzním řízení a 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

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

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijaté 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

V roce 1960 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství Frank Macfarlane Burnet a a Peter Brian Medawar.

FRANK MACFARLANE BURNET

(1899–1985)

Dne 3. září 1899 v městečku Traralgon v australské Victorii porodila v nedalekém Koroitu narozená Skotka Hadassah, manželka skotského přistěhovače a vedoucího pobočky Viktorijské koloniální banky Franka Burneta, druhé ze sedmi dětí. Po přísném otci pokřtěný chlapec s celoživotní přezdívkou Mac vyrůstal v presbyteriánské rodině vedle postižené sestry a ustarané matky. Vychodil základní školu v Traralgonu a v Terangu, kam byl otec v roce 1909 přeložen. Malý skaut a broučkař neměl v dosahu přírodopisné knihy, a tak hlal všechna biologická hesla v Chambersově encyklopedii, až se sám dopracoval k Darwinovi, což zaujalo reverenda Fräsera. Ten přesvědčil rodiče, aby dali syna na studium. Na Geelong College poblíž Melbourne si Mac v letech 1913–1917 vysloužil stipendium, s nímž pak na Ormond College Melbournské univerzity studoval lékařství i brouky, horlivě četl H. G. Wellse, utvrzoval se v darwinismu a dospíval v agnostika, zatímco neděle trávil v buši a společnosti se stranil. V roce 1922 dosáhl bakalářského stupně, v roce 1924 doktorátu lékařství a v Královské melbournské nemocnici pomýšlel na klinickou neurologii, ale dal se přemluvit k vedení ústavní patologické laboratoře. Při rutinní práci se však začal do anglického překladu spisu Fèlixè d'Hèrellea „Le bacteriophage: son rôle dans l'immunité“ (Paris 1921) a brzy už v kultuře *Escherichia coli* hledal známky lýzy.

Patologie byla součástí Ústavu Waltera a Elízy Hallových pro lékařský výzkum Melbournské univerzity, jehož nový ředitel a reformátor Charles Halliley Kellaway chtěl Macovi svěřit bakteriologické oddělení. Přesvědčil ho k opuštění rutinní patologie a vyslal ho nejdříve studovat bakteriofágy do Londýna. Mac odplul v červnu 1925 jako lodní chirurg. V Listerově ústavu preventivního lékařství mu při asistování kurátorovi Národní sbírky typových kultur zbývalo dost času a pozdější zisk Beitova stipendia ho uvolnil zcela pro výzkum a sepsání dizertace o bakteriofágách u prof. Johna Ledinghama. Znal metodu třídění bakteriofágů, kterou zavedl pražský mikrobiolog a hygienik Oskar Bail (Zschr Immunitätsforsch Exp Ther 1923; 38: 57), zvolil však vlastní cestu a sérologickou virusneu-

tralizační metodou **rozřídil 50 klonovaných bakteriofágů do 12 skupin**. V odborných kruzích dosáhl takového uznání, že ještě jako doktorand byl vyzván k napsání kapitoly do osmismazkového díla (Bacteriophage and Cognate Phenomena. In: A System of Bacteriology in Relation to Medicine. London 1930; 7: 463–509). Dříve, než v prosinci 1927 nastoupil zpáteční cestu, zamiloval se v Londýně do melbournské učitelky Edith Lindy Marston Druceové a 10. července 1928 se s ní v Kew u Melbourne oženil a měli pak spolu dvě dcery a syna.

Krátce po návratu do Ústavu Hallových byl Mac povolán do Kellawayovy královské komise k vyšetřování případu smrti 12 dětí v queenslandském Bundabergu 27. ledna 1928 po imunizaci proti záškrtu. Burnet **odhalil příčinu „bun-daberské pohromy“ v kontaminaci difterické vakciny zlatým stafylokokem, objevil alfatoxin zlatého stafylokokem** a v následujících čtyřech letech zkoumal na králicích rychlost a sílu protilátkové odpovědi na opakovanou injekci toxoidu. Článek o tom však redakce britského časopisu nepřijala. V roce 1929 vyslovil představu bakteriofága trvale přítomného u hostitelů a množícího se spolu s ním. Jako **průkopník výzkumu lyzogenie** (již odmítal d'Hèrelle, zpočátku i Delbrück) předešel svou dobu (Aust J Exp Biol Med Sci 1929; 6: 277–284; s McKieovou). Také **zkoumal možnosti léčebného uplatnění bakteriofágů** (Med J Aust 1929; 1: 406–410). Mezitím už pracoval i s virem poliomyelitidy (Med J Aust 1929; 2: 851–855; s MacNamaraovou) a **prokázal existenci různých kmenů polioviru** (Br J Exp Path 1931; 12: 57–61; s MacNamaraovou).

