

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149
2010, č. 10, s. 457–508
CLC EAL 149 (10)
457–508 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, 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 Brdička, 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 a veřejného zdravotnictví LF MU
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

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

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav 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

XXI. kongres České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně – Personalizovaná medicína (Praha 8. června, 2010)	459	Abstrakta XXII. kongres České lékařské společnosti JEP	490
Přehledové články		Sjezdy	
<i>Palička V.</i> Personalizovaná medicína – realita, mýtus, fikce?	460	<i>Hořák J.</i> Motolský den zobrazovací diagnostiky onemocnění dětského věku (Praha, 17. června 2010)	494
<i>Fabian P.</i> Role patologie v prediktivní onkologii solidních nádorů	462	<i>Prokop J.</i> Paliativní péče – tipy a triky pro klinickou praxi (Rajhrad, 6. až 8. září a 4. až 6. října 2010)	495
<i>Campř V.</i> Problematika personalizované medicíny v hematatoonkologii – pohled patologa	464	<i>Turek B, Kajába I, Dlouhý P, Ševčík J.</i> Závěry konference „Výživa a zdraví 2010“ (Teplice, 14. až 16. září 2010)	495
<i>Kvasnička J.</i> Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi	468	<i>Luňáčková J.</i> 24. Pečenkovy epidemiologické dny (České Budějovice, 15. až 17. září 2010)	496
<i>Slanař O, Zima T.</i> Farmakogenetické aspekty současné medikamentózní léčby	472	Osobní zprávy	504
<i>Bultas J.</i> Farmakogenetika v léčbě kardiovaskulárních chorob aneb léčba podle guidelines či podle potřeb nemocného?	476	Zprávy	500
<i>Grundmann M, Kacířová I.</i> Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv	482	Knihy	467, 503
<i>Brdička R.</i> Genetické databáze a DNA banky – rozšířený abstrakt	488	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	505
		Laureáti Nobelovy ceny <i>Čech P.</i> André Michel Lwoff	507

CONTENTS

(No. 10, 6th October 2010) Journal of Czech Physicians

21st congress of the Czech Medical Association J.E. Purkyně – Personalized medicine (Prague, June 8, 2010)	459	Congresses <i>Hořák J.</i> Motol day of Imaging Diagnostics of diseases in childhood (Prague, June 17, 2010)	494
Original Articles		<i>Prokop J.</i> Palliative care - tips a tricks for the clinical praxis (Rajhrad, September 6 to 8 and October 4 to 6, 2010)	495
<i>Palička V.</i> Personalized medicine – reality, myth, fiction?	460	<i>Turek B, Kajába I, Dlouhý P, Ševčík J.</i> Conclusions from the Conference "Nutrition and Health 2010" (Teplice, September 14 to 16, 2010)	495
<i>Fabian P.</i> The role of pathology in the predictive oncology of solid tumours	462	<i>Luňáčková J.</i> 24th Pečenka's epidemiological days (České Budějovice, September 15 to 17, 2010)	496
<i>Campř V.</i> Personalized medicine in haematooncology – the pathologist's perspective	464	Personal News	504
<i>Kvasnička J.</i> Hereditary thrombophilias – recommendations for genetic testing in the clinical praxis	468	News	500
<i>Slanař O, Zima T.</i> Pharmacogenetic aspects of current pharmacotherapy	472	Books	467, 503
<i>Bultas J.</i> Pharmacogenetics in cardiovascular diseases therapy – treatment according guidelines or according the individual requirement?	476	Instruction to the Authors	506
<i>Grundmann M, Kacířová I.</i> Significance of TDM, phenotyping and genotyping for the correct drug dosage	482	Nobel Prize Laureates <i>Čech P.</i> André Michel Lwoff	507
<i>Brdička R.</i> Genetic databases and DNA banks – comprehensive abstract	488		
Abstracts 22 nd congress of the Czech Medical Association J. E. Purkyně	490		

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

Vedoucí redaktor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR): Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O.Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224,00 Kč, SR 59,40 € , jednotlivé číslo 102,00 Kč, SR 4,95 € .

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E77.

Rukopisy zasílejte na adresu: Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis byl předán do výroby 30. 9. 2010. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv způsobem, at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

**XXI. kongres České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně
ve spolupráci
s odbornými společnostmi ČLS JEP
na téma
PERSONALIZOVANÁ MEDICÍNA
8. června 2010**

Zahájení kongresu: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., předseda ČLS JEP

PROGRAM:

- V. Palička: Personalisovaná medicína – realita, mýtus nebo fikce?
- P. Fabian: Role patologie v prediktivní diagnostice solidních tumorů
- V. Campr: Problematika personalizované medicíny v hematookologii – pohled patologa
- C. Höschl: Nastal čas k uplatnění personalizované medicíny v psychiatrii?*
- J. Kvasnička: Genové polymorfismy asociované s atherotrombózou
- M. Macek: Incidentalom: riziko interpretace genomické medicíny
- P. Anzenbacher, J. Strojil: Farmakogenetika
- O. Slanař, T. Zima: Farmakogenetické aspekty současné medikamentózní léčby
- J. Bultas: Personalisovaná medicína – farmakogenetika kardiovaskulárních chorob
- M. Grundmann: Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léků

*Článek byl zveřejněn v časopisu Praktický lékař 2010; 90(8): 502–504.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

personalizovaná medicína je pojem velmi moderní, možná módní, v každém případě však skloňovaný odborníky mnoha lékařských specializací. Odpůrci tvrdí, že jde jen o mediální bublinu či módní klišé, že jen balíme do módního hávu to, co má medicína ve své podstatě, tedy individualizovaný přístup ke každému nemocnému a zcela specifický přístup ke každé situaci, ve které se jedinec může nacházet. Každý chirurg ví, že operační pole a situace v něm je vždy jiná, že vždy je třeba postupovat individuálně, a tedy „personalizovaně“. Všichni dobří rodinní lékaři znali anamnézu pacienta a přistupovali k němu individuálně.

Pokroky posledních let však přece jen posouvají možnosti, které máme. Nejmarkantnější je to zřejmě v oblasti farmakogenomiky. Monitorování hladin léčiv a přizpůsobení dávkování terapie konkrétní situaci pacienta, jeho metabolickým pochodům, funkci různých orgánů, komorbiditám a komedikaci je v praxi uplatňováno relativně dlouho. Neustále však přibývá poznatků jak zjistit již předem individuální genovou výbavu jedince, která ovlivní metabolismus konkrétních léčiv, a umožní tedy správnou medikaci a její dávkování. Aplikace nalezneme již téměř ve všech oblastech medicíny – i FDA doporučuje testování genových podkladů před nasazením léčby antikoagulancii a doporučuje, aby toto sdělení bylo v příbalových letácích léků. Individualizace farmakoterapie s využitím genetických vyšetření se jistě brzy uplatní v onkologii, psychiatrii, kardiologii a mnoha dalších oblastech. Již dnes je analýza genů v České republice využívána v konkrétní a velmi citlivé aplikaci: testování mutací K-ras onkogenů před nasazením biologické léčby u pacientů s karcinomem tlustého střeva, blíží se podobný postup u pacientů s tumory plic. Má to mnoho přínosů – jistě ekonomický: Velmi nákladná léčba nebude zbytečně aplikována nemocným, kteří na ni stejně nezareagují – je to ale velmi přínosné i u těch pacientů, kteří na biologickou léčbu nebudou reagovat – neztratí čas léčbou, která je v jejich případě neúčinná a mohou být léčeni jiným, v jejich případě efektivnějším postupem. Mnohé další aplikační oblasti jsou doslova přede dveřmi. Ať se nám tedy „personalizovaná medicína“ jako termín líbí či nelíbí – její čas nastal a je potřeba se s ní důkladně seznámit a aplikovat ji všude, kde to může být pro pacienta přínosné. Kongres České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně tomu jistě přispěje.

*prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
místopředseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně a odborný garant kongresu*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Personalizovaná medicína – realita, mýtus, fikce?

Vladimír Palička

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Ústav klinické biochemie a diagnostiky

Zadáme-li do některého z běžně užívaných medicínských vyhledávačů odborných článků heslo „Personalized Medicine“, dostaneme jistě více než 5000 odkazů, z nichž obvykle kolem 1000 jsou odkazy na články publikované letos, přesněji řečeno v prvních devíti měsících tohoto roku. Není pochyb o tom, že jde o žhavé medicínské téma, ať již je chceme či nechceme přijmout a ať je považujeme za seriózní a vědecké a nové, či za pouhý módní výstřelek, který nepřináší nic nového. Oba tyto extrémy mají své zastánce a odpůrce.

Je nepochybné, že již názory Hippokrata či Paracelsa jasně definovaly to, co je dnes označováno za personalizovanou medicínu – správná léčba pro správného pacienta ve správný čas (1). Toto paradigma zůstává stále platné a je proto možné zastávat názor, že personalizovaná medicína nepřináší nic nového. Je ale skutečností, že medicína svým stálým pokrokem přináší možné pohledy a nové možnosti. Výrazným zlomem byl vstup genomiky do aplikované medicínské praxe. V roce 2006 tehdejší senátor Barack Obama předložil Senátu USA „Genomic and Personalized Medicine Act“, v roce 2007 doplněný spoluautorstvím senátora Richarda Burra. Záměrem těchto senátních návrhů bylo zavedení především farmakogenomických testování jednotlivých pacientů s cílem předejít nežádoucím vedlejším účinkům léků (2). V dosavadním farmakogenetickém výzkumu předtím dominovala snaha o zjišťování efektu léčby a jejích vedlejších účinků především ve velkých populačních studiích, koncipovaných dle zásad medicíny založené na důkazech. Pouze v některých případech byly soubory členěny dle etnických skupin, zcela výjimečně však dle individuální situace pacienta. Barack Obama ve svém vystoupení uvedl mimo jiné: „V posledním desetiletí jsme odhalili mnohá tajemství DNA a RNA. Vědci využili tyto genetické znalosti pro léčebné postupy a vytvářejí mosty mezi laboratorním výzkumem a lůžkem pacienta.“ Senátor Edward Kennedy vyjádření doplnil slovy: „Jsme v nové éře rozvoje přírodních věd, ale žádná oblast výzkumu nepředstavuje větší přísliby, než oblast personalizované medicíny“ (3).

Některé postupy a návrhy zastánců personalizované medicíny se začaly prosazovat i do vyhlášek a nařízení. Oficiální stanovisko FDA považuje rozvoj znalostí v personalizované medicíně a především farmakogenomice za zcela zásadní a postupně zavádí doporučení o farmakogenetickém testování i do povinných informací v příbalových letáčích léků. Slibuje si přitom od rozvoje personalizované medicíny a farmakogenomiky nejen zlepšení péče o nemocné, ale i prokazatelné ekonomické přínosy, tedy úspory (4). Edward Abrahams,

výkonný ředitel Personalized Medicine Coalition, ve svém popisu základních bodů, kritických v rozvoji personalizované medicíny v každém z nich uvádí také možné finanční úspory v léčebné péči (5):

1. přesun od léčby k prevenci. Již dnes je známo nejméně 1300 genetických testů popisujících riziko vzniku syndromů a chorob. Některé z nich slibují možnost cílené prevence, léčby nebo časnějšího zachytu.
2. výběr optimální terapie. Dle některých údajů FDA je stávající léčba účinná jen asi u poloviny léčených.
3. omezení nepříznivých vedlejších účinků léků. V současnosti je 5,3 % všech hospitalizací v USA vyvoláno vedlejšími účinky léčby.
4. zvýšení compliance pacientů a adherence k léčbě.
5. zkrácení potřebné doby klinických studií a jejich ceny.
6. znovuoživení zájmu o léky, které neprošly klinickými studiemi, protože byly podávány neselektované populaci.

Všechny tyto velmi optimistické předpovědi a odhady brzy narazily na daleko větší složitost problematiky. Nelze pochopitelně jednoduše převést genetickou informaci do klinické praxe a aplikace. Velmi složité jsou vztahy genotypu a fenotypu, souhra kauzálních mutací, epigenetické změny a vliv zevního prostředí (6). Dobře lze toto racionální vystřízlivění pozorovat na příkladu využití farmakogenetiky při léčbě anti-koagulancii warfarinového typu. Původní optimistické předpovědi, že molekulárně biologické vyšetření cytochromu P450 (konkrétně CYP2C9) a podjednotky enzymového komplexu vitamin K-epoxidreduktázy (VKORC1), které sumárně vysvětlují nejméně 50 % interindividuální variability v dávkování warfarinu, zásadně ovlivní dávkování a zamezí relativně častému „předávkování“ či „poddávkování“, především v počátečním nastavení dávkovacího schématu, se ukázaly jako předčasné. Tato genetická vyšetření byla přitom jedna z prvních, která již zmiňovaná aktivita FDA doporučila zavádět do příbalových letáčků léku. Je popsáno více než 30 genů s tisíci polymorfismy, které do metabolismu účinku warfarinu zasahují. Nelze pominout vliv prostředí, fenotypu, komorbidity, onemocnění jiných orgánů a mnoho dalších vlivů. Bude evidentně potřeba ještě mnoha dalších studií, než bude plošné farmakogenetické testování přínosné (7, 8). Nelze popřít, že všechny fáze osudu léku v organismu, tedy to, co je označováno ADME (absorb, distribute, metabolize, eliminate), jsou geneticky ovlivněny. Mnohdy však hraje roli i mikrobiální osídlení střeva, složení stravy a kupř. obsah fytoestrogenů ve stravě (9). I změny genomu, mnohdy označované jako epigenetika, či v případě léků jako farmakoepigenomika mají nepopíratelný význam. Zatímco v předcházejících letech jsme se zaměřovali především na hledání odpovídajících

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

cích alel a s nimi spojených efektů, dnešní farmakoepigenomika sleduje především metylaci histonů, nesčetné kombinace posttranslační modifikace histonových proteinů a význam nekódujících RNA, zvláště krátkých regulatorních miRNA. V budoucnu lze očekávat sledování epigenetických změn reagujících na environmentální situaci, ale i potenciální možnosti přenosu takových epigenetických změn do další generace (10).

Nezanedbatelnou roli musí hrát etický přístup. Rozvoj personalizované medicíny nesmí vzbuzovat předčasné falešné naděje, slibující zlomový pokrok a vše řešící objevy. Nesmí být zneužit ke komerčním účelům a produkci informací bez řádné klinické aplikace a odborné konzultace (6). Poměr risk/benefit musí být vždy konfrontován se stávajícími alternativami a respektováno musí být především hledisko pacienta (11). Rozvoj ale nesmí být zbrzděn tím, že ne všechny poznatky lze ihned obrátit do přímého klinického využití. Skrývá v sobě velký vědecký, medicínský i ekonomický potenciál. Již dnes je řada poznatků z oblasti personalizované medicíny aplikována přímo v klinické praxi. Velký pokrok byl dosažen především v onkologii a cílené léčbě tumorů. Mezi biomarkery s prokázaným efektem jsou dnes řazeny (12):

- aktivační mutace kinázových genů (EGFR, HER2, KRAS, KIT),
- mutace BRCA1 a BRCA2 genů v predikci reakce na léčbu,
- genové podklady reakce na adjuvantní chemoterapii karcinomu prsu,
- genetické variace enzymů ovlivňujících metabolismus léků a jejich toxicitu (především v oblasti rodiny cytochromu P450),
- promotorové metylace v predikci odpovědi na chemoterapii alkylačními léky.

Velmi potřebná je další edukace, a to pregraduální i postgraduální (13), nevyhnutelně zaměřená na lékaře v terénu a současně změna zdravotnických systémů se snahou o jiný přístup, nové standardy a standardní postupy (14) i jiné statistické přístupy a hodnocení výsledků (15). Personalizován musí být i přístup k pacientům s genetickou informací, kteří mají obavy o svou další léčbu či o dostatečnou ochranu soukromých informací (16).

Je-li tedy personalizovaná medicína definována jako péče o pacienta a jeho chorobu nebo riziko jejího vzniku podložená molekulárními analýzami s cílem získání optimálního medicínského výstupu pro jednotlivého pacienta, zlepšující-

ho kvalitu jeho života a zdraví a potenciálně vedoucí k úspoře nákladů na zdravotnictví (<http://www.personalizedmedico.netcoalition.org>), je nepochybně jednou z cest budoucího zdravotnictví a jeho rozvoje.

LITERATURA

1. **Steele FR.** Personalized medicine): something old, something new. *Person Med* 2009; 6(1): 1–5.
2. **Lee SS-J, Mudaliar A.** Racing Forward: The Genomics and Personalized Medicine Act. *Science* 2009; 323(5912): 342.
3. **Ginsburg GS, Willard HF.** Genomic and personalized medicine): foundations and applications. *Translat Res* 2009; 154(6): 277–287.
4. **Hamburg M.** Bringing home the genome): the US FDA's role in realizing personalized medicine. *Person Med* 2010; 7(3): 239–242.
5. **Laurence J.** Getting personal: the promises and pitfalls of personalized medicine. *Translat Res* 2009; 154(6): 269–271.
6. **Goetz P.** Využití individuálních genomických znalostí. *Čas Lék čes* 2009; 148(7): 29.
7. **Tomek A, Maňoška V, Kumstýřová RT, Táborský L.** Využití farmakogenetiky při léčbě warfarinem. *Vnitř.Lék.* 2009; 55(6): 565–569.
8. **Vašků A.** Využití farmakogenetiky při léčbě warfarinem – editorial. *Vnitř Lék* 2009; 55(6): 541.
9. **Wilson ID.** Drugs, bugs, and personalized medicine: Pharmacometabolomics enters the ring. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 105(34): 14187–14188.
10. **Ingelman-Sundberg M, Gomez A.** The past, present and future of pharmacoeogenomics. *Pharmacogenomics* 2010; 11(5): 625–627.
11. **Hansson MG.** Taking the patient's side: the ethics of pharmacogenetics. *Person Med* 2010; 7(1): 75–85.
12. **Ma BBY, Loong H.** Personalized cancer therapy coming of age): clinical highlights in 2009 and future directions. *Person Med* 2010; 7(2): 121–124.
13. **Salari K.** The Dawning Era of Personalized Medicine Exposes a Gap in Medical Education. *PLoS Medicine* 2009; 6(8): e1000138.
14. **Dovning GJ.** Key aspects of health system change on the path to personalized medicine. *Translat Res* 2009; 154(6): 272–276.
15. **Pander J, Wessels JAM, Mathijssen RHJ, Gelderblom H, Guchelaar HJ.** Pharmacogenetics of tomorrow): the 1 + 1 = 3 principle. *Pharmacogenomics* 2010; 11(7): 1011–1017.
16. **Voora D, Gage BF.** Is primary care ready for pharmacogenetics? *Pharmacogenomics* 2006; 7(1): 1–3.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Role patologie v prediktivní onkologii solidních nádorů

Pavel Fabian

Masarykův onkologický ústav Brno, Oddělení onkologické a experimentální patologie

SOUHRN

V posledních letech vstoupila do onkologie nová generace léčiv, vytvořených k zásahu na úrovni konkrétní molekuly. S tím vznikla potřeba testování nádorové tkáně na přítomnost specifických molekul, predikujících pravděpodobnost odpovědi na tuto cílenou léčbu. Na modelu invazivního karcinomu prsu je demonstrován proces prediktivní diagnostiky steroidních receptorů a HER2 receptoru. Je popsán současný systém organizace prediktivní onkologie v České republice do šesti Laboratoří prediktivní onkologie. Je ukázáno postavení patologie jako klíčového oboru v prediktivní onkologii.

Klíčová slova: prediktivní onkologie.

SUMMARY

Fabian P. The role of pathology in the predictive oncology of solid tumours

Recently, a new generation of pharmacons that are aimed to hit specific molecular targets has entered the oncology. Currently, testing of tumour tissue for the presence of particular molecules is needed. These molecular entities predict probability of response to the targeted therapy. On a model of steroid hormone receptors and HER2 status testing a process of the predictive diagnostics is demonstrated. A contemporary concept of predictive oncology in the Czech Republic consisting of six „Predictive Oncology Laboratories“ is described. Surgical pathology is shown as a key partner in the predictive oncology system.

Key words: predictive oncology.

Fa.

Čas Lék čes 2010; 149: 462–463

Systémová terapie maligních chorob byla donedávna postavena výhradně na podávání obecně cytotoxických látek, jejichž účinky u té které malignity, stejně jako jejich dávkování, byly stanoveny na základě sice sofistikovaně doložené, nicméně přece jen empirické zkušenosti. Poslední desetiletí přineslo v návaznosti na stále hlubší a detailnější poznání molekulární podstaty kancerogeneze nový směr v léčbě onkologicky nemocných. Je jím cílená léčba (targeted therapy), totiž terapeutické ovlivnění přesně cílené na konkrétní molekulu či molekulární mechanismus, jež jsou klíčové pro přežívání, růst a proliferaci nádorových buněk v konkrétním typu nádoru, anebo jsou vysoce specifické pro nádorovou populaci. V prvním případě jde obvykle o molekuly či celé intracelulární signální dráhy, jejichž normální regulace je porušena vlivem mutace či jiné trvalé poruchy genetické informace.

Za první předzvěst cílené terapie můžeme považovat hormonální manipulace u nemocných se zhoubnými nádory mléčné a předstojné žlázy. V případě karcinomu prsu se hormonální léčba zprvu nasazovala plošně, posléze se ukázalo, že u nemocných, jejichž nádorové buňky neobsahují receptory pro steroidní hormony (estrogenový či progesteronový receptor), je tato léčba neúčinná. Proto se ukázalo jako nezbytné, aby před nasazením hormonální terapie byla

nádorová tkáň vyšetřena na přítomnosti steroidních receptorů a pacientky s negativním nálezem byly ochráněny před nežádoucími účinky terapie, jež by jim nepřinesla žádný benefit (1–3).

Modelovým příkladem cílené terapie je humanizovaná monoklonální protilátka proti HER2 receptoru (trastuzumab), používaná již po léta u metastatického (od roku 1998) i časného (od roku 2006) karcinomu mléčné žlázy (4–9). Tato léčba je efektivní pouze u těch nemocných, jejichž nádorové buňky vykazují oproti normálním epiteliím mléčné žlázy vysoce nadměrnou expresi tohoto membránového receptoru (10). Tato je v naprosté většině případů podmíněna zmnožením (amplifikací) příslušného genu. Proto se u všech nově diagnostikovaných karcinomů prsu semikvantitativní imunohistochemickou metodou vyšetřuje přítomnost HER2 proteinu. Nádory, jež mají skóre 0 či 1+ jsou negativní, pozitivní (a tedy vhodné k léčbě trastuzumabem) jsou nádory se skóre 3+. Skóre 2+ je považováno za hraniční a je nutné u těchto tumorů provést test *in situ* hybridizací se sondou proti genu, jež kóduje protein HER2, aby se prokázala, či vyloučila jeho amplifikace.

U většiny zhoubných nádorů epitheliálního původu (karcinomů) je pacient indikován k chemoterapii či radioterapii pouze podle anatomického rozsahu choroby, který je kategorizován

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.
Oddělení onkologické a experimentální patologie MOÚ
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
e-mail: fabian@mou.cz

celosvětově uznávaným systémem, nejčastěji TNM klasifikací (11). V některých případech je brán v potaz i histologický typ nádoru (histologický typing) a stupeň malignity (histologický grading).

Každá pacientka s karcinomem mléčné žlázy je však, jak vyplývá ze shora uvedených skutečností, před nasazením adjuvantní či paliativní terapie posuzována nejen z těchto hledisek, ale stejná, ne-li vyšší váha, je přikládána expresi steroidních receptorů a HER2 proteinu. Podle těchto molekulárních prediktorů je indikována hormonoterapie či biologická terapie. V tomto smyslu můžeme tvrdit, že léčba pacientek s karcinomem mléčné žlázy je vysoce individualizovaná.

Na modelu karcinomu prsu jsme demonstrovali personalizaci péče o onkologicky nemocné. Obdobných příkladů bychom již dnes našli v onkologii řadu a rychle jich přibývá.

Analogického zacházení se dostává například pacientům s karcinomem tlustého střeva a konečníku. Ti jsou indikováni k léčbě cetuximabem (monoklonální protilátkou proti EGFR – receptoru pro epidermální růstový faktor) tehdy, není-li v nádorových buňkách přítomna aktivující mutace genu K-ras. Protein K-ras se totiž ve zdravých buňkách podílí na přenosu růstové signalizace z EGFR receptoru dále na efektorové buněčné mechanismy. Pokud je molekula K-ras vlivem mutace trvale aktivována, růstová signalizace směrem do nitra buňky je nezávislá na stavu EGFR a terapeutické ovlivnění EGFR je tedy neúčinné. Každý pacient, u něhož je zvažována léčba cetuximabem, je nejprve testován na přítomnost mutací v genu K-ras.

Vyšetřování molekulárních prediktivních faktorů je v České republice organizováno – po společné dohodě plátců zdravotní péče, České onkologické společnosti ČLS JEP a Společnosti patologů ČLS JEP (12) – systémem tzv. Laboratoří prediktivní onkologie. Jsou to laboratoře s dostatečnou zkušeností a nastaveným systémem řízení kvality podle normy ISO 15189, což mimo jiné znamená fungující systém interní a externí kontroly kvality, organizovaný na bázi národní i mezinárodní, např. CAP (College of American Pathologists) či UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service).

Těchto laboratoří v současné době existuje v České republice šest (Plzeň, 2× Praha, Hradec Králové, Brno, Olomouc). Vždy jsou těsně navázány na některé komplexní onkologické centrum a současně na velké pracoviště patologie, obvykle univerzitní.

Role patologie v prediktivním vyšetřování v onkologii je v mnoha ohledech klíčová.

V prvé řadě je nutné zajistit správné zacházení s nádorovou tkání v průběhu preanalytické fáze. Chyby v této opomíjené fázi (v principu jde o banální zajištění včasné a dostatečné formální fixace tkáně) vedou k degradaci makromolekul a sofistikovaná vyšetření pak není možné provést.

Dále pak je patolog povinen správně diagnostikovat typ nádorového onemocnění. To by se mohlo zdát jako samozřejmé, ale v dnešní době, kdy ve snaze minimalizovat invazivní výkony jsou nádory zhusta diagnostikovány z punkčních biopsií, je správná histopatologická diferenciální diagnostika velmi obtížná a možnost nesprávné či limitované interpretace je vyšší. Jako příklad lze uvést GIST (gastrointestinální stromální nádor), u něž cílená biologická léčba tyrosinkinázovým inhibítorem imatinibem je vysoce efektivní. V punkční biopsii, limitované množstvím materiálu, nekrozmami, tlakovým artefakty a ohrožené i nadměrnou formálníovou fixací (s rizikem falešně negativních imunohistochemických reakcí) je snadné GIST diagnostikovat rámcově jako „blíže nespecifikovaný vřetenobuněčný sarkom“. Rozdíl v terapii je pak dramatický.

V některých případech, a zejména to platí pro zmiňovaný karcinom prsu, je přímo povinností patologa zajistit vyšetření prediktivních faktorů (ER, PgR, HER2), ať už na vlastním pracovišti, nebo formou konzultačního vyšetření na pracovišti jiném.

Ve všech případech je to patolog, který je zodpovědný za správný výběr vzorku, z něž budou prediktivní vyšetření provedena. Musí jít o materiál s vysokým podílem nádorové tkáně, bez nekrozy, prekancerózy či okolní zdravé tkáně. V indikovaných případech pak provádí pod vizuální kontrolou cílenou separaci nádorové tkáně, případně jde o použití laserové mikrodisekce – mikroskopické metody, umožňující separaci až na úrovni jednotlivých buněk.

V působnosti oboru patologie jsou pak ty metody, které vyžadují identifikaci nádorové populace v mikroskopických preparátech („*in situ*“ metody). Jde zejména o vyšetření imunohistochemická a *in situ* hybridizaci nukleových kyselin.

Konečně – podle místních zvyklostí – je to obvykle patolog, kdo je prostředníkem ve sdělování výsledků ze specializovaných laboratoří směrem ke klinickému onkologovi.

Jak vidno, role patologie v multidisciplinární zdravotní péči se od poloviny minulého století dramaticky posunula z pozice opomíjeného prosekturního appendixu do rovnocenného moderního oboru, vládnoucího molekulárními metodami. To vše pro dobro našich společných pacientů.

LITERATURA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1998. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
2. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty year results of the Naples GUN Randomised Trial: Predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1039–1046.
3. Dowsett M, Houghton J, Iden C, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol* 2006; 17(5): 818–826.
4. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639–2648.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–792.
6. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 719–726.
7. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
8. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1): 228–233.
9. Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. *J Clin Oncol*. Abstract 19647 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25(18S).
10. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 118–145.
11. Sobin LH, Wittekind CH. (eds.) TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition. New York, USA: Wiley-Liss 2002.
12. http://www.linkos.cz/odbornici/onkologie/klin_registr.php?t=4

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Problematika personalizované medicíny v hematoonkologii – pohled patologa

Vít Campr

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav patologie a molekulární medicíny FN Motol

SOUHRN

Pojem personalizovaná medicína nesplyvá pouze s individualizovaným terapeutickým přístupem k pacientovi, jeho nutným předpokladem je i individualizovaný přístup k diagnóze. Většina onkologických diagnóz a řada nepostradatelných prognostických znaků je stanovena patologi. Patolog má kromě základních histologických metod k dispozici i přístupy morfoproteomické a morfogenomické. Nedílnou součástí soudobé onkologické diagnózy je molekulární vyšetření nádoru, které může prokázat přítomnost molekuly vhodné k cílené terapii a vést k tvorbě molekulárního "pacient-specifického" znaku sloužícího ke sledování minimální reziduální nemoci.

Klíčová slova: personalizovaná medicína, hematopatologie, diagnostika, minimální reziduální nemoc.

SUMMARY

Campr V. Personalized medicine in haematology – the pathologist's perspective

The concept of personalized medicine is not only an individualized therapeutic management of a patient; its prerequisite is an individualized approach to diagnosis. Most of oncological diagnoses and a many prognostic features are provided by a pathologists. The pathologist uses not only basic histological methods, but also a morphoproteomic and morphogenomic approaches. Integral part of a contemporary oncological diagnosis is a molecular investigation of a tumour, which can both prove the presence of molecules suitable for targeted therapy, and design a molecular "patient-specific" marker for minimal residual disease monitoring.

Key words: personalized medicine, haematopathology, diagnosis, minimal residual disease.

Ca.

Čas Lék čes 2010; 149: 464–467

Moderní pojmy jako personalizovaná medicína, terapie šitá na míru, cílená terapie, prediktivní onkologie, morfoproteomika, morfogenomika a další naznačují směr vývoje medicíny v blízké budoucnosti. Dovolte, abych se na ně podíval pohledem klinického patologa („surgical pathologist“), a to patologa se zaměřením na diagnostiku hematologických malignit, zejména lymfomů, a porovnal je s možnostmi, které využívá patologie a které může svým klinickým partnerům nabídnout již dnes.

Základem racionální onkologické terapie jsou tři atributy nádorů: typing, grading a staging. Typing – stanovení typu nádoru provádí (až na zcela ojedinělé výjimky) patolog z biotického vzorku nebo resekatu. Vychází při tom z přehledu obecně konsenzuálně přijatých typů nádorů nejčastějších v jednotlivých lokalizacích, jak jsou uvedeny v odpovídajících „Modrých knihách“ klasifikace WHO včetně jednoznačného morfologického kódu. Prostým srovnáním starších a recentních vydání je dobře patrný vývoj v posledních letech směřující k postupnému zjemňování a zpřesňování klasifikace ilustrovaný například na agresivních B-lymfomech. Ještě v klasifikaci REAL (1) z roku 1994 byl uveden difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL), Burkittův lymfom a jako provizorní jednotka primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom

(PMBL). Na základě nových poznatků včetně dat získaných metodou genové expresní profilace (GEP) (2, 3) zavedené na přelomu tisíciletí a v korelaci s klinickými daty je v současně platné klasifikaci WHO vydané roku 2008 (4) uvedena řada morfologicky, molekulárně i imunohistologicky definovaných variant DLBCL, ne méně než 10 samostatných typů velkobuněčného B-lymfomu, a byla potvrzena oprávněnost vyčlenění PMBL z rámce DLBCL (5). Prokázána byla existence přechodných variant, „šedé zóny“ mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem a mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem. Obdobný vývoj směřující ke zjemnění a zpřesnění diagnostiky lze pozorovat i v rámci prekurzorových B-lymfoblastických leukémií a lymfomů (B-ALL/LBL), kde se nově uvádí šest variant s totožnou morfologií a tyto jednotky jsou definované pouze na základě genetického vyšetření.

Grading vyjadřuje stupeň diferenciací nádorových buněk. Stanovuje jej opět patolog. Vychází zejména z podoby nádoru s předpokládanou výchozí tkání tumoru, ze stupně atypie nádorových buněk a z jejich proliferativní aktivity posuzované obvykle počtem mitóz, ale i apoptotickou aktivitou a v některých případech na základě přítomnosti nekrotizace.

Staging odpovídá klinickému rozsahu onemocnění v době diagnózy. K údajům, které může získat patolog z resekatu

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Vít Campr
Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
fax: +420 224 435 620, e-mail: vcamp@yaho.com

případně z dalších odběrů (trepanobiopsie, gastrobiopsie a jiné), se doplňují údaje získané zobrazovacími metodami, z endoskopických vyšetření, z biochemických a dalších vyšetření. Stadium onemocnění je formalizovaně vyjádřeno u epitelových nádorů v intencích TNM stagingu (6), lymfomy se řídí modifikovanou, tzv. Ann Arbor klasifikací (7) původně vytvořenou pouze pro Hodgkinův lymfom, speciální systémy stážování jsou vytvořeny i pro další skupiny nádorů, jako jsou sarkomy apod. V případě lymfomů hraje při určení terapeutické strategie rozhodující roli tzv. Mezinárodní prognostický index (IPI) (8), případně vztážený na věk pacienta (aaIPI) korelující údaje klinické a laboratorní. Týmová spolupráce řady medicínských odborností je při stagingu nádorového onemocnění nezbytná, nicméně klíčová a nezastupitelná role patologa v onkologické diagnostice obecně je evidentní.

Patolog při své diagnostické činnosti dávno není omezen na základní histologické metody. Nejvýznamnějším pomocníkem, nepostradatelným zejména v hematologické praxi, je imunohistologické vyšetření. Metoda umožňuje elegantní a relativně levnou možnost průkazu různých proteinů a jejich lokalizaci na hrubé subcelulární úrovni (pozitivita membránová, cytoplazmatická, jaderná apod.). Od zavedení metody do rutinní praxe v posledních dvou dekádách 20. století s postupným rozšířením spektra protilátek použitelných na nejodstupnějším materiálu fixovaném ve formolu a zalitým do parafínu imunohistologie prakticky zcela vytlačila elektronovou mikroskopii z běžné onkologické diagnostiky.

Průkaz jednotlivých proteinů (proteomika) v korelaci s jejich lokalizací na tkáňové i buněčné úrovni (morfoproteomika) umožňuje odhadovat s různou přesností i přítomnost změn na molekulární úrovni. Příkladem je anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-pozitivní. Nejčastější molekulární změnou je reciproká translokace t(2;5) se vznikem fúzního proteinu NPM-ALK a imunohistologická pozitivita ALK se prokazuje nukleárně i cytoplazmaticky. V případě variantních změn, jako jsou t(1;2), t(2;3), inv(2), t(2;22) aj. je pozitivita ALK buď pouze cytoplazmatická, někdy granulární, pouze jaderná, anebo membránová (9).

