

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149  
2010, č. 5, s. 209–264  
CLC EAL 149 (5)  
209–264 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, č. 5

## 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 LF MU  
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.  
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN  
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

## Přehledový článek

- Kužma M, Payer J.* Deficit rastového hormonu a jeho vplyv na kostnú minerálnu denzitu a riziko osteoporotických fraktúr ..... 211
- Buchvald D.* Kontaktný ekzém a atopická dermatitída – vzácná komorbidita? ..... 217

## Původní práce

- Mottl R.* Možnosti časné identifikace a následné péče o nestabilního nemocného ..... 221

## Kazuistika

- Dušejsková M, Vařeka T, Macásek J, Hrubant K, Žák A, Zeman M.* Shyův-Dragerův syndrom ..... 225

## Speciální sdělení

- Svoboda J.* Virus bez duše a ani v duších – úvod do ságy HIV viru ..... 229
- Ginter E.* Vývoj zdravotnej situácie v Českej republike a v Európskej únii ..... 232
- Charvát J, Kvapil M.* Vztah terapie hyperglykémie a riziko ischemické choroby srdeční: rok 2010 ..... 235

## Dějiny lékařství

- Surá A.* Nathaniel St. André a jeho osudová pacientka Mary Toft ..... 242

## Abstrakta

- Gkalpakiotis S.* Sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP (Špindlerův Mlýn, 19.–20. února 2010) ..... 244

## Sjezdy

- Králíková E.* Deset ročníků konference Tabák a zdraví v Lékařském domě, jedenáctý před námi ..... 247
- Neumanová R.* Patnáctý ročník symposia s názvem Onkologie v gynekologii a mammologii (Brno, 8. a 9. ledna 2010) ..... 247
- Čáp P.* Mezioborového setkání alergologů (Praha, 11. února 2010) ..... 249
- Scharfen J.* Druhé výroční zasedání Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP (Praha, 19. a 20. února 2010) ..... 249
- Lukáš M, Bortlík M.* 5. ECCO kongres (Praha, 25. až 27. února 2010) ..... 251
- Mašková M.* XXXV. angiologické dny 2010 s mezinárodní účastí (Praha, 25. až 27. února 2010) ..... 254
- Oltová A.* 10. Kaprasův den – klinická genetika (Praha, 24. března 2010) ..... 255

## Osobní zprávy

- Zprávy* ..... 231
- Knihy* ..... 234

## Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

## Laureáti Nobelovy ceny

- Čech P.* Alan Lloyd Hodgkin ..... 263

## CONTENTS

(No. 5, 3<sup>rd</sup> May 2010) Journal of Czech Physicians

## Review Article

- Kužma M, Payer J.* Growth hormone deficiency, its influence on bone mineral density and incidence of osteoporotic fractures .... 211
- Buchvald D.* Contact dermatitis and atopic dermatitis – rare comorbidity? ..... 217

## Original Article

- Mottl R.* Means of early diagnostics and subsequent care for critically ill patient ..... 221

## Case Report

- Dušejsková M, Vařeka T, Macásek J, Hrubant K, Žák A, Zeman M.* Shy-Drager syndrome ..... 225

## Special Articles

- Svoboda J.* Virus with no soul or in the soul – introduction to HIV virus saga ..... 229
- Ginter E.* Health trends in the Czech Republic and European Union .... 232
- Charvát J, Kvapil M.* Antidiabetic therapy and cardiovascular risk: 2010 ..... 235

## History of Medicine

- Surá A.* Nathaniel St. André and his fateful patient Mary Toft ..... 242

## Abstracts

- Gkalpakiotis S.* Young Dermatovenerologists Section CDS CMA JEP (Špindlerův Mlýn, February 19 to 20, 2010) ..... 244