Soustavnou práci v živočišné virologii však zahájil až v letech 1932–1933 při druhém londýnském pobytu, k němuž ho na Rockefellerovo stipendium pozval ředitel Národního ústavu pro vědecký výzkum v londýnském Hampsteadu Henry Hallett Dale, právě když se tam Laidlaw, Smith, Andrewes, Elford a Barnard chystali z lidského materiálu izolovat a na nosní sliznici fretky a myši přenést virus chřipky. Vzrušení z Laidlawova radostného „Fretky kýchají!“ si Burnet odnesl na celý život. Daleovu nabídku místa v Národním ústavu však nepřijal a ve výzkumu viru chřipky pokračoval v Melbourne, kam se vrátil jako náměstek ředitele Kellawaye. V hledání hostitele vhodnějšího než fretka **zdokonalil a propracoval Goodpastureovu metodiku kultivace viru v živém kuřecím zárodku a vynalezl metodu kvantifikace viru řadovým ředěním a počítáním pulst na chorioalantoické bláně embryonova-**

ných vajec (Br J Exp Path 1934; 15: 52–55), čímž **zavedl standardní postup studia živočišných virů** až do nástupu éry tkáňových kultur koncem 40. let. Přitom zjistil, že kuřata narozená z vajec užitých ke kultivaci viru chřipky netvořila žádné protilátky, a tak **objevil vývojové stadium „imunologické negramotnosti“**, kdy organismus nedokáže rozeznat cizí tkáň od vlastní. Kultivaci virů v kuřecím zárodku věnoval svou první monografii (The Use of the Developing Egg in Virus Research. London 1936). **Objevil bakteriofága s trvalou ztrátou lyzogenicity mutací** (Aust J Exp Biol Med Sci 1936; 14: 27–38; s Lushovou). Při epidemii poliomyelitidy v roce 1937 izoloval virus odlišný od standardního viru v Rockefellerově ústavu, což podnítilo rozsáhlou práci o imunologických reakcích virů (Aust J Exp Biol Med Sci 1937; 15: 227–368; s Keoghem a Lushovou).

V roce 1937 popsal queenslandský bakteriolog Edward Holbrook Derrick horečnaté onemocnění jatečných dělníků jako „horečku Q“ („Q“ jako „query“, nikoli Queensland) a prokázal přenos nemoci infekcí morčat a myší krví pacientů, Burnet pak **identifikoval původce „horečky Q“ jako rickettsii** (Med J Aust 1937; 2: 299–305; s Freemanovou), načež Derrick navrhl název *Rickettsia burnetii*. Rok nato v USA Herald Rhea Cox izoloval původce „horečky Skalisticých hor“, Rolla Dyer oba mikroby ztotožnil a následovalo přejmenování na *Coxiella burnetii*. Poté, co Ehrlichovu selektivní teorii tvorby protilátek vyvrátil Landsteinerův objev jejich produkce proti umělým antigenům, pražští profesori Friedrich Breinl a Felix Haurowitz (Z Physiol Chem 1930; 192: 45), po nich Stuart Mudd z Philadelphie (J Immun 1932; 23: 423) a především pasadenský Linus Pauling (J Am Chem Soc 1940; 62: 2643) vytvořili instruktivní teorii. Ta však Burnetovi nepomáhala vysvětlit exponenciální růst hladin protilátek, růst jejich kvality po dalších imunizacích ani to, že živočišné netvoří protilátky proti vlastním tkáním (The Production of Antibodies: a Review and Theoretical Discussion. Melbourne 1941; s Freemanovou, Jacksonem a Lushovou). V letech 1943–1944 přednášel Burnet o virech na Harvardu (Virus as Organism: Evolutionary and Ecological Aspects of Some Human Virus Diseases. Cambridge, Mass. 1945), ale profesuru nevezal, protože se ucházel o místo ředitele Ústavu Hallových po Kellawayovi. Uspěl a v březnu 1944 zahájil „benigní diktaturu s individuální badatelskou svobodou“ a každodenními živými diskuzemi při ranním i odpoledním čaji. Všechny články svých pra-