Význam imunohistologického průkazu jednotlivých proteinů není pouze v diagnostice – typingu nádorů (např. koexprese CD20, CD5 a cyklinu D1 u lymfomu z buněk pláště apod.), ale spadá i do kategorie tzv. prediktivní onkologie (což je chybný název, jedná se samozřejmě o prediktivní patologii!). Nejznámější využití je u solidních nádorů, zejména karcinomu prsu (exprese estrogenových a progesteronových receptorů jako předpoklad léčby Tamoxifenem ad.), ale své uplatnění nachází i v hematopatologii. Revolučí v léčbě B-lymfomů bylo zavedení monoklonální protilátky rituximabu proti molekule CD20 (10). Cílená terapie existuje proti řadě dalších molekul ve formě rutinního užití (alemtuzumab proti molekule CD52) nebo ve fázi experimentů (MDX-060 proti CD30, epratuzumab proti CD22, lumiliximab proti CD23 a další) (11). Společným předpokladem jejich aplikace je znalost exprese cílové molekuly, což nejspíše a nejlépeji prokáže právě zmíněné imunohistologické vyšetření.

Dalším příkladem prediktivní „patologie“ v hematologii je rozlišení difuzních velkobuněčných B-lymfomů na subtyp z buněk charakteru zárodečných center (germinal centre, GC-like) a subtyp charakteru postgerminálních aktivovaných buněk (activated B-cell, ABC-like). Prognostický význam rozlišení byl prokázán již v prvních pracích na limitovaných sériích případů ještě v „éře před rituximabem“ (2), ale byl potvrzen i při použití kombinované imunochemoterapie (12). Problémem je, že subtypizace se provádí velmi drahou a pro rutinní použití nedostupnou metodou genové expresní profilace na tzv. mikročipech (DNA-array). Při snaze tyto nedostatky obejít bylo popsáno několik algoritmů odlišení subtypů DLBCL na základě imunohistologického vyšetření. Nejrozšířenějším je postup podle Hansové et al. (13) založený na expresi tří proteinů (CD10, BCL6 a MUM1/IRF4), který umožňuje dělit DLBCL na typ GC-like a nonGC-like s prognostic-

kým významem srovnatelným se subtypizací získanou pomocí GEP.

Analogií imunohistologického vyšetření na tkáních je průtoková cytometrie na buněčných suspenzích buď přirozených (periferní krev, aspirát kostní dřeně, výpotek, likvor atd.), nebo získaných homogenizací nativní tkáň ze solidních nádorů (14). Obě metody mají své výhody a nevýhody, jejich současné použití přináší ve vzájemné korelaci významné posílení diagnostické jistoty, větší výtěžnost a zrychlení biopické diagnostiky.

Nověji je diagnostické armamentárium patologie rozšířeno i o molekulární přístup. Maligní nádory obecně jsou monoklonální procesy. Průkaz klonality metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) se využívá zejména v diferenciální diagnostice hematologických nádorů proti reaktivním procesům. B-lymfomy mají unikátní přestavbu genů pro těžké a lehké řetězce imunoglobulinů (IgH, IgK, IgL), u T-lymfomů lze prokázat přestavby genů pro řetězce T-buněčného receptoru (TCR). Detekce přestaveb genů pro imunoglobuliny a TCR je standardizovaná protokolem označovaným jako BIOMED-2 (15) s použitím sad definovaných primerů pokrývajících většinu běžně se vyskytujících přestaveb.

Kromě toho je známo, že řada tumorů je spojena s konstantní přítomností chromozomálních aberací (reciproké translokace, delecce, amplifikace apod.), které jsou pro daný typ nádoru víceméně specifické: folikulární lymfom (FL) s translokací t(14;18) vedoucí k expresi antiapoptotického proteinu BCL2 (16), lymfom z buněk pláště (MCL) s t(11;14) a pozitivitou cyklinu D1 (17), anaplastický velkobuněčný lymfom s t(2;5) a jejími variantami spojenými s různě lokalizovanou expresí anaplastické lymfomové kinázy (ALK) (9) a další. K jejich průkazu lze s různým stupněm výtěžnosti použít PCR na izolovaných nukleových kyselinách anebo histologům bližší metodu *in situ* hybridizace (zejména fluorescenční – FISH, nebo novější modifikace nevyžadující fluorescenční mikroskop CISH a SISH) umožňující korelaci molekulárního vyšetření s morfoloogickým obrazem – morfogenomika.

Práce patologa s maligním nádorem ve velkém počtu případů zdaleka nekončí typizací, gradingem a stagingem vyjádřeným slovně i kódy (morfoloogický kód, TNM staging apod.) v diagnostickém nálezu.

Řada nádorů, a lymfomy obzvláště, mohou po terapii přetrvávat například v kostní dřeni ve formě minimální reziduální nemoci (MRN). Podle stupně postižení a možnosti průkazu lze rozeznat různé úrovně, např. hematologickou MRN nebo molekulární MRN. Ta je vázána na průkaz molekulárními metodami, které jsou řádově citlivější než běžné metody morfoloogické či imunofenotypizační. Sledování přítomnosti molekulární MRN ve dřeni a její dynamiky je vyvíjená možnost pro predikci nastupujícího relapsu onemocnění a teoreticky umožňuje časnější nasazení terapie, která eventuálně může být i méně intenzivní. Tento přístup zatím není součástí obecně přijatých terapeutických doporučení, nicméně je výzkumně ověřován, např. u MCL (18).

Ke sledování molekulární MRN je k dispozici několik přístupů. Všechny vycházejí z molekulárního vyšetření primárního nádoru, které průkazem klonální přestavby imunoreceptorových genů či specifické chromozomální přestavby určí jednoznačný marker onemocnění vhodný ke sledování a kvantifikaci MRN. Ukazuje se tak nezbytnost molekulárního vyšetření všech nově diagnostikovaných lymfomů, přestože k relevantní diagnóze lze ve více než 95 % případů dojít základním histologickým, resp. imunohistologickým vyšetřením.

Sledování MRN založené na analýze DNA se opírá zejména o přestavbu imunoreceptorových genů. Citlivost záchytu lze významně zvýšit. Metodou PCR prokázaný produkt z primárního tumoru je sekvenován a podle výsledku je navržen „pacient-specifický“ primer, který je využit pro kvantitativní sledování počtu kopií přestavěného genu ve vzorku od daného pacienta metodou RT-PCR. Vyšetřením opakovaných odběrů lze sledovat dynamiku onemocnění ve dřeni či v peri-

ferní kvi a případně včas předpovědět nastupující relaps. V případě limitovaného postižení primárního odběru či při vzácné kolizi dvou lymfomů obdobné morfologie, ale odlišné prognózy i terapeutického přístupu – např. MCL a B-CLL – lze výtěžnost izolace DNA ze vzorku zvýšit pomocí laserové mikrodisekce.

Další možností, jak sledovat MRN, je využití mRNA odpovídající tumor-specifické přestavbě genů (např. fúzní produkt NPM-ALK u ALCL) (19) nebo proteinu výlučně produkovaného tumorem. Tento přístup je velmi slibný u MCL, který v průběhu onemocnění běžně postihuje kostní dřev a na rozdíl od ostatních dřevových elementů i většiny hematologických nádorů silně exprimuje cyklin D1 (20, 21). Nezbytným předpokladem je opět podrobné molekulární vyšetření primárního nádoru, které najde znak vhodný ke sledování.

ZÁVĚR

Pojem personalizovaná medicína může být pocíťován jako něco nového, moderního, jako významný přelom v pojetí medicíny. Pokud chápeme personalizaci medicíny jako snahu o nalezení nejmenšího společného jmenovatele a zjemnění přístupu k pacientům až na úroveň individuální, tak se jedná o věc již dlouhodobě probíhající (jak ukázaly příklady DLBCL či B-ALL/LBL). Pokud může pojem personalizace medicíny povrchnímu pozorovateli splývat s pojmy individualizované či na míru šité terapie, také se jedná o pravdu jen zčásti. Nelze v žádném případě zapomenout na individualizovanou či na míru šitou diagnostiku a její využití zejména při sledování minimální reziduální nemoci.

Role patologa v personalizaci medicíny je nezastupitelná. Patolog je rozhodující v diagnostickém procesu, kde patologie i nadále zůstává „zlatým standardem“. Patolog jediný ovládá korelaci mezi „staršími“ čistě morfologickými metodami a „novými“ přístupy morfoproteomickými a morfogenomickými. Predikce terapeutické odpovědi molekulárním vyšetřením je logické a přirozené pokračování práce klinického patologa. Jako nezbytnost se ukazuje budování společných pracovních týmů z lékařů – patologů a přírodovědců. Diagnostický personalizovaný přístup k pacientům je tak proces vysoce náročný personálně i technicky – jinými slovy finančně. Klade na současnou patologii vysoké nároky. Bez přehánění lze současný stav označit jako největší výzvu patologii od dob Virchowa, nebo abychom zůstali v našich luzích a hájích, od dob založení Šiklovy Biopické stanice při Spolku pro potírání zhoubných chorob, který u nás do praxe zavedl rutinní biopickou diagnostiku nádorů. Zůstane molekulární vyšetření v rukou patologa, nebo se stane doménou specializovaných laboratoří? Je jen na české patologii, zda tuto výzvu přijme, nebo zda se nechá odstrčit na periferii vzrušujícího a rychle postupujícího trendu v medicíně. Současný stav a směřování patologie zejména v univerzitních centrech mne snad opravňuje k opatrnému optimismu.

Zkratky

aalPI	– mezinárodní prognostický index vztážený na věk pacienta
ABC	– aktivovaná B-buňka
ALCL	– anaplastický velkobuněčný lymfom
ALK	– anaplastická lymfomová kináza
B-ALL/LBL	– B-lymfoblastická leukémie a lymfom
CISH	– chromogenní <i>in situ</i> hybridizace
DLBCL	– difúzní velkobuněčný B-lymfom
FISH	– fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FL	– folikulární lymfom
GC	– zárodečné centrum
GEP	– genová expresní profilace
IPI	– mezinárodní prognostický index
MCL	– lymfom z buněk pláště
MRN	– minimální reziduální nemoc
NPM	– nukleofosmin

PCR	– polymerázová řetězová reakce
PMBL	– primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom
REAL	– revidovaná evropsko-americká klasifikace lymfomů
SISH	– <i>in situ</i> hybridizace se značením solemi stříbra
TCR	– T-buněčný receptor

LITERATURA

1. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, de Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Harris NL, Isaacson PG, Jaffe ES, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Stein H, Warnke RA. A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathology* 1994; 25: 517–536.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–511.
3. Staudt LM, Dave S. The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. *Adv Immunol* 2005; 87: 163–208.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2008.
5. Monti S, Savage KJ, Kutok JL, Feuerhake F, Kurtin P, Mihm M, Wu B, Pasqualucci L, Neuberger D, Aguiar RC, Dal Cin P, Ladd C, Pinkus GS, Salles G, Harris NL, Dalla-Favera R, Habermann TM, Aster JC, Golub TR, Shipp MA. Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. *Blood* 2005; 105: 1851–1861.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds.) TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley-Blackwell 2009.
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860–1861.
8. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
9. Kodet R, Mrhalová M, Krsková L, Stejskalová E. Anaplastický velkobuněčný lymfom: přehled problematiky. *Čes.-slov. Patol* 2003; 39: 102–114.
10. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. CHOP- like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good – prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–391.
11. Chamuleau MED, van de Loosdrecht AA, Huijgens PC. Monoclonal antibody therapy in haematological malignancies. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5: 148–159.
12. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373–2380.
13. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–282.
14. Mand'áková P, Campr V, Kodet R. Korelace výsledků průtokové cytometrie a morfologických nálezů v diagnostice maligních lymfomů z B buněk. *Čas Lék čes* 2003; 142: 651–655.

15. van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, Delabesse E, Davi F, Schuurin E, García-Sanz R, van Krieken JH, Droese J, González D, Bastard C, White HE, Spaargaren M, González M, Parreira A, Smith JL, Morgan GJ, Kneba M, Macintyre EA. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED – 2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003; 17: 2257–2317.
16. Mrhalová M, Krsková L, Kalinová M, Soukup J, Kodet R. Folikulární lymfomy: molekulární diagnostika t(14;18)(q32;q21) – fluorescenční in situ hybridizace, kvalitativní a kvantitativní PCR. *Čes.-slov. Patol* 2003; 39: 130–137.
17. Kodet R, Mrhalová M, Krsková L, Soukup J, Campr V, Nesukudla T, Szépe P, Plank L. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch* 2003; 442: 538–547.
18. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, Plonquet A, Siebert R, Callet-Bauchu E, Andersen N, van Dongen JJ, Klapper W, Berger F, Ribrag V, van Hoof AL, Trnety M, Walewski J, Dreger P, Unterhalt M, Hiddemann W, Kneba M, Kluijn-Nelemans HC, Hermine O, Macintyre E, Dreyling M. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010; 115: 3215–3223.
19. Kalinová M, Krsková L, Břizová H, Kabičková E, Kepák T, Kodet R. Quantitative PCR detection of NPM/ALK fusion gene and CD30 gene expression in patients with anaplastic large cell lymphoma – residual disease monitoring and a correlation with the disease status. *Leuk Res* 2008; 32: 25–32.
20. Břizová H, Kalinová M, Krsková L, Mrhalová M, Kodet R. Quantitative Measurement of Cyclin D1 mRNA, a Potent Diagnostic Tool to Separate Mantle Cell Lymphoma From Other B-cell Lymphoproliferative Disorders. *Diagn Mol Pathol* 2008; 17: 39–50.
21. Břizová H, Kalinová M, Krsková L, Mrhalová M, Kodet R. Quantitative monitoring of cyclin D1 expression: A molecular marker for minimal residual disease monitoring and a predictor of the disease outcome in patients with mantle cell lymphoma. *Int J Cancer* 2008; 132: 2865–2870.

KNIHA

Lukáš K., Žák A. a kolektiv: CHOROBNÉ ZNAKY A PŘÍZNAKY

Praha: Grada Publishing 2010, 1. vydání, 519 s., cena 699 Kč. ISBN 978-80-247-2764-6.

Publikace autorského kolektivu ze IV. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy je v našem odborném písemnictví unikátní. Podle jednotného schématu popisuje 62 znaků a příznaků, s nimiž se obracejí nemocní na lékaře nebo které lékař při vyšetřování nemocného zjistí. Jednotlivé položky jsou řazeny abecedně a číslovány a to od ascitu až po zvětšené mízní uzliny. Společné schéma popisu zahrnuje definici a klasifikaci, patofyziologii, výskyt, diagnózu a diferenciální diagnózu a léčbu, závěrem každé kapitoly jsou uvedeny základní literární odkazy.

Velmi cenný je rozsáhlý, 50 stran čítající epilog, v němž jsou vysvětlena v publikaci použitá eponyma včetně základních životopisných údajů o příslušných autorech. Zde najde mnoho zajímavých informací i zájeme o historii medicíny. V daném rozsahu by epilog mohl být vydán i samostatně.

Ačkoliv se na přípravě publikace podílelo na dvacet autorů, celkově působí velmi homogenně, což je nepochybně výsledkem dobré redakční práce hlavních autorů.



Zpracování jednotlivých hesel vesměs vychází z moderních poznatků a vede čtenáře k pochopení příslušných principů. Publikace tak poskytuje rychlou základní orientaci v přístupu k nemocnému s běžnými klinickými projevy či patologickými laboratorními nálezy.

Výběr hesel je pečlivý a obráží se v něm klinická zkušenost hlavních autorů. Sám postrádám jediné heslo a to dehydrataci. Je přirozené, že v publikaci tak rozsáhlé lze občas

nalézt termíny či koncepce, s nimiž by bylo možno polemizovat. Tyto drobnosti však nikterak nesnižují vysokou odbornou úroveň referované publikace a spíše dokreslují skutečnost, že i propedeutická část klinické medicíny se trvale vyvíjí.

Jedná se o dílo v českém lékařském písemnictví ojedinělé a jeho autoři si zaslouží blahopřání. Přirozeně se vynořuje otázka, komu publikaci doporučit. Nabízí se jednoduchá odpověď – všem, tedy všem klinickým lékařům a studentům medicíny. Je-li v tomto doporučení nadsázka, pak je skutečně minimální. Přinejmenším by dílo kolegů ze IV. interní kliniky nemělo chybět v knihovně žádného studenta medicíny a lékaře připravujícího se na atestaci. Publikace je vhodnou učebnicí také pro problémově orientovanou výuku. Avšak mnoho poučení a užitečných informací si odnese i zkušený lékař.

Při čtení tohoto velmi zdařilého díla jsem si musel vzpomenout na Hegglinovu Diferenciální diagnostiku vnitřních chorob, která mě provázela v prvních letech po promoci a která, pokud vím, se ke škodě českých lékařů nedočkala reedice. Mohu jen popřát autorům, aby se Chorobným znakům a příznakům dostalo nejen odpovídajícího přijetí, ale i řady dalších vydání.

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi

Jan Kvasnička

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Trombotické centrum VFN, Centrální hematologické laboratoře, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky

SOUHRN

Žilní tromboembolická nemoc je stále velmi rozšířeným závažným onemocněním, ve kterém hrají důležitou úlohu i genetické faktory. Předmětem tohoto přehledu je shrnutí stávajících znalostí o dědičných trombofilii a úvest jejich zjednodušenou klasifikaci. Je zde také uvedeno Konsenzuální doporučení tří odborných společností – České společnosti pro trombózu a hemostázu, České hematologické společnosti a Společnosti pro lékařskou genetiku pro genetická testování u vybraných skupin nemocných s vysokým rizikem žilní tromboembolické nemoci.

Klíčová slova: trombofilie, dědičnost, genetické testy, doporučení.

SUMMARY

Kvasnička J. Hereditary thrombophilias – recommendations for genetic testing in the clinical praxis

Venous thromboembolism is a common serious clinical condition, in which genetic factors play an important role, too. The objective of this review is to summarize current knowledge regarding the hereditary thrombophilias and submit their simple classification. Recommended Consensus of the Czech Societies on Thrombosis and Haemostasis, Haematology and Medical Genetics for genetic testing in specific patients' groups at venous thromboembolism high-risk situation is also presented.

Key words: thrombophilia, hereditary, genetic tests, guidelines.

Kv.

Čas Lék čes 2010; 149: 468–471

ÚVOD

Na komplikace žilní tromboembolické nemoci (TEN) umírá v současné době v Evropě asi 500 000 osob ročně. To je tedy 12 % z celkového počtu všech úmrtí, přičemž se jedná o onemocnění, kterému lze zabránit účinnou profylaxí. Z dalších epidemiologických dat vyplývá, že zde během jednoho roku dochází k 148 případům hluboké žilní trombózy a k 95 případům plicní embolie na každých 100 000 obyvatel, přičemž u hospitalizovaných nemocných je to asi 56 % ze všech diagnostikovaných případů TEN (1).

Vzhledem k závažnosti tohoto nejen medicínského problému je výzkumu patofyziologie, možnostem diagnostiky, prevence a léčby TEN věnována v posledních 50 letech stále větší pozornost v celém spektru medicínských oborů. Důležitým poznatkem tohoto vědeckého výzkumu je zjištění, že dispozice některých jedinců k hyperkoagulaci – trombofilii, která předchází vlastnímu procesu trombogeneze, je také dědičně závislá. V současné době lze již některou z dědičně podmíněných trombofilii prokázat u více než 50 % osob s TEN (2). To samozřejmě zvyšuje vyhlídky jak preventivními opatřeními (např. profylaxí antitrombotiky) zabránit u jedinců s trombofilii v závaž-

žové situaci vzniku TEN, pokud je budeme umět s předstihem identifikovat.

DĚDIČNÉ TROMBOFILIE

Podle vyvolaných změn v oblasti hemostázy je můžeme rozdělit na několik podskupin.

Dědičné trombofilie podmíněné zvýšením produkce koagulačních faktorů, nebo inhibitorů fibrinolýzy

1. Bodová mutace v 3'-UTR (v nepřepisované oblasti) mRNA protrombinu (F2 G20210A), která vyvolá zvýšení produkce protrombinu (> 130 %) (3). Prevalence heterozygotů s nálezem mutované alely je v české populaci dle našich vyšetření 1450 dárců kve asi 2,48 % (ještě nepublikovaná data). U nemocných s již vzniklou žilní trombózou je tato mutace FII zjišťována asi v 6 %. Metoda detekce této trombofilie je genetická.

2. S žilní trombofilii je spojeno i zvýšení F VIII (více než

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
e-mail: jan.kvasnicka@lf1.cuni.cz

1500 j./l, což je asi 150 % normálu). Je zde nalézána i určitá souvislost s krevním skupinovým systémem AB0. Jedinci s krevní skupinou 0 mají méně F VIII než jedinci s A, B nebo AB krevní skupinou (4). V případě zvýšení hladiny F VIII však nejde o bezvýznamnou trombofilii. Dle Rosendaala (5) je v populaci nalézána u 11 % osob a u 25 % nemocných s žilní trombózou. Relativní riziko vzniku žilní trombózy je zde zvýšeno asi 6x. Zvýšení F VIII je však většinou reaktivní, například po operaci, při zánětu, v graviditě apod. (6). Z klinického hlediska je však důležité zjištění, že i když je u osob s konstitučně zvýšenou hladinou F VIII po prodělané žilní trombóze vysazena po 2 letech antikoagulační léčba, dochází u 37 % nemocných k jejímu opakování (7). Hladina F VIII je určována ELISA testy, nebo koagulačně.

3. U jedinců s polymorfismem genu pro PAI-1 : 4G/4G je nalézáno primární zvýšení hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1. Zatím se zdá, že tento polymorfismus je spjat jen s vyšší incidencí tepenných trombóz. Odds ratio (OR) (poměr šancí) pro vznik žilní trombózy je jen lehce zvýšeno (OR 1,62) (8). V české populaci je prevalence homozygotů 4G/4G dle výsledků naší laboratoře 30,6 % (ještě nepublikovaná data). Metoda detekce je genetická, zatím je však toto vyšetření indikováno v Trombotických centrech ve speciálních případech jako vyšetření doplňující. Výše PAI-1 Ag je také určována ELISA testy.

4. U osob s polymorfismem G 455 – A genu pro beta řetězec fibrinogenu je zjištěna vyšší hladina fibrinogenu > 4 g/l (9). Ta však může být spjata i s vyšším věkem sledovaných osob, se zánětem nebo s hojivou reakcí po traumatu/operaci, ale také s ročním obdobím (zvýšení v zimě) nebo s graviditou. Fibrinogen je totiž proteinem akutní fáze (10). Hyperfibrinogenemie se proto v praxi určuje jen koagulačně.

5. U trombofilii s nálezem zvýšení FXI (11), nebo IX (12) je dědičný původ zatím sporný.

Další příčina žilní trombofilie – nedostatek některého z přírodních inhibitorů koagulace, nebo porucha jeho funkce

Jedná se zejména o geneticky podmíněné deficity nebo dysfunkce těchto inhibitorů koagulace:

Deficit nebo dysfunkce antitrombinu. Dědičný deficit antitrombinu se nevyskytuje často, jeho prevalence je v evropské populaci asi 0,02 %. U pacientů s TEN je však deficit antitrombinu nacházen u asi 1 % případů. Při své manifestaci je pak spojen se závažnějším klinickým průběhem TEN (13). Relativní riziko TEN je u probandů s deficitem antitrombinu zvýšeno 10x (5).

Deficit nebo dysfunkce antitrombinu jsou způsobeny asi 92 různými mutacemi (ve 12 % se jedná o delece v oblasti 5'konce) (14). Genetická vyšetření proto neprovádíme, určuje se výše aktivity a antigenu antitrombinu v plazmě.

Deficit nebo dysfunkce inhibitoru koagulace proteinu C (PC). Relativní riziko TEN je u probandů s deficitem PC asi 10x vyšší než u osob s normální hladinou PC. Výskyt dědičného deficitu PC je v evropské populaci asi 0,2–0,4 %. Deficit PC je pak nalézán asi u 3 % nemocných s TEN. Riziko vzniku TEN u osob s deficitem PC je asi 10x zvýšené (5). Genetická vyšetření zde neprovádíme, určuje se výše aktivity a antigenu PC v plazmě.

Deficit nebo dysfunkce inhibitoru koagulace proteinu S (PS). Prevalence deficitu PS je v evropské populaci asi 0,1–1,0 % a 1–5 % u nemocných se žilní trombózou. U jedinců s deficitem PS je nacházeno 5–10x vyšší riziko TEN (5). Vlivem zvýšení estrogenu dochází k poklesu PS (asi o 30 %) fyziologicky v těhotenství. Vyvolá jej i kombinovaná perorální kontracepce (10). Genetická vyšetření zde neprovádíme, určuje se výše aktivity volného PS, nebo antigenu PS v plazmě.

Dědičně podmíněná rezistence aktivovaného F Va vůči vlivu inhibitoru – aktivovanému proteinu C (tzv. APC rezis-

tence). Je to způsobeno bodovou mutací (SNP) v genu pro koagulační faktor V, kterou je záměna nukleové base guaninu (G) za adenin (A) v nukleotidu 1691 (F5 G1691A). Ta způsobí tvorbu variantní formy proteinu FV se záměnou aminokyselin argininu za glutamin (Arg506Gln). Vytvořený FV Leiden (FVL) se pak stává rezistentním vůči štěpení aktivovaným PC (15).

Dle našich vyšetření 1450 dárců krve je prevalence heterozygotů s mutací F V Leiden v České republice asi 8,83 % (ještě nepublikovaná data). Homozygotů F V Leiden je však méně, vypočteno asi 1/5000 obyvatel. Prevalence této mutace mezi nemocnými s TEN je však vysoká, až 40%. U nositelů Leidenské mutace FV vzniká sice až 7x vyšší riziko hluboké žilní trombózy, ale k TEN dochází jen tehdy, pokud se k tomuto defektu přidruží i další rizika (5). Těmi jsou například pooperační stav s nedokonalou profylaxí žilní trombózy, léčba estrogény, patologické těhotenství, obezita, imobilizace aj. Vzniklé žilní trombózy nejsou také většinou provázeny plicní embolií. Souvisí to zde s relativně nižším výskytem žilních trombóz v ileofemorální oblasti (16). Metoda detekce FVL je genetická (PCR reakce). Rezistenci FV vůči proteinu C je možné detekovat i koagulačně, nemusí být vždy spojena s mutací FV Leiden.

Hyperhomocysteinémie a zvýšení lipoproteinu (a) ve spojení s žilní, ale i s arteriální trombofilii

Z metabolických poruch je s žilní, ale i s arteriální trombofilii spojována hyperhomocysteinémie (koncentrace homocysteinu je vyšší než 18,5 $\mu\text{mol/l}$) a zvýšení lipoproteinu (a).

Hyperhomocysteinémie je primárně vyvolána mutací genu pro cystathion β -syntázu, nebo genu pro reduktázu methylen tetrahydrofolátu (MTHFR). Dysfunkce obou enzymů pak vede k blokování jak metabolismu methioninu, tak i homocysteinu. Mutace MTHFR se záměnou cytosinu 677 thyminem (C 677 T) se v homozygotní formě vyskytuje až u 8–10 % osob (17). Asociace mutace MTHFR se vznikem žilní trombózy je i v graviditě negativní (OR 0,75), proto se již dnes při pátrání po dispoziční k TEN mutace MTHFR nevyšetřuje (18).

Druhotné zvýšení hladiny homocysteinu je pak možné pozorovat u osob s chronickým deficitem vitamínu B₁₂, kyseliny listové nebo vitamínu B₆ (pyridoxinu), způsobené jejich nedostatkem v potravě (10), hlavně u alkoholiků. Hyperhomocysteinémie je dále jako jeden z uremických projevů nalézána u osob s renální insuficiencí (19).

Zvýšení apolipoproteinu (a), dále Lp(a), je především spojeno s protifibrinolytickým a proaterogenním vlivem. Souvisí s inhibicí vazby plazminogenu na povrchu endotelu, kde je vytěšňován apolipoproteinem (a), který má podobné složení molekuly jako plazminogen. Nadbytek Lp(a) pak zabraňuje potřebné tvorbě plazminu (20). V praxi se zatím určuje jen hladina homocysteinu nebo Lp(a). Genetická vyšetření jsou indikována jen ve speciálních případech, většinou ve spojitosti s atherotrombózou.

ZÁVĚR

Jak z uvedeného přehledu dědičných trombofilii vyplývá, je zatím potřeba provádět jejich detekci genetickými testy jen v několika málo případech. Cena za tato vyšetření je stále dosti vysoká, a proto by měla být genetická vyšetření trombofilii spojených s žilní TEN dle dnešních znalostí indikována jen ve vybraných případech, kde je již jejich praktický význam pro kliniku ověřen. Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP proto na vyzvání Společností pro lékařskou genetiku ČLS JEP vypracovala návrh uvádějící, které genetické testy a v jakých klinických situacích mají být indikovány v klinické praxi. Toto konsenzuální doporučení,

Tab. 1. Molekulárně genetická vyšetření u trombofilních stavů spojených s žilním tromboembolismem a jeho komplikací (Konzensus České společnosti pro trombozu a hemostázu ČLS JEP, Společnosti pro lékařskou genetiku ČLS JEP a České hematologické společnosti ČL JEP)

1. Tromboembolická nemoc (žilní trombóza a plicní embolie, dále TEN) je multifaktoriální onemocnění, a proto nelze při hodnocení rizika trombofilie v současné době vycházet jen z určení molekulárně genetických znaků.
2. Z molekulárně genetických vyšetření mají při pátrání po trombofilním stavu spojeného s TEN za dnešního stavu vědomostí zásadní klinický význam pouze určení: mutace FV Leiden (1691G>A) a mutace genu pro protrombin (20210G>A) (1)
3. Vyšetření těchto dvou genetických vyšetření doporučujeme zdravotnickým zařízením indikovat pouze selektivně :
a) před zahájením kombinované perorální hormonální kontracepce a/nebo hormonální substituční léčby estrogény (HRT) u žen s pozitivní osobní anamnézou prodělané TEN, nebo s pozitivní rodinnou anamnézou výskytu TEN u příbuzných prvního stupně (matky, otce, vlastních sourozenců a dětí probanda), b) u osob se stavem po prodělané idiopatické TEN, při pátrání po vyvolávající příčině a kvůli rozhodování o délce antikoagulační léčby (viz doporučení 8. konsenzu ACCP (2)
c) u žen po opakovaných 3 potratech v 1. trimestru gravidity, nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity
d) u těhotných žen: s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou prodělané TEN (viz bod 3a), nebo s těmito komplikacemi v graviditě: při těžkých formách preeklampsie, retardaci plodu anebo po abrupci placenty
e) z jiných indikací po vyšetření v trombotickém centru. Pozn.: Při pozitivním záchytu uvedených mutací je vhodné provést tato vyšetření i u příbuzných prvního stupně, pokud se u nich vyskytují další rizika spojená s trombofilii. U dětí ale až po 12 letech jejich věku, pokud k tomu nejsou jiné důvody.
4. mimo vyšetření FV Leiden (1691G>A) a mutace genu pro protrombin (20210G>A) jsou vyšetření jiných polymorfismů, spojovaných s TEN indikována ve vybraných případech pouze trombotickými centry, nebo Ústavem hematologie a krevní transfuze v Praze.
5. Molekulárně genetická vyšetření spojená s TEN provádějí pouze laboratoře s ověřenou, 1× ročně prováděnou externí kontrolou kvality provedenou Referenční laboratoří ÚHKT, nebo jinou mezinárodně uznávanou referenční laboratoří, například INSTAND, UKNEQUAS aj. Dalším předpokladem je dokumentovaná pravidelná vnitřní kontrola kvality u každé série vyšetření.
Literatura
1. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS). Health Technol Assess, 2006; 10(11): 1–110.
2. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8 th Ed: ACCP Guidelines. Chest 2008; 133(Suppl): 67–968.

kteří mimo již uvedené dvě odborné lékařské společnosti schválila dále i Česká hematologická společnost ČLS JEP, je uvedeno v tabulce 1.

Zkratky

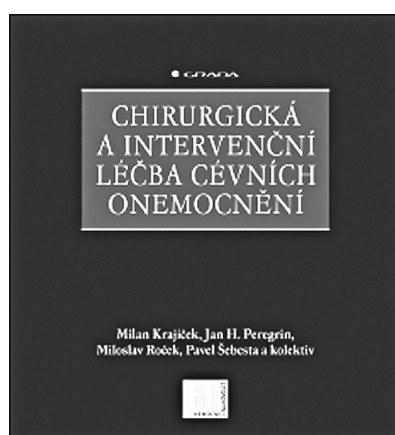
A	– adenin
G	– guanin
FXI	– koagulační faktor XI
FVL	– FV Leiden
Lp(a)	– apolipoprotein (a)
mRNA	– mediátorová RNA
OR	– odds ratio
PAI-1	– inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PC	– proteinu C
SNP	– bodová mutace
TEN	– tromboembolická nemoc

LITERATURA

1. **Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al.** Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98: 756–764.
2. **Cushman M.** Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007; 44: 62–69.
3. **Port SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al.** A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88: 3698–3703.
4. **Sousa NC, Anicchino-Bizzacchi JM, Locatelli MF, Castro V, Barjas-Castro ML.** The relationship between ABO groups and subgroups, factor VIII and von Willebrand factor. Haematologica 2007; 92: 236–239.
5. **Rosendaal FR.** Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353: 1167–1173.
6. **Mansvelt EP, Faffan M, McVey JH, Tuddenham EG.** Analysis of F 8 gene in individuals with high plasma factor VIII: C levels and associated venous thrombosis. Thromb Haemostas 1998; 80: 561–565.
7. **Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al.** High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 243: 457–462.
8. **Gohil R, Peck G, Sharma P.** The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving 120,000 cases and 180,000 controls. Thromb Haemostas 2009; 102: 360–370.
9. **Tybjaerg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, et al.** A common mutation (G455-A) in the β -fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. J Clin Invest 1997; 99: 3034–3038.
10. **Kvasnička J, Kvasnička J jr.** Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada Publishing 2003; s. 300.
11. **Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, et al.** High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. N Engl J Med 2000; 342: 696–701.
12. **van Hylckama V, Lieg A, van der Linden IK, et al.** High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. Blood 2000; 95: 3678–3682.
13. **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians.** Prevention of venous thromboembolism: American College of

- Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl): 381–453.
14. **Beauchamp NJ, Makris M, Preston FE, et al.** Major structural defects in the antithrombin gene in four families with type I antithrombin deficiency. Partial /complete deletions and rearrangement of the antithrombin gene. Thromb Haemost 2000; 83: 715–721.
 15. **Bertina RM, Koeleman PC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.** Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64–67.
 16. **Björgell O, Nilsson PE, Nilsson J-A, et al.** Location and extent of deep vein thrombosis in patients with and without FV : R 506Q mutation. Thromb Haemost 2000; 83: 648–651.
 17. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al.** A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995; 10: 111–118.
 18. **Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al.** Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS). Health Technol Assess 2006; 10 (11): 1–110.
 19. **Morris ST, Jardine AG.** The vascular endothelium in chronic renal failure. J Nephrol 2000; 13: 96–105.
 20. **Bauer KA.** The hypercoagulable states. In: Disorders of hemostasis. Ratnoff OD, Forbes ChD eds. Philadelphia: Saunders Co 1996; s. 228–258.

Vypracováno za podpory VZ MZO VFN 2005.



CHIRURGICKÁ A INTERVENČNÍ LÉČBA CÉVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Milan Krajčůek, Jan Peregrin, Miloslav Roček, Pavel Šebesta

Publikace s touto tematikou se objevuje na našem knižním trhu po více než šestnácti letech. Autoři, naši přední odborníci, pojali a zpracovali téma zcela komplexně. Ve své knize postihli rozvoj oboru v posledních letech, jak v porozumění celé problematice, tak v diagnostice a léčbě. Krásná barevná publikace obsahuje část obecnou a speciální. Je bohatě vybavena obrazovou dokumentací (na 400 vyobrazení), perfektní profesionální schémata operací a operačních postupů byla vytvořena jedním z autorů - docentem Šebestou.

Tato základní učebnice oboru by měla oslovit co nejširší okruh čtenářů - od studujících medicíny se zájmem o tento obor - až po lékaře připravující se na atestaci z cévní chirurgie či intervenční radiologie a ostatní specialisty.