## Congresses

- Králíková E.* Ten years of conferences Tobacco and Health in the Physicians' House, we are facing the eleventh ..... 247
- Neumanová R.* Fifteenth year of Symposium Oncology in Gynaecology and Mammology (Brno, January 8 to 9, 2010) ..... 247
- Čáp P.* Interdisciplinary meeting of aerologists (Praha, February 11, 2010) ..... 249
- Scharfen J.* The second annual meeting of the Society for Medical Microbiology CzMA J. E. Purkyně (Praha, February 19 to 20, 2010) ..... 249
- Lukáš M, Bortlík M.* 5th ECCO Congress (Praha, February 25 – 27, 2010) ..... 251
- Mašková M.* XXXVth Angiological days 2010 with international participation (Praha, February 25 – 27, 2010) ..... 254
- Oltová A.* 10. Kapras's day – clinical genetics (Prague, March 24, 2010) ..... 255

## Personal News

- News* ..... 231
- Book* ..... 234

## Instruction to the Authors

- ..... 261

## Nobel Prize Laureates

- Čech P.* Alan Lloyd Hodgkin ..... 263

<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 subjekt 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 28. 4. 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.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Deficit rastového hormónu a jeho vplyv na kostnú minerálnu denzitu a riziko osteoporotických fraktúr

Martin Kužma, Juraj Payer

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, V. interná klinika FNŠP, Slovenská republika

## SÚHRN

Rastový hormón (RH) je najviac zastúpeným hormónom hypofýzy spomedzi všetkých hormónov. Lineárny rast kostí zvyšuje ako výsledok komplexných hormonálnych reakcií, zahrňujúcich najmä efekt inzulínu podobného rastového faktora I (IGF-I). Počas detstva a adolescencie RH hrá kľúčovú rolu v logitudinálnom raste kosti pri docielení maximálnej kostnej masy (PBM). PBM sa ukázala ako signifikantný prediktor rizika osteoporotických fraktúr. Aj napriek uzáveru rastovej epifyzeálnej štrbiny, pretrvávajú účinky RH/IGF na kostný obrat, kostnú masu, denzitu a silu reguláciou kostnej remodelácie. Viacero autorov pozorovalo u pacientov s hypopituitarizmom a deficitom RH nízku kostnú minerálnu denzitu (BMD). Bola opísaná iniciálna redukcia BMD po 6–12 mesiacoch terapie, ale pokiaľ sa pokračovalo v terapii, BMD sa normalizovala alebo bola vyššia v porovnaní so začiatkom. Počiatočná redukcia BMD rezultuje zo zvýšenia remodelačného priestoru počas zvýraznenej aktivácie kostného obratu počas terapie RH. Znížený rast kosti a pokles maximálnej kostnej masy počas rastu takisto dôležite vplyva na výskyt fraktúr v starobe. Bolo dokázane, že terapia RH počas 18–24 mesiacov viedla k miernemu vzostupu BMD u dospelých mužov s RH deficitom stanoveným v dospelosti, zatiaľ čo u žien to k signifikantným zmenám BMD nevedlo. Tri predošlé štúdie dokázali zvýšené riziko fraktúr u pacientov s RH deficitom. Adekvátne stanovenie rizika fraktúr nevyžaduje len vysoký počet pacientov, ale tiež kontrolnú skupinu pacientov a prispôbenie pre potencionálne ďalšie faktory, ako je body mass index (BMI), fajčenie, príjem kalcia v diéte a fyzická aktivita. V štúdiu Holmera et al. bola analyzovaná incidencia fraktúr u pacientov s deficitom RH na substitučnej liečbe RH v porovnaní s kontrolou z bežnej populácie. Žiadne zvýšenie rizika zlomenín nebolo pozorované u žien s AO GHD (adult onset growth hormone deficiency), ale bola asociovaná so zvýšeným rizikom fraktúr u žien s deficitom vzniknutým v detstve. Muži mali dokonca nižšiu incidenciu fraktúr v porovnaní s kontrolnou skupinou. Existujú tiež pohlavné rozdiely v efekte RH na kosť. Ženy majú vo všeobecnosti vyššie hladiny sekrécie RH ako muži, ale normálne rozmedzie koncentrácie séroveho IGF-I je podobné u dospelých mužov i žien. V placebom kontrolovanej dvojito slepej štúdiu, kde RH deficientní muži a ženy dostávali rovnakú dávku RH na m2 povrchu tela, bolo zvýšenie sérových koncentrácií IGF-I väčšie u mužov. Jedno z možných vysvetlení pre pohlavné rozdiely v odpovedi na terapiu RH je, že rôzne zákonitosti sexuálnych hormónov majú vplyv na efekt RH.