covníků vždy přečetl a následujícího dne je autorům vrátil s připsanými poznámkami. Nepodepsal se pod žádnou publikaci, na níž se skutečně nepodílel. Jemu samotnému stačilo k výzkumu skromné vybavení, chápal však potřebu modernizace celého ústavu a nešetřil na to prostředky. Byl jmenován i profesorem experimentální medicíny na Melbournské univerzitě, školní záležitosti mu však nikdy nepřiřadily k srdci.

Na počátku 50. let studoval Mac genetiku chřipkového viru. Po infekci buňky dvěma různými kmeny **objevil rekombinaci znaků rodičovských kmenů v potomstvu viru** (J Gen Microbiol 1951; 5(1): 46–58, 59–82; s Lindovou). Se spolupracovníky **objevil virus „encefalitidy murrayského údolí“** při epidemii v roce 1951 jako flavivirus šířený vodními ptáky ze severu a na člověka přenášený moskyty (Am J Public Health Nations Health 1952; 42(12): 1519–1521). Ve 2. vydání práce o tvorbě protilátek předpověděl, že je-li antigen vpraven do embrya, nevytvoří pak živočich protilátka ani v pozdějším životě. Burnet tak **odhalil jev získané imunologické tolerance** (The Production of Antibodies. 2nd ed. Melbourne 1949; s Fennerem). Nebyl však schopen prokázat jej experimentálně: Netušil, že trvalou imunologickou tolerancí lze indukovat jen kontinuální expozicí antigenu. To se však podařilo skupině londýnského Petera Medawara u myších plodů injekcí živých buněk od jiných plemen s následným přijetím kožních štěpů z dárcovských plemen (Nature 1953; 172: 603–606). V roce 1955 publikoval kodaňský imunolog Niels Kaj Jerne článek (Proc Natl Acad Sci USA 1955; 41: 849–857) dokazující, že v těle jsou od počátku přítomna velmi malá množství protilátek proti každému možnému antigenu a po jeho vstupu jsou protilátky schopné vazby na něj přirozeně selektovány. Dalším **spolutvůrcem „klonálně selektivní teorie získané imunity“** byl denverský David Talmage (Annu Rev Med 1957; 8: 239–256), vzápětí i Burnet (Aust J Sci 1957; 20: 67–69). Oba jí dali buněčný základ: Jerneho protilátky nahradili klony buněk (lymfocytů) tvořících tyto protilátky, přičemž každý lymfocyt má jediný specifický receptor a tvoří jedinou protilátku. Tato teorie (The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. London 1959) je považována za **Burnetův hlavní přínos vědě**.

Zvolení zahraničním členem Královské švédské akademie věd v roce 1957 bral jako cenu útechy, s Nobelovou cenou už nepočítal. Tři roky nato ji od krále Gustava IV. dostal, ne však za teorii klonální selekce, nýbrž napůl s Medawarem „za svůj **objev získané**

imunologické tolerance“. Profesor Sven Gard z Karolinského institutu 10. prosince 1960 ve Stockholmu označil biochemickou individualitu za téma postupující dílo obou laureátů, z nichž Burnet prokázal, že stálou interakcí s látkami těla vlastními vyvíjí zrající imunitní systém postupně mechanismus k jejich rozeznání a zapamatování, umožňující odlišit jiné látky jako potenciálně škodlivé, a jeho předpoklad, že tuto schopnost lze v embryonálním období překonat navozením imunologické tolerance, experimentálně ověřil Medawar. Jejich dílo prohloubilo poznání imunity a otevřelo cestu k léčbě imunitních poruch a k transplantacím. V nobelovské přednášce 12. prosince 1960 se Burnet zabýval „jediným problémem: jak organismus obratlovce rozeznává „vlastní“ od „ne-vlastního“ – a jak se tato schopnost vyvíjí“ se závěrem, že k tomuto problému je „jediný možný přístup pomocí nějaké „selektivní“ teorie imunity, která musí být postavena na buněčném a pravděpodobně na klonálním základu“ (Science 1961; 133: 307–311).