Vydalo nakladatelství Grada v roce 2007, pevná vazba, 436 stran, cena 1299 Kč, 1890 Sk, ISBN 978-80-247-0607-8, kat. číslo 1285

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 název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Farmakogenetické aspekty současné medikamentózní léčby

^{1,2}Ondřej Slanař, ²Tomáš Zima

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Farmakologický ústav

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky

SOUHRN

Farmakogenetika je specifický podobor spadající do oblasti personalizované medicíny. V optimálním případě je farmakogenetické vyšetření indikováno před zahájením terapie vybranými léčivými s cílem zvýšit účinnost nebo omezit rizika vzniku toxicity u predisponovaných pacientů. K individualizaci farmakoterapie se v klinické praxi prozatím uplatňuje stanovování jen několika vybraných polymorfismů spadajících do oblasti farmakogenetiky. V tomto sdělení jsou uvedeny příklady, kdy se farmakogenetických testů prospektivně využívá k prevenci výskytu hypersenzitivity (abakavir), myelotoxicity (irinotekan, azathioprin), krvácení (warfarin) nebo predikci účinnosti (klopidogrel, protinádorová léčba). V souladu s požadavky medicíny založené na důkazech by tyto postupy měly být používány vždy, pokud k jejich použití důkazy jsou. Pro většinu léčiv však věrohodné farmakogenetické důkazy zatím chybí a bude třeba ještě mnoho úsilí taková data prostřednictvím validních studií získat.

Klíčová slova: farmakogenetika, personalizovaná medicína, individualizace léčby.

SUMMARY

Slanař O, Zima T. Pharmacogenetic aspects of current pharmacotherapy

Pharmacogenetics is a specific area of personalized medicine. Pharmacogenetic testing is in the ideal situation conducted prior to the initiation of pharmacotherapy in order to increase efficacy or to minimize risk of toxicity in predisposed patients. There are only few examples of such prospective pharmacogenetics in real praxis so far. We summarize examples of pharmacogenetic tests used in praxis. The pharmacogenetic testing should be applied whenever there is evidence that such test can bring benefit over the therapy without such guidance. However, for most of the drugs on the market, reliable evidence is missing and it will take a lot of effort to obtain pharmacogenetic data for future wider use of these tests.

Key words: pharmacogenetics, personalized medicine, individualized treatment.

Čas Lék čes 2010; 149: 472–475

ÚVOD

Farmakogenetika je specifický podobor spadající do oblasti personalizované medicíny. Jde zároveň o relativně nový obor farmakologie, jehož cílem je popsat a predikovat individuální geneticky podmíněné predispozice pro odlišnosti ve farmakokinetice, účinnosti nebo bezpečnosti léčiv. Farmakogenetika bývá často zaměňována za farmakogenomiku a opačně, přestože tyto pojmy zcela zaměnitelné nejsou. Farmakogenetika je vlastně podoborem farmakogenomiky a popisuje variabilitu lékové odpovědi v závislosti na přítomnosti jednotlivých variant izolovaných genů. Naproti tomu farmakogenomika hledá souvislosti mezi variabilitou lékové odpovědi v širším kontextu celého genomu respektive přepisu informace kódované v genech. Do praxe však prozatím pronikly jen některé farmakogenetické postupy, zatímco farmakogenomika je v současnosti spíše záležitostí intenzivního klinického výzkumu. Mezi postupy farmakogenetiky/farmakogenomiky se obvykle nezařazuje zjišťování genetické výbavy

pacienta, která je spojená s tíží nebo charakterem onemocnění, byť i tato genetická výbava jedince představuje podstatný faktor pro prognózu a případnou terapeutickou odpověď na podávanou medikaci.

K individualizaci farmakoterapie se v klinické praxi prozatím uplatňuje stanovování jen několika vybraných polymorfismů spadajících do oblasti farmakogenetiky. Důvodem pro omezené využití je malé množství dostatečně kvalitně provedených klinických studií, na jejichž podkladě by bylo možné zavést příslušná vyšetření do praxe. V optimálním případě je farmakogenetický screening indikován před zahájením terapie vybranými léčivými s cílem zvýšit účinnost nebo omezit rizika vzniku toxicity u predisponovaných pacientů. Přehled „tradičních“ léčiv, kde je v současné době takové screeningové vyšetření doporučováno, je uveden v tabulce 1. Pro tato léčiva byly farmakogenetické poznatky získány až po jejich registraci. Farmakogenetický screening u nich prozatím v našich podmínkách není striktně vyžadován v rámci schválené indikace, byť zejména v USA je jejich provádění již běž-

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.
Oddělení klinické farmakologie, Farmakologický ústav 1. LF UK
Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2
e-mail: oslan@lf1.cuni.cz

Tab. 1. Přehled „starších“ léčiv a odpovídajících farmakogenetických vyšetření, která se doporučuje provádět před začátkem léčby

Léčivo	Gen
azathioprin 6-merkaptopurin 6-thioguanin	TPMT
abakavir	HLA-B*5701
klopidogrel	CYP2C19
irinotekan	UGT1A1
tamoxifen	CYP2D6
warfarin	CYP2C9, VKORC1

Tab. 2. Příklady „nových“ léčiv a odpovídajících farmakogenetických vyšetření, která jsou součástí indikačních omezení a provádějí se před začátkem léčby

Léčivo	Vyšetření
cetuximab	EGFR, KRAS
dasatinib	Ph+ CML
erlotinib	EGFR
gefitinib	EGFR-TK
imatinib	Ph+ CML
nisotinib	Ph+ CML
panitumumab	EGFR, KRAS
trastazumab	HER2

ným standardem. U ostatních léčiv se farmakogenetické testy v současnosti provádějí v případě komplikací (toxicity i nedostatečného účinku) již nasazené farmakoterapie. Situace je odlišná u některých novějších, většinou protinádorových látek, u nichž je podmínkou jejich indikace provedení farmakogenetického vyšetření (často nádorové tkáně). Poznatky o geneticky podmíněné variabilitě účinnosti byly u těchto látek získány již v průběhu klinického vývoje léčiv (1). Mnoho z těchto léčiv uvedených v tabulce 2 by patrně bez farmakogenetického biomarkeru pro účinnost/bezpečnost nebylo pro neselektovanou populaci zaregistrováno, protože v podskupinách pacientů s nepříznivým genotypem není poměr rizika ku prospěchu akceptovatelný. Důvodem může být přílišná toxicita, nedostatečná účinnost nebo kombinace obou těchto faktorů. U této nové skupiny léčiv jsou většinou rozhodující vlastnosti nádoru a jde tak o velmi specifickou oblast farmakogenetiky.

FARMAKOGENETICKÉ TESTY V KLINICKÉ PRAXI

Prevence nežádoucích účinků

V současnosti je většina farmakogenetických vyšetření mimo oblast onkologické léčby prováděna s cílem omezit výskyt nežádoucích reakcí na podávané léčivo. Na základě jejich výsledku můžeme identifikovat pacienty s nepřiměřeně vysokým rizikem při standardním způsobu použití léčiva, ale nejsme schopni predikovat pozitivní individuální terapeutickou odpověď.

Prevence hypersenzitivity

V celé populaci reaguje přibližně 5 % bělochů léčených abakavirem neadekvátní imunologickou odpovědí se závažným postižením kůže. Tato reakce je nezávislá na dávce a dříve by byla řazena mezi idiosynkratické reakce. To zna-

mená mezi nežádoucí účinky, jejichž výskyt nelze predikovat. Klinické studie po registraci léčiva však ukázaly, že hlavním faktorem predikujícím vysoké riziko hypersenzitivní reakce na abakavir je přítomnost alely v histokompatibilním systému *HLA-B*5701*. Přibližně 50–60 % pacientů s touto alelou v genomu bylo postiženo závažnou kožní reakcí, zatímco u žádného pacienta bez tohoto predisponujícího faktoru hypersenzitivní reakce pozorována nebyla (2). Screening na přítomnost *HLA-B*5701* před léčbou a následné nepodání abakaviru pacientům s touto alelou je proto racionálním krokem podstatně měnícím poměr rizika a prospěchu u léčiva. Regulační agentury v Evropě i v USA screening přidaly mezi indikační kritéria pro abakavir. Přestože existuje poměrně značná rezervovanost vůči podobným screeningovým testům jak v regulačních agenturách, tak i u farmaceutického průmyslu, což je zřejmě způsobeno obavami o nízké užívání takového léčiva z důvodu komplikovanosti použití, zkušenost s abakavirem ukazuje opačný trend. Po přidání preskripčního omezení se nejen omezil výskyt hypersenzitivních reakcí, ale zároveň došlo k významně větší preskripci léku a zvýšení prodeje z pohledu výrobce. Abakavir je jedním z nejlépe popsáných případů individualizace léčby na farmakogenetické podkladě, která umožnila účinnou léčbu u mnoha pacientů.

Prevence myelotoxicity

Imunosupresiva ze skupiny derivátů merkaptopurinu jsou mnoho let používána k léčbě idiopatických střevních zánětů, roztošené sklerózy nebo hematologických onemocnění, zejména u dětí. S podáváním této skupiny léčiv se spojuje riziko závažného útlumu krvetvorby, ke kterému dochází často u pacientů s deficitem thioipurin S-metyltransferázy (TPMT). TPMT je cytosolický enzym druhé fáze biotransformace léčiv s nejasnou fyziologickou funkcí. Tento enzym nicméně představuje dominantní cestu biodegradace imunosupresiv azathioprinu, 6-merkaptopurinu a 6-thioguaninu na neaktivní metabolity. Uvádí se, že přibližně 90 % podané dávky léčiva je prostřednictvím TPMT degradováno na neúčinný 6-methylmerkaptopurin a jen zbývající část dávky léčiva se přeměňuje thioguaninové metabolity, což jsou vlastní aktivní metabolity těchto léčiv s cytotoxickým účinkem. Přibližně 0,3 % naší populace má nedetekovatelné hladiny enzymové aktivity TPMT a 11 % má její aktivitu významně sníženou (3). U pacientů s deficiencí TPMT je vysoké riziko myelosuprese a pravděpodobně i některých dalších toxických účinků (sekundární malignity), které jsou způsobené kumulací imunosupresiv v organismu (4, 5). Aktivitu TPMT je možné predikovat z výsledku genotypizace, nebo přímo stanovit sledování rychlosti konverze merkaptopurinu *in vitro*. Oba postupy vycházejí z jediného odběru krve a z hlediska možnosti využití k identifikaci rizikových pacientů před zahájením léčby příslušnými imunosupresivy jsou až na výjimečné situace zastupitelné. Vyšetření aktivity TPMT je v současnosti nejčastějším screeningovým farmakogenetickým vyšetřením v rutinní klinické praxi jak v České republice, tak i v zahraničí, a to i přes to, že formálně takový screening regulačními agenturami vyžadován není.

Genetický polymorfismus na úrovni promotoru genu kódujícího uridindifosfát glukuronyltransferázu 1A1 (UGT1A1) vede ke snížení exprese enzymu s následným snížením katalytické aktivity UGT1A1. Homozygotní genotyp pro variantní alelu bývá často diagnostikován na základě fenotypových projevů jako familiární hyperbilirubinémie s přibližně 12% frekvencí výskytu v naší populaci. Cytostatikum irinotekan používané při léčbě nádorových onemocnění je léčivo, u kterého je popisováno vysoké riziko toxických nežádoucích účinků (myelotoxicity a průjmů) u pacientů s genetickým deficitem UGT1A1 po podávání standardních dávek (1). Z toho důvodu se screening provádí v současnosti zejména v USA, byť i tento postup je Food and Drug Administration (FDA) jen doporučen a nikoliv striktně vynucen indikačním omezením.

Prevence krvácení

Antikoagulační účinek warfarinu je obvykle monitorován sledováním protrombinového času (INR). Jsou popisovány dva významné genetické faktory, z nichž cytochrom P450 2C9 způsobuje významnou interindividuální variabilitu farmakokinetiky a polymorfismy ve vitamin K-epoxidreduktáze 1 (VKORC1) ovlivňují individuální vnímavost k účinkům léčiva (6–8). VKORC1 je enzym, který vytváří v organismu hydrochinonovou formu vitamínu K, což je kofaktor karboxylace koagulačních faktorů II, VII, IX, X, proteinu C, S a Z. Odhaduje se, že genetická výbava v těchto dvou genech zodpovídá za přibližně 50 % variability dávkování warfarinu v populaci, zatímco druhou polovinu představují jevy demografické (věk, výška, váha, pohlaví) a epigenetické (obsah vitamínu K ve stravě, compliance, jaterní a renální funkce, lékové interakce atp.). Individualizované dávkování na začátku antikoagulační léčby snižuje riziko krvácení na jednu třetinu podle některých prací. V současnosti probíhají v Evropě velké nadnárodní studie k potvrzení takového prospěchu screeningového testování pro warfarin.

Predikce účinnosti

Pro predikci účinnosti existuje zdaleka nejvíce příkladů v onkologické farmakoterapii a léčiva užívaná v ostatních oblastech zůstávají spíše jednotlivým výjimkami. Jednou z nich je klopidogrel, jehož farmakokinetika je významně závislá na aktivitě jaterního cytochromu P450 2C19. V naší populaci není výskyt pacientů s kompletním deficitem této metabolické cesty zanedbatelný. Přibližně 3 % naší populace jsou klasifikována jako pomalí metabolizátoři s kompletním deficitem aktivity. Klopidogrel je proléčivo, které je aktivováno zejména CYP2C19 na aktivní metabolit zajišťující vlastní antiagregační účinky léčiva. V posledních několika letech byla popsána nejen farmakokinetická variabilita aktivního metabolitu závislejší na genotypu CYP2C19, ale bylo také ukázáno, že deficit této metabolické cesty zvyšuje riziko trombózy stentu a opačně alela CYP2C19*17, jež vede k ultrarychlému typu metabolismu je spojována s vyšší účinností klopidogrelu a potažmo také 3× zvýšeným rizikem krvácení v porovnání s pacienty, kteří mají obvyklou aktivitu přeměny klopidogrelu na aktivní metabolit (9, 10). Podobné konsekvence jako deficit CYP2C19 je popisován také u konkomitantního podávání inhibitoru protonové pumpy omeprazolu, který je známým inhibitorem CYP2C19 (1). Taková komedikace napodobuje vrozený deficit bioaktivity klopidogrelu. Tento příklad ilustruje nutnost interpretovat genetická data vždy s přihlédnutím k epigenetickým faktorům. Regulační autority v nedávné době aktualizovaly SPC klopidogrelu přidáním příslušného varování.

V onkologické oblasti je řada příkladů, které ilustrují nástup personalizované medicíny do praxe v posledních letech. Jedním z prvních příkladů z této oblasti je herceptin, účinný v léčbě karcinomu prsu jen v případě zvýšené exprese receptoru HER2. Podobné podmínky použití jsou uvedeny v tabulce 2 i pro další protinádorovou léčbu. Většina z těchto látek vyžadující individualizaci byla zaregistrována v posledních několika letech.

Mezi dříve zaregistrované přípravky, u kterých se v posledních letech intenzivně diskutuje o vhodnosti zavést screeningové vyšetření před léčbou, patří tamoxifen. Tamoxifen je proléčivo vyžadující ke své bioaktivaci cytochrom P450 2D6, jež je známý svým extenzivním polymorfismem v naší populaci. Existuje řada prací, které ukazují, že u pacientek s částečným nebo úplným deficitem této metabolické cesty je účinnost tohoto léčiva snížena (11). Přestože prozatím není dostatek prospektivních dat z řádně naplánovaných studií, některá zahraniční pracoviště začala tento cytochrom rutinně vyšetřovat před zahájením léčby. Podobně nejsou ani žádná velmi průkazná data o vlivu inhibitorů CYP2D6 na účinnost

tamoxifenu. Z obecných principů lze usuzovat, že taková komedikace není vhodná a toto doporučení je také podporováno i regulačními autoritami, které postupně zpřísňují texty v SPC v tomto ohledu.

OBJASNĚNÍ PŘÍČINY NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ NEBO NEÚČINNOSTI LÉČIVA

Kromě optimálního preventivního vyšetření před zahájením léčby se často provádějí farmakogenetická vyšetření u pacientů, u kterých již byla léčba nasazena, ale objevila se neočekávaná odpověď na podávanou léčbu. Tou bývá jak selhání účinku, tak i výskyt nežádoucích reakcí. V těchto případech se většinou pátrá po variabilitě cytochromu P450. Poměrně velké množství studií je například publikováno o vztahu polymorfismu cytochromu P450 2D6 a farmakokinetice antidepresiv a neuroleptik. Jsou také známé příklady, kdy u ultrarychlých metabolizátorů dochází při běžném dávkování k selhání léčby, zatímco u pomalých metabolizátorů se mnohem častěji u pacientů vyskytují nežádoucí účinky (12–14). Byly také publikovány farmakokinetické modely pro antidepresiva, podle kterých by měla být pro pacienty s různou aktivitou cytochromu P450 upravena dávka podle genotypu, ale tento postup nebyl nikdy úspěšně ověřen terapeutickou studií (15, 16). Naproti tomu stanovením genotypu u pacientů s problematickou odpovědí na léčbu umožňuje u některých jedinců identifikovat příčinu atypické odpovědi a může být přínosné pro stanovení další volby léčby.

ZÁVĚR

Personalizovaná medicína se nyní dostává do praxe, zejména v oblasti protinádorové léčby, což je způsobeno nejen charakterem vlastního onemocnění, ale také úzkým terapeutickým oknem protinádorové léčby a relativní hodnotou poměru rizika ku prospěchu u těchto látek. Farmakogenetika se však začíná prosazovat i v ostatních terapeutických skupinách léčiv. Regulační lékové agentury nyní podporují klinický farmakogenetický výzkum a řada nových léčiv je registrována s indikačním omezením na základě farmakogenetických dat z klinického vývoje léčiva. Stále však existuje mnoho nezodpovězených otázek ohledně širšího využití prospektivní farmakogenetiky: Jaká je nákladová efektivita personalizované medicíny, je ve většině případů stále velkou neznámou. Jaká bude akceptace lékařů a pacientů pro širší využití takových testů je také otázkou. Na druhou stranu v souladu s požadavky medicíny založené na důkazech by tyto postupy měly být používány vždy, pokud k jejich použití důkazy jsou. Pro většinu léčiv však přesvědčivé farmakogenetické důkazy zatím chybí a bude třeba ještě mnoho úsilí taková data prostřednictvím validních studií získat.

Zkratky

CYP2C9	– cytochrom P 450 2C9
CYP2C19	– cytochrom P 450 2C19
CYP2D6	– cytochrom P 450 2D6
HER2	– receptor 2 lidského epidermálního růstového faktoru
HLA-B	– hlavní histokompatibilní systém, třída I.B
EGFR	– receptor epidermálního růstového faktoru
FDA	– Food and Drug Administration
INR	– Mezinárodní normalizovaný poměr protrombinového času
KRAS	– onkogen ze skupiny RAS proteinů (Kirsten rat sarcoma oncogene homolog)
Ph+CML	– filadelfský chromozom
TPMT	– thiopurin S-metyltransferáza
UGT1A1	– uridindifosfát glukuronyltransferáza 1A1
VKORC	– vitamin K-epoxidreduktáza

LITERATURA

1. **Cascorbi I.** The promises of personalized medicine. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(8): 749–754.
2. **Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al.** HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 568–579.
3. **Slanar O, Bortlik M, Buzkova H, et al.** Polymorphisms of the TPMT gene in the Czech healthy population and patients with inflammatory bowel disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27(6): 835–838.
4. **Slanar O, Chalupna P, Novotny A, et al.** Fatal myelotoxicity after azathioprine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27(6): 661–665.
5. **Zhou S.** Clinical pharmacogenomics of thiopurine S-methyltransferase. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1(1): 119–128.
6. **Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M.** CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3): 460–470.
7. **D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al.** A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105(2): 645–649.
8. **Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al.** Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 753–764.
9. **Ho PM, Maddox M, Wang L, et al.** Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301(9): 937–944.
10. **Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al.** Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 354–362.
11. **Higgins MJ, Stearns V.** CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Curr Oncol Rep* 12(1): 7–15.
12. **Laika B, Leucht S, Heres S, et al.** Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J* 2009; 9(6): 395–403.
13. **Sjoqvist F, Eliasson E.** The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(6): 899–902.
14. **Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J.** High Frequency of Occurrence of CYP2D6 Gene Duplication/Multiduplication Indicating Ultrarapid Metabolism Among Suicide Cases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; in press.
15. **Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al.** CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(3): 173–192.
16. **Seeringer A, Kirchheiner J.** Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants. *Clin Lab Med* 2008; 28(4): 619–626.

Práce vznikla za podpory VZ MSM 0021620849 a VZ MSM 0021620820.



ENTERÁLNÍ A PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA

MUDr. Jaromír Křemen, MUDr. Eva Kotrlíková, PhDr. Štěpán Svačina a kolektiv

Edice Aeskulap
Divize Medical Services, Mladá fronta, a.s.

Obor klinické výživy byl dlouhou dobu považován za okrajovou součást vnitřního lékařství. S nárůstem počtu náročných a urgentních operačních výkonů i závažných interních onemocnění vyžadujících intenzivní péči, však začíná být nutnost dobrého nutričního stavu (jak pooperačního, tak i předoperačního) pocítována mnohem palčivěji. Proto dnes nachází klinická výživa své místo napříč všemi obory, a to jak nechirurgickými, tak chirurgickými.

Zvláštní postavení má pak klinická výživa v oboru intenzivní péče a neméně důležitá je též nutriční péče v pediatrii, již je v předkládané publikaci věnována zvláštní kapitola.

ISBN 978-80-204-2070-1, formát B 5, 156 x 232mm, 134 stran, vazba pevná, doporučená cena 290 Kč

růžená cena 290 Kč

Kategorie – Medicína. Specializace – Vnitřní lékařství, Pediatrie, Intenzivní péče, Chirurgie, Onkologie, Geriatrie, Gastroenterologie, Ortopedie, Urgentní medicína, Ostatní

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 název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Farmakogenetika v léčbě kardiovaskulárních chorob aneb léčba podle guidelines či podle potřeb nemocného?

Jan Bultas

Univerzita Karlova V Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav farmakologie

SOUHRN

V praxi se občas setkáváme s tím, že u některých nemocných léčba určitým lékem selhává a naopak u jiného se objeví nečekaně toxická reakce. Typickým příkladem je, že u některých nemocných nedosáhneme účinného nastavení antikoagulace warfarinem ani při dávkách nad 15 mg denně a naopak u jiných se setkáváme s krvácením již při dávce 1,5 mg. Jedním z hlavních důvodů odlišné terapeutické odpovědi jsou velké interindividuální rozdíly ve vstřebávání, metabolismu a ve vylučování léku, stejně jako ve vlastní odpovědi na lék na úrovni efektoru. Podkladem těchto rozdílů bývá polymorfismus enzymů, transportních systémů zajišťujících osud a účinek léků v organismu i receptorů, enzymů či signálních molekul ovlivňujících vlastní účinek léčiva. Dříve, než zaškrtneme své „recipce“, je dobře být orientován o tom, jak farmakogenetické odchylky ovlivňují individuální odpověď na léčbu.

Klíčová slova: polymorfismus, klopidogrel, warfarin, betablokátory, izoenzymy CYP, transportní proteiny, farmakogenetika.

SUMMARY

Bultas J. Pharmacogenetics in cardiovascular diseases therapy – treatment according guidelines or according the individual requirement?

In clinical practice the individual response to a drug represents a great problem. Many of us experienced a situation when the drug effect declined or drug-related toxic reaction occurred. The typical example is the variation of optimal warfarin dosage. The main cause of interindividual differences in the drug response is the polymorphism in drug resorption and elimination systems, enzymes responsible for drug biotransformation, target receptors or signal molecules. The individualized drug therapy requires physicians to be oriented in main causes of pharmacokinetic and pharmacodynamic variations and be able to predict accurately the individual drug response.

Key words: polymorphism, clopidogrel, warfarin, betablockers, drug metabolism, transport protein, pharmacogenetics.

Bu.

Čas Lék čes 2010; 149: 476–481

ÚVOD

Málokterý obor prodělal v posledních dvou desetiletích takový rozvoj jako kardiologie. Velký podíl na zlepšení naší léčebné strategie mělo zavedení medicíny založené na důkazech a převedení výsledků do praxe ve formě doporučených postupů. Skutečně, nedávná analýza výsledků dodržování těchto zásad ukázala, že důsledné aplikování těchto poznatků – například v léčbě akutních koronárních příhod – vede k poklesu mortality zhruba na třetinu (RR 0,31, 95% CI: 0,17–0,57), farmakoterapie se pak na tomto poklesu podílí neméně polovinou (1). Studie dokumentovala, že čím důležitější byla léčba, tím větší prospěch přinesla nemocnému. Z tohoto pohledu je pochopitelný tlak na dodržování doporučených léků a plošné aplikování doporučených dávek, na

všech kongresech jsme k této praxi od předsednických stolů vyzýváni.

Nicméně nic není tak jednoduché, jak se na prvý pohled zdá – ne každý lék je vhodný pro každého a ještě méně platí, že doporučená dávka je pro každého nemocného tou dávkou optimální. My všichni včetně našich nemocných se navzájem významně lišíme. Díky polymorfismu se lišíme na úrovni **resorpce** léku, jeho **biotransformace**, **bioeliminace**, **transportu a distribuce** – tedy v procesech ovlivňujících **farmakokinetiku**. Méně si však uvědomujeme, že se lišíme i ve vlastní odpovědi na lék – tedy v odpovědi farmakodynamické. Příkladem jsou interindividuální a dokonce intraindividuální rozdíly na úrovni *receptoru* (tedy jeho exprese, afinity k ligandu, poměru aktivace a inhibice), na úrovni aktivity sdružených **regulačních pochodů**, či v odpovědi efektoru na vlastní stimu-

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Farmakologický ústav 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: jbult@lf1.cuni.cz

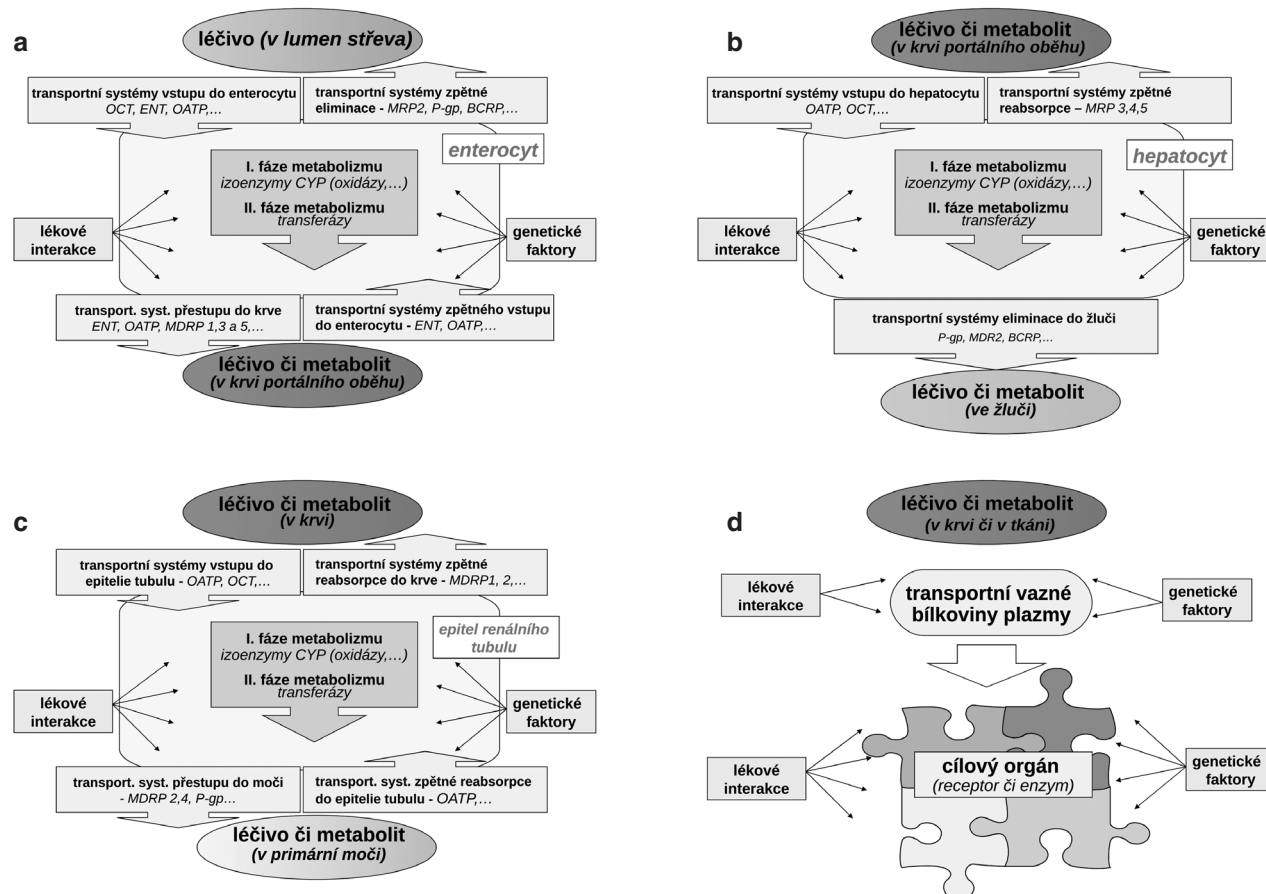
laci. Podobně, působíme-li farmakologicky na *enzym* je odpověď modifikována opět expresí, afinitou k substrátu, vlastní katalytickou aktivitou apod. Tyto rozdíly ve farmakogenetické výbavě vedou k odlišné odpovědi na léčbu, zejména však k rozdílné odpovědi na danou dávku léčiva. Z těchto důvodů se stále častěji i v kardiologii prosazuje individuální pohled na pacienta i na jeho léčbu, čili prosazuje se personalizovaná medicína beroucí ohled na **genotyp** i **fenotyp** léčeného.

V řadě případů již individuální rozdíly v odpovědi na léčbu respektujeme. Půl století zkušeností s warfarinem nás naučilo plně respektovat významné rozdíly v dávkování, někdo potřebuje dávku 1,5 mg denně, jiný 15 mg denně, i zde stojí v pozadí farmakogenetika. V případě warfarinu tyto rozdíly nikoho nepřekvapí, obdobná situace však je například u lipofilních blokátorů β -adrenergických receptorů, u antiarytmik – zejména propafenonu, a jak ukážeme, též u některých protidestickových léků. Bohužel odlišnosti v farmakogenomické výbavě neurčují pouze **terapeutický efekt**, významně je ovlivněni i **tolerance léku**. Podívejme se proto, jaké jsou příčiny, jaký je klinický dopad a jak těmto interindividuálním rozdílům v účinku léku čelit.

PŘÍČINY INTERINDIVIDUÁLNÍCH ROZDÍLŮ V ODPOVĚDI NA LÉK

Budeme-li mluvit o interindividuálních rozdílech v odpovědi na lék, shrňme krátce naše znalosti o základních transport-

ních a biotransformačních systémech. Prvý systém, se kterým se lék po perorálním podání setká, je systém transportních membránových proteinů umožňující jak vstup do *enterocyty*, tak jeho eliminaci (obr. 1a). Již ve vlastním enterocyty molekula podléhá biotransformaci zejména izoenzymy systému oxidáz CYP. Obdobné transportní proteiny umožňují přestup z enterocyty do kapilár portálního oběhu či z krve zpět do enterocyty. Stejná situace se opakuje na úrovni *hepatocyty* s tím rozdílem, že hepatální mikrozomy jsou v biotransformaci a bioeliminaci aktivnější, velká část zejména lipofilních léčiv bývá přímo eliminována do žluči (obr. 1b). Frakce léčiva, která se objeví v systémové krvi, může dosahovat jen několika mála procent, či se může blížit 100 %. Dalším klíčovým orgánem eliminace a inaktivace léčiv jsou ledviny, zejména *epitelie renálních tubulů*. I ty jsou osazeny výkonnými transmembranózními transportními systémy i metabolickými systémy (obr. 1c). Na všech úrovních, tj. enterocyty, hepatocyty, epitelii tubulárního systému ledvin, endotelií cév či neuroglii, probíhá intenzivní přeměna cizorodých látek (xenobiotik), tedy i léků s cílem jejich inaktivace a eliminace. Většina těchto systémů (s významnou výjimkou klíčového izoenzymu CYP3A4), je polymorfních a významná část populace pak patří na úrovni daného enzymu k **rychlým** (při obou funkčních alelách), **středním** (při jedné funkční alele) či **pomalým** metabolizátorům (při obou afunkčních alelách). Při multiplikační alel, s nimiž se setkáváme u CYP2D6, bývá **ultrarychlý** metabolizátor (obr. 2). Analogický vztah je v oblasti transportních systémů. Tyto rozdíly pak stojí v pozadí za skutečně významnými a často život ohrožujícími odchylkami na úrovni



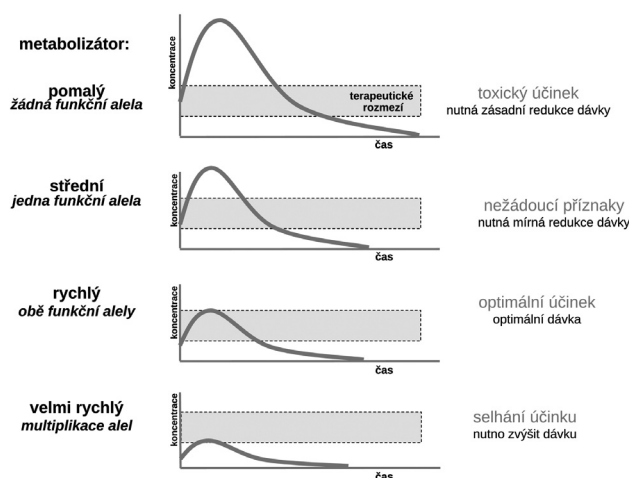
Obr. 1. Transportní a metabolické systémy kontrolující osud léčiva v organismu (farmakokinetické vlastnosti) a jeho uplatnění na efektoru (farmakodynamický účinek)

- a) na úrovni enterocyty (transportní systémy ovlivňující resorpci/eliminaci a metabolické systémy ve střevě)
 - b) na úrovni hepatocyty (transportní systémy ovlivňující resorpci/eliminaci a metabolické systémy v játrech)
 - c) na úrovni epitelie renálního tubulu (transportní systémy ovlivňující resorpci/eliminaci a metabolické systémy v nefronu)
 - d) na úrovni transportu v plazmě vazbou na plazmatické bílkoviny a účinek na úrovni efektoru (cílového orgánu)
- OCT – organic cation transporter, ENT – equilibrative nucleoside transporter, OATP – organic anion transporting polypeptide, MDRP – multiple drug resistance protein, BCRP – breast cancer resistance protein, P-gp – glykoprotein P

farmakokinetiky léků. Většina léků působí aktivaci či inhibici konkrétního receptoru či enzymu. Též na této úrovni se setkáváme s významnými polymorfismy měnícími odpověď na lék (obr. 1d). Nicméně, vzhledem k provázanosti zpětnovazebnými kontrolami a dalšími kontrolními mechanismy, se tyto polymorfismy na úrovni receptorů a enzymů uplatní významněji až při postižení systému na více etážích.