**Kľúčové slová:** rastový hormón, IGF-I, kostná denzita, maximálna kostná masa, fraktúry.

## SUMMARY

### **Kužma M., Payer J. Growth hormone deficiency, its influence on bone mineral density and incidence of osteoporotic fractures**

Growth hormone (GH) is the most abundant hormone from all pituitary hormones. Linear bone growth increases as a result of complex hormonal reactions, in particular as an effect of insulin-like growth factor I (IGF I). GH has a key role in longitudinal bone growth and in reaching peak bone mass (PBM) during childhood and adolescence. PBM is a important risk predictor of osteoporotic fractures. Despite closure of epiphyseal growth plates, effect of GH/IGF on bone turnover, bone mass, bone density and strength lasts by regulation of bone remodeling. Many authors have observed low BMD in hypopituitarismus, especially in growth hormone deficient (GHD) patients. Initially reduction of BMD has been described after 6–12 months of therapy with growth hormone. When therapy continued, BMD has normalized or was even higher in comparison with the beginning of the therapy. Reduction in BMD results from increased remodeling space after enhanced activation of bone turnover during GH therapy. Decrease in bone growth and PBM also influences incidence of fractures in elderly patients. It has been shown, that 18–24 months of GH therapy slightly increased BMD in a group of adult men with adult onset of GHD (AO-GHD), whereas in women it has not significantly changed. Three previous studies have proved increased fracture risk in patients with GHD. Not only high number of patients, but also an applicable control group, confirmation of potential risk factors such as BMI, smoking, sex, calcium intake and physical activity are needed to estimate the risk of fractures. Holmer et al. have analysed fracture incidence in GHD patients on replacement therapy compared to normal population. No increase of fracture risk in AO GHD women has been observed, but GHD was associated with higher fracture risk in women with childhood onset of GHD (CO GHD). Men have even lower incidence of fractures matched with control group. There are also sexual differences in effects of GH on bone. Women have in general higher levels of GH secretion, but the normal range for serum IGF-I is similar in men and women. In a placebo

### **Adresa pro korespondenci:**

MUDr. Martin Kužma  
V. interná klinika LF UK a FNŠP  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, SR  
e-mail: kuzmuc@yahoo.com

controlled double blind study, where men and women with GHD received the same dose of GH on  $m^2/body$ , the increase of serum IGF-I levels was higher in men. Possible explanation for sexual differences in response to GH therapy is that sexual hormones affect GH secretion.

**Key words:** growth hormone, IGF-I, bone density, peak bone mass, fractures.

Ku.

Čas Lék čes 2010; 149: 211–216

**R**astový hormón (RH) je najviac zastúpeným hormónom hypofýzy spomedzi všetkých hormónov. RH produkujúce bunky sa vyskytujú v adenohipofýze v 50% zastúpení (1). RH sekrecia sa markantne znižuje s vekom. V strednom veku je sekrecia RH 15 % sekrecie v puberte. RH indukuje proteosyntézu a znižuje glukózovú toleranciu, stimuluje lipolýzu, vedúcu k zvýšeným hladinám cirkulujúcich mastných kyselín, podporuje retenciu sodíka, draslíka a vody zvyšuje hladiny anorganických fosfátov v sére (2).