Napsal první monografii o autoimunitních chorobách (Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Chemistry and Therapy. Springfield 1963; s Mackayem). Z Ústavu Waltera a Elizy Hallových, který se pod jeho vedením stal světovým střediskem výzkumu infekčních nemocí, později také imunologie, odešel v roce 1965 na odpočinek, aniž ochabl v badatelské činnosti. Pro trvalý dozor imunitního systému nad organismem, kdy infikované, poškozené a stárnoucí buňky rozeznává imunitní systém podle změn antigenů na jejich povrchu a dokáže je vyřadit, **zavedl pojem „imunologický dozor“**, v němž hlavní roli přisoudil T lymfocytům (Lancet 1967; 1: 1171–1174, Immunological Surveillance. Oxford – Sydney 1970). Zabýval se stárnutím z hlediska imunologického (Lancet 1970; 2(7668): 358–360) i genetického (Lancet 1973; 2(7827): 480–483). V poslední ryze odborné knize přijímal biologickou nezbytnost smrti, viděl však „široké pole pro výzkum nejlepších prostředků minimalizace předsmrtné deprese a utrpení“ (Intrinsic Mutagenesis: A Genetic Approach to Ageing. Lancaster 1974). Když v roce 1973 ovdověl, vrátil se na svou alma mater Ormond College. V přednáškách a spisech vyjadřoval otevřeně i nepopulární názory, jako když varoval před nebezpečím rozvoje molekulární biologie v rukou fascinovaných, ale nezodpovědných vědců (Doc Geigy (Hazards of Modern Medicine Issue) 1974; 3–4, Trends Biochem Sci 1976; 1(10): N228). Dne 16. ledna 1976 uzavřel na melbournském předměstí Canterbury

presbyteriánský sňatek s vdovou Hazel Gertrudou Jenkinovou, zpěvačkou a mecenáškou knihovny mikrobiologického ústavu na paměť jediné dcery, tamní studentky. Manželé žili pak devět let v Hazelině domě v Canterbury. Na prahu osmdesátky vydal Burnet poslední dvě ze svých 31 knih, v nichž mimo jiné zkoumal lidskou agresi jako výraz genetické povahy člověka, vyselektované během dlouhého vývoje lovce – sběratele, zcela nevhodného pro civilizovaný život (Endurance of Life: The Implications of Genetics for Human Life. Melbourne 1978, Credo and Comment: A Scientist Reflects. Melbourne 1979), a odešel definitivně na odpočinek. Poslední článek věnoval Q horečce (Rev Infect Dis 1983; 5(4): 800–808; s Freemanovou). V listopadu 1984 podstoupil operaci pro kolorektální karcinom. Zvolna se zotavoval, počátkem srpna 1985 se však objevily metastázy a 31. srpna 1985 sir Mac v domě svého syna v pobřežním Port Fairy zemřel a byl pochován na towerhillském hřbitově nedaleko matčina rodiště.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Doherty PC.** Burnet Oration: Living in the Burnet Lineage. Immunol Cell Biol 1999; 77: 167–176.
2. **Fenner F.** Frank Macfarlane Burnet. 3 September 1899 – 31 August 1985. Biogr Mem Fell R Soc 1985; 22: 100–162.
3. **Forsdyke DR.** The Origins of the Clonal Selection Theory of Immunity. FASEB J 1995; 9: 164–166.
4. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 805–814.
5. **Marchalonis JJ.** Burnet and Nossal: The Impact on Immunology of the Walter and Eliza Hall Institute. Quart Rev Biol 1994; 69(1): 53–67.
6. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 1: 281–283.
7. **Nossal GJV.** Burnet, Sir Frank Macfarlane (Mac) (1899–1985). In: Australian Dictionary of Biography. Melbourne: Melbourne University Press 2007; 17: 160–169.
8. **Sexton C.** A Portrait of Sir Frank Macfarlane Burnet. Melbourne: Medico-Legal Society of Victoria 1992; 137–174.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 312.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 170–172.

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