INTERINDIVIDUÁLNÍ ROZDÍLY NA ÚROVNI POLYMORFISMU TRANSPORTNÍCH A METABOLICKÝCH SYSTÉMŮ

Prvým příkladem, kdy polymorfismus ovlivní expozici léčivem s přímým dopadem na prognózu je vztah expozice *digoxinu* a efluxní pumpy glykoproteinu P (P-gp). Digoxin má úzké terapeutické okno, již o málo vyšší koncentrace může navodit závažné poruchy rytmu. Asi u čtvrtiny populace bývá přítomen polymorfismus genu řídícího expresi P-gp ve střevě C3435T spojený s nízkou aktivitou P-gp. Tato nízká aktivita vede ke zvýšenému vstřebávání digoxinu se vzestupem jeho koncentrace a s rizikem zahlcení kardiomyocytu kalcíem a zvýšeného rizika vzniku život ohrožujících arytmií (2). Sta-

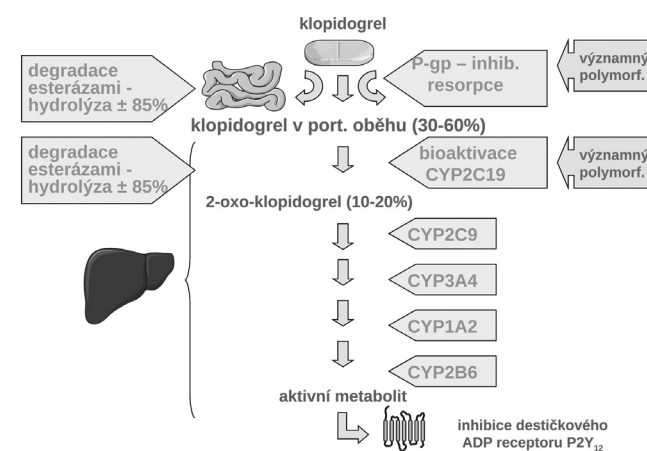


Obr. 2. Vztah typu metabolizátora a účinku léčiva

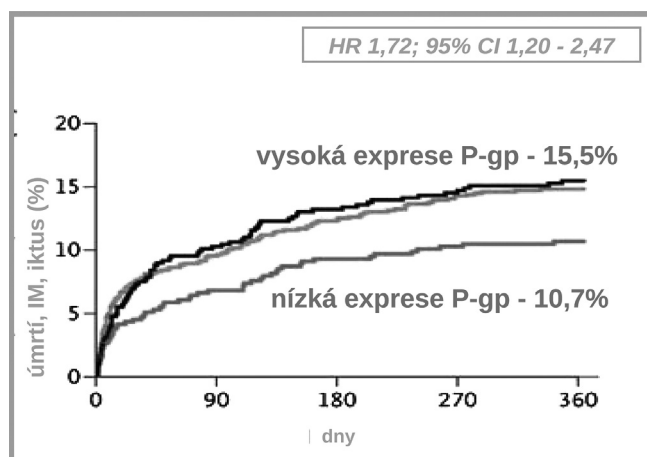
novování hladiny digoxinu 2–3 týdny po nasazení digoxinu a úprava dávky podle zjištěných hodnot by měla být pravidlem.

Druhým, daleko komplikovanějším příkladem polymorfismu ovlivňujícím prognózu nemocných, je **soubor polymorfismů** zodpovědných za **resorpci** a **bioaktivaci klopidogrelu**. Klopidogrel, inhibitor destičkových ADP receptorů P2Y₁₂, je důležitý lék snižující riziko aterosklerotické příhody – infarktu myokardu, iktu či úmrtí. Opakovaně bylo doloženo, že část nemocných nereaguje na klopidogrel optimálně, či je dokonce k léčbě rezistentní. Příčin je více, společným jmenovatelem je však nedostatečná hladina klopidogrelu potřebná k účinné inhibici trombocytů. S touto situací, při podávání doporučených dávek, se setkáváme u čtvrtiny až třetiny populace.

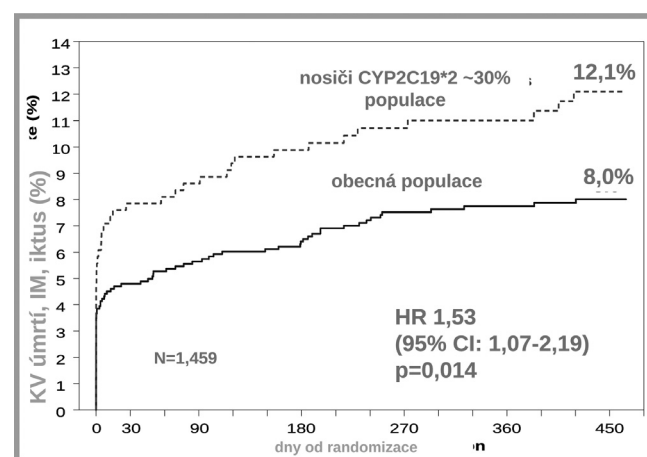
Jak ukazuje obrázek 3, v bioaktivaci klopidogrelu je několik klíčových kroků. Prvým je **resorpce** proléčiva v enterocyty. Ta může být významně ovlivněna aktivitou transportéru – glykoproteinu P. Asi u čtvrtiny populace, nosičů genotypu 3435TT, se setkáváme s vysokou expresí P-gp a s významně nižší dostupností klopidogrelu. Jak ukázala řada studií, tato vyšší exprese přináší nižší dostupnost klopidogrelu, doporučená dávka je nedostatečná a výsledkem je vyšší riziko příhody. Analýza registru nemocných s akutními koronárními



Obr. 3. Osud klopidogrelu v organismu, jeho bioaktivace a inaktivace



Obr. 4. Výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě klopidogrelem – vliv polymorfismu transportéru P-gp (3)



Obr. 5. Polymorfismus CYP2C19*2 a incidence KV příhod ve studii TRITON – TIMI 38 (4)

příhodami FAST-MI nalezla vzestup rizika příhody o 72 % (HR 1,72; 95% CI 1,20–2,47) pro nemocné s genotypem 3435TT (3) (obr. 4). Zcela stejné zvýšení rizika, tj. o 72 % (HR 1,72; 95% CI 1,22–2,44) nalezla recentní post-hoc analýza studie TRITON-TIMI 38 (4).

Druhým důvodem nedostatečné inhibice trombocytů po doporučených dávkách klopidogrelu je **nedostatečná bio-konverze** klopidogrelu na vlastní aktivní metabolit. Klopidogrel, stejně jako ostatní thienopyridinové inhibitory ADP receptorů, je podáván pro lepší resorpci jako proléčivo. Za fyziologické situace je asi 85 % proléčiva degradováno esterázami a pouze 15 % je aktivováno na účinný metabolit. V této skutečnosti je kámen úrazu, přeměna na aktivní metabolit neproběhne vždy tak, jak bychom očekávali – podkladem může být polymorfismus konvertujících enzymů, či inhibice konverze některými léky. Enzymů nutných k bioaktivaci je více, klíčovým však je polymorfni oxidáza CYP 2C19. U nositelů alely CYP2C19*2 nebo CYP2C19*3, probíhá konverze velmi pomalu, významně větší část proléčiva je degradována na neúčinné metabolity a efekt klopidogrelu selhává. Jak ukázala farmakogenetická analýza studie TRITON-TIMI-38, u nemocných s alespoň jednou defektní alelou pro tento izoenzym, vyskytující se u 25–30 % indoevropské populace, se objevilo o polovinu (HR 1,53; 95% CI 1,07–2,19) více závažných kardiovaskulárních příhod (KV úmrtí, infarkt či iktus); trombóza po implantaci stentu bylo dokonce 3× více než u zbytku populace s funkčním izoenzymem (5) (obr. 5). Tento nálezn byl potvrzen recentní analýzou registru myokardiálních infarktů ve Francii (3). Na druhé straně vedle polymorfismů snižujících aktivitu CYP2C19 jsou známy polymorfismy zvyšujících aktivitu oxidázy. Jeden z nejčastějších, objevující se asi u třetiny populace, je polymorfismus CYP2C19*17. V analýze studie CURE zvýšila přítomnost tohoto genotypu efekt léčby klopidogrelem, u nositelů tohoto typu zvyšujících konverzi klopidogrelu na aktivní metabolit byl rozdíl ve výskytu závažných kardiovaskulárních příhod po akutní koronární příhodě mezi placebem a klopidogrelem plných 45 %, naproti tomu u nosičů ostatních typů pouze 15 % (6). Dá se tak soudit, že většina účinku klopidogrelu na pokles mortality/morbidity byla koncentrována do skupiny velmi rychlých metabolizátorů na úrovni izoenzymu CYP2C19.

Jak čelit těmto významným rozdílům v účinku klopidogrelu na úrovni farmakogenetiky? Jednou z možností je farmakogenetické testování. To je sice schůdné, na vybraných pracovištích se provádí, nicméně pro praxi je realizace v současné době obtížná. Další cestou je zdvojnásobení dávky klopidogrelu, dosáhneme tak účinné inhibice aktivity a agregace trombocytů u většiny nemocných. Konečně se nabízí užití blokátorů destičkových ADP receptorů nezávislých na farmakogenetických rozdílech v aktivitě P-gp a izoenzymu CYP2C19. I tato cesta je schůdná, meta-analýza účinku čtyř nových inhibitorů – prasugrelu, ticagreloru, cangreloru a elinogrelu na pokles mortality u nemocných po koronární intervenci o 17% (RR 0,83; 95% CI 0,75–0,92; $p < 0,001$) a pokles výskytu trombózy v oblasti stentu byl plných 40 % ve srovnání s klopidogrelem v obvyklém dávkování (7). Výskyt krvácení se paralelně zvýšil o 23 %, což reflektuje efekt u většího spektra nemocných, farmakodynamický účinek je totiž u všech léků srovnatelný.

Mluvíme-li o protideštičkových lécích, pak nelze opomenout, že farmakogenetické rozdíly ovlivňují i výskyt nežádoucích účinků. Uvedme jen jeden příklad z analýzy studie PRAGUE-8 u nemocných po koronární angiografii léčených typicky acetylsalicylovou kyselinou, ale neužívajících klopidogrel (8). Při sledování řady trombocytárních polymorfismů měly vztah k výskytu krvácivých komplikací pouze dvě varianty, obě na úrovni cyklo-oxygenázy-1 (COX-1(-842A>G a 50C>T, $p = 0,013$). Oba polymorfismy ovlivňují syntézu eikosanoidů – tromboxanu A_2 a řady prostanoidů. Autoři uzavírají, že farmakogenetické testování může zvýšit bezpečnost intervenčních výkonů.

Příklady dokumentující klinickou závažnost polymorfismů měnících farmakokinetické vlastnosti systému můžeme nalézt stovky, řada z nich je velmi závažných. Vzpomeňme jen často užívané **antiarytmikum – propafenon**. Ten je metabolizován stejně jako řada jiných antiarytmik velmi polymorfni izoenzymem CYP2D6. Tato oxidáza, transformující asi čtvrtinu běžně užívaných léků včetně lipofilních β -blokátorů, má největší počet klinicky významných polymorfismů. Část populace (kolem 5–10 %) jsou pomalí metabolizátoři – ti běžné dávky propafenonu nestačí degradovat, lék se kumuluje a objevují se toxické příznaky. Většina, tj. 85–90 % indoevropské populace, jsou středními či rychlími metabolizátoři a pro ty běžné léčebné dávky vyhovují. Naopak pro velmi rychlé metabolizátoři s multiplikací genu je dávka nedostatečná a léčba selhává. Z populačního hlediska sice standardní dávka (300–600 mg propafenonu denně) vyhovuje, pro prvý typ nemocných by však bylo potřeba volit dávku kolem 100 mg denně, naopak pro druhý extrém dávku o řád vyšší (9).

Dalším zajímavým příkladem, kdy farmakogenetika významně ovlivňuje farmakokinetické vlastnosti léku je vztah **lipofilních β -blokátorů**, tj. metoprololu, karvedilolu či nebivololu k polymorfismu již diskutovaného izoenzymu CYP2D6. Díky rozdílné aktivitě této oxidázy se setkáváme s velmi variabilní hladinou lipofilních β -blokátorů (10, 11). V populaci se objevují až desetnásobné interindividuální rozdíly koncentrace metoprololu, nebivololu či karvedilolu, zatímco u hydrofilních blokátorů (např. bisoprololu či betaxololu) jsou rozdíly jen dvoj- až trojnásobné (obr. 6). U pomalých metabolizátorů s velmi vysokou expozicí lipofilních β -blokátorů je též několikanásobně zvýšen výskyt nežádoucích účinků (12). Naštěstí u β -blokátorů si lehce s léčebnou dávkou poradíme, stačí se orientovat podle srdeční frekvence, horší to je u výše popsaného dopadu polymorfismu CYP2D6 na expozici antiarytmiky.

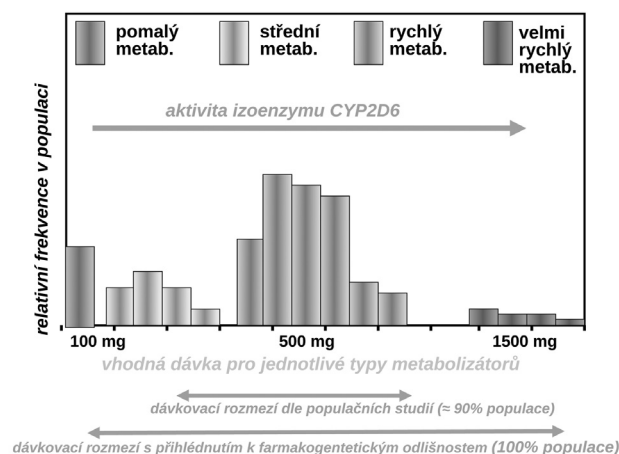
U pomalých metabolizátorů CYP2D6 se můžeme setkat také s opačným fenoménem. Tento enzym je nutný k transformaci proléčiva kodeinu na analgeticky působící morfin. Podobná situace je u tramadolu, i zde je nutná biotransformace k zajištění analgetického efektu. U pomalých metabolizátorů účinek těchto léků bohužel selhává, nevytvoří se dostatečná hladina aktivního metabolitu. Uvědomíme-li si, že z čistě genetické příčiny asi 10 % nemocných metabolizuje buď překotně, či nedostatečně řadu významných lékových skupin, vedle β -blokátorů či antiarytmik též psychofarmaka, znamená to, že asi milion osob v České republice můžeme považovat z hlediska vhodného dávkování léků transformovaných CYP2D6 za jaksi „zapomenutou“ populaci. Podobná situace je i u jiných transportních a metabolických systémů.

INTERINDIVIDUÁLNÍ ROZDÍLY NA ÚROVNI POLYMORFISMU CÍLOVÝCH STRUKTUR (RECEPTORŮ, ENZYMŮ APOD.)

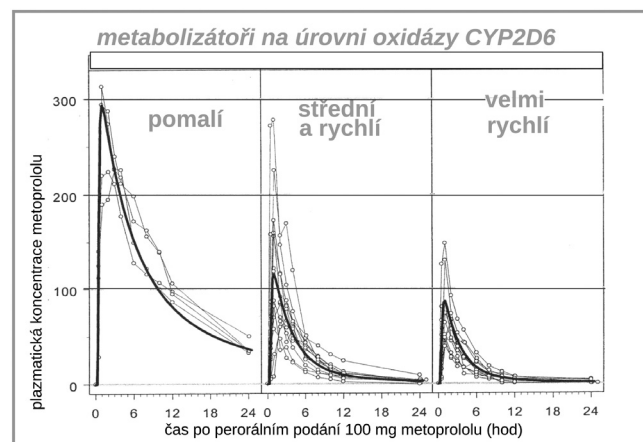
Druhou a stejně významnou oblastí jsou změny dané nikoli změněnými farmakokinetickými vlastnostmi, tedy odlišnou expozicí léku či aktivního metabolitu, ale **rozdílnou odpovědí organismu na léčivo**. Řada cílových struktur – zejména receptorů a enzymů – je polymorfni, tj. odpovídají a působení léku s větší či s menší intenzitou (obr. 1d). Tak se v populaci objevuje velká mozaika jedinců s různou citlivostí k léku.

Příkladem polymorfismu na úrovni **změněné vnímavosti i změněné expozice** je léčba antikoagulantem warfarinem. K aktivaci koagulačních faktorů je potřeba redukováného vitamínu K, který přechází do formy oxidované a tato redukováná forma je regenerována pomocí vitamínu K-reduktázy (VKOR). Vlastní redukce koagulačních faktorů je zprostředkována enzymaticky – γ -glutamyl karboxylázou (GGCX) (obr. 7).

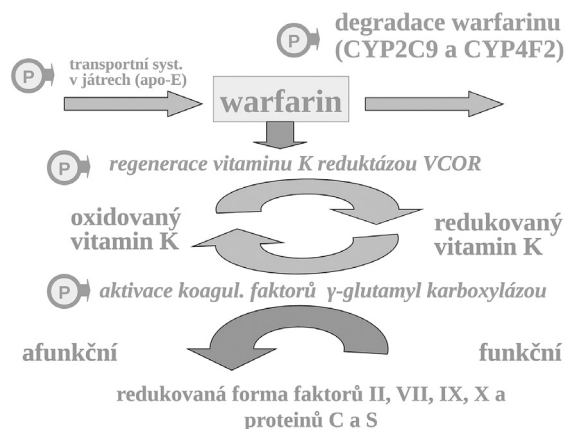
Warfarin, stejně jako ostatní antivitamin K, inhibuje regeneraci oxidovaného vitamínu K blokádou tohoto enzymu.



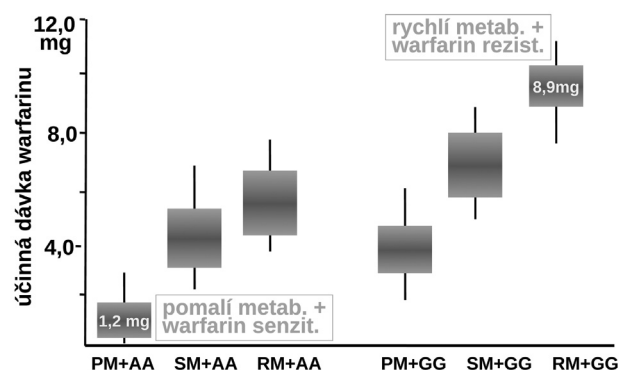
Obr. 6. Variabilita vhodného dávkování propafenonu v závislosti na aktivitě CYP2D6 (9)



Obr. 7. Vliv polymorfismu CYP2C9 na expozici (AUC) metoprololu (11)



Obr. 8. Aktivace koagulačních faktorů vitamínem K, místo blokady reduktázy vitamín K (VKOR) warfarinem, transport vitamínu K a warfarinu v játrech a biodegradace izoenzymy CYP – místa s polymorfismy ovlivňujícími účinek warfarinu označena „P“



Obr. 9. Vliv polymorfismu izoenzymu CYP2C9 a reduktázy vitamínu K - VKORC1 na dávkování warfarinu (19)
PM+AA – kombinace polymorfismu warfarin senzitivní + pomalý metabolizátor, SM+AA – kombinace polymorfismu warfarin senzitivní + střední metabolizátor, RM+AA – kombinace polymorfismu warfarin senzitivní + rychlý metabolizátor, PM+GG – kombinace polymorfismu warfarin rezistentní + pomalý metabolizátor, SM+GG – kombinace polymorfismu warfarin rezistentní + střední metabolizátor, RM+GG – kombinace polymorfismu warfarin rezistentní + rychlý metabolizátor

VKOR, resp. jeho podjednotka C1 je polymorfní a asi u čtvrtiny populace je více citlivá k inhibici antivitaminu K. Nositelé alelické varianty VKORC1AA konstituují výslednou subpopulaci **warfarin-senzitivní** a na druhém pólu stejná část jedinců s variantou VKORC1BB je k působení warfarinu méně citlivých, tj. subpopulace **warfarin-rezistentní**. Nositelé smíšeného genotypu VKORC1AB, tvořících asi 50 % populace, jsou středně citliví. Takto máme vedle sebe tři skupiny s rozdílnou odpovědí na lék. Nezávisle na přítomnosti dalších polymorfismů ovlivňujících účinek warfarinu, pro genotyp senzitivní se účinná dávka pohybuje kolem 3 mg denně, pro rezistentní kolem 6 mg denně (13). Vedle polymorfismu VCORC1 hraje v citlivosti k warfarinu též aktivita γ -glutamyl karboxylázy, výsledná citlivost k warfarinu však je polymorfismem významně méně ovlivněna (14). Rovněž další polymorfismy, např. v apolipoproteinu E (apo-E), kontrolující transport vitamínu K a warfarinu v játrech, mají klinicky relativně malý význam.

Naproti tomu, zcela zásadně ovlivňuje efekt warfarinu jeho metabolismus. Warfarin je transformován a inaktivován izoenzymem CYP2C9 a CYP4F2. Oba izoenzymy mohou být polymorfní. Hlavní význam má však oxidáza CYP2C9, která u části populace může být téměř afunkční – typ CYP2C9*1*1 – pomalí metabolizátoři či naopak hyperaktivní, s genotypem CYP2C9*2*2 nebo CYP2C9*1*3, čili rychlí metabolizátoři. U prvých stačí k plnému antikoagulačnímu účinku dávky warfarinu nízké, pro druhý extrém je potřeba volit dávky vysoké. Sejde-li se však současně genotyp pomalého metabolizátora a současně genotyp „senzitivní“, pak odpovídající léčebná dávka se pohybuje kolem 1–2 mg denně či může dokonce klesnout i pod 1 mg warfarinu denně (obr. 8). Naopak druhým extrémem je koincidence „rezistentního“ genotypu a současně rychlého metabolizátora. Zde musíme zvýšit dávku až k 10 či 15 mg warfarinu denně (15–17). Ve výsledné dávce warfarinu se uplatní k řadě dalších faktorů, význam mají lékové interakce a příjem vitamínu K v potravě. Nicméně genetické

faktory zahrnující VKORC1 a izoenzymy CYP2C9 a CYP5F2 vysvětlují asi dvě třetiny interindividuálních rozdílů v odpovědi na warfarin.

Podobné rozdíly v účinnosti jiných léčiv nejsou v kardiologii naštěstí tak běžné, nicméně zmiňme jen krátce několik zajímavých polymorfismů s praktickým dopadem. Prvým jsou **polymorfismy adrenergního receptoru β** a α , které ovlivňují odpověď na blokátory těchto receptorů. Pro pochopení vztahu nutno uvést základní schéma kontroly. Presynaptický receptor α tlumí systém inhibicí výdeje katecholaminů, naopak postsynaptické receptory β_1 a β_2 jsou aktivační. Hyperaktivita receptoru aktivačního je kompenzována recipročním útlumem systému díky stimulaci presynaptického receptoru inhibičního. Objeví-li se však souhra dvou polymorfismů na tomto receptoru, jednoho snižujícího činnost presynaptického receptoru α a druhého zvyšujícího aktivitu postsynaptického β , dojde ke klinicky významné hyperaktivaci sympatiku, zhoršení prognózy kardiovaskulárních chorob a ke zvýšenému uplatnění β -blokátorů. Takovou situací je například kombinace presynaptického receptoru α_{2c} (Del32-325) s nižší inhibiční aktivitou a postsynaptického β_1 (Arg389Gly) s vyšší stimulační aktivitou (18). Podobné polymorfismy v aktivitě **systému renin-angiotenzin-aldosteron** – například na úrovni angiotenzinogenu, angiotenzin konvertujícího enzymu, na úrovni receptoru AT₁, receptoru MAS či receptorů kininových – ovlivňují nejen výskyt hypertenze, průběh diabetu či prognózu řady kardiovaskulárních onemocnění, ale i odpověď na léčbu inhibitory ACE, sartany či inhibitory reninu. Konečně též v léčbě **dyslipidemií** se uplatňují polymorfismy jak v odpovědi na hypolipidemika, tak ve výskytu nežádoucích účinků. Zde však jsou vztahy výrazně složitější a jejich rozbor přesahuje možnosti této práce.

Stále tak platí slova klasika: „Léčíme chorobu, o které víme velmi málo, podáváme lék, o kterém víme ještě méně, a to vše u pacienta, o kterém nevíme téměř nic.“ Bohužel, ještě po 200 letech tato slova platí – v převážné většině o vlastním nemocném toho skutečně víme žalostně málo. Jeho farmakogenetická výbava nám dosud zůstává zpravidla neodhalená. Přitom, jak je tomu například u zmíněného klopidogrelu či u warfarinu, farmakogenetické testování je již rutinně dostupné, jen je musíme u indikovaných nemocných využít. Pomalu se začínají naplňovat slova žijícího „klasika“ – kardiologa profesora Eugena Braunwalda, který před 10 lety právě uvedení poznatků farmakogenetiky do praxe pokládá za největší výzvu medicíny.

Zkratky

GGCX – γ -glutamyl karboxyláza
P-gp – glykoprotein P
VKOR – vitamin K-reduktáza

LITERATURA

1. **Chew DP, et al.** Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes, Heart published online June 7, 2010.
2. **Hoffmeyer S, et al.** Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3473–3478.
3. **Simon T, et al.** French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360(4): 363–375.
4. **Mega JL, et al.** Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. The Lancet, Early Online Publication, 29 August 2010.
5. **Mega JL, et al.** Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. N Engl J Med 2009; 360(4): 411–413.
6. **Paré G, et al.** Effects of CYP2C19 genotype on clopidogrel treatment in CURE and ACTIVE. N Eng J Med 2010; Early Online Publication August 2010.
7. **Bellemain-Appaix A, et al.** New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2010; Early Online Publ., 30 August 2010.
8. **Motovska Z, et al.** Platelet gene polymorphisms and risk of bleeding in patients undergoing elective coronary angiography: A genetic substudy of the PRAGUE-8 trial, Atherosclerosis 2010, journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis.
9. **Jazwinska-Tarnawska E, et al.** The influence of CYP2D6 polymorphism on the antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with paroxysmal atrial fibrillation during 3 months propafenone prophylactic treatment. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39(7): 288–292.
10. **Seeringer A, et al.** Enantiospecific pharmacokinetics of metoprolol in CYP2D6 ultra-rapid metabolizers and correlation with exercise-induced heart rate. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64(9): 883–888.
11. **Kirchheiner J, et al.** Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of Cytochrome P450 2D6 on metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Clinical Pharmacology & Therapeutics 76, 302–312.
12. **Wuttke H, et al.** Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol Ther 2002; 72(4): 429–437.
13. **Moyer TP, et al.** Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. Mayo Clin Proc 2009; 84(12): 1079–1094.
14. **King CR, et al.** Gamma-glutamyl carboxylase and its influence on warfarin dose. Thromb Haemost 2010; 104(4).
15. **Yang L, et al.** Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement-A systematic review and meta analysis. Thromb Res., Early Online Publication 2009 Nov 24.
16. **Moyer TP, et al.** Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. Mayo Clin Proc 2009; 84(12): 1079–1094.
17. **Wang B, et al.** Genetic Polymorphism of the Human Cytochrome P450 2C9 Gene and Its Clinical Significance. Curr Drug Metab 2009; 10(7): 781–834.
18. **Small KM, et al.** Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med 2002; 347(15): 1135–1142.
19. **Sconce EA, et al.** The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood 2005; 106(7): 2329–2333.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv

Milan Grundmann, Ivana Kacířová

Ostravská univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Ostrava, Ústavy klinické farmakologie

SOUHRN

Terapeutické monitorování hladin léčiv je specifická metoda klinické farmakologie pro monitorování terapie pomocí měření koncentrace léčiva v séru s následnou interpretací a akceptací klinikem. Je významným pomocníkem pro personalizovanou medicínu v oblasti individualizace dávkování, poněvadž umožňuje racionální terapii s minimalizací výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality a morbidit a snížení nákladů. Fenotypizace a genotypizace mohou posunout terapeutické monitorování léčiv na vyšší kvalitativní úroveň.

Klíčová slova: terapeutické monitorování, individualizace a personalizace dávkování léčiv, fenotypizace, genotypizace.

SUMMARY

Grundmann M, Kacířová I. Significance of TDM, phenotyping and genotyping for the correct drug dosage

Therapeutic drug monitoring is a specific method of clinical pharmacology for monitoring of the therapy using measurement of drug serum concentrations followed by interpretation and good cooperation with clinician. It significantly helps to personalize and rationalize the treatment, to set individualized dosing, to minimize side effects, to decrease mortality and morbidity and to decrease the costs. Phenotyping and genotyping can increase therapeutic drug monitoring on higher level.

Key words: therapeutic drug monitoring, individualization and personalization of drug dosing, phenotyping, genotyping. Gr.

Čas Lék čes 2010; 149: 482–487

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) je specifická metoda klinické farmakologie pro monitorování terapie pomocí měření koncentrace léčiva v séru (plazmě, krvi). Jejím základním předpokladem je existence úzkého vztahu mezi koncentrací léčiva v séru a jeho farmakologickým efektem. Klinická farmakologie má v této oblasti své vlastní specifické kódy (1).

Z hlediska léčiva je TDM vhodné v následujících případech:

1. vztah hladiny a účinku je těsnější než dávky a účinku
2. účinek léčiva je obtížně klinicky měřitelný
3. léčivo má úzkou terapeutickou šíři
4. farmakokinetika nultého řádu
5. toxikologické důvody

Z hlediska pacienta je TDM vhodné v následujících případech:

1. vyloučení non-compliance
2. změny při fyziologických stavech (těhotenství, dětství, stáří)
3. změny při chorobných stavech (onemocnění jater, ledvin, srdeční selhání, horečka)

4. lékové interakce
5. nastavení vhodné dávky

Praktické provedení TDM má tři základní části (obr. 1):

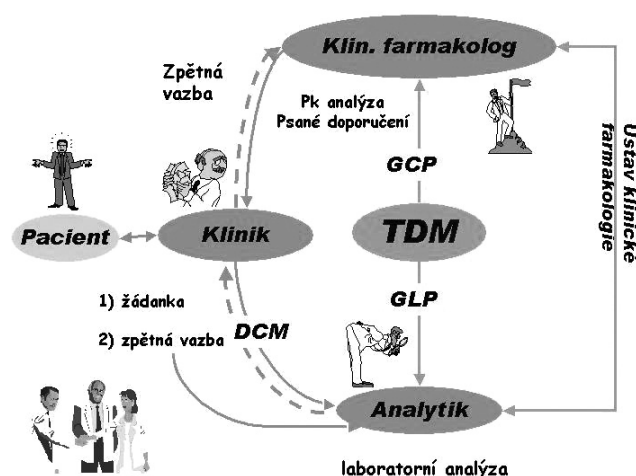
1. **Analýza léčiv** podle zásad GLP (good laboratory practice) s použitím imunoanalytických enzymo-imunoanalytických metod, plynové chromatografie, kapalinová chromatografie a nejnověji kapalinové chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií. Klinik pro vyřešení neuspokojivých farmakoterapeutických výsledků odebere pacientovi krev a s vyplněnou podrobnou žádankou posílá materiál k laboratornímu vyšetření.

2. **Interpretace hladiny léčiva** s případnou farmakokinetickou analýzou. Výsledek koncentrace léčiva je poslán z laboratoře klinickému farmakologovi, který na základě GCP pošle psané doporučení pro eventuální úpravu dávky nebo dávkového intervalu klinikovi.

3. **Zpětná vazba s klinikem.** Zpětná vazba s klinikem má zásadní význam, jelikož jeho akceptace psaného doporučení a další kontrola podle tohoto doporučení zajistí změnu dávkování, a tím i racionální farmakoterapii. Pokud klinik nevyužije psané doporučení a výsledek založí do chorobopisu, jedná se pouze o sbírání známek a zbytečné zvyšování nákladů.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
Ústav klinické farmakologie LF OU a FNO
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava
fax: +420 597 374 393, e-mail: milan.grundmann@fno.cz



Obr. 1. Schéma správného terapeutického monitorování hladin léčiv (TDM)

V současné době je nejvíce prováděno zejména na biochemických pracovištích takzvané DCM (drug concentration measurement), které splňuje zásady GCP, avšak nespĺňuje zásady GCP. Nepoužívají se specializované žádanky, neprovádí se řádná interpretace, bývá špatná (nebo žádná) spolupráce s klinikem, takže přínos je výrazně nižší než náklady. TDM splňuje zásady GLP i GCP, pokud je prováděno podle schématu na obr. 1. Vývoj v této oblasti vede k tzv. ATDM (advanced therapeutic drug monitoring), kdy se zavádí stanovování volné frakce léčiva a jeho metabolitů, koncentrace léčiv v cílových tkáních (např. imunosupresiva v lymfocytech) a pro zlepšení individualizace dávkování léčiv se stanovuje fenotyp a genotyp pacienta.

Použití TDM v nemocnici vede ke zkrácení doby hospitalizace, snižuje se morbidita a mortalita, jsou nižší náklady. TDM je i dobrým ukazatelem interdisciplinární spolupráce tří různých oborů (analytik, klinický farmakolog, klinik). Výsledkem využívání TDM u ambulantních pacientů je méně hospitalizací, snížení pracovní neschopnosti a zvýšení kvality života. Při nesprávném používání TDM, kdy nejsou prováděny odpovídající změny v terapii a dochází ke zbytečným odběrům krve, zvyšujeme zbytečně náklady.

V současné době je pro kontrolu farmakoterapie využíváno TDM následujících skupin léčiv:

1. antibiotika – aminoglykosidy (gentamicin, amikacin), vankomycin
2. bronchodilatancia – teofylin
3. antiepileptika – fenobarbital, primidon, fenytoin, etosuximid, karbamazepin, kyselina valproová, klonazepam, lamotrigin, topiramát, levetiracetam
4. cytostatika – metotrexát, busulfan
5. kardiaka – amiodaron, digoxin
6. imunosupresiva – cyklosporin A, takrolimus, sirolimus, everolimus, mykofenolát
7. psychofarmaka – lithium, diazepam, antidepresiva, antipsychotika

V některých případech je velmi vhodné stanovit i základní metabolit mateřské látky:

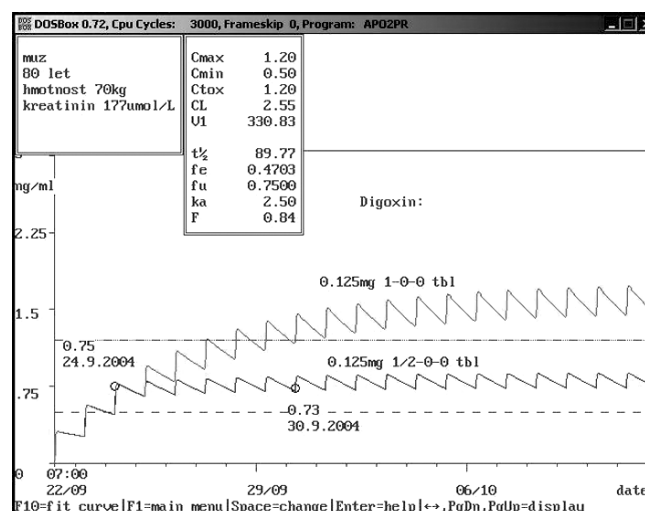
1. karbamazepin – 10, 11 epoxykarbamazepin
2. primidon – fenobarbital
3. amiodaron – desethylamiodaron
4. diazepam – desmethyldiazepam
5. metoprolol – hydroxymetoprolol
6. cyklosporin – AM1, AM9, AM4N

Pro správnou interpretaci hladin léčiv potřebujeme správně vyplněnou specializovanou žádanku

s následujícími údaji (www.fno.cz/ustav-klinicke-farmakologie/ustav-klinicke-farmakologie):

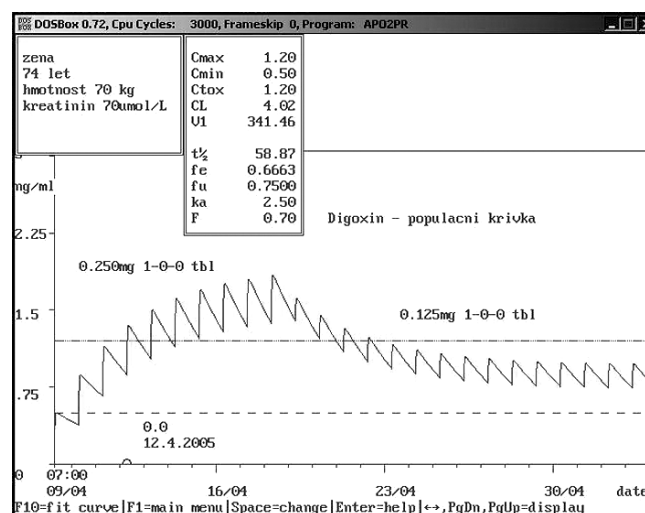
1. dávková anamnéza, dávka, compliance, trvání terapie
2. čas podání a odběru
3. pacientův stav (věk, váha, výška, orgánové funkce)
4. druh biologického vzorku (krev, plazma, sérum)
5. klinický stav pacienta (kompenzace, nežádoucí účinky)
6. léková anamnéza

Pro farmakokinetickou analýzu se používají různé software, v České republice je nejužívanější software MW-PHARM 3.30 a vyšší. Při nálezů neočekávaných koncentrací je třeba uvažovat o použití nesprávné dávky, lékové interakci, nesprávném užití léků, poruchách vstřebávání, špatném času

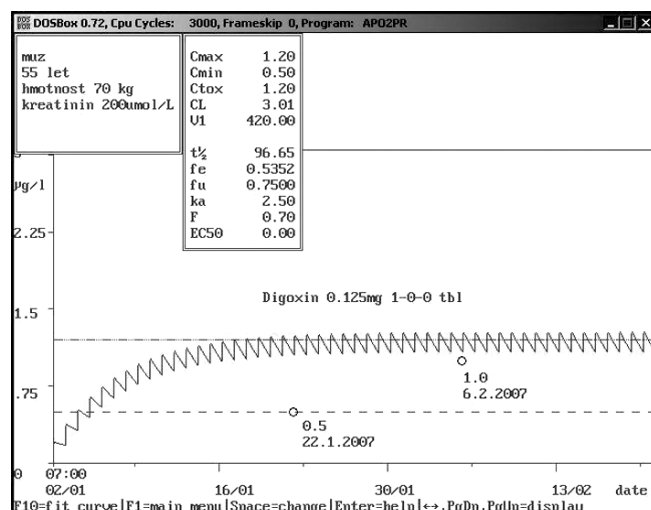


Obr. 2. Doporučení snížení dávky digoxinu s pomocí farmakokinetického servisu po 3. dávce

Osmdesátiletému pacientovi se sníženou funkcí ledvin byl nasazen digoxin v dávce 0,125 mg p.o. 1× denně. 3. den byla změřena hladina digoxinu – 0,75 ng/ml, což je v terapeutickém rozmezí. Na základě farmakokinetického servisu bylo doporučeno snížení dávky na polovinu s následující kontrolou za týden – 0,73 ng/ml. Pokud by bylo pokračováno v původním vyšším dávkování, dostala by se hladina digoxinu do rozmezí, které zvyšuje mortalitu pacientů.