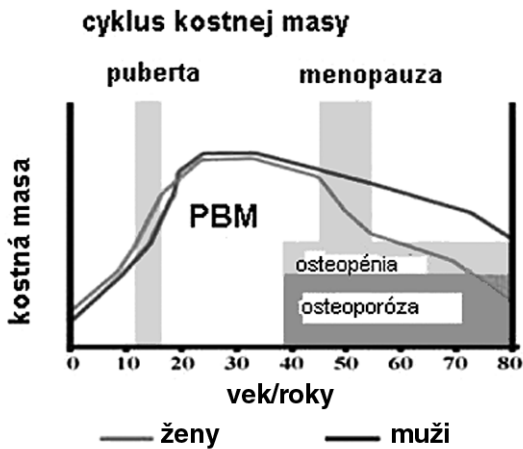
## STAVY SPOJENÉ S DEFICITOM RH U DOSPELÝCH

I. **Ochorenia hypofýzy** – viac ako 90 %, zvyčajne spôsobených tumorom hypofýzy (benígne – najčastejšie adenóm), chirurgickým zákrokom, alebo rádioterapiou tumoru hypofýzy.

II. **Iné príčiny** – zahŕňajú trauma, tuberkulózu, histiocytózu X, hemochromatózu, lymphocytovú hypofysitídu, a infiltratívne ochorenia, ako je sarkoidóza.

III. **Idiopatické** – zriedkavé (1).

Lineárny rast kostí zvyšuje RH ako výsledok komplexných hormonálnych reakcií, zahrňujúcich najmä efekt inzulínu podobného rastového faktora I (IGF-I), ktorý stimuluje diferenciáciu epifyzeálnych prechondrocytov. Tieto prekursorové bunky produkujú IGF-I lokálne a tiež odpovedajú na rastový hormón.



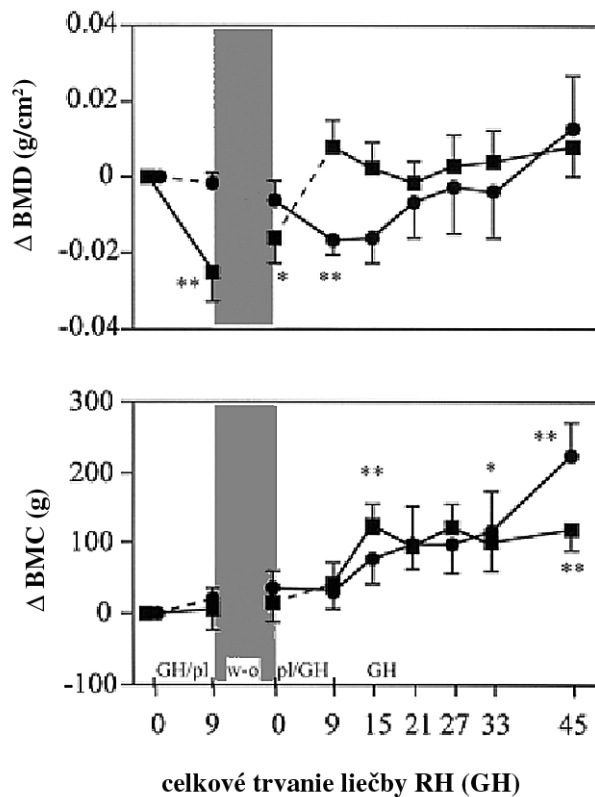
Obr. 1. Kostná masa a vek u mužov a žien

Tab. 1. Hlavné determinanty maximálnej kostnej masy (3)

Genetické
pohlavie
kompozícia tela
– výška
– hmotnosť
– svalová masa/sila
hormóny
vyživa
životný štýl (fyzická aktivita)

Počas detstva a adolescencie RH hrá kľúčovú rolu v longitudinálnom raste kosti pri docelení maximálnej kostnej masy (PBM). PBM je všeobecne definovaná ako najvyššia úroveň kostnej masy po ukončení rastu. Neskôr počas života strata kostnej hmoty prevyšuje kostnú formáciu, preto postupne kostná masa významne klesá (obr. 1). PBM sa ukázala ako významný prediktor rizika osteoporotických fraktúr. Epidemiologické štúdie predpokladajú význam genetických faktorov v 50–80 %, ako hlavný determinant kostnej sily a odolnosti k fraktúram. Na PBM má vplyv tiež strava, fyzická aktivita, hmotnosť (BMI), telesná výška a hormonálny status (vrátane RH sekrecie) (tab. 1) (3).