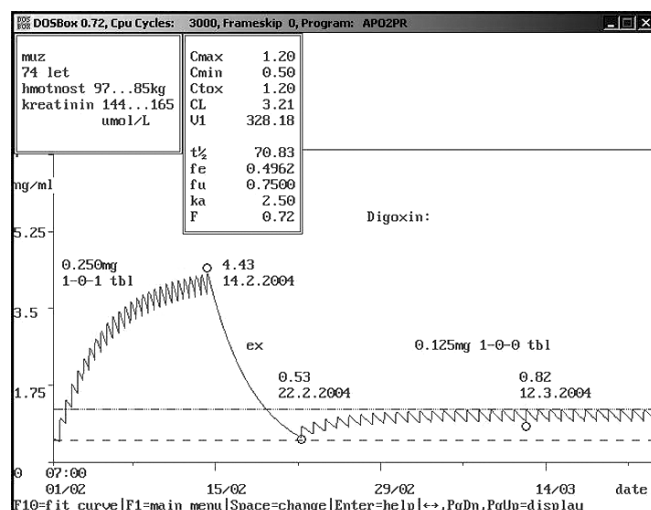


Obr. 3. Absolutní non-compliance pacienta při příjmu Sedmdesátiletá žena přijata na Interní kliniku s údajným užíváním digoxinu 0,250 mg 1× denně. Analýza hladiny ukázala absolutní non-compliance. Podle populační křivky doporučeno v případě dalšího podávání snížení dávky na polovinu, jelikož původní dávka by vedla k toxickým koncentracím.



Obr. 4. Non-compliance pacienta při příjmu

Padesátipětiletý muž se sníženou renální funkcí přijat na Interní kliniku s údajným dávkováním digoxin 0,125 mg 1× denně. Změřená hladina digoxinu 0,5 ng/ml byla výrazně nižší než populační křivka, což vedlo k podezření s non-compliance, proto bylo doporučeno pravidelné užívání při hospitalizaci s následující kontrolou, která podezření potvrdila, jelikož další změřená hladina byla 1,0 ng/ml.

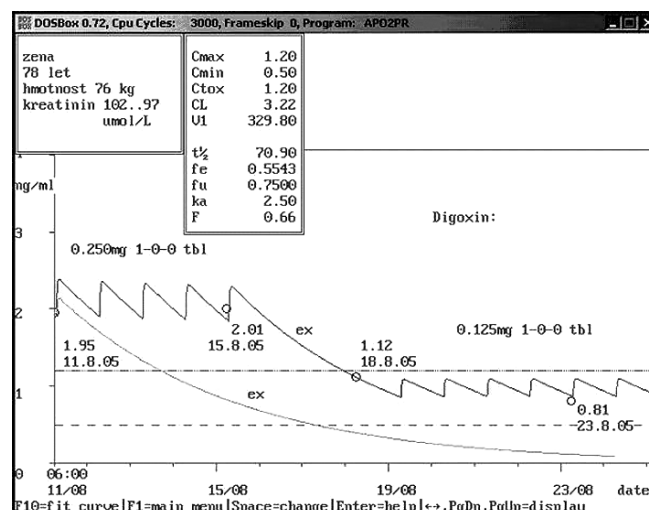


Obr. 5. Non-compliance ambulantního pacienta – užívání vyšší dávky

Sedmdesátitřiletému muži o hmotnosti 97 kg a sérovým kreatininem 144 µmol/l byl praktickým lékařem nasazen digoxin 0,250 mg 1× denně. Pacient se domníval, že dvojnásobným zvýšením dávky si zlepší účinek digoxinu. Výsledkem bylo snížení hmotnosti o 12 kg a zvýšení sérového kreatininu na 165 µmol/l při námi změřené hladině digoxinu 4,43 ng/ml. Bylo doporučeno vysazení digoxinu na týden a další podávání v dávce 0,125 mg 1× denně. Správnost doporučení dokázala kontrola hladiny digoxinu – 0,82 ng/ml. Jednalo se o typický příklad intoxikace digoxinem s nechutenstvím a poklesem hmotnosti způsobené dvojnásobným zvýšením původně indikované dávky, která by však sama o sobě způsobila hladinu digoxinu v toxických hodnotách. Farmakokinetický servis umožnil snížení dávky na čtvrtinu.

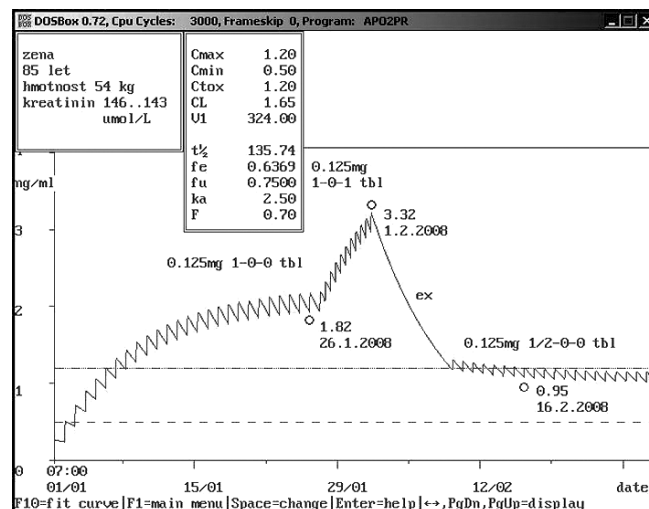
odběru, onemocnění ledvin a jater, změně vazebnosti na bílkoviny a o non-compliance pacienta (ať už se jedná o užití menší nebo vyšší dávky).

Pro ilustraci praktického provádění TDM jsou uvedeny příklady za použití software MW-PHARM 3.30 pro predikci dávkování kardiotonika digoxinu (obr. 2 až 11). Digoxin je používán jako lék k léčbě chronického srdečního selhání a fibrilace síní v kombináční terapii. Vylučuje se ledvinami, jeho hlavní distribuční prostor je kosterní sval a nejčastěji je podáván



Obr. 6. Non-compliance hospitalizované pacientky – užívání vlastní medicace

Sedmdesátiosmileté ženě přijaté na interní kliniku byla při příjmu stanovena hladina digoxinu 1,95 ng/ml. Pacientka udávala, že užívala digoxin v dávce 0,250 mg 1× denně. Doporučeno vysazení vzhledem k toxické hladině s kontrolou za 4 dny. V té době byla hladina digoxinu opět vysoká – 2,01 ng/ml, i když digoxin pacientce nebyl podáván. Při prohlídce nočního stolku pacientky zjištěno, že si pacientka tablety digoxinu přinesla z domu a sama je užívá. Doporučeno opět vysazení na 4 dny a snížení dávky na polovinu, při kontrolním odběru zjištěna hladina 0,81 ng/ml.

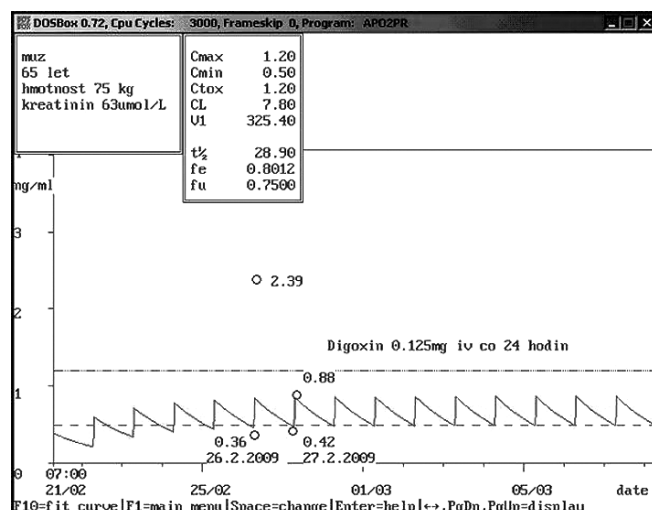


Obr. 7. Neakceptace doporučení klinického farmakologa s následnou intoxikací

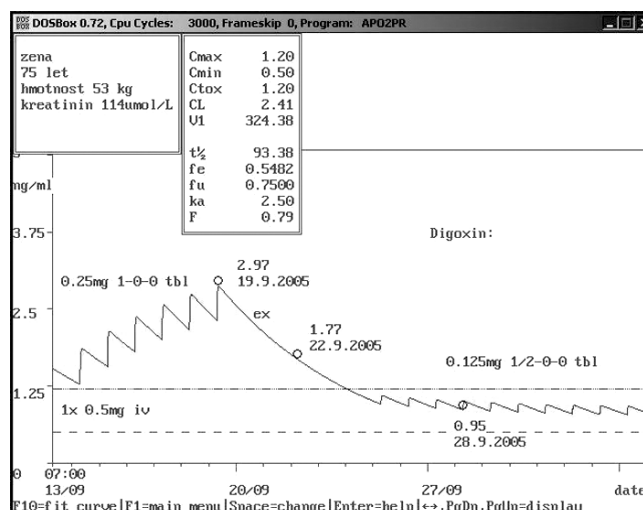
Osmdesátipětiletá žena se sníženou renální funkcí byla přijata na lůžkové oddělení s dávkou digoxinu 0,125 mg 1× denně, koncentrace digoxinu byla naměřena 1,82 ng/ml. Bylo doporučeno snížení dávky na polovinu, dávka však byla zvýšena dvojnásobně s výslednou toxickou hladinou digoxinu 3,32 ng/ml. Doporučeno vysazení digoxinu na týden s následujícím dávkováním digoxinu 0,125 mg 1× 1/2 tbl, kontrolní hladina byla 0,95 ng/ml a potvrdila správnost predikce.

u starých pacientů, kde dochází ke snižování renální funkce a úbytku svalové hmoty. Terapeutické rozmezí hladiny digoxinu bylo na našem pracovišti na základě výsledků studie DIG sníženo z původních 0,8–2,0 ng/ml na 0,5–1,2 ng/ml (2–8).

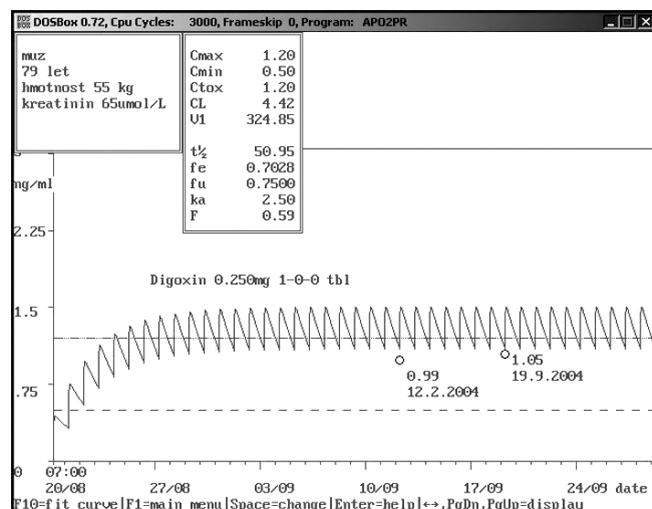
Na obrázcích 2 až 11 jsme ukázali, jakým způsobem je možné individualizovat a racionálně provádět dávkování digoxinu, zvláště u starých pacientů. K dosažení optimálního



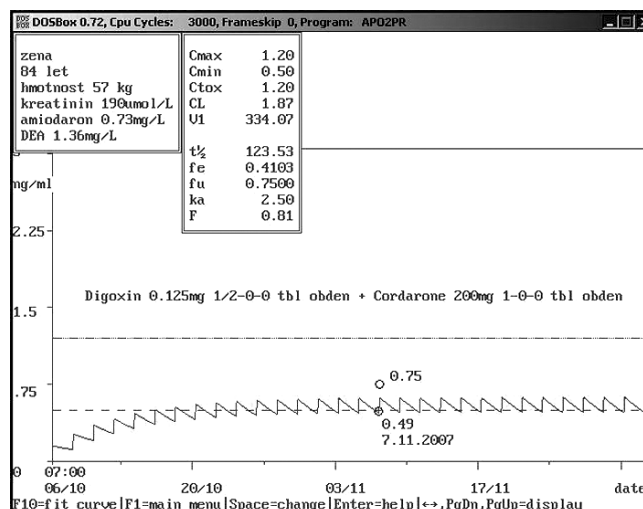
Obr. 8. Vysoká hladina digoxinu v důsledku chybného odběru. Sedesátipětiletému pacientovi aplikován digoxin intravenózně v dávce 0,125 mg za 24 hodiny. Hladina digoxinu před podáním byla nízká – 0,36 ng/ml, avšak za 1 hodinu po podání byla vysoká – 2,39 ng/ml. Nejčastější chybou při intravenózní aplikaci s následnou vysokou hladinou bývá odběr z centrálního žilního katétru, kde zůstávají stopy podaného léčiva. Proto bylo doporučeno opakování odběrů z periferie, kontrolní hladiny digoxinu byly v normě.



Obr. 10. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1× 1/2 tbl denně. Sedmdesátipětiletá žena s hmotností 53 kg a mírně zvýšeným sérovým kreatininem byla přijata k hospitalizaci a po úvodní dávce 0,5 mg intravenózně byl nasazen digoxin 0,250 mg 1× denně per os. Sedmý den byla naměřena toxická hladina digoxinu 2,97 ng/ml. Doporučeno vysazení digoxinu na 6 dní a opětovné nasazení v dávce 0,125 mg 1× 1/2 tbl denně. Kontrolní odběr hladiny digoxinu 0,95 ng/ml ukázal správnost doporučení.



Obr. 9. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,250 mg 1× denně per os. Sedmdesátidvítiletý muž s nízkou hmotností i sérovým kreatininem přijat s digoxinem v dávce 0,250 mg 1× denně s hladinou 0,99 ng/ml. Vzhledem k věku, vysoké dávce a relativně nízké hladině bylo pojata podezření na non-compliance a doporučena kontrola za týden při stejném dávkování, kontrolní odběr digoxinu – 1,05 ng/ml toto podezření nepotvrdil a ukázal na výborné vylučování digoxinu u tohoto pacienta.



Obr. 11. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1× 1/2 tbl obden. Osmdesátičtyřletá žena o hmotnosti 57 kg a sníženou renální funkci je ambulantně léčena mimo jiné kombinací digoxinu a amiodaronu z důvodu chronického srdečního selhání spojeného s fibrilací síní. Nízká dávka digoxinu 0,03 mg/den udržuje hladinu digoxinu v terapeutickém rozmezí kolem 0,5 ng/ml v důsledku lékové interakce s amiodaronem, nízké hmotnosti a snížení renální funkce.

terapeutického rozmezí 0,5–1,2 ng/ml byly aplikovány dávky od 0,03 mg do 0,25 mg na den. Jejich použití není možno predikovat bez použití TDM, které je dle našeho názoru jedinou metodou umožňující přesnou individualizaci dávkování digoxinu dle věku a klinického stavu pacienta. Nesouhlasíme proto s tvrzením v guidelines České kardiologické společnosti, že stanovení sérové koncentrace digoxinu má pouze orientační význam a eventuální nutnou redukci denní dávky provádět nejlépe s použitím nomogramu nebo různých vzorců (8). Doporučujeme správné TDM digoxinu zařadit do závazných kardiologických doporučení.

Pro správné TDM je velice důležitá rychlá a specifická analytická metoda. U digoxinu se používá mikročásticová enzymová imunoanalýza (MEIA), kde nedochází vzhledem

k nemetabolizaci digoxinu interferenci s metabolity. Daleko větší problém nastává například u imunosupresiva cyklosporinu A, který je významně metabolizován CYP3A4 a 3A5 na více než 30 metabolitů, které výrazně interferují s imunologickými metodami a nadhodnocují dosažené hladiny. My jsme tento jev popsali u specifické RIA metody, kdy nadhodnocení dosahovalo až 100 %. Zajímavé je, že na této nespecifické reakci se významně nepodílely hlavní metabolity, jako jsou AM1, AM9 a AM4N (11). V případě výrazně se metabolizujících látek je nezbytné použití chromatografických metod. My jsme nejdříve vyvinuli HPLC metodu, která je sice specifická, ale velmi pomalá (9). Výrazným pokrokem je použití kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií, která je velmi rychlá a přesná a umožňuje stanovení nejen

cyklosporinu A, ale všech ostatních imunosupresiv včetně metabolitů (10). Současně jsme v rámci ATDM vyvinuli metodu pro stanovení cyklosporinu A a jeho metabolitů v lymfocytech jako cílovém orgánu imunosuprese (10).

V poslední době se ukazuje jak velký význam pro vývoj plodu, resp. kojeného dítěte, má TDM antiepileptik v průběhu těhotenství (v séru matky) i v poporodním období (v séru matky, mléku a v séru kojeného dítěte) (12, 13). Nejčastěji užívanými antiepileptiky u těhotných epileptiček v posledních 15 letech jsou karbamazepin, kyselina valproová a lamotrigin (14). V souboru se zatím nejvyšším počtem těhotných žen s epilepsií užívajících lamotrigin se nám podařilo prokázat vysoce signifikantní korelaci mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací lamotriginu jak při monoterapii, tak při kombinaci s kyselinou valproovou s výraznou interindividuální variabilitou v poměru pupečnickové a mateřské koncentrace lamotriginu užívaného v monoterapii (více než 300 %) způsobenou pravděpodobně různou aktivitou placentárních UGT1A4 a 2B7 z důvodu genetického polymorfismu. Kyselina valproová významně snížila clearance lamotriginu o 65 %. Potenciální teratogenní efekt lamotriginu v kombinaci s kyselinou valproovou může být spojen s vyšší koncentrací lamotriginu a kyseliny valproové v plodu (15).

reakce (PCR). Výsledek genotypizace není ovlivnitelný faktory prostředí. Fenotypizace je založena buď na podání látky, která je pro určitý enzym vysoce specifická a je tímto exkluzivně metabolizována (tab. 2), nebo stanovením hlavního metabolitu studovaného léčiva. Výsledná metabolická aktivita se stanoví z metabolického poměru MR (mateřská látka/metabolit) v krvi nebo v moči. Podle toho je možno populaci rozdělit na pomalé, intermediální, extenzivní nebo ultrarychlé metabolizátory. Pomalí metabolizátoři mají nejvyšší hodnotu MR, naopak ultrarychlí metabolizátoři vykazují nejvyšší hodnotu MR (16). Na našem pracovišti jsme vyvinuli metodu na stanovení metoprololu a jeho metabolitu alfa-hydroxymetoprololu v séru metodou HPLC a používáme je jako modelovou látku pro fenotypizaci CYP2D6 (17). Mezi genotypem a fenotypem může dojít k výrazné diskrepanci, jak jsme prokázali u 66leté pacientky s arteriální hypertenzí, která v rámci antihypertenzní terapie dostávala metoprolol v dávce 200 mg/den a v další terapii byl též propafenon v dávce 600 mg/den. Podle genotypizace byla pacientka heterozygot s jednou defektní alelou 2D6*4 – intermediální metabolizátor. Při fenotypizaci metabolický poměr 104,3 zařadil pacientku mezi pomalé metabolizátory, po vysazení propafenonu se snížila hodnota MR na 1,4, což pacientku zařadilo mezi

Tab. 1. Léčiva metabolizovaná CYP2D6 (16)

Betablokátory	metoprolol	Antidepresiva	amitriptylin
	propranolol		clomipramin
	timolol		desipramin
	karvedilol		fluoxetin
Antiemetika	dolasetron		imipramin
	ondasetron		maprotilin
	palonosetron		mianserin
	tropisetron		nortriptylin
Analgetika/ antitusika	dextromethorphan		paroxetin
	dihydrokodein		venlafaxin
	ethylmorfin	Neuroleptika	haloperidon
	hydrokodon		perfenazin
	kodein		risperidon
	tramadol		thioridazin
Antiestrogeny	tamoxifen	Antiarytmika	propafenon

Tab. 2. Příklady specifických substrátů (modelových látek) na stanovení metabolického poměru (MR) (16)

CYP450	3A	2D6	2C9	2C19	1A2
modelová látka	midazolam	dextromethorphan	losartan	omeprazol	kofein
	simvastatin	debrisochin	tolbutamid	mefenytin	teofylin
	chinin	metoprolol	diklofenak		

Většina lipofilních léčiv podléhá v těle metabolismu mikrozomálními enzymy lokalizovanými zejména v játrech a sliznici tenkého střeva. Expres a aktivita metabolických enzymů cytochromu P450 vykazují širokou interindividuální variabilitu, která je z části podmíněna vlivem venkovního prostředí (indukce nebo inhibice současně užívanými léčivy nebo potravou, kouřením, alkoholem), věkem, pohlavím nebo patologickým stavem. Důležitým faktorem variability metabolismu léčiv je genetický polymorfismus CYP450. Z tohoto hlediska je nejvýznamnější CYP2D6, který metabolizuje přibližně 25 % klinicky užívaných léčiv (tab. 1) a je vysoce polymorfický. Na predikci individuální metabolické kapacity se používá metoda genotypování a fenotypování. Genotyp je možno určit analýzou DNA nejčastěji použitím metody polymerázové řetězové

extenzivní metabolizátory. Zařazení pacientky mezi pomalé metabolizátory bylo způsobeno inhibičním účinkem propafenonu na CYP2D6. Tento výsledek ukazuje, že pro stanovení aktuální aktivity jednotlivých cytochromů pro individualizované dávkování léčiv je důležitější fenotypizace než genotypizace, která má význam spíše pro kvalitativní než kvantitativní použití (18).

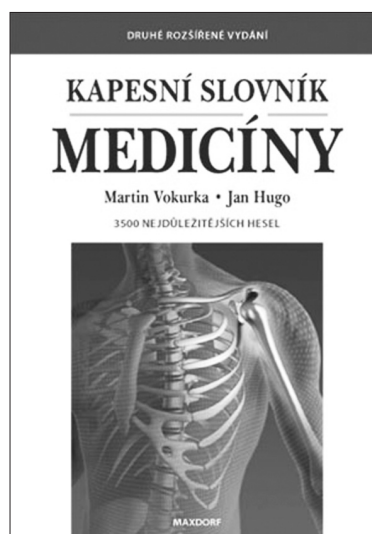
Závěrem tedy lze říci, že pro personalizovanou medicínu v oblasti individualizace dávkování léčiv je terapeutické monitorování hladin léčiv nezastupitelnou metodou, která je již používána dlouhodobě několik desítek let, ale v České republice mezi kliniky není dostatečně doceňována. Doplnění o fenotypizaci a eventuální genotypizaci může posunout TDM ještě o kvalitu výše.

Zkratky

ATDM – advanced therapeutic drug monitoring
 CYP – cytochrom P450
 DCM – drug concentration measurement
 GCP – good clinical practice
 GLP – good laboratory practice
 HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie
 MEIA – mikročásticová enzymová imunoanalýza
 MR – metabolický poměr
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 RIA – radioimunoanalýza
 TDM – terapeutické monitorování hladin léčiv
 UGT – uridin 5'-difosfát glukuronosyltransferáza

LITERATURA

1. **Grundmann M.** 30 let klinické farmakologie ve zdravotnických zařízeních České republiky. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(4): 127–129.
2. **Grundmann M.** Problémy s podáváním léků ve stáří – I. Farmakokinetika ve stáří. *Interní Med* 2001; 1: 30–32.
3. **Grundmann M.** Problémy s podáváním léků ve stáří – II. Nežádoucí účinky léků. *Interní Med* 2001; 2: 82–83.
4. **Grundmann M.** Problémy s podáváním léků ve stáří – III. Compliance. *Interní Med* 2001; 3: 136–137.
5. **Květina J, Grundmann M.** Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17(1): 17–21.
6. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
7. **Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al.** Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–878.
8. **Špínan J, Hradec J, Meluzín J, Špác J, Špinarová L, Vítovec J, Lupínek P, Málek I.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49(1):
9. **Grundmann M, Peřinová I, Brozmannová H, Kořístková B, Šafarčík K.** Significant discrepancy in cyclosporin A post-dose concentrations when analyzed with specific RIA and HPLC method. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 87–92.
10. **Brozmannová H, Grundmann M, Šafarčík K, Jegorov A.** High-performance liquid chromatographic method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine A and its two metabolites in renal transplant patients. *J Chromatography B* 2000; 749: 93–100.
11. **Brozmannová H, Peřinová I, Halvová P, Grundmann M.** Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of cyclosporine A and its three primary metabolites AM1, AM9 and AM4N in whole blood and isolated lymphocytes in renal transplant patients. *J Sep Sci* 2010; 33(15): 2287–2293.
12. **Kacířová I, Grundmann M.** Antiepileptika a těhotenství. *Neurol pro praxi* 2008; 9(3): 182–188.
13. **Kacířová I, Grundmann M.** Antiepileptika a kojení. *Neurol pro praxi* 2008; 9(4): 252–257.
14. **Kacířová I, Grundmann M, Kořístková B, Brozmannová H.** Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 2006. *Čes slov Farm* 2010; 59(4): 172–178.
15. **Kacířová I, Grundmann M, Brozmannová H.** Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010, doi:10.1016/j.epilepsyres.2010.07.007.
16. **Đuricová J, Grundmann M.** CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3-4): 133–135.
17. **Peřinová I, Đuricová J, Brozmannová H, Kacířová I, Grundmann M.** Stanovení metoprololu a jeho metabolitu – hydroxymetoprololu v séru metodou HPLC s fluorescenční detekcí. *Čes slov Farm* 2008; 57(6): 254–259.
18. **Grundmann M, Duricova J, Perinova I, Kacirova I, Jeziskova I, Jurckova N.** Influence of propafenone on enzymatic activity of P450 2D6 in a patient on long term therapy with metoprolol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105(Suppl 1): 69.

**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 název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

ROZŠÍŘENÝ ABSTRAKT

Genetické databáze a DNA banky

Radim Brdička

Ústav hematologie a krevní transfuze a Ústav experimentální medicíny, Praha

Personalizace medicíny dosáhla v posledním období nebyvalého významu a úroveň díky pokroku v celé řadě oborů v důsledku vstupu genomiky do jejich výbavy diagnostickými, ale i navazujícími léčebnými prostředky. Využitelnost tohoto směru vědeckého pokroku, tedy informací, které nám mohou nabídnout, závisí do značné míry na rozsahu znalostí, kterými disponujeme. Je všeobecně známo, že nárůst informací předbíhá jejich zvládnutí, a proto i využívání. Způsobů, jak se s touto situací vypořádat je mnoho. Jedním z nich, který jsme všichni zažili a stále ještě zažíváme, je atomizace medicíny, rozpad původních diagnostických jednotek. S tím související štěpení medicínských oborů bylo zesměšňováno, do jisté míry oprávněně, poukazem na možnost vzniku oboru pro PALEC PRAVÉ NOHY. Na druhé straně platí, že každý trpíme svou vlastní nemocí, byť pod stejným názvem patří mnoha dalším lidem.

Vstupem genomiky se tato situace rozšířila i na obory, které pro svou praxi původně genetické informace nepotřebovaly a někdy je ani neměly. A není třeba připomínat, že

jsou dočasné a vycházejí z vyšetření, jejichž platnost je omezena na momentální stav pacienta, jiné jsou dlouhodobě platné a konečně výsledky vyšetření zárodečného genomu platí celoživotně. Tedy od doby vzniku zygoty až do konce života. Pokud se toto vymezení zdá přehnané, je třeba připomenout možnosti preimplantační diagnostiky, a kdybychom se nerozhodli pro pohřeb žehem, byly by získatelné i z našich kostí. Od ostatních medicínských informací se genetické liší ještě v jedné zásadní vlastnosti, která trochu koliduje s Hippokratovými zásadami, mají totiž význam i pro příbuzné pacienta, z nichž bychom měli především zohledňovat jeho děti a sourozence. Vzniká tak i problém s nároky příbuzných na informace, jejichž zdrojem je pacient a nezadatelností jeho práva rozhodovat o jejich poskytování.

Získávání genetických informací, zvláště takových, při nichž analyzujeme části genomu a v nedaleké budoucnosti patrně i celý genom, není, zvláště z hlediska finanční náročnosti nejlacinější, a to jak z hlediska investičních, tak i pro-

Výzkum

Omezení až úplná ztráta identifikovatelnosti zdroje vyšetřovaného materiálu

Dárce nemůže zasahovat do používání - IS

Nelze dodatečně doplňovat údaje o zdroji

Klinické použití

Uchování identifikovatelnosti zdroje vyšetřovaného materiálu

Dárce může rozhodovat o používání - IS

Lze doplnit o další údaje

Obr. 1. Genetické databáze

Pozn.: Genetické databáze již existují ve světě i u nás, některé jsou národní, jiné nadnárodní.

často nešlo pouze o neznalost, ale ideologické odmítání. Současnou medicínu lze naopak charakterizovat intenzivně se rozšiřujícím používáním poznatků genetiky, jehož nedostatkem je dnes spíše to, že těch poznatků přibývá příliš rychle a stále nás nutí závěry, ke kterým jsme třeba ještě nedávno došli, znovu a znovu přehodnocovat. To bohužel vede k tomu, že občas se objevují tendence, které zneužívají někdy nízkou úroveň našich znalostí, a toho, že ne všechny naše vědomosti jsou založeny na ověřených důkazech.

Z hlediska občanů a především pacientů přibývá nebyvalou měrou množství zdravotnických informací. Některé

PROČ?

Protože:

1. Genetická vyšetření **nejsou jednoduchá a ani laciná**
2. Pokud nejsou chybná anebo nedostatečná **není je třeba opakovat** – pro zárodečný jaderný genom platí celý život
3. Směřujeme k **celogenomovému sekvenování**, které může nahradit většinu dnes používaných molekulárně genetických metod

Obr. 2. Proč

vozních nákladů. Jestliže se dnes již blížíme předpokládaným 1000 USD za jedno osekvenování celého genomu, což při současném poměru odpovídá cca 25 000 Kč, a můžeme předpokládat, že se tato suma nebude nadále zmenšovat, nestane se jistě v nejbližší době takové vyšetření rutinním. Celogenomová vyšetření mohou však nahradit mnoho vyšetření jednotlivých částí genomu a v podobě sekvenování i celou řadu dosud používaných technik. Přitom nabízejí tak obrovské množství informací, že pro jejich vyhodnocení jsou nezbytné a dnes již připravované zvláštní programy. Také dnes nepatří vyšetření genomu, byť v omezeném rozsahu, mezi nejlacinější a pokud jsou provedena správně a dosaže-

Adresa pro korespondenci:

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

né výsledky validní, není třeba je opakovat. V takovém případě je ovšem třeba získané výsledky evidovat a uchovávat tak, aby byly dostupné pro oprávněné osoby (vybraná zdravotnická zařízení). Význam takto vzniklých registrů (databází) je nejen ekonomický, ale i praktický, výsledky vyšetření jsou k dispozici „okamžitě“, pokud takové vyšetření bylo již jednou provedeno.

Z těchto důvodů je uchovávání těchto informací nejen velice výhodné, podobně jako materiálu, z něhož byly získány. Proto v nejrůznějších institucích, soukromých i veřejných, často státních, vznikly a vznikají jak databáze (registry) takových informací, tak biobanky, které shromažďují vzorky nejrůznějších částí lidských těl – buňky, tkáně, části orgánů, někdy i v oživitelné podobě. Pro tyto sbírky dat nebo materiálu jsou pak vytvářena pravidla pro jejich fungování, často na úrovni pro ně speciálně vypracovaných zákonů.

U nás je státním orgánem zabývajícím se touto problematikou Úřad na ochranu osobních údajů. Jak již vyplývá z jeho

názvu a všeobecně přijímané doktríny, jde hlavně o obranu a omezení vzniku a uvolňování, tedy dostupnosti informací, i když by zřejmě bylo mnohem účelnější zaměřit se proti zneužívání, a na jeho penalizaci. Bránit úniku informací je totiž mnohem obtížnější, než identifikovat jejich zneužití.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Bio-IT World Briefing On: Leveraging Clinical and Healthcare Data. http://www.bio-itworld.com/oracle_leveraging_clinical_clinical_data
2. **Cooper DN, et al.** Genes, Mutations, and Human Inherited Disease at the Dawn of the Age of Personalized Genomics. *Human Mutation* 2010; 31: 631–355.
3. **Brdička R.** Personalizovaná medicína – genomická fáze. Proč a zač. *Čas Lék čes* 2009; 148: 477–480.

Přednáška byla připravena v souvislosti s řešením grantu IGA 9804.



LOKÁLNÍ MYKÓZY

Průvodce ošetřujícího lékaře

Anna Jedličková, Jaromír Mašata, Magdalena Skořepová

Lokální mykózy jsou velmi časté choroby. Trápí velkou část populace, jejich průběh bývá nepříjemný a komplikovaný. Diagnostika a včasná léčba proto významně pozitivně ovlivňují stav nemocného. Autorský kolektiv pod vedením naší přední mikrobioložky dále tvoří dermatoložka a gynekolog. Publikace poskytuje lékařům praktický návod k správné diagnostice i terapeutické strategii.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 176 str., formát: 110 X 190 mm, brož., edice Farmakoterapie pro praxi / sv. 31, cena: 195 Kč, ISBN: 978-80-7345-150-9

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 název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

ABSTRAKTA

XXII. kongres ČLS JEP s mezinárodní účastí ZOBRAZOVACÍ METODY V MEDICÍNĚ

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

dne 20. října 2010 se v Brně koná XXII. kongres České lékařské společnosti J. E. Purkyně – již tradičně v období mezinárodního lékařského veletrhu Medical Fair. Letošní téma je vysoce aktuální – „Zobrazovací metody v medicíně“. Jen málo lékařských odvětví zaznamenalo v posledních dvou desetiletích takový rozmach jako právě zobrazovací techniky. Všeobecná dostupnost moderních CT přístrojů v České republice a neustále se zvyšující počet přístrojů magnetické rezonance kompletně změnilo po desetiletí zažitých vyšetřovacích algoritmy u řady onemocnění a zpřesnily a urychlily jejich diagnostiku. Řada jiných onemocnění, kde exaktní diagnostika byla prakticky nemožná, je odhaleno za pomoci těchto moderních technik.

Cítím velkou příležitost v rámci kongresu určeném především praktickým lékařům ukázat roli moderních zobrazovacích technik, ale rovněž vymezit současnou roli tradičních metod. Právě správná indikace tradičních i moderních metod zobrazení je vysoce žádoucí z důvodů ryze medicínských, ale i praktických a ekonomických. Hlavní důraz proto nebude v přednáškách kladen na diferenciální diagnostiku, ale spíše na správné indikace jednotlivých technik. Cílem bude představení metod moderních, určení jejich výhod, nevýhod i limitů a jejich správné zařazení do algoritmu vyšetření. V rámci kongresu budou představeny i některé moderní intervenční metody a v rámci panelové diskuze bude příležitost diskutovat k současným možnostem v diagnostice i léčbě cévní mozkové příhody.

Jsem přesvědčen, že užitek z kongresu budou mít všichni lékaři z různých oborů, neboť zobrazovací techniky jsou společně prakticky všem klinickým odvětvím.

*prof. MUDr. Josef Vymazal, DrSc.
odborný garant kongresu*

Blok I

1. Převratná role CT a MR v neurologické a neurochirurgické diagnostice

Josef Vymazal

Nemocnice Na Homolce, Praha

Moderní zobrazovací techniky zasáhly do málokterých medicínských oborů tak zásadně jako do neurologie a neurochirurgie. Uvedení počítačové tomografie (CT) do rutinní diagnostiky v polovině sedmdesátých let 20. století umožnilo poprvé neinvazivní pohled na nervový systém v jednotlivých řezech a rychle vytlačilo některé techniky zcela (např. pneumoencefalografie), jiným dalo doplňující charakter (např. mozková angiografie). Zavedení magnetické rezonance (MR) do klinické praxe bylo dalším významným posunem vpřed.

Obě techniky jsou v současné době nejen morfologické, ale i funkční. Ultrarychlé CT přístroje jsou schopny detekovat perfusi téměř v celém mozku. MR je navíc schopna, díky rozdílným magnetickým vlastnostem oxy- a deoxyhemoglobinu, mapovat aktivovaná mozková centra. Schopnost MR dále detekovat směrovost Brownova molekulárního pohybu umožňuje mapovat propojení jednotlivých center vlákniny bílé hmoty. Fúzí morfologických a funkčních obrazů lze uplatnit například v perioperační neurochirurgické navigaci.

CT a MR významným směrem posunulo a zpřesnily diagnostiku v neurooborech a v poslední době má i rozměr centrální, navigační a intervenční pro zpřesnění a minimální invazivitu neurochirurgické léčby.

3. Zobrazení páteře - od prostých snímků k magnetické rezonanci

Jiří Lisý

Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK, Praha

Více než století od Röntgenova objevu (1895) záření došlo v posledních 20 letech k prudkému rozvoji zobrazovacích

metod, a to i v zobrazení páteře. Od posouzení velikosti, tvaru a struktury obratlových těl se postupně rozšířilo zobrazení páteře i na zobrazení tepen, meziobratlových plotének, paravertebrálních měkkých tkání i struktur páteřního kanálu.

Rentgenové (RTG) snímky zobrazující kostní strukturu jsou však stále metodou první volby v diagnostice traumat či degenerativních změn páteře. Posoudí výšku (snížení u zlomenin) a tvar obratlových těl (osteocondróza a osteofyty u degenerace). Na dynamických RTG snímcích se může projevit jinak skrytá spondylolistéza, na snímcích v šikmých projekcích pak spondylolýza. Zobrazení celé páteře posoudí vývoj změn osy páteře v koronální i sagitální rovině u skoliózy páteře. RTG snímky nejsou oproti CT či MR ovlivněny artefakty z kovové osteosyntézy po operační stabilizaci páteře.

Perimyelografie (PMG) zobrazující durální vak umožnila diferencovat výhřez meziobratlových plotének (impresie na ventrální kontuře durálního vaku), nádory kořenů intervertebrálních nervů (amputace pochvy nervového kořene) či nádory míchy (stop v kontrastní náplni durálního vaku pod expanzí míchy). Invazivita PMG po objevu MR vedla k výraznému omezení využití PMG.

Význam angiografického zobrazení míchy se od šedesátých let postupně přesouvá z diagnostiky k terapii, přesto je stále patrně nejspolehlivější pro zobrazení drobných spinálních tepen u spinálních cévních anomálií, diagnostický výkon může být následován embolizací arteriovenózních malformací míchy.

Počítačová tomografie (CT) s multiplanárními rekonstrukcemi v sagitální a koronální rovině je v klinické praxi od poloviny sedmdesátých let 20. století. CT má lepší prostorové rozlišení než RTG či MR. Umožňuje tak podrobnější posouzení změn traumatických, postihujících drobné kostní struktury, intervertebrální skloubení, drobné kostní fragmenty. CT rovněž lépe zobrazí kortikalis obratlů. Drobné kostní léze, jako např. osteoidní osteom postihující periferní kortikalis, jsou tak spolehlivěji diferencovatelné na CT. Prohlédnutí snímků s různým nastavením CT okna umožňuje posoudit i paravertebrální měkké tkáně, jejich rozšíření a prosáknutí svědčí pro akutní trauma při zobrazení zborceného obratle.

Magnetická rezonance (MR) se do klinické praxe rozšířila v polovině osmdesátých let. Dala radiologům možnost neinvazivně posoudit strukturu páteřního kanálu, odlišit léze epidurální (výhřez disku, epidurální absces či hematoma), leze extramedulární intradurální (neurinom) a leze intramedulární. Lokalizace v míše a signálové charakteristicky mohou přispět k diferenciaci diagnostice intramedulárních ložisek – odlišit nádory (astrocytom, ependymom či hemangioblastom) od ložisek nenádorových (traumatická myelopatie, myelitida, demyelinizace, syringohydromyeliie).

MR citlivě zobrazí i signál kostní dřevě obratlových těl. Některé leze v kostní dřevě, např. hemangiom, zobrazí (pro jeho zpravidla vyšší signál na T1) lépe než CT. Edém kostní dřevě patrný jako ložiska aktivity na nukleárních metodách je často nespecifický – může doprovázet změny posttraumatické, zánětlivé i nádorové. Pokud je edém dřevě spojený s postižením epidurálního prostoru, odliší metastatické postižení od změn degenerativních. Změny rozsahu postižení kostní dřevě umožňují monitorovat úspěšnost léčby mnohčetného myelomu.

U traumat páteře posoudí MR citlivěji než CT poškození meziobratlového disku či zadního vazivového komplexu. Charakter změn signálu dřevě a tvaru obratle může přispět v odlišení nádorové či osteoporotické zlomeniny obratle. Vhodná je i pro sledování vývoje spondylodiscitidy a jejich komplikací (paravertebrálních či epidurálních abscesů).

Zobrazení páteře je komplexní diagnostikou, na níž se často podílí více zobrazovacích metod.

Panelová diskuze

Moderní diagnostika a léčba cévní mozkové příhody – pohled neurologa, neurochirurga a intervenčního radiologa

Ladislava Janoušková, Jan Šroubek, Miroslav Kalina
Nemocnice Na Homolce, Praha,

Současné možnosti diagnostiky a endovaskulární léčby CMP

Ladislava Janoušková, Jan Šroubek, Miroslav Kalina
Nemocnice Na Homolce, Praha,

Cévní mozková příhoda (CMP) je třetí nejčastější příčinou úmrtí v české populaci a je také nejčastější příčinou invalidity u starších nemocných. V 85 % je ischemického původu, následkem embolie nebo trombózy.

V posledních 10–15 letech došlo k rychlému rozvoji diagnostických a terapeutických metod v léčbě CMP. Tyto metody se vyvíjely v souvislosti se zdokonalováním přístrojové techniky a zavedením nového instrumentária v endovaskulární léčbě. Jejich indikace a provádění jsou zpětně ovlivňovány klinickými studii a získanými zkušenostmi. Postprocessing, tj. následné zpracování obrazů v 2D a 3D zobrazení, poskytuje nyní fascinující pohledy na cévní struktury blízké realitě, což přispívá ke zpřesnění indikací, rozšíření terapeutických možností a ke zvýšení bezpečnosti prováděných výkonů.

V diagnostice CMP je stále metodou volby CT, které odliší ischemickou a hemoragickou etiologii.

U akutní ischemické CMP dochází k náhlému snížení až zástavě regionální mozkové cirkulace, v prvních hodinách po příhodě nebývají na CT ischemická ložiska detekovatelná, může být přítomen pouze edém a eventuálně tlakové změny. CT angiografie pomůže odhalit místo uzávěru zásobující tepny a orientačně i přítomnost kolaterálního oběhu v oblasti ischemie. Vyšetření mozkové perfuze na CT pomůže rozlišit oblast ireverzibilní ischemie, tj. ztracenou oblast, která pro-

padne nekróze a tzv. „penumbra“, což je oblast ischemického polostínu se sníženou perfuzí, dočasně zajišťovanou kolaterálním oběhem. Tato oblast je při včasném obnovení průtoku krve schopna plně obnovit funkci. Tato schopnost se v čase snižuje, až se po několika hodinách ztrácí (vyčerpání rezervy). V průběhu času po CMP CT ukáže rozsah ischemie, vývoj kolaterálního edému, eventuálně přítomnost přidruženého krvácení a další změny.

U hemoragické CMP CT odhalí intracerebrální, subarachnoidální nebo jiný typ krvácení a jejich kombinace. Tzv. typické intracerebrální krvácení bývá diagnostikováno u starších pacientů s hypertenzí a je obvykle v bazálních gangliích, kde je jeho zdrojem ruptura některé z lentikulostriatových tepen, méně často v mozkovém kmeni, mozečku či jinde a má větší těžký průběh. Tzv. atypické krvácení nacházíme častěji u mladších osob, normotoniků a v oblasti mimo bazální ganglii, jde například o hemisferální lokalizace. Etiologie krvácení může být různá. Je třeba po ní pátrat a léčit ji k sekundární prevenci recidivy krvácení. Může jít například o krvácení z aneuryzmatu, kavernomu, piální nebo durální arteriovenózní malformace (AVM), krvácení do tumoru a další.

Nejčastější příčinou subarachnoidálního krvácení (SAK) je ruptura mozkového aneuryzmatu, méně často arteriovenózní malformace, vzácněji jde o jinou příčinu. CT nám odhalí krev v subarachnoidálních prostorách v prvních 24 hodinách po krvácení pouze v 93 %, při klinickém podezření na SAK je třeba při negativním CT vyšetřit likvor, kterým lze krvácení téměř s jistotou potvrdit. Senzitivita CT v čase postupně klesá, po týdnu od krvácení je pod 50 %. CT odhalí také přítomnost přidruženého intracerebrálního hematomu, hemocefalu, edému mozku, tlakových změn a ischemických lézí.

Magnetickou rezonanci, velmi zjednodušenou řečeno, u CMP v akutní fázi obvykle neindikujeme pro její menší dostupnost, časové prodloužení, problematické vyšetření u neklidných či ventilovaných nemocných a také pro častou neznalost anamnézy v akutní fázi s možnými kontraindikacemi k MR (kardiostimulátor, kovový materiál aj.). V subakutní až chronické fázi je velmi cenná zejména v diagnostice arteriovenózních malformací, zejména kavernomu (angiograficky okultní typ AVM), aneuryzmat, lézí v zadní jámě lební a změnách bílé a šedé hmoty. MR angiografii používáme k neinvazivním kontrolám po krvácení, endovaskulárních i neurochirurgických výkonech a v řadě dalších indikací.

Endovaskulární léčba ischemické CMP na podkladě akutního tepenného uzávěru přinesla možnost intraarteriální rekanalizace a obnovení toku do uzavřené oblasti. Jde o významný zvrat v léčebných možnostech CMP, společně s intravenózní trombolýzou (IVT) změnila její nepříznivou prognózu. V přísně indikovaných případech je zahájena IVT. Při jejím neúspěchu nebo primárně při prokázání uzávěru velkých arteriálních kmenů (ACI, M1,2 úseky ACM, a. basilaris a/nebo a. vertebralis), u kterých je prognóza velmi nepříznivá a IVT málo úspěšná, je opět podle přesně stanovených kritérií indikována některá z metod intraarteriální rekanalizace. Jde buď o podání trombololytika mikrokatectrem přímo do trombu a jeho rozpuštění, nebo mechanickou rekanalizaci uzávěru, případně jejich kombinace.

Intraarteriální trombolýza (IAT) má proti IVT výhodu vyšší koncentrace trombololytika v místě podání s významně nižší celkovou dávkou, a tak vyšší lokální účinnost při snížení rizika celkových komplikací. V obou případech je podáván rtPA (rekombinantní tkáňový aktivátor trombinu, Actilyse).

Z mechanických zařízení ke stažení trombu můžeme použít Merci Retrieval (speciální nitinolový vodič s tvarovou pamětí typu šroubovice), který po vysunutí za trombem a jeho stahováním společně s mikrokatectrem odstraní trombus z cévního řečiště. Další, v současné době často užívanou možností je samoexpandibilní, plně retrahovatelný stent Solitaire, který obdobně po částečném vysunutí trombus zachytí a je opět společně s mikrokatectrem stažen. Poslední slibnou možností je systém Penumbra, který kombinuje mechanické rozrušení trombu s jeho odsátím.

Zásadní v použití těchto metod je čas, intravenózní trombolýza je možné použít do 3 hodin, respektive nyní do 4,5 hodin, intraarteriální trombolýzu do 6 hodin a mechanickou rekanalizaci do 8 hodin. Pro úspěšnost léčby je významným faktorem čas k docílení rekanalizace, ale zejména přítomnost kolaterálního oběhu do postižené oblasti. Bez něho klesá průtok k nule a vzhledem k mimořádné citlivosti mozkových buněk k hypoxii ani nejrychlejší výkon nepříznivou prognózu nezvrátí.

V prevenci vzniku nebo recidivy CMP je v závislosti na příčině možné v indikovaných případech uvažovat o zavedení stentu do extra nebo intrakraniálních úseků mozkových tepen, eventuálně zvažovat provedení extra-intrakraniální anastomózy.

Velký přínos má endovaskulární léčba SAK následkem ruptury aneuryzmatu mozkových tepen. Cílem této léčby je zabránit recidivě krvácení vyřazením aneuryzmatu z cévního řečiště se zachováním přírodní tepny. Aneuryzma endovaskulárně zavedeným mikrokátetrem postupně vyplníme platinovými spirálkami odpovídajícího tvaru a délky, které řízeně odpoutáme až po ověření jejich správného usazení ve vaku se zachováním průchodnosti přírodní tepny. Dokud spirálku neuvolníme od vodičného drátu, můžeme ji stáhnout a lépe usadit nebo vyměnit za jinou vhodnější rozměru a tvaru. Remodelační techniky nám umožnily léčit i aneuryzmata se širokým krčkem. Můžeme použít remodelační balónek, který insuflujeme při zavádění spirálky, nebo častěji zavádíme speciální jemný stent pro intrakraniální řečiště, kterými překryjeme krček výdutě a zabráníme úniku spirálky mimo vak výdutě.

Hlavní význam v managementu CMP má dobrá organizace primární péče a rychlý transport nemocného na specializované pracoviště s dostupnou léčbou. V současné době byla stanovena a začínají fungovat Iktová centra (IC) připravená k léčbě IVT a jsou stanovena a budou dovybavena Komplexní cerebrovaskulární centra (KCC) připravená k léčbě neurochirurgické i endovaskulární.

Neurochirurgické intervence u CMP

Jan Šroubek, Ladislava Janoušková, Miroslav Kalina
Nemocnice Na Homolce, Praha,

ISCHEMICKÉ CMP (iCMP)

1. Akutní neurochirurgické intervence u ischemické CMP nebývají časté a jsou zaměřeny na omezení sekundárního poškození CNS při nezvladatelném edému v okolí ischemického ložiska. Vždy se jedná o rozsáhlé ischemické poškození, kde dochází vlivem perifokálního edému k další progresi zhoršení neurologického nálezu. Z důvodu uzavřeného nitrolebního prostoru dochází k vzestupu nitrolebního tlaku a posunu středočárových struktur s kompresí vitálních center. Neurochirurg provádí tzv. dekompresní kraniektomii, při které uvolní rigidní nitrolební prostor odklopením rozsáhlé části kalvy takřka nad celou poškozenou hemisférou. Tím sníží nitrolební tlak a redukuje riziko komprese středočárových struktur.

2. Odložený výkon u iCMP může být indikován v případě nálezu stenozované arteria carotis interna (ACI), kde je suspekce na emboligenní etiologii iCMP. V případě ipsilaterální ACI indikujeme karotickou endarterektomii u **stenózy nad 50 %** a v případě kontralaterální ACI stenózu nad 70 %.

Okluze ACI je jen ve velmi výjimečných případech indikována k desobliteraci, a to pouze v akutní fázi iCMP. V chronické fázi lze zvažovat při recidivujících TIA nebo iCMP provedení **extra-intrakraniálního bypassu**, kterým end-to side bypassem přivádíme krev z větvi arteria carotis externa přímo do větvi střední mozkové tepny

HEMORAGICKÉ CMP (hCMP)

V případě hemoragických CMP (hCMP) jsou NCH intervence častější a lze je rozdělit na:

1. dekompresní výkony a 2. výkony zaměřené na vyřazení zdroje krvácení (akutní i odložené).

1. Dekompresní výkony jsou prováděné u epidurálního, subdurálního a lobárního krvácení. Nejčastěji spočívají v odklopení poměrně velké části kalvy a následně evakuace vlastního hematomu. V případě lobárních krvácení nejsou jasně stanovena indikační kritéria a klinická zkušenost indikujícího lékaře zde hraje poměrně velkou roli (velikost hematomu, progresse kliniky, povrchové uložení).

2. Výkony zaměřené na vyřazení zdroje krvácení mají za úkol zabránit recidivě hCMP a akutně mohou být indikovány v případě **aneurymatického** subarachnoidálního krvácení. K dispozici je jak mikroneurochirurgický otevřený výkon, tak **endovaskulární výkon** a volba jednoho z nich je závislá na řadě faktorů (lokalizace výdutě, klinický stav, přítomnost hematomu apod.). Další možné zdroje krvácení, jako jsou **kavernom nebo arteriovenózní malformace** jsou obvykle operovány odloženě; pochopitelně v případě, že vzniklý hematom nevyžaduje akutní evakuaci.

Blok II

4. Co lze a nelze očekávat od prostého RTG snímku hrudníku

Hana Malíková

Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Radiologie je obor, který je relativně velmi mladý. Za jeho zakladatele považujeme W. K. Röntgena, který za objev RTG paprsků získal v roce 1901 Nobelovu cenu. Význam prostého snímku hrudníku se však za tuto historicky krátkou dobu výrazně změnil a postupně je vytlačován jinými metodami, a to zejména CT. Stále však jsou diagnózy a indikační oblasti, ve kterých prostý snímek hrudníku dokáže plně odpovědět na klinickou otázku, kterou si kládeme. Indikační oblasti prostého RTG snímku hrudníku ve 21. století:

- akutní stavy: zánětlivé, traumatické, kardiální atd.,
- chronické stavy: dušnost, kašel, nejasné subfebrilie,
- pooperační stavy,
- kontroly poloh kátetrů, hrudních drenů, implantátů (KS), stentů,
- kontrola po invazivních zákrocích – biopsie, RFA,
- onkologie: staging – sporný význam co do časného zachytu a drobnoložiskového zachycení metastáz,
- screening u osob s rizikovou pracovní anamnézou (uran, azbest, křemík atd.) – sporný význam co do časného zachytu nemoci.

Úskalí prostého RTG snímku hrudníku

- sumační snímek (AP a boční);
- mediastinum: Patologické změny madistina jsou často zobrazitelné až při velkém rozsahu poškození.
- Jakékoliv drobné léze nemusí být a často ani nemohou být rozeznatelné.
- fluidothorax: Tekutina v pleurální dutině je detekovatelná až při množství přesahující 150 ml.
- Intersticiální plicní procesy jsou detekovatelné až v pozdním stadiu.
- subjektivnost: Hodnocení všech zobrazovacích vyšetření je subjektivní, u prostých RTG snímků to platí dvojnásob.
- technické možnosti provedení snímku: I při plné digitaliza-

ci RDG pracovišť v některých případech ideální snímek nelze technicky provést.

Závěr

1. Nativní snímek hrudníku i v době CT zůstává metodou první volby u akutních i chronických stavů vyjma podezření na cévní patologie (embolie, disekce aorty, aneuryzma atd.) a vyjma polytraumatu.

2. Při diskrepancích či nejasnostech zobrazovacích či klinických je třeba přistoupit k metodě druhé volby – CT.

5. Role CT a MR v diagnostice hrudníku

Jiří Weichet, Hana Malíková

Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Klasický RTG snímek nadále představuje základní diagnostické zobrazení u chorob orgánů hrudníku, nicméně CT a MR jsou stále více rozšířené a používané metody. CT je dnes standardně indikováno vždy, je-li na snímku hrudníku patologický či nejasný nález, který je třeba ověřit.

V některých indikacích je již CT metodou první volby. Jedná se především o neinvazivní vaskulární diagnostiku. CT je rychlá a zcela spolehlivá metoda pro vyloučení či průkaz embolizace do plicnice, nahrazuje zde radioizotopové meto-

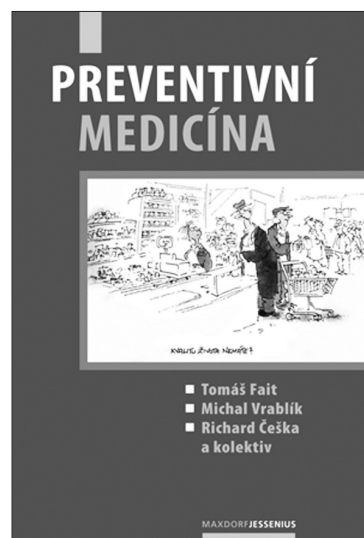
dy (perfuzní scan). Je také nejpřínosnější zobrazovací metodou pro hrudní aortu, spolehlivě zde diagnostikujeme aneuryzmata, disekce či transekce aorty.

CT s vysokým rozlišením (HRCT – high resolution CT) posunuje možnosti diagnostiky intersticiálních plicních procesů, pneumonitid a plicní fibrózy, kde výrazně zpřesňuje diagnostiku a je vhodné také k posouzení vývoje difuzních plicních chorob a monitoraci jejich léčby.

V neposlední řadě je pak třeba uvést nezastupitelnou roli CT v diagnostice a stagingu bronchogenního karcinomu.

Obecně lze říci, že CT zobrazení v oblasti hrudníku nad MR dominuje. MR má však oproti CT výrazně lepší kontrast při zobrazení měkkých tkání. MR má větší přínos při hodnocení hrudní stěny, například rozsahu prorůstání tumorů v měkkých tkáních stěny. MR není schopné posoudit plicní parenchym, především intersticiem, toto je doménou HRCT. U zobrazení mediastina a velkých cév hrudníku má MR podobnou výtěžnost jako CT a je zde indikováno v případech, kdy je CT rizikové (alergie na jodové kontrastní látky, radiační zátěž u dětí a mladých pacientů). Samozřejmě má MR nezastupitelnou roli v diagnostice patologických stavů hrudní páteře.

Vyšetření srdce pomocí CT a MR je dnes jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí radiodiagnostiky, tato tematika je již náplní jiných sdělení.



PREVENTIVNÍ MEDICÍNA

Tomáš Fait, Michal Vrablík, Richard Češka a kolektiv

Publikace pojednává o preventivní medicíně, která je sice moderním oborem, ale prevencí se zabývali již lékaři před mnoha tisíci lety. V knize je zdůrazněna role praktického lékaře, který může být klíčovým zprostředkovatelem masově individualizované prevence a podpory zdraví. Je k tomu předurčen svými vědomostmi, znalostí pacienta a jeho rodiny, znalostí anamnézy a prostředí, ve kterém žije a pracuje, a schopností posoudit hodnoty a preference pacienta. Totéž platí i pro praktického lékaře pediatra. Publikace přináší přehled současných programů primární a sekundární prevence v jednotlivých oborech, např. gynekologii, obezitologii, diabetologii, onkologii, ortopedii, psychiatrii a v mnoha dalších oblastech.

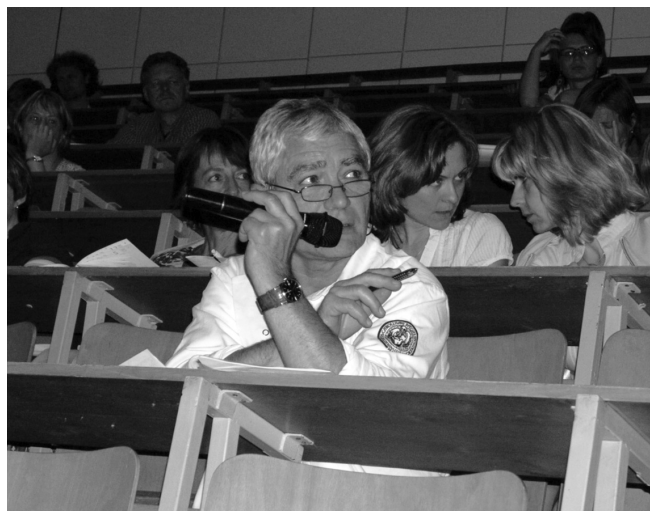
Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 552 str., cena 695 Kč, formát B5, váz., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-160-8.

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 název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Motolský den zobrazovací diagnostiky onemocnění dětského věku

Praha, 17. června 2010

Dne 17. června 2010 se na půdě Fakultní nemocnice v Motole konal Motolský den zobrazovací diagnostiky onemocnění dětského věku. Byl uspořádán po devítileté přestávce především z iniciativy mladých lékařů KZM v Motole. Odbornou náplní dne byla problematika chorob dětského břicha. Úvodní projev přednesl děkan 2. lékařské fakulty



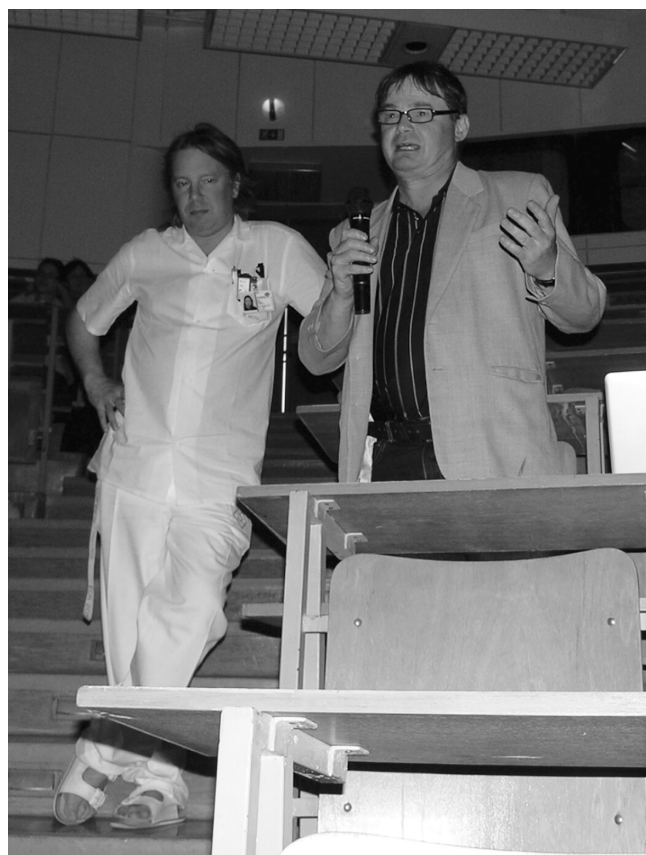
Obr. 1. Diskuze – prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

doc. MUDr. Ondřej Hrušák, CSc. a za fakulní nemocnici účastníky pozdravila náměstkyně ředitele pro vědu a výzkum prof. Anna Šedivá, CSc. Blok odborných přednášek moderovali dr. Martin Kynčl a dr. Jaromír Hořák. V první přednášce dr. Marie Švástová hovořila o problematice a zvláštích ileózních stavů u novorozenců, o významu nativního snímku a kontrastního vyšetření trávicí trubice při rozpoznávání jejich etiologie. Dr. Mária Verebová demonstrovala celou řadu ultrazvukových nálezů, které je možné odhalit při bolestivém dětském bříše, invaginací počínaje a škrkavkami konče. O problematice ultrazvukového zobrazování akutní apendicitidy přednášel dr. Zdeněk Hříbal. Rozvinula se živá diskuze na téma, do jaké míry je dnes diagnóza akutní apendicitidy záležitostí klinickou a do jaké míry záležitostí ultrazvuku.

Nesporně hlavní přednáškou dne bylo třicetiminutové sdělení prof. MUDr. Pavla Eliáše, CSc., přednosty Radiologické kliniky z Hradce Králové, o prenatalní diagnostice dětského břicha a její návaznosti na postnatální stavy. Dr. Marcela Dvořáková přednášela o diagnostice a diferenciaci bráničních hernií.

Druhý blok přednášek zahájil dr. Jaromír Hořák sdělením o intervenční radiologii dětského břicha. V současnosti lze při dostatečné zkušenosti a trpělivosti většinu poruch vyprazdňování mekonia a invaginací vyléčit bez nutnosti operace. Dr. Martin Kynčl rozebíral indikace nádorových onemocnění dětského břicha k CT a k magnetické rezonanci. Obecně upřednostňoval magnetickou rezonanci, ale u dětí indikovaných k CT plic doporučoval při jedné anestezii doplnit i CT břicha. Na toto sdělení navázala svojí přednáškou o diferen-

ciální diagnostice nádorů jater dr. Blanka Prosová. Dr. Lenka Mrázková ve své přednášce zdůraznila význam Dopplerovy metody i při rutinním ultrazvukovém vyšetřování dětského břicha. V závěrečné přednášce dr. Hana Vitoušková demonstrovala dvě kazuistiky, jednak o nitrohruďně uloženém brániční hernie u novorozence. Diskuze k přednáškám byla bohatá, diskuzi se zúčastnili aktivně i prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc. a prof. MUDr. Richard Škába, CSc., přední odborníci na témata operativy gastrointestinálního traktu a nádorových postižení jater z Kliniky dětské chirurgie v Motole. Po ukončení přednáškového bloku následovala krátká schůze pediatrické sekce České radiologické společnosti ČLS JEP, na které byl zvolen její nový výbor.



Obr. 2. Diskuze – prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc. (vpravo)

Další Motolský den bude uspořádán v červnu roku 2011. Jako jeho hlavní odborná náplň byla navržena prenatalní diagnostika.

doc. MUDr. Jaromír Hořák, CSc.
Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: fnmotol@seznam.cz

Paliativní péče – tipy a triky pro klinickou praxi

Rajhrad, 6. až 8. září a 4. až 6. října 2010

Ve dnech 6. až 8. září 2010 proběhl paliativní medicíny pořádaný Českou společností paliativní medicíny ČLS JEP (ČSPM) ve spolupráci s občanským hnutím Cesta domů a nadací Amgen, která, aby mohl vzniknout a proběhnout pilotní ověření, projekt finančně podpořila.

Program si klade několik cílů. Univerzálním cílem je vytvořit ucelený program vzdělávání v paliativní medicíně jako systém a toto je první krok. ČSPM má ambici vytvořit, garantovat a realizovat programy na všech úrovních vzdělávacího procesu. Tento konkrétní kurz je určený pro všechny typy odborností s přihlednutím k jeho konkrétnímu zaměření. Zde se jedná především o motivaci lékařů, předávání základních paliativních principů léčby a péče, podpoření jejich úsilí v dalším vzdělávání a implementace paliativního režimu do běžné klinické praxe. Účastníci by měli získat chuť aplikovat paliativní postupy na svém pracovišti.

Následovat by měly specializované kmenové kurzy jako příprava na zkoušky odborné specializace a také kurzy volitelné, které budou rozvádět do hloubky a šířky již obecně nastíněná témata.

Snahou je vytvořit zcela nový unikátní vzdělávací program, který bude metodologicky realizován interaktivními výukovými metodami tak, aby byla podpořena nejen teoretická stránka, ale především praktické dovednosti účastníků kurzu. Proto je počet účastníků omezen na pouhých 15, na průběhu se podílí pět lektorů, kteří zhustili teorii do základních principů a kladou důraz na praktické řešení kazuistik, práci ve skupinách a podporu vlastní tvořivosti účastníků. Jako pomůcky jsou používány i instruktážní DVD a teoretické písemné materiály vytvořené ČSPM.



Věříme, že tento projekt podpoří vzdělanost v oblasti paliativní medicíny mezi českými odborníky na všech úrovních péče o pacienty – od praktických lékařů, přes specialisty až po následnou péči.

Mgr. Jiří Prokop, Ph.D.
ČSPM ČLS JEP
Jiráskova 47, 664 61 Rajhrad
e-mail: jirimprokop@gmail.com

Závěry konference „Výživa a zdraví 2010“

Teplice, 14. až 16. září 2010

Ve dnech 14. až 16. září 2010 se konala v Teplicích 14. konference Výživa a zdraví 2010 – Dny hygieny výživy prof. MUDr. Stanislava Hrubého, DrSc. Účastnilo se jí 154 odborníků.

Z významných hostů na konferenci vystoupili prof. MUDr. J. Blahoš, DrCs., předseda ČLS JEP, děkan 3. LF UK prof. MUDr. M. Anděl, CSc., předseda SPV MUDr. P. Tláška, CSc., ředitel KHS Ústeckého kraje MUDr. J. Trmal, PhD. a ředitel KHS Libereckého kraje MUDr. V. Valenta, PhD. Ze zahraničních hostů se aktivně zúčastnili doc. MUDr. I. Kajaba, PhD., ze Slovenské zdravotnické univerzity v Bratislavě, kolektiv pracovníků z Katedry výživy lidí Slovenské polnohospodářské univerzity v Nitře a doc. MUDr. M. Stránský ze Švýcarska. Své příspěvky přednesli vědečtí pracovníci vysokých škol, především lékařských fakult a ústavů, pracovníci hygienické služby a příslušných pracovišť vojenské hygieny.

Hlavním tématem konference byla **Primární prevence chorob**, která je v České republice jako součást zdravotní

politiky stále opomíjena. Setkáváme se často se situacemi prozrazujícími totální neznalost této problematiky, a to i na místech, kde by její znalost měla být samozřejmostí – jak mezi zdravotnickými odborníky, tak ve sdělovacích prostředcích. Pro doklady nemusíme chodit daleko. V žádném volebním programu českých politických stran ani v žádném programu kandidátů na poslanecká či senátorská místa rovněž nenacházíme zmínku o prevenci chorob. Naproti tomu v programech kandidátů na úřad prezidenta USA byla primární prevence chorob zdůrazňována jako ekonomicky nejvýznamnější počin přinášející již v krátké době největší užitek.