Početné hormóny a humorálne faktory (vrátane cytokínov) regulujú alebo modulujú rast kosti a remodeláciu. U kalciotropných hormónov, pohlavných steroidov, glukokortikoidov a tyroidálnych hormónov dobre poznáme účinky na kosť. Navyše, RH, či už priamo, alebo nepriamo cez generáciu IGF a IGF viažúcich proteínov, má takisto účinok na rastúci skelet ako aj vplyv na kostnú modeláciu účinkom na chondrocyty rastovej platničky a kostné bunky. Aj napriek uzáveru rastovej epifyzeálnej štrbiny, pretrvávajú účinky RH/IGF na kostný obrát a kostnú masu, denzitu a silu reguláciou kostnej remodelácie (4–6).



Obr. 2. Zmeny v totálnej BMD (hora) a BMC (dole) v porovnaní s bazálnou hodnotou počas liečby rekombinantným RH vs. placebo (bodkovaná čiara)

Štvorcíky reprezentujú pacientov, ktorí dostávali najskôr RH a potom placebo (GH/pl), krúžky reprezentujú pacientov, ktorí dostávali liečbu v opačnom poradí (pl/GH). Tieňovaná časť znamená 3 mesačnú „wash-out“ periódu (w-o) pred výmenou (15).

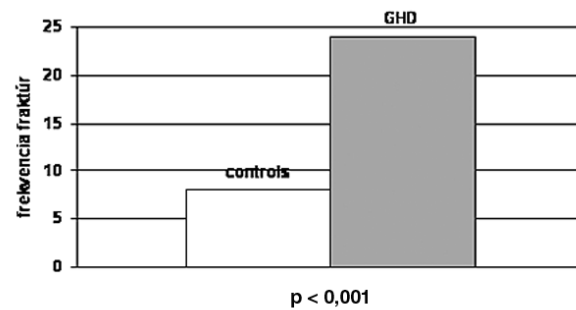


Viacero autorov pozorovalo u pacientov s hypopituitarizmom a deficitom RH nízku kostnú minerálnu densitu (BMD) (7, 8). BMD je takisto redukovaná u dospelých s idiopatickým deficitom RH stanoveným v detstve, v porovnaní so zdravými dospelými (8, 9). Stupeň poklesu denzity a ostatných metabolických efektov deficitu RH sa na základe meraní konvenčnej denzitometrie, zdá byť viac zvýraznený u deficitu RH stanoveného v detstve, na rozdiel od hypopituitarizmu stanoveného v dospelosti (10, 11).

Vo viacerých skorých štúdiách efektu RH na BMD pri deficite RH v dospelosti sa nepozoroval efekt na BMD (12–14). Iba v štúdiách dlhších ako 18–24 mesiacov bolo pozorované zvýšenie BMD. Vo viacerých štúdiách bola opísaná iniciálna redukcia BMD po 6–12 mesiacoch terapie, ale pokiaľ sa pokračovalo v terapii, BMD sa normalizovala alebo bola vyššia v porovnaní so začiatkom (obr. 2). Predpokladalo sa, že počiatočná redukcia BMD rezultuje zo zvýšenia remodelačného priestoru počas zvýraznenej aktivácie kostného obratu počas terapie RH. Neskorší vzostup BMD počas pokračujúcej alebo ukončenej terapie RH by sa vysvetlil ukončením remodelačných cyklov iniciovaných na začiatku terapie. V štúdiách zaoberajúcich sa kostnou minerálnou kapacitou (BMC) a BMD bolo pozorované relatívne veľké zvýšenie BMC v porovnaní s BMD. Ak BMD je rovná BMC, dá sa špekulovať, že relatívne väčšie zvýšenie BMC je spojené so zväčšením kosti. Túto teóriu podporilo niekoľko denzitometrických nálezov u pacientov po dlhodobej terapii RH. Nie je známe, či toto zistenie je podmienené limitáciou denzitometrického vyšetrenia alebo stimulačným efektom na periostálnu kostnú formáciu (14–23).

## DEFICIT RH A RIZIKO FRAKTÚR

Znížený rast kosti a pokles maximálnej kostnej masy (PBM) počas rastu takisto dôležite vplyva na výskyt fraktúr v starobe. Keďže sa terapia rekombinantným rastovým hormónom stala dostupná pre dospelých pacientov s deficitom RH, je dôležité stanoviť riziko fraktúr a kostnú densitu počas obdobia bez liečby aj počas liečby RH. Bolo dokázané, že terapia RH počas 18–24 mesiacov viedla k miernemu vzostupu BMD u dospelých mužov s RH deficitom stanoveným v dospelosti, zatiaľ čo u žien to k významným zmenám BMD nevedlo (24). Či sa riziko fraktúr u pacientov s RH deficitom odlišuje od rizika u bežnej populácie, nie je zatiaľ pevne stanovené. Tri predošlé štúdie (25–27) dokázali zvýšené riziko fraktúr u pacientov s RH deficitom. Rosén et al. (26) skúmali frekvenciu fraktúr u 107 pacientov (69 mužov, 53 žien) s hypopituitarizmom s deficitom RH v porovnaní s kontrolným



**Obr. 3.** Celková frekvencia fraktúr u pacientov s deficitom RH v porovnaní s kontrolou  
Celková frekvencia fraktúr bola vyššia u pacientov v porovnaní s kontrolou ( $p < 0,001$ ) (26).

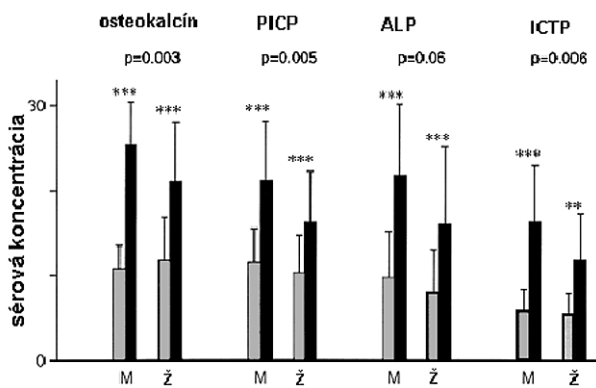
súborom pacientov v počte 323. Pacienti dostávali rutinnú substitučnú terapiu hormónmi okrem RH. Prevalencia prítomnosti zlomenín bola stanovená na základe dotazníka. Celkový výskyt fraktúr bol vyšší v skupine s deficitom RH u mužov i žien (24,1 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou (8,7 %) (obr. 3). U mužov bola frekvencia fraktúr (25 %) vyššia v porovnaní s kontrolami (7,8 %) ako u žien (21,7 %) v porovnaní s kontrolou (9,5 %).

Adekvátne stanovenie rizika fraktúr nevyžaduje len vysoký počet pacientov, ale tiež kontrolnú skupinu pacientov a prispôbenie pre potencionálne ďalšie faktory ako je BMI (28, 29), fajčenie (30), príjem kalcia v diéte (31) a fyzická aktivita (32–34). Takisto musia byť brané do úvahy modifikujúce faktory ako je vek a pohlavie. V štúdiu Holmera et al. (35) bola analyzovaná incidencia fraktúr u pacientov s deficitom RH na substitučnej liečbe RH v porovnaní s kontrolou z bežnej populácie. Štúdia bola zložená z 832 pacientov (433 mužov, 399 žien), z ktorých 732 malo deficit zistený v dospelosti (AO GHD) a 100 malo deficit zistený v detstve (CO GHD). Najčastejšou príčinou deficitu RH bol adenóm hypofýzy u AO GHD a u CO GHD to bol idiopatický deficit RH. Ženy s deficitom RH nemali významné zvýšenie rizika fraktúr, ale riziko bolo obmedzené len na ženy s CO GHD, ktoré mali viac ako dvojnásobne zvýšené riziko. Žiadne zvýšenie rizika zlomenín nebolo pozorované u žien s AO GHD (tab. 2). Períoda FHD (od stanovenia deficitu prvého hormónu hypofýzy po 1. fraktúru) bola asociovaná so zvýšeným rizikom fraktúr u žien s deficitom vzniknutým v detstve. Muži s deficitom RH mali totálne odlišné výsledky (tab. 3). Mali dokonca nižšiu incidencia fraktúr v porovnaní s kontrolnou skupinou. Podobná incidencia bola zistená u mužov s AO GHD i CO GHD, ale incidencia

**Tab. 2.** Incidencia fraktúr u 399 žien s deficitom RH v porovnaní s kontrolou z bežnej populácie vo vzťahu k deficitu zistenom v dospelosti (AO GHD) alebo v detstve (CO GHD) v rôznych observačných periódach (35)

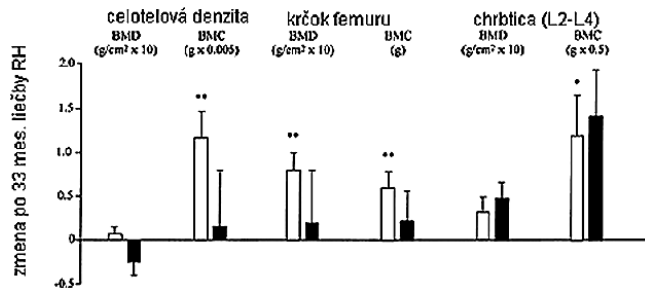
	Pacienti s RH deficitom		Bežná populácia			
	Prípady	PY	Prípady	PY	IRR	95% CI
<b>GHD</b>						
všetci	62	3,282	163	11,032	1,28	(0,95–1,71)
<b>CO-GHD</b>						
AO-GHD	16	0,913	26	3,403	2,29	(1,23–4,28)
FHD-GHD						
AO-GHD	32	2,205	73	7,309	1,45	(0,96–2,20)
<b>FHD</b>						
všetci	81	5,282	221	17,966	1,24	(0,97–1,61)
CO-GHD	16	0,948	27	3,566	2,23	(1,20–4,14)
AO-GHD	65	4,334	194	14,400	1,11	(0,84–1,47)

PY – person-years at risk – čas po objavení sa fraktúry, IRR – incidence rate ratio – pomerný nárast nových prípadov



**Obr. 4.** Efekt 9-mesačnej terapie RH na biochemické kostné markery u mužov a žien s hypopituitarizmom a RH deficitom v placebom kontrolovanej štúdií

PICP – karboxyterminálny propeptid prokolagénu typu I, ICTP – karboxyterminálny telopeptid kolagénu typu I, M – muž, W – žena



**Obr. 5.** Zmeny v BMD a BMC u RH deficientných mužov (biele) a žien (čierny) po 33 mesiacoch terapie RH (15)

**Tab. 3.** Incidencia fraktúr u 433 mužov s deficitom RH v porovnaní s kontrolou z bežnej populácie s ohľadom na to, či bol deficit zistený v dospelosti (AO GHD) alebo v detstve (CO GHD) v rôznych observačných periódoch (36)

Pozn.: GHD – od kalendárneho roku zistenia deficitu RH do kalendárneho roka 1. fraktúry alebo 31. dec. 2002 (ukončenie štúdie), FHD-GHD – od začiatku deficitu prvého hormónu hypofýzy po 1. fraktúru alebo po kalendárny rok zistenia deficitu RH, FHD – od začiatku deficitu prvého hormónu hypofýzy po 1. fraktúru alebo 31. dec. 2002

	Pacienti s RH deficitom		Bežná populácia			
	Prípady	PY	Prípady	PY	IRR	95% CI
<b>GHD</