Na konferenci bylo předneseno mnoho velmi zajímavých a podnětných sdělení a byly prezentovány doklady prokazující významnou roli výživy v primární prevenci chorob z různých hledisek – od fyziologických a patofyziologických, po organizační a ekonomická. Za nesmírně významné je nutné považovat zvýšení odpovědnosti za vlastní zdraví a omezení



pasivity jednotlivců i státu v této oblasti. Je třeba za podpory odborných lékařských společností stanovit parametry pro hodnocení rizika nesprávného způsobu stravování a životního stylu. Každé připomenutí preventivního významu výživy je tedy více než aktuální a potřebné. Prof. MUDr. J. Blahoš připomenul moudrost starých Římanů: „*Cibi veritas causa morborum omnium est.*“ (*Nekázeň ve stravování je zdrojem všech nemocí*).

Mgr. E. Gottvaldová v zastoupení hlavního hygienika ČR MUDr. M. Víta, PhD., náměstkyně ministra zdravotnictví, upozornila na usnesení vlády č. 61 ze dne 18. 1. 2010 ke Strategii bezpečnosti potravin a výživy na období let 2010–2013. Je chvályhodné, že proti dřívějším dokumentům tato strategie zahrnuje vedle bezpečnosti potravin také problematiku výživy a že vláda toto považuje za svou prioritu a ukládá příslušným ministrům konkrétní úkoly k realizaci této strategie.

Domníváme se však, že v péči o své zdraví nelze spoléhat pouze na uvědomělost občanů. K nápravě situace v historicky přijatelné době, zejména k zabránění epidemického šíření metabolického syndromu a dalších chronických onemocnění souvisejících s výživou, doporučujeme ve spolupráci s odbornými společnostmi ČLS JEP vypracovat systém kritérií pro diferencované zdravotní pojištění osob, které bude obyvatele České republiky více motivovat k prevenci těchto chorob.

V souladu se „Strategií“ vítáme snahu vlády neprodleně zahájit cílenou kampaň pro zlepšení způsobu výživy a změnu životního stylu obyvatel s cílem zastavit zvyšování počtu obézních osob a i incidenci diabetu, zejména diabetes melli-

tus 2. typu, a tím i nárůst počtu chorob srdce a cév. Primární prevence chorob, především výživou, by skutečně mohla a měla být také ekonomickou prioritou.

K argumentaci by měly být využity například náklady na léčbu diabetu a kardiovaskulárních i nádorových chorob. Například na léčbu diabetes mellitus a pouze jeho základních komplikací v současné době se vynakládá v České republice asi 22 miliard korun ročně, tj. více než 10 % z rozpočtu zdravotnictví. K hlavním preventivním opatřením musí kromě zlepšení výživy patřit také zvýšení pohybové aktivity. Zajímavá sdělení byla věnována výsledkům provádění primární prevence v armádě a antropometrickým parametrům u sportovců.

Druhým hlavním tématem konference byla **Nutriční toxicologie**. Zazněla sdělení o nových poznatcích v tomto oboru, o riziku expozice různým látkám i o možnosti ovlivnění účinku těchto látek. Bylo opět upozorněno na riziko tepelně upravovaných tuků, nasycených masných kyselin a transizomerů nenasycených masných kyselin. Dále bylo jednáno o problematice výživy a primární prevenci osteoporózy.

Účastníci konference navrhuje, aby téma primární prevence chorob, zejména prevence výživou, se opakovalo i v příštích ročnících konference Výživa a zdraví, pozornost by měla být věnována především primární prevenci chorob u dětí a mladistvých. Účastníci doporučují, aby příští konference byla uspořádána opět v Teplicích v tradičním termínu hned v roce 2011 ve stejném duchu a s výše uvedeným tématem. Na této konferenci by měly být předneseny především aktuální výsledky a poznatky získané při prosazování primární prevence chorob.

Účastníci konference děkují všem pořadatelům pod vedením MUDr. Jana Ševčíka za vzornou přípravu a vedení celé konference, která díky přednášejícím i diskutujícím proběhla velmi úspěšně v příjemném prostředí Lázeňského domu Beethoven v Teplicích, za což patří dík vedení Lázně Teplice a.s. Za uvedenou organizaci pozdravil účastníky konference náměstek generálního ředitele MUDr. Jan Štěrba. Účastníci konference děkují sponzorským organizacím: AGC a.s. Teplice, Severočeské doly Chomutov a.s., Statutární Město Teplice, VZP Ústeckého kraje, Český porcelán a.s. Dubí, Vitana a.s. Praha, JTH Teplice, Plzeňský prazdroj a dalším. Za vzorné technické zajištění konference patří mnoho díky zaměstnancům a vedení agentury ALWAC a.s. Teplice.

MUDr. Bohumil Turek, CSc., doc. MUDr. Igo Kajaba, PhD.,
MUDr. Pavel Dlouhý, PhD., MUDr. Jan Ševčík
odborní garanti konference „Výživa a zdraví 2010“
e-mail: jan@jansevcik.cz

24. Pečenkovy epidemiologické dny

České Budějovice, 15. až 17. září 2010

Ve dnech 15. až 17. září 2010 se v Českých Budějovicích uskutečnila konference 24. Pečenkovy epidemiologické dny. Akci pořádal výbor Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP ve spolupráci s Krajskou hygienickou stanicí Jihočeského kraje se sídlem v Českých Budějovicích pod záštitou hlavního hygienika MUDr. Michaela Víta, Ph.D. Úvodní slovo přednesla MUDr. Sylvie Kvášová z MZ ČR. Pravidelného setkání se zúčastnilo více než 160 odborníků z oblasti epidemiologie, mikrobiologie a příbuzných medicínských oborů. Vedle předních českých vědců a lékařů se programu zúčastnili

i hosté ze Slovenska a Rakouska. Zvláštním hostem byl přední světový virolog vídeňský univerzitní profesor Dr. Christian Kunz.

Profesor Kunz se narodil v roce 1927 v Linci. Studoval na univerzitě v Innsbrucku a ve Vídni a v roce 1954 získal titul doktora medicíny. Na konci padesátých let 20. století se začal věnovat problematice klíšťové encefalidity. Za své publikace získal začátkem šedesátých let stipendium Rockefellerovy nadace a pracoval v Rockefellerově institutu v New Yorku pod vedením nositele Nobelovy ceny Maxe Theilera. V sedmdesátých letech se věnoval profylaxi klíš-

řové encefalidity v evropských zemích a v rodném Rakousku, kde v současné době dosahuje proočkovanost asi 90 %.

Profesor Kunz je autorem nebo spoluautorem více než tří set vědeckých prací, je členem řady vědeckých společností v Rakousku i v zahraničí. Je čestným členem České vakcino-logické společnosti.

Hostem ze Slovenska byla doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, Ph.D., předsedkyně Slovenské epidemiologické a vakcino-logické společnosti ze Slovenské zdravotnické univerzity v Bratislavě. Paní docentka přednesla úvodní přednášku Monitorování výskytu infekčních onemocnění – základ kvalitní surveillance. Předsedkyně České společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP MUDr. Pavla Křížová, CSc. se věnovala v úvodu mezinárodní surveillance infekčních onemocnění. Jako kontrast bylo vzpomenueno možností epidemiologie před 100 lety v Čechách, velice zajímavou a dobově doloženou prezentaci měla MUDr. Daniela Fránová ze Zdravotního ústavu v Plzni. Dále v úvodu konference zazněla z úst doc. MUDr. Petra Pazdiora, CSc. vzpomínka na pana profesora Karla Rašku a doc. MUDr. Bohumil Kříž, CSc. vzpomněl 30. výročí vyhlášení eradikace varioly. Profesor Karel Raška byl zakladatelem československé epidemiologie, působil jako ředitel divize infekčních nemocí WHO v Ženevě. Vypracoval koncepci vymýcení – eradikaci – pravych neštovic ve světě, založenou na principech surveillance. Koncepce byla založena na změně z plošného nekoordinovaného očkování na cílené vyhledávání ohnisek nákazy a na pečlivé proočkování všech kontaktů v ohnisku kolem nemocného. Program eradikace byl zahájen v roce 1967 a po 10 letech úspěšně završen. Úspěchu bylo dosaženo týmovou prací, na níž se podílely stovky pracovníků z celého světa, včetně 19 československých epidemiologů. Profesor Raška byl za své zásluhy o globální vymýcení neštovic vyznamenán v roce 1984 anglickou Královskou lékařskou společností Jennerovou medailí za eradikaci neštovic.

Odborný program letošní konference byl zaměřen na nákazy preventabilní očkováním, alimentární nákazy, neuroinfekce, nozokomiální nákazy a DDD činnost a do bloku varia byla zařazena problematika laboratorních diagnostik jednotlivých projednávaných nákaz a témata nezařazená jinde. Satelitní sympozium bylo věnováno charakteristice pandemické vlny chřipky 2009–2010, přednášku přednesla MUDr. Martina Havlíčková, CSc. Dále výskytu pertuse v České republice – epidemiologickou situaci zhodnotila MUDr. Kateřina Fabiánová. Pertusi z pohledu klinika zhodnotila MUDr. Zlatava Jirsenská a očkovací látky pro prevenci pertuse Boostrix a Boostrix polio představil RNDr. Tomáš Mrkvan, Ph.D. Velkému zájmu se těšily prezentace týkající se neuroinfekcí, klíšťové encefalidity, chřipky, meningokokových onemocnění, černému kašli, alimentárním nákazám a upozornění na rizika skryté epidemie způsobené Clostridium difficile.

NA PREZENTACÍCH SE PODÍLELI:

Monitorovanie výskytu infekčných chorôb – základ kvalitnej surveillance

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, Ph.D.

Možnosti epidemiologie před 100 lety v Čechách

MUDr. Daniela Fránová

Mezinárodní surveillance infekčních onemocnění

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Vzpomínka na profesora Rašku

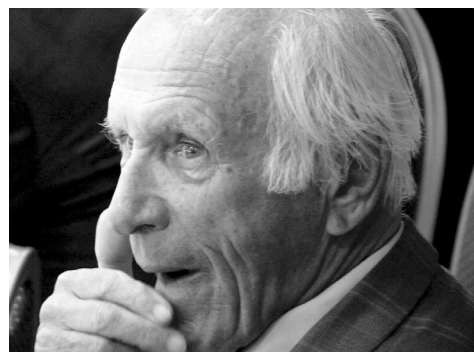
doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

30. výročí vyhlášení eradikace varioly

doc. MUDr. Bohumil Kříž, CSc.

Předávání vyznamenání + cena profesora Rašky

MUDr. Pavla Křížová, CSc. předala MUDr. Oldřichu Hausnerovi Čestnou medaili ČLS JEP, diplom Čestného členství



Vzácný host Pečenkových epidemiologických dnů – Univ. Prof. Dr. Christian Kunz

SEM ČLS JEP MUDr. Svatavě Hausnerové a Cenu profesora Rašky za nejlepší odbornou publikaci v roce 2009 získal prof. Roman Prymula s kolektivem.

Nákazy preventabilním očkováním

Súčastnosť a perspektívy očkovania na Slovensku

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, Ph.D.

Novinky v očkování proti chřipce v roce 2010

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., MUDr. Martina Havlíčková, CSc., MUDr. Jitka Částková, CSc.

Očkování alergických pacientů v praxi očkovacích center Avenir

doc. MUDr. Rastislav Maďar, Ph.D., MUDr. I. Kochová, MUDr. D. Skalleová, MUDr. D. Benešová, MUDr. M. Čermáková, MUDr. A. Dvořáková, MUDr. O. Gazárková, MUDr. J. Laštovičková, MUDr. M. Orolinová, MUDr. K. Polomis, MUDr. V. Řehka, MUDr. L. Sattranová, MUDr. M. Shejbalová, Ph.D., MUDr. A. Slámová, Ph.D., MUDr. H. Ševčíková, MUDr. H. Tkadlecová, MUDr. M. Tmějová, MUDr. D. Turková

Surveillance závažných onemocnění působených Haemophilus influenzae v České republice

MUDr. Věra Lebedová, MUDr. Pavla Křížová, CSc., MUDr. Čestmír Beneš

VHB stále aktuální

MUDr. Renata Vaverková a kol.

Cestovní medicína a očkování v ordinaci praktických lékařů a v centru očkování a cestovní medicíny

MUDr. Jana Vlčková, MUDr. Dagmar Horáková, Ph.D.

Úskalí kontroly a dohledu nad TBC ve vězeňském systému

Mgr. Markéta Hajná, Ph.D.

Neurologické komplikace po očkování

MUDr. Josef Trmal, Ph.D.

Molekulární epidemiologie virových hepatitid

RNDr. Vratislav Němeček, CSc.

Charakteristika pandemické vlny chřipky 2009–2010

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Výskyt pertuse v ČR – epidemiologická situace

MUDr. Kateřina Fabiánová

Pertuse z pohledu klinika

MUDr. Zlatava Jirsenská

Boostrix/Boostrix Polio – očkovací látky pro prevenci pertuse

RNDr. Tomáš Mrkvan, Ph.D.

Alimentární nákazy

Možnosti využití typizačních metod při epidemiologických šetřeních kampylobakterióz

MVDr. Koláčková Ivana, Ph.D., MVDr. Karpíšková Renata, Ph.D.

Hromadné výskyty enterohemoragického E. coli v České republice v průběhu posledních dvou let

Ing. Monika Marejková, MVDr. Renata Karpíšková, Ph.D., RNDr. Petr Petráš, CSc.

Stafylokokový syndrom toxického šoku menstruační formy

RNDr. Petr Petráš, CSc., Ing. Ivana Machová

Norovirové gastroenteritidy v Libereckém kraji

MUDr. Jana Pratteringerová, MUDr. M. Sochorová, Ing. K. Štílerová, RNDr. D. Kadlečík

Salmonella typhimurium – fagotypu DT 120 epidemie v mateřské škole

MUDr. Jana Pratteringerová, MUDr. Jaroslav Harman, MVDr. Renata Karpíšková, Ph.D.

Výskyt salmonelózy po konzumaci tatarského bifteku v restauraci

MUDr. Jitka Průchová, doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Neobvyklý výskyt listeriózy

MUDr. Jitka Luňáčková

Několik poznámek k epidemiologické terminologii

doc. MUDr. Hana Podstatová, DrSc.

Neuroinfekce

TBE in Austria: The country with the highest vaccination coverage in Europe

Univ. Prof. Dr. Christian Kunz

Klinický obraz klíšťové meningoencefalitidy

MUDr. Václav Chmelík

Mění se epidemiologické charakteristiky výskytu klíšťové encefalitidy v České republice

doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc., MUDr. Čestmír Beneš, RNDr. Milan Daniel, DrSc., RNDr. Marek Malý, CSc.

Prevence klíšťové meningoencefalitidy u starších osob

MUDr. Eva Jílková, Ing. Ivana Stiborová, RNDr. Vlastimil Král

Zkušenosti s očkováním proti klíšťové meningoencefalitidě, základní epidemiologické charakteristiky souboru nemocných za 50 let

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc. a kol.

Výskyt enterovirových meningitid v kolektivu

MUDr. Hana Tkadlecová

Spektrum bakteriálních původců purulentní meningitidy u dospělých

MUDr. Olga Džupová, Ph.D.

Invazivní meningokokové onemocnění – tři případy v MŠ Sedlec

MUDr. Ivana Morávková, Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc., D. Nocarová, M. Velkoborská

Záchyt kmene *N. meningitidis* W 135 u kojence

Ing. Zuzana Opluštilová

Surveillance invazivních meningokokových onemocnění a doporučená vakcinační strategie v České republice

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Nozokomiální nákazy a DDD činnost

Prevalenční studie nozokomiálních infekcí v roce 2009 na odděleních ARO a JIP s invazivní umělou plicní ventilací

MUDr. Miroslava Girod Schreinerová, MUDr. Helena Šrámová, CSc., Ing. H. Šebestová, RNDr. B. Procházka

Citlivost bakterií izolovaných z prostředí k dezinfekčním přípravkům

MUDr. Věra Melicherčíková, CSc., Ing. Jan Urban, Ph.D.

***Clostridium difficile* v bratislavských nemocnicích – skrytá epidemie**

MUDr. Juraj Hanzen

Výskyt a diagnostika infekcí způsobených *Clostridium difficile* ve Fakultní nemocnici Na Bulovce

MUDr. Sylvia Polívková, MUDr. B. Sýkorová, Mgr. Alena Jirásková, doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc., MUDr. O. Džupová, Ph.D.

Nozokomiální infekce v pražských nemocnicích

MUDr. Martina Klepetková, MUDr. Zdeňka Jágrová, Iva Vlčková

Ventilátorová pneumonie (VAP) a ventilátorová tracheobronchitida u pacientů s inhalačním traumatem

MUDr. Břetislav Lipový, MUDr. H. Říhová, MUDr. M. Hanslianová, MUDr. N. Gregorová, MUDr. I. Suchánek, prof. MUDr. P. Brychta, CSc.

Činnost Společnosti pro nemocniční epidemiologii a hygienu

MUDr. Iva Šípová, MUDr. Marie Kolářová, CSc., MUDr. Pavel Totušek, MUDr. Beata Čečetková, MUDr. Jaroslav Jirouš, MUDr. Jaromíra Kratochvílová, MUDr. Eva Mičková, MUDr. Zuzana Kancelová

Možnosti kontroly mycích a dezinfekčních zařízení, sterilizátorů a nástrojů jako součást prevence nozokomiálních nákaz

MUDr. Irena Bočkovská

Varia I

Screeningové testování uživatelů drog v nízkoprahových programech

Mgr. Daniel Randák

Výsledky dotazníkové akce mezi studenty 5. ročníku LF UK v Plzni o přenosu infekce HIV v letech 1997–2010

MUDr. Andrea Aišmanová, doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc., MUDr. Hana Jelínková

Epidemiologické aspekty pacientů AIDS centra Ostrava

MUDr. Alena Zjevíková, E. Bolomová, MUDr. I. Martínková, MUDr. L. Olbrechtová

Nový lidský onkogenní virus? Infekce polyomavirem karcinomu Merkelových buněk

RNDr. Šárka Němečková, DrSc., Ph.D., Mgr. Vojtěch Šroler, Ph.D., RNDr. Martina Saláková, Ph.D., Petra Vochozková

Význam PCR v časně diagnostice infekce *Burkholderia cepacia* komplex u pacientů s cystickou fibrózou

MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D., Mgr. Klára Dědečková, MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D., MVDr. Oto Melter, Ph.D., MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.

Varia II

Sérologická diagnostika chřipky – možnosti a diagnostická úskalí

MUDr. Martina Havlíčková, CSc., MUDr. R. Limberková, Bc. P. Růžičková, RNDr. H. Jiřincová

Virologické a pitevní nálezy u osob zemřelých v souvislosti s infekcí Pandemic (H1N1) 2009

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., prof. MUDr. Václav Mandys, CSc., MUDr. Martina Havlíčková, CSc., RNDr. Helena Jiřincová, MUDr. Renata Háková, MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D., RNDr. Bohumír Procházka, CSc.

Zajímavé klinické případy z venerologie

MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Epidemie Q horečky v Nizozemí a situace v České republice

MUDr. Kateřina Fabiánová, MUDr. Čestmír Beneš

Leishmaniáza – staronová hrozba

MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D., doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc., MUDr. Čestmír Beneš

Komáři jižní Moravy – význam, výskyt

RNDr. Oldřich Šebesta

V sekci posterových sdělení se prezentovali:

Invazivní pneumokoková onemocnění v Libereckém kraji v roce 2009

J. Pratteringerová, M. Sochorová, M. Hausenblasová, H. Knížková, J. Harman., P. Sedlák, I. Zýková

Očkování proti žluté zimnici

MUDr. D. Horáková, Ph.D., MUDr. J. Vlčková

Sérová banka AČR

MUDr. P. Gál

Chřipka a postoje zdravotníků v roce 2009

M. Schejbalová, A. Slámová

Charakterizace a využití kmenů *Borrelia burgdorferi sensu lato* izolovaných z různých vektorů a hostitelů

A. Žáková, K. Vostal, A. Norek

Výskyt infekčních spirochetálních onemocnění lymeská borelióza a leptospiróza u kočky domácí

P. Opatová, P. Schánilec, F. Tremil, A. Žáková, K. Vostal
Leptospiróza – zdravotní riziko po bleskových povodních na Novojičínku

Kamil Zitek, Čestmír Beneš, Hana Tkadlecová, Jana Hošková

Jednotlivá abstrakta byla zařazena do sborníku, který vydal Zdeněk Hajn (www.cwave.cz). Sborník je opatřen číslem ISBN: 978-80-904667-0-8.

Zajímavým sdělením byl příspěvek předsedkyně společnosti ČLS JEP MUDr. Pavly Křížové CSc., která informovala o vakcinační strategii v případě meningokokových onemocnění, její abstrakt zveřejňujeme.

Surveillance invazivního meningokokového onemocnění a doporučená vakcinační strategie v České republice

P. Křížová

*Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy,
Státní zdravotní ústav, Praha*

Surveillance invazivního meningokokového onemocnění byla v České republice zahájena v roce 1993, kdy zde byla zaznamenána přítomnost hypervirulentního meningokokového klonu C:2a:P1.2,5:cc11. Definice invazivního meningokokového onemocnění je v souladu s evropskou definicí. Součástí surveillance je molekulární charakterizace všech izolátů z invazivního onemocnění, zaslaných do NRL k dourčení. Od roku 2008 je v České republice provádění surveillance invazivního meningokokového onemocnění legislativně podloženo vyhláškou č. 473/2008 Sb. O systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Surveillance data jsou hlášena do evropské epidemiologické databáze TESSy, spravované Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC). Za současné epidemiologické situace a při současně dostupných meningokokových vakcínách doporučuje NRL pro meningokokové nákazy následující vakcinační strategii v České republice: cílenou vakcinaci rizikové části populace; vakcinaci osob po kontaktu s invazivním meningokokovým

onemocněním způsobeným séro skupinou, proti níž je dostupná vakcína; vakcinaci osob v pracovním riziku; vakcinaci pacientů s poruchou imunity; vakcinaci cestovatelů; vakcinaci na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace). NRL doporučuje provádění očkování konjugovanou vakcínou u dětí před ukončením základní školní docházky a podporuje očkování konjugovanou vakcínou na žádost. Tak jako v řadě evropských zemí je žádoucí spoluúčast pojišťoven při hrazení tohoto očkování. Dle nejnovějších doporučení světových expertů je u konjugované vakcíny vhodné provést základní očkování v dětském věku a přeočkování v pre-adolescentním věku. Je doporučeno provádět přeočkování konjugovanou tetra vakcínou A, C, Y, W135 k zajištění co nejširší dlouhodobé imunity a je žádoucí, aby tato tetra vakcína po úspěšné centrální evropské registraci byla dostupná i v České republice. Je nezbytné sledovat vývoj nových MenB vakcín a hodnotit vhodnost jejich použití v České republice. Jakmile bude vyrobena a následně registrována MenB vakcína vhodná pro Českou republiku, bude žádoucí zahrnout ji do očkovacího schématu malých dětí.

Konference měla široký odborný program, zájem o účast na konferenci byl velký i z řad odborníků souvisejících oborů. Pracovní atmosféru kolorovala i vitalita vzácného hosta profesora Kunze, který jevil o práci v naší odborné společnosti velký zájem.

Účastníci konference děkují sponzorským organizacím: GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Pfizer, Avenier, Novartis vaccines, BAG Health care, Baxter, JK Trading spol s.r.o., Bochemie, Abbott Products s.r.o., Česká pojišťovna, Medipont České Budějovice.

*MUDr. Jitka Luňáčková
vedoucí protiepidemického odboru
Krajská hygienická stanice Jihočeského kraje
se sídlem v Českých Budějovicích
Na Sadech 25
370 71 České Budějovice
e-mail: jitka.lunackova@khscb.cz*

OCENĚNÉ VĚDECKÉ PRÁCE ZA ROK 2009

Hodnotící komise, která pracovala ve složení prof. P. Broulík, prof. M. Hájek a prof. C. Povýšil, obdržela celkem šest návrhů od organizačních složek ČLS JEP plus jeden návrh. Komise navrhla na ocenění tyto publikace a články:

Kategorie knihy:

Beneš J, et al. Infekční lékařství; Galén 2009 (ISBN: 8072626442)

Kategorie články:

1. *Prymula R, Siegrist C-A, Chlíbek R, Žemlicková H, Vacková M, Smetana J, Lommel P, Kalíšková E, Borys D, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. Lancet 2009; 374: 1339–1350.*

2. *Pospíšilová Š, et al. Soubor 13 vědeckých prací z oblasti molekulární onkologie (všechny články publikovány v roce 2009).*

3. *Ryska M, Laszikova E, Pantoflíček T, Ryska O, Pražák J, Koblíhova E. Fractionated Plasma Separation and Adsorption Significantly Decreases Intracranial Pressure in Acute Liver Failure: Experimental Study. Eur Surg Res 2009; 42: 230–235.*

Slavností předání ocenění autorům nejlepších publikací proběhne 3. listopadu 2010 v historických prostorách Valdštejnského paláce, pod záštitou M. Štěcha, místopředsedy Senátu ČR.

Eva Ponocná

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v listopadu a v prosinci 2010 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 1. LISTOPADU 2010

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

Vondráčkův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

1. J. Raboch: Úvod (5 min)
 2. P. Zvolný, J. Raboch: Jan Dobiáš a Vladimír Študent na psychiatrické klinice na Karlově (15 min)
 3. P. Pavlovský: Patická opilost (15 min)
 4. M. Šusta: Psychoneurodiagnostika „psychopatie“ (15 min)
 5. P. Harsa: Současné projevy agrese – mobbing, bossing, šikana, kyberšikana a jiné (15 min)
- Diskuze

DNE 8. LISTOPADU 2010

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

Šiklův večer**Úloha patologa v současné diagnostice infekčních chorob**

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

1. C. Povýšil: Úvod (5 min)
2. C. Povýšil: Infekční choroby se specifickým patomorfologickým obrazem (8 min)
3. H. Skálová: Změny plic u smrtelných případů chřipkového onemocnění poslední doby (8 min)
4. I. Vítková: Infekční etiologie některých chorob zažívacího traktu (8 min)
5. P. Dunder: Nádory genitálu virového původu (8 min)
6. J. Stříteský: Patomorfologická diagnostika virových hepatitid (8 min)
7. J. Dušková: Morfologicky

charakteristická infekční onemocnění centrálního nervstva (8 min)
Diskuze

DNE 15. LISTOPADU 2010

Slavnostní večer Univerzity Karlovy v Praze – k 17. listopadu
Rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

Současné doktorské studium, habilitační a jmenovací řízení na Univerzitě Karlově

Přednášející: prof. PhDr. Ivan Jakubec, CSc., prorektor UK
Diskuze

DNE 22. LISTOPADU 2010

Přednáškový večer I. interní kliniky 1. LF UK a VFN a Ústavu hematologie a krevní transfuze, Praha
přednosta: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Eiseltův večer**Novinky v diagnostice a léčbě hematologických onemocnění
Večer věnovaný 30. výročí úmrtí prof. MUDr. F. Heřmanského, DrSc.**

Koordinátor: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

1. M. Trněný: Úvod – prof. F. Heřmanský (1916–1980) (5 min)
 2. P. Cieslar: Mechanismy primární hemostázy. Heřmanského Pudlákův syndrom (13 min)
 3. R. Pytlík, M. Trněný: Současná diagnostika a léčba maligních lymfomů (13 min)
 4. C. Šálek: Současná diagnostika a léčba akutních leukémií (13 min)
 5. I. Špička: Mnohočetný myelom (13 min)
- Diskuze

DNE 29. LISTOPADU 2010

Přednáškový večer II. chirurgické kardiologické kliniky 1. LF UK a VFN, Praha
Přednosta: doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

Divišův večer**Moderní trendy kardiologické chirurgie**

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

1. J. Lindner: Úvod: Diviš, jeho žáci a pokračovatelé (5 min)
 2. J. Lindner: Plicní endarterektomie (8 min)
 3. J. Hlubocký: Záchovné operace aortální chlopně (8 min)
 4. R. Špunda: Chirurgická revaskularizace myokardu u osmdesátníků (8 min)
 5. V. Rohn: Minisystémy v současné kardiologii (8 min)
 6. M. Špaček: Hypertermická izolovaná perfuze končetin (HILP) u pacientů s maligním melanomem (8 min)
 7. P. Mitáš: Kritická končetinová ischemie, větvený bypass, výsledky léčby (8 min)
 8. T. Grus: Současné výsledky operací karotid (8 min)
- Diskuze

DNE 6. PROSINCE 2010

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

Thomayerova přednáška**Význam lipidů v patogenezi lidských onemocnění**

Přednášející: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

DNE 13. PROSINCE 2010

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

Století panspermie?

Přednášející: prof. RNDr. Jiří Grygar, CSc.

Fyzikální ústav AV ČR
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*

PLÁNOVANÉ AKCE
ODBOBNÝCH SLOŽEK ČLS JEP**14. října 2010****Klimakterium a postmenopauza jejich vliv na kvalitu života moderní ženy**

Místo: Praha

Další termíny:

21. října 2010 Olomouc

26. října 2010 Hradec Králové

9. listopadu 2010 Brno

24. listopadu 2010 Ústí nad Labem

1. prosince 2010 Liberec

15. prosince 2010 Plzeň

Pořadatel: Česká gynekologická a porodnická společnost ČSL JEP

14. října 2010**Seminář chirurgického oddělení Nemocnice Kyjov**

Místo: Nemocnice Kyjov, zasedací místnost

Pořadatel: SL ČLS JEP v Kyjově + Nemocnice Kyjov

14. října 2010**Nové přístupy k terapii dětských ekzémů**

Místo: Mariánské Lázně, Klub důchodců

Pořadatel: Spolek lékařů Cheb

14. října 2010**Nepodceňujeme význam chlamydií?**Místo: Litomyšl, hotel Zlatá Hvězda
Pořadatel: Spolek lékařů Litomyšl ČLS JEP**14. října****Mikrobiologické aspekty diagnostiky a léčby závažných infekcí**

Místo: Lázně Darkov, Společenský dům

Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Karviné

14. října 2010**Vzdělávací seminář**

Místo: Plzeň – Na Spilce

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

14. října 2010**Nejčastější dermatózy dutiny ústní a možnosti jejich léčby
Onemocnění dutiny ústní – mezioborová spolupráce**

Místo: Ostrava

Pořadatel: Kožní oddělení FN Ostrava

14.–15. října 2010**Alergie na bílkovinu kravského mléka ze všech světových stran**

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

14.–15. října 2010**XVI. výroční konferenci České****společnosti popáleninové medicíny s mezinárodní účastí na téma Dětské popáleniny**

Místo: Brno

Pořadatel: Česká společnost popáleninové medicíny ČLS JEP, Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN

14.–16. října 2010**VIII. seminář mladých revmatologů**

Místo: Svatka, hotel Mánes

Pořadatel: Česká revmatologická společnost ČLS JEP

14.–16. října 2010**42. Neurofarmakologické sympozium**

Místo: Lísek u Bystřice nad Pernštejnem

Pořadatel: Česká neurologická společnost ČLS JEP

15. října 2010**2. brněnský dermatologický den Antonína Trýba (v návaznosti na 1. den psoriázy)**

Konference s mezinárodní účastí

Místo: Brno

Pořadatel: Česká dermatologická společnost ČLS JEP, ČADV a I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně

15.–16. října 2010**43. vojenské ORL dny**

Místo: Olomouc, Vojenská nemocnice, oddělení ORL

Pořadatel: Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČSL JEP

16. října 2010**11. dermatologické sympozium „Jak léčím já“**

Místo: Ústí nad Labem

Pořadatel: Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

16. října 2010**Problematika dětské chirurgie PLDD**

Místo: Praha, hotel Krystal

Pořadatel: OS PDL ČLS JEP Zpč. regionu

17.–20. října 2010**Společný sjezd českých a slovenských chirurgů**

Místo: Brno, areál Výstaviště – pav. E

Pořadatel: Česká chirurgická společnost ČLS JEP, Slovenská chirurgická společnost, I. chirurgická klinika LF MU a FN U sv. Anny

19. října 2010**Invazivní meningokoková onemocnění****Problematika pohlavních chorob v dětském věku**

Místo: Pelhřimov

Pořadatel: ČLS JEP Spolek Pelhřimov

21. října 2010**Komplexní pohled na problematiku GISTu**

Místo: Moravská Ostrava, hotelu Park Inn

Pořadatel: Spolek lékařů Ostrava ČLS JEP

21. října 2010**Febrilní neutropenie**

Místo: Strakonice, Maltézský sál strakonického hradu

Pořadatel: Spolek lékařů Strakonice a Nemocnice Strakonice, a.s.

21. října 2010**Vzdělávací seminář**

Místo: Plzeň

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

21.–22. října 2010**IV. krajská konference protidrogových profesionálů Jihočeského kraje na téma Vývojové trendy jihočeských drogových služeb a programů očima poskytovatelů a zadavatelů aneb „Kde jsme byli a kde jsme? (...a kde budeme?)“**Místo: Červená nad Vltavou, hotel Vltava
Pořadatel: Občanské sdružení PREVENT (ve spolupř. s Krajským úřadem Jihočeského kraje) a Společnost pro návykové nemoci ČLS JEPMísto: Červená nad Vltavou, hotel Vltava
Pořadatel: Občanské sdružení PREVENT (ve spolupř. s Krajským úřadem Jihočeského kraje) a Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP**23. října 2010****Dětská chirurgie pro PLDD**

Místo: Ostrava, hotel Imperial

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP – region severní Morava

26. října 2010**IX. konference na téma monoklonálních gamapatií**

Místo: Hradec Králové

Pořadatel: Ústav klinické biochemie a diagnostiky a II. interní klinika LF UK a FN a ČSKB ČLS JEP a Česká myelomová skupina

26. října 2010**10. anesteziologické dny Na Homolce**

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

30. října 2010**Regionální vzdělávací seminář: dětská chirurgie**

Místo: Plzeň

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP Zpč. regionu SPLDD ČR Plzeň

1. listopadu 2010**Neurologické odpoledne**

Místo: Třinec

Pořadatel: Spolek lékařů v Třinci

2. listopadu 2010**Sepse**

Místo: Lékařský dům v Praze 2
Pořadatel: Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČSL JEP

3. listopadu 2010**Odborný vzdělávací seminář**

Místo: Plzeň
Pořadatel: OSPLDL ČLS JEP Zpč. regionu

3. listopadu 2010**Pracovní schůze Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP**

Místo: Praha
Pořadatel: Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

3. listopadu 2010**Vědecká schůze Psychiatrické společnosti**

Místo: Praha, Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Pořadatel: Psychiatrická společnost ČLS JEP a ČPS o.s.

9. listopadu 2010**Profesní problematika v alergologii**

Místo: Praha
Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

9. listopadu 2010**Odborná konference (konzultační den) NRL PV ÚHK**

Místo: Praha, SZÚ
Pořadatel: Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP, NRL pro papillomaviry, Ústav hematologie a krevní transfuze

9. listopadu 2010**Světelná mikroskopie v lékařské mikrobiologii**

Místo: Ostrava
Pořadatel: Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP a Referenční laboratoř ČR pro anaerobní bakterie

10. listopadu 2010**Péče o děti s enurézou, Imunomodulace v rukou PLDD**

Místo: Plzeň
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

11. listopadu 2010**Ulcus cruris – diferenciální diagnostika bércových ulcerací Kombinovaná léčba bércových ulcerací**

Kožní projevy u dialyzovaných pacientů, uremická gangréna
Místo: Ostrava
Pořadatel: Kožní oddělení FN Ostrava

12.–13. listopadu 2010**Dětská obezita v teorii a praxi 2010 5. konference odborníků zabývajících se obezitou dětí a dorostu**

Místo: Poděbrady
Pořadatel: Společnost pro výživu, o. s., Česká pediatriká společnost ČLS JEP, Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

13. listopadu 2010**I. kongres praktických lékařů pro děti a dorost**

Místo: Praha
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP

26.–27. listopadu 2010**Pelhřimovské chirurgické dny 2010**

Místo: Pelhřimov
Pořadatel: Chirurgické oddělení Nemocnice Pelhřimov pod záštitou České chirurgické společnosti ČLS JEP

27. listopadu 2010**Symposium pro praktické dětské lékaře a jejich sestry**

Místo: Praha, hotel Krystal
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP Zpč. regionu

The UEPA is looking forward to welcoming you to the 19th European Congress of Psychiatry
Vienna March 12-15 2011.

For more information please click here: www.epa-congress.org

KNIHA

Hausner M, Segal E.:
LSD: THE HIGHWAY TO MENTAL
HEALTH

*Malibu, California, USA: ASC Books
2009.*

Autor se narodil v Praze roku 1929. Vystudoval psychiatrii na UK. Jako ředitel psychiatrické kliniky v Sadské zde vedl 20 let léčbu pacientů pomocí aplikace LSD (do roku 1980). Zemřel v roce 2000.

Seznamuje čtenáře s výsledky své 20leté práce s rozvojem psycholytické psychoterapie, uvádí teoretické zázemí léčby a příklady ze své praxe.

Svou terapii autor nazval „psycholytickou“. V předmluvě zmiňuje historii odborného využívání LSD v České republice na pozadí totalitního systému, který ho paradoxně toleroval na rozdíl od okolního světa, kde bylo použití LSD zakázáno. Autor se vrací podrobněji k historii léčebného využití LSD a souvisejícího výzkumu v českých zemích. Také zmiňuje ochranná opatření při použití LSD – používat je mohli jen psychiatři, kteří byli pod supervizí.

Člověk podle autora nevyužívá plně své psychické kapacity a svých vnitřních zdrojů – díky LSD lze k nim získat lepší přístup. Využití LSD urychluje dle autora dynamickou psychoterapii a zintenzivňuje uvolnění nevědomého materiálu a práci s ním. Další funkcí LSD je možnost změnit svou hodnotovou orientaci, osvobodit se od neurotických vzorců chování a myšlení, vidět v nové perspektivě své chování, uvolnit svůj skrytý potenciál.

Připomíná, že výzkum použití LSD v psychoterapii začal u nás v roce 1954. V roce 1966 byla založena Evropská společnost pro psycholytickou psychoterapii. LSD bylo v České republice v malém množství pro lékařské a psychoterapeutické účely poměrně levně vyráběno až do roku 1974. Autor se dále zabývá historií výzkumu LSD u nás.

Další kapitoly jsou věnovány teoretickému zázemí tohoto přístupu a jsou doplněny řadou ilustrativních kazuistik z autorovy praxe.

Autor popisuje neurotickou poruchu jako naučené patologické chování. Psychoterapie pak opakuje sociální učení v příznivém psychoterapeutickém vztahu a pacient dochází ke korektivní zkušenosti. Jinou cestou je systematická desenzibilizace. Obojí procesy lze dle autora nahradit použitím LSD.

Cílem psychoterapie je dosáhnout konfrontaci patologické minulosti s přítomností a budoucností v bezpečných podmínkách.

Autor doporučuje LSD sezení jako součást výcviku lékařů, psychologů a sester. Doporučuje také jeho použití v psychoterapii, protože usnadňuje a zkracuje léčbu a vnáší do ní hlubší aspekty postoje k životnímu smyslu.

Zamýšlí se nad duševními chorobami a dějinami postojů společnosti k nim. Zmiňuje Freudův přínos i pozdní kritiku jeho psychoanalýzy jako velmi pomalého a drahého procesu léčby a jeho předjímání možné chemické cesty k nevědomí. Dále je popisována historie vývoje psychofarmak a nových přístupů (neurofyziologie, elektrofyziologie aj.) ve světě po 2. světové válce i následného zvýšení významu hledání příčin psychických nemocí také v životních zkušenostech nemocných, k návratu pacienta do běžného života a snížení recidiv.

Dále se autor zabývá tzv. skupinovou komunitní psychoterapií, prováděnou na jeho pracovišti, popisuje své zkušenosti z kliniky v Sadské, kde tento model používali po počátečním odporu a nepochopení personálu.

LSD umožňuje přístup k nevědomí, uvolnění potlačených emocí a získání objektivního náhledu na zapomenutou minulost a příčiny onemocnění.

Psycholytická terapie se dá rozdělit do několika terapeutických metod:

- vybavení vzpomínek s použitím Rorschachova testu či jiných metod (zrcadlo, rodinné fotografie, hračky),
- interpretace LSD zkušenosti a vztahu s terapeutem v individuální či skupinové terapii,
- vyjádření se pomocí expresivních metod – především arteterapie – a analýza artefaktů v individuální či skupinové terapii,
- podobné metody jsou použity k integraci a syntéze zkušeností,
- skupinová analýza proběhlých LSD sezení při nízké dávce LSD,
- psychodramatické metody dialogu s „alter ego“, postavami z halucinací apod.

Počet LSD sezení bývá průměrně 5–20, někdy až 90 – podle potřeby. Jedno sezení trvá 6–8 hodin. Ani při ambulantní péči nezaznamenal autor výraznější komplikace. Sezení bývalo nahráváno nebo zaznamenáno písemně. Při sezení byl pacient doprovázen zkušenějším členem skupiny.

V další kapitole autor popisuje mechanismus stresu, traumatu a frustrace a rozvádí okolnosti vzniku poruch chování v souvislosti se sociálním učním v dětství. Dále popisuje vliv rodiny jako „školy buď duševního zdraví, nebo nemoci“, píše, že je-li vztah mezi rodiči pozitivní, jakákoliv výchovná metoda je pak efektivní, a zmiňuje následky nespokojivého partnerského vztahu pro

děti v rodině. Dítě reaguje poruchami chování, které ještě více naruší rodinnou dynamiku. Autor také vysvětluje, jak nedostatek porozumění mezi členy rodiny vyvolává poruchy chování. Zmiňuje ve stručnosti teorii komunikace, Batesonovu „double-bind“ komunikaci a řeč těla a uvádí sekundární zisky z duševní nemoci v rámci rodiny, které stav fixují.

Zmiňuje skeptický postoj odborné veřejnosti k tomuto typu psychoterapie a různé důvody pro jeho odmítání. Na druhé straně tato terapie potvrzuje jiné teorie do té doby ne zcela prokázané, jako např. Jungiánskou teorii a praxi.

Další kapitola pojednává o sexualitě v rodině a o sexuální konfliktu (především Oidipovským komplexem) jako častém zdroji duševního onemocnění. Sexuálnímu chování se učíme. Podle autora tedy rodičovský postoj k sexualitě je rozhodujícím faktorem, zda porucha u dítěte nastane nebo jedinec projde vývojem bez problémů. Autor rozebírá také souvislost sexuality s bojem o moc a se zmatením rolí v rodině.

Autor dále pojednává o depresi, jejíž častou příčinu vidí v sociální izolaci, ve ztrátách, ale i v potřebě potrestat okolí pocitu viny, upoutat pozornost, získat moc atd. Zabývá se také tématem deprese u matky a dítěte a srovnávacím výzkumem léčby této poruchy u 20 klientek s dětmi (negativně ovlivnění matkou byli hlavně chlapci) standardní psychoterapií a psychoterapií s použitím LSD. Uvádí kazuistiky k výzkumu a jeho výsledek, který ukazuje na vyšší efektivitu léčby pomocí LSD (8 zlepšení oproti 3 u pacientek bez LSD).

Následující kapitola pojednává o domově jako „laboratoři mezilidských vztahů“. Autor připomíná Wynneův termín „pseudovzájemnost“ a uvádí další negativní fenomény v rodině, vedoucí až k duševním poruchám – závislost rodičů na vlastních rodičích, stále napětí mezi rodiči, zmatené role v rámci rodiny, nereálné postoje a mýty, snaha poutat děti k sobě, zmatení sexuální identity rodičů, agresivita, přehnaná péče z pocitů viny, striktní perfekcionismus atd., především pak extrémní v různých typech chování.

Autor se dále zabývá potřebami dětí v rodině a zastává názor, že negativní zkušenosti z domova může korigovat pozitivní zkušenost z okolí – příbuzný, učitel, přítel, takže i děti z nefunkčních rodin mohou dospět v úspěšné a spokojené dospělosti.

Téma uzavírá kazuistika pacientky s paranoidní schizofrenní poruchou a suicidálními tendencemi, neléčitelnou obvyklými prostředky a dle auto-

ra jeden z jeho nejobtížnějších případů. Je zde popsán průběh terapie včetně pacientčiny vizí a prožitků během aplikace LSD. Léčba pomohla pacientce otevřít se lidem a vztahům a žít po propuštění normálním životem.

Kniha končí historií pracoviště v Sadské a historií používání psychoaktivních látek.

Autor zdůrazňuje v knize rozhodující podíl sociálního učení na vzniku duševních poruch, jehož dějištěm je

rodina a v ní především vztah rodičů. Jedinec má nicméně zodpovědnost za své chování a za to, jak se svou situací naloží. Má možnost svou poruchu léčit přestavbou celé své osobnosti a vhlédem do nevědomých obsahů, přičemž psycholytická terapie nabízí dle autora nejefektivnější cestu k tomuto cíli navzdory rozpakům, které vůči ní má část odborné veřejnosti. Aplikace LSD umožňuje hluboké odkrytí nevědomého materiálu, ale jen v bezpečném prostoru za přítomnosti terapeuta mohou

pacienti efektivně a vědomě interpretovat své prožitky.

Kniha je zajímavým seznámením s ojedinělým typem psychoterapie, který může být odbornou veřejností přijímán i odmítán. Bohaté kazuistiky z autorovy praxe doplňují pohled na tuto terapii a dokumentují její účinnost.

*PhDr. Ing. Ingrid Hanušová, PhD
Ústav pro humanitní studia
v lékařství 1. LF UK Praha*

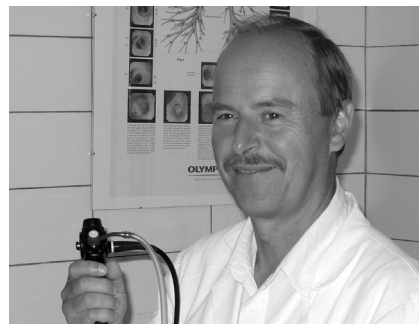
OSOBNÍ ZPRÁVY

PROFESOR MUDr.
JIŘÍ HOMOLKA, DrSc.
ŠEDESÁTILETÝ

Na stránkách odborného tisku bylo opakovaně vzpomenuo životních výročí prof. MUDr. Jiřího Homolky, DrSc. V současnosti se jubilant dožívá svých šedesátin. Je to jistě životní etapa, při které je možné bilancovat. Při následujícím hodnocení vidíme, že jsou pro oslavy tohoto výročí nepochybné důvody.

Oslavenec ve své profesní kariéře dosáhl met nejvyšších, je velmi uznávaným odborníkem doma i v zahraničí. Dokladem je jeho členství v European Respiratory Society (ERS), American College of Chest Physicians (ACCP) a Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP). Od roku 2002 až dosud je vědeckým sekretářem České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Je rovněž členem Vědecké rady 1. lékařské fakulty UK.

V České republice byl až dosud koordinátorem 25 vědecko-vzdělávacích schůzí České pneumologické a ftiologické společnosti. Bohatá je i jeho publikační činnost, je autorem 174 přednášek a 105 publikací, z toho 20 v zahraničních prestižních časopisech.



V rámci pedagogického úvazku se účastní jak pregraduálního, tak i postgraduálního výukového programu. Je školitelem dvou studentů doktorandského studia, předsedou komise pro státní závěrečné zkoušky z vnitřního lékařství a členem atestační komise pro obor pneumofiziologie.

V oblasti léčebně preventivní péče je jubilant známý jako zkušený broncholog, držitel funkční specializace ČLK F 18-rigidní a intervenční bronchologie.

Bronchologická vyšetření mají na I. TRN klinice 1. LF UK a VFN v Praze v Kateřinské ulici dlouholetou tradici. V souvislosti se zrodem pneumologické bronchologie je třeba vzpomenout doc. MUDr. Jitku Petříkovou, CSc., která po svém studijním pobytu v Paříži u profesora J. Lemoína vybudovala v Če-

chách první bronchoskopické pracoviště právě v Kateřinské ulici, a to již v roce 1949. Jejím žákem byl asistent MUDr. Vasil Bohut, jehož pokračovatelem je právě náš jubilant. Bronchoskopická vyšetření s návazností na vyšetření cytologická jsou v současnosti velmi žádaná jak pro pacienty ambulantní, tak pro hospitalizované nemocné, kdy počet vyšetření má stále stoupající tendenci.

V roce 1998 se prof. Homolka stal přednostou I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, v roce 2002 byl jmenován profesorem pro obor vnitřní lékařství a v roce 2008 se na základě výsledku konkurzního řízení stal přednostou Pneumologické kliniky 1. LF UK a FTNSP.

Je nepochybné, že úkolů jubilantovi stále přibývá a k jejich zvládnutí je třeba dostatek duševních i fyzických sil. Profesor Homolka je zdatným sportovcem, věnuje se řadě sportů (tenisu, lyžování, golfu, plavání).

Popřejme jubilantovi pevné zdraví a hodně úspěchů při řešení nelehkých úkolů jak v současnosti, tak v budoucnosti.

*doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc.
I. klinika tuberkulózy a respiračních
nemocí 1. LF UK a VFN
Kateřinská 19, 121 08 Praha 2*

Instruction to the Authors the Journal of Czech Physicians

Journal of Czech Physicians charges publication of articles with a dedication to a grant or otherwise supported research and development from the public sources. One page of the black-white journal page costs 1800 CZK, the colour page 2000 CZK, including VAT which can be drawn from the specified public sources.

If authors wish to publish the grant support, research plan support, etc., they should send a written order (available at address: http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) to the address: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, Marcela Havlíková (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz). The invoice will be send with the proofs; the tax certificate will be send after the issue is printed. Manuscripts with the dedication but without the accompanying order will be evaluated by the editorial board, but the author will be notified about the obligation to send the order. If publisher does receive the order, the dedication will be erased during proofreading.

At the same www page (http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) authors can find **Authors' statement** which should be signed by all authors and send to the address of the publisher. **Authors' statement** should be attached to each scientific article.

JOURNAL OF CZECH PHYSICIANS

Is published by the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně. It is a multidisciplinary journal, strictly scientific which brings review articles and original contributions from all fields of medicine. It also brings information on the meetings, congresses, abstracts, book reviews, chapters from the history of medicine, personal information, casuistics, articles about the pre- and postgraduate medical education, answers for specialized questions of readers etc.

This Instructions for Authors are in accordance with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (3rd revision, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – published in full translation in *Cas Lék Čes* 2000; 139(1): 31.

GENERAL REQUIREMENTS FOR THE LAYOUT OF THE MANUSCRIPT

Accepted for publication in the Journal of Czech Physicians can be only the **manuscript not simultaneously being considered by other journals**. Exception is the abstract from scientific conferences.

Manuscript should be submitted only in an electronic form. Files larger than 5 Mb should be mailed to the Editor in Chief (address see below) using an electronic medium. Electronic text should not be graphically formatted. Along with e-mail address of the corresponding author, the phone number should be added.

During proofreading authors cannot change or extend the text. **The corrected proofs should be send immediately (not later than the 8th day) back to the Editorial Office.** Retarded proofs cannot be considered.

UNITS OF MEASUREMENT

Results of the chemical, physical and clinical examination should be reported in SI form units (Système international d'Unités). Values of the heart rate, temperature, and blood pressure can be reported in conventional units.

NAMES OF DRUGS

Drugs should be referred to by their brand names along with their generic names.

ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

When an abbreviation is first used, the word in full, followed by the abbreviation in parentheses should be given. Avoid using abbreviations in the title and abstract. Alphabetical list of abbreviations along with their explanation should be given at the end of manuscript.

TABLES

Extensive tables with many data will not be accepted. Include table title, footnotes and symbols of statistical evaluation. Tables should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

FIGURES

Illustrations and photographs should reach the professional level. **Line drawings, photos and instrument outputs are acceptable only in file formats: TIF, EPS, JPG, and graphs from the Excel program processed for single-coloured print.** To preserve the quality, figures in JPG format should be of the highest resolution (the best is the compression rate 10-12). Titles of figure files should root from the author's name and the figure number (e.g. MACEK1.tif). **Names and initials of the referred patients have to be erased. Figures (graphs) should be numbered** and the number should be referred in the corresponding part of the text.

In the accompanying letter to the Editor in Chief, author has to state which figures should be in colour and for the above given Editor's address the written consent with the payment must be send. **Colour pages**, regardless how many figures they include, **must be covered by authors** (2000 Kc for a single printing page). The exact address of the payer should be included and payers of the physical or legal entity have to include their personal or VAT identification number. Figures not fulfilling the requirements will be published in blacked-white mode.

KEY WORDS

Three to ten key words for indexing purposes should be supplied below the abstract. Use terms/phrases taken from Index Medicus (thesaurus MeSh)

REFERENCES

Only authentic sources referred to in text can be cited. No formal references should be included. **In the text, references should be cited using Arabic numerals in parentheses in the order in which they appear.** Avoid references to abstracts, unpublished data and personal communications. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for the correct text citation.

Examples of reference styles: from a book (1), chapter in a book (2), proceedings (3), journal article (4), online article (5).

1. **Dominik J, Záček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologii) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Stítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

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

4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. *Čas Lék Čes* 2008;147: 159–161.

5. **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

THE USE OF FOREIGN MATERIAL

Material (diagrams, figures, graphs) taken from another sources/publications can appear only with a written consent of the author/publisher who is in possession of the copyright (copyright ©). Ask the authors of papers in print, unpublished data or personal communications for the consent. Send their written approval to the publisher together with the Authors' statement (see above).

ETHICAL ASPECTS

To all manuscripts reporting data from studies involving human participants, approval of an appropriate institutional ethics committee must be added. **In the presented material names, initials of patients, hospital or protocol numbers should be avoided.** When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed or include the statutory declaration on the institutional review body's approval

CONFLICT OF INTEREST

Author must disclose any funding from a company whose products were used in the study. Authors of the review articles on pharmacotherapy are expected not to have any financial interests (or a concurrency) in the company whose products are referred. All information provided to the Editors will be kept confidential.

REQUIREMENTS FOR MANUSKRIP FORMATS

CURRENT TOPICS, REVIEW ARTICLE, PHARMACOTHERAPY, CASUISTICS, SPECIAL CONTRIBUTIONS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Summary: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, no internal division, should be followed by 3 to 10 key words.

Text of the article – list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

ORIGINAL ARTICLE, EXAMINATION METHODS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Structured abstract: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, with the following headings:

Objective: 2 to 4 sentences providing the context or background for the study, 2 to 3 sentences characterizing the aim of the study

Methods and results: characteristics of the studied cohort, methods used, principal results expressed in the numeric form, the level of significance

Conclusions: should include an evaluation of the study and areas for further research

Key words: 3 to 10.

Text of the article – methods – results – discussion - list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IMPORTANT NOTICE

Since January 1, 2008 Editorial board will accept all manuscripts of the primary studies type and examination methods only with English translation supplied by the author. English manuscript should follow the requests of reviewers similarly as the Czech version and after the editorial procedure and corrections it will be published in the English version of the journal at Internet. Editors do not provide translations but they reserve the right to return translations of the inferior quality for revision.

INFORMATION FROM CONGRESSES, HISTORY OF MEDICINE, LETTERS TO THE EDITOR, DISCUSSION

The title page: short concise name of the article; full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Text of the article

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IN ALL MANUSCRIPT CRIPTFORMATS

In all types of manuscripts after the references information on the grant support (full name of the agency, number of the project) should be given together with the full address of the affiliate institution and home, and personal identification number.

Each manuscript is evaluated by the editorial board and reviewed by two expert reviewers. Not accepted manuscripts are commonly returned within 3 months.

Editors can refuse the manuscript that does not correspond to the published instructions; those negatively reviewed; when editors recently accepted or published another manuscript in the same topics; if the studied subject does not meet the aims of the Journal or editors.

All manuscripts meeting the given requirements should be send for the address of the Editor in Chief:

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

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

V roce 1965 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři pracovníci Pasteurova ústavu v Paříži – genetik François Jacob, mikrobiolog André Michel Lwoff a biochemik Jacques Lucien Monod – za zásadní přínos pro bakteriální genetiku.

ANDRÉ MICHEL LWOFF

(1902–1994)

Narodil se 8. května 1902 ve vsi Ainay-le-Château v departementu Allier ve středofrancouzské oblasti Auvergne. Oba rodiče – psychiatr a darwinista Salomon, přesvědčený o existenci přírodního zákona pokroku, i malířka a sochařka Marie rozená Siminovičová – byli ruští emigranti. André projevoval od dětství náklonnost k experimentální přírodovědě, v roce 1920 se však na otcovo přání zapsal v Paříži ke studiu lékařství. Během prvního ročníku navštěvoval technický kurz histologie v laboratoři Edmonda Periera v pařížském Přírodovědném muzeu a letní kurz v biologické stanici v bretaňském Roscoffu, kde jeho nadšení světem jednobuněčných upoutalo proslulého protozoologa Edouarda Chattona natolik, že mladíka hned zapojil do svého výzkumu a ještě téhož roku se devatenáctiletý student Lwoff po boku slavného vědce stal spoluobjevitelem a spoluautorem (Sur une famille nouvelle d'Acinétiens, les Sphénophryides, adaptés aux branchies des mollusques acéphales. C R Acad Sci 1921; 173: 1495–1498; se Chattonem). Jak si otec přál, pokračoval André ve studiu lékařství, rozhodl se však definitivně pro práci v laboratoři. Chatton ho nejen učinil svým asistentem a letním spolupracovníkem, ale otevřel mu dveře i do Pasteurova ústavu, dosud plného slavných osobností heroického období mikrobiologie, a uvedl ho k protozoologu Félixu Mesnilovi, který tu začínal jako Pasteurův tajemník, než se stal žákem Laverana a Mečnikova a pak tu po dlouhá léta vychovával nejlepší francouzské koloniální lékaře. V Mesnilově laboratoři, kde se prolínala protozoologie s entomologií, bakteriologií i tropickou patologií, trávil André veškerý čas, který mu při studiu zbýval, pronikal do tajů života nálevníků a publikoval cenné práce nejen se Chattonem a dalšími, ale i samostatně. Protisté zde byli chováni v čistých kulturách, ne však nálevníci, kteří se nejčastěji živí výlučně bakteriemi. Lwoff ale **vypěstoval čistou kulturu stočenky hruškovité** v tekuté syntetické půdě a našel tak podmínky k určení výživových nároků tohoto nálevníka a k jejich porovnávání s nut-

ričními nároky jiných protistů (Le pouvoir de synthèse d'un Protiste hétérotrophe, *Glaucoma piriformis*. C R Soc Biol 1924; 91: 344). Poté, co se stal výzkumným asistentem v protistologické laboratoři, oženil se 5. prosince 1925 s Marguerite Bourdaleixovou, v níž získal věrnou celoživotní spolupracovnici.

V roce 1927 dosáhl doktorátu lékařství, odbyl si rok vojenské služby a pokračoval ve studiu přírodovědy i ve výzkumu protistů (L'infraciliature et la continuité génétique des blépharoplastes chez l'Acinétién *Podophrya fixa* (O. F. Müller). C R Soc Biol 1929; 100: 1191–1196; se Chattonem, Lwoffovou a Tellierem), **určil nutriční nároky různých protistů** (Culture des Protistes libres et parasites. C R 1er Congrès Intern Microbiol 1930; 2: 447) a zjistil, že tyto organismy může třídít podle postupného úbytku biosyntetických funkcí. V závěru doktorské práce z přírodních věd (Recherches biochimiques sur la nutrition des Protozoaires: le pouvoir de synthèse. Paris 1932) **vyslovil myšlenku, že evoluce může zahrnovat ztráty biochemických funkcí**. Tuto pro mnohé skandální zpátečnickou myšlenku vášnivě hájil proti obecnému přesvědčení, že k vzestupnému procesu evoluce patří jen obohacující změny, a dokládal ji pokusy s cizopasnými bičíkovci žijícími v krvi hostitele a *in vitro* kultivovatelnými jen na krevních půdách (La fonction du sang dans les cultures des Trypanosomides. C R Soc Biol 1933; 113: 231). Díky grantu Rockefellerovy nadace pak v letech 1932–1933 u Otto Meyerhofa v heidelberském Ústavu císaře Viléma pro lékařský výzkum s manželkou studoval buněčný metabolismus bičíkovců a **objevil, že *Chritidia fasciculata* vyžaduje k růstu hematin** (La fonction du sang dans les cultures des Trypanosomides. C R Soc Biol 1933; 113: 231), čímž **určil vůbec první růstový faktor**. Velký objev zůstal téměř bez odezvy, Lwoff však v něm našel potvrzení své teorie. Další růstový faktor zjistil v roce 1936, když opět díky grantu Rockefellerovy nadace u Davida Keilina v Cambridgi se svou ženou **purifikoval a identifikoval faktor V, potřebný pro *Haemophilus influenzae*** (Sur la nature du facteur „V“. C R Acad Sci 1936; 203: 520; se Lwoffovou), jako totožný s „koenzymem“, který nedávno purifikoval Otto Warburg. Takto Lwoff s manželkou **objevil, že růstové faktory působí jako koenzymy** (Sur le rôle physiologique des codéhydrogénases pour *Haemophilus parainfluenzae*. C R Acad Sci 1936; 203: 896; se Lwoffovou). Svými objevy podobných molekulárních struktur a podobných funkcí

u různých živých forem **prokázal, že živé organismy jsou budovány z týchž materiálů**. Na vrcholu plodné spolupráce se Chattonem v polovině 30. let André **objevil a popsal celou skupinu parazitických nálevníků se dvěma hostiteli, prodělávajících komplexní evoluční cykly** s mnohačetnými formami a úplnými proměnami (Les ciliés apostomes: I. Aperçu historique et général. Arch Zool Exp Gén 1935; 77: 1–453; se Chattonem). Studium jejich substruktury a proměny ho vedlo k úvahám o genetické kontinuitě cytoplazmatické organely. V roce 1938 byl jmenován přednostou oddělení mikrobiální fyziologie, zřízeného v Pasteurově ústavu přímo pro něho, zakrátko však vypukla válka a v jejím prvním roce byl André povolán do armády, brzy nato poražen. Po návratu učinil své pracoviště aktivním střediskem odboje.

Po osvobození Paříže 25. srpna 1944 výzkum v Pasteurově ústavu opět ožíval. Nastoupil biochemik Jacques Monod a s ním byl Lwoff v roce 1946 pozván na letní sympozium v americkém Cold Spring Harboru, kde představil studii spontánních biochemických změn u bakterií (Some Problems Connected with Spontaneous Biochemical Mutations in Bacteria. Cold Spring Harbor Symp 1946; 11: 139–155). Seznámil se přitom s pokroky americké mikrobiologie ve válečných letech a osobně poznal průkopníky studia bakteriofágů, členy tzv. „fágové skupiny“ Salvadora Luriu, Alfreda Hersheye i hlavu skupiny Maxe Delbrücka, který věřil jen výsledkům práce členů skupiny, kdežto Frank Burnet, André Gratia nebo Eugène Wollman se svými poznatky o lyzogenii nedocházeli u něho sluchu – představa bakterie spontánně tvořící fágové částice bez infekce virem zvnějška byla pro něho nemyslitelná. Nedlouho poté přijel Delbrück na kolokvium francouzského Národního střediska vědeckého výzkumu o biologických jednotkách nadaných genetickou kontinuitou, kde se z diskusí účastníků rodila molekulární biologie, kde Boris Ephrussi postuloval existenci geneticky autonomní cytoplazmatické organely mitochondrie a kde vystoupil i Lwoff (Les organites doués de continuité génétique chez les protistes. In: Des unités biologiques douées de continuité génétique 1949; 7–24). Tehdy se André rozhodl Delbrückovi dokázat, že lyzogenie skutečně existuje. Ujal se proto nedokončeného díla, od něž před šesti lety kolegové z Pasteurova ústavu Eugène a Elizabeth Wollmanovi navždy odešli k transportu do Osvětimi.

Zvolil vlastní metodu: po měsíce **lovil mikromanipulátorem jednotlivé**

bakterie z kultury *Bacillus megatherium*, každou z nich přenesl do samostatné kapičky a pozoroval, jak čas od času v některé kapičce bacil zmizel a objevilo se několik set fágových částíček (Production discontinue de bactériophages par une souche lysogène de *Bacillus megatherium*. C R Acad Sci 1949; 229: 679–682; s Gutmannem). Takto **prokázal v každé bakterii přítomnost neinfekční formy fága** a pro tuto „spící“ formu **zavedl název „profág“**. S Kanadanem Louisem Siminovičem a Dánem Nielsem Kjeldgaardem pak **účinkem ultrafialového záření na kulturu *Bacillus megatherium* vyvolal bakteriální lýzu s produkcí fágových částíček** (Induction de la production de bactériophages chez une bactérie lysogène. Ann Inst Pasteur 1950; 79: 815–858; se Siminovičem a Kjeldgaardem). Pro indukci produkce fágů ultrafialovým zářením se velmi rychle ujalo označení **Lwoffův jev** (Weigle JJ, Delbrück J. J Bacteriol 1951; 62: 301–318). Všechny nové poznatky shrnul André Lwoff přehledně o tři roky později (Lysogeny. Bact Rev 1953; 17: 269–337). Řada zásadních objevů přilákala k výzkumu lyzogenie davy vědců, což Lwoffa, který nenáviděl soutěžení, odpuzovalo a přimělo ho, aby se raději poohlédl po jiném tématu.

Začal se zabývat viry napadajícími živočišné buňky, především poliovirem. Na cestě s manželkou po laboratořích v USA v roce 1955 se seznamoval s technikami buněčných kultur a virové analýzy. Po návratu **prokázal, že smrt jednotlivých buněk infikovaných poliovirem nastává během růstového cyklu viru**. Zkoumal, jak lze tento cyklus ovlivnit změnou teploty, složením aminokyselin, pH půdy, přidáním těžké vody nebo močovin. Zvláště k tomu vynalezl CO₂-inkubátor a mechanickou rotační třepačku. Zjistil rozdíly v teplotě optimální pro růst jednotlivých kmenů, stanovoval supraoptimální a infraoptimální teploty a **objevil pozitivní vztah mezi supraoptimální teplotou a virulencí polioviru** (atenuované kmene včetně Sabinových pro perorální vakcinaci mají supraoptimální teplotu nízkou, kdežto divoké kmene vysokou) a **vyslovil hypotézu, že horečka při virózách je důsledkem zánětu, který je důsledkem virové replikace vedoucí k buněčné smrti**. Navrhl přístroj k ohřívání nosní sliznice, nesetkal se však s porozuměním pro jeho realizaci.

Dosavadní pojetí virů a jejich třídění ho neuspokojovalo. V roce 1957 **navrhl definici virů jako infekčních částic obsahujících jen jeden typ nukleové kyseliny a reprodukcí se pouze**

ze svého vlastního genetického materiálu, k čemuž připojil další charakteristiky jako neschopnost samostatného množení, chybění metabolismu, chybění informace týkající se enzymů pro energetický metabolismus, chybění transferové RNA (The Concept of Virus. J Gen Microbiol 1957; 17: 239–253). Pro objevené virové struktury **zavedl nové odborné názvy jako virion** pro infekční virovou částici, **kapsida** pro bílkovinný obal viru, **kapsoméra** pro stavební složku obalu (Remarques sur les caractéristiques de la particule virale infectieuse. Ann Inst Pasteur 1959; 97: 281–289; s Andersonem a Jacobem). V roce 1959 byl jmenován profesorem mikrobiologie na Přírodovědecké fakultě pařížské Sorbonny, nadále však vedl i svou laboratoř v Pasteurově ústavu. S Robertem Hornem a Paulem Tournierem **navrhl nové třídění virů** podle 1. povahy genetického materiálu (DNA či RNA), 2. souměrnosti obalu (helikoidální či kubické), 3. přítomnosti či chybění obalu kapsidy, 4. velikosti. Bylo tak možno definovat skupiny s odlišnými hierarchiemi i předpovědět existenci dosud neznámých skupin (A System of Viruses. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1962; 27: 51–55; s Hornem a Tournierem).

10. prosince 1965 přijal ve Stockholmu s kolegy z Pasteurova ústavu Jacobem a Monodem po uvedení profesorem Svenem Gardem Nobelovu cenu „za své objevy týkající se genetické kontroly syntézy enzymů a virů“. Dne 11. prosince 1965 pak pronesl svou nobelovskou přednášku (Interaction among Virus, Cell, and Organism. Science 1966; 152: 1216–1220). Po svém jmenování ředitelem Ústavu vědeckého výzkumu rakoviny ve Villejuifu v roce 1968 zakrátko z Pasteurova ústavu odešel. Za půlstoletím badatelské práce odešel. Za půlstoletím badatelské práce se ohlédl vzpomínkovým článkem (From Protozoa to Bacteria ad Viruses – Fifty Years with Microbes, Annu Rev Microbiol 1971; 25: 1–27). Tento elegantní, všestranně kultivovaný člověk, milovník hudby a výtvarného umění byl i jako vědec především umělcem. Vědu bral jako záležitost smyslů, jako hru, a takto se jí oddával i v laboratoři. Pracoval nejráději sám, vlastníma rukama, se ženou Margueritou, jedním či dvěma spolupracovníky a jedním laborantem. Velké týmy nenáviděl, i žáků měl málo. Při své přímosti, otevřenosti a upřímné angažovanosti měl mnoho věrných přátel a neméně nesmiřitelných nepřátel. V roce 1972 splnil své předsevzetí, že po dosažení důchodového věku složí všechny vědecké a společenské funkce: z místa ředitele Ústavu vědeckého výzkumu rakoviny ve Villejuifu odešel na

odpočinek a od té chvíle se plně věnoval malování. Jen ještě připravil vydání Monodových vybraných spisů (Monod J. Selected Papers in Molecular Biology. New York 1978; ed. s Ullmannovou) a další posmrtnou počtu Monodovi v podobě kapitoly ve sborníku vzpomínek (Ullmannová A. (ed.) Origins of Molecular Biology: A Tribute to Jacques Monod. New York 1979) v roce, kdy po 54 letech společného života a společné práce ztratil svou ženu Marguerite. Dva roky nato pak uzavřel svou literární dráhu výborem nejrůznějších zamyšlení, vyjádření k palčivým tématům svobody slova, rasismu, antisemitismu, trestu smrti, mučení, vzpomínek na velká přátelství s filozofem Julienem Bendou i s velkým spisovatelem a posléze kolaborantem Louistem-Ferdinadem Célinem (Jeux et combats. Paris 1981). Zemřel v Paříži 30. září 1994 ve věku 92 let, poté co prožil téměř celé 20. století, v němž biologie ze shluku cizorodých disciplín vypsela ve vědu. Sám zásadně přispěl k jejímu sjednocení a stal se jedním z uznávaných otců molekulární biologie.

LITERATURA

1. **Cohen GN.** André Lwoff (1902–1994). C R Séances Soc Biol Fil 1994; 188(4): 311–312.
2. **Duc-Goiran P.** André Lwoff (1902–1994). Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur 1995; 142: 33–34.
3. **Jacob F, Girard M.** André Michel Lwoff. 8 May 1902 – 30 September 1994. Biogr Mem Fell R Soc 1998; 44: 255–263.
4. **Lwoff A.** Protozoa to Bacteria and Viruses – Fifty Years with Microbes. Annu Rev Microbiol 1971; 25: 1–27.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 931–937.
6. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1284–1287.
7. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 323–324.
8. **Soyer-Gobillard MO.** In Memoriam: André Lwoff (1902–1994). Eur J Protistol 1995; 31: 234–239.
9. **Ullmann A.** André Lwoff (1902–1994): Remembrances. Embo J 1995; 14: 3289–3291.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 652–654.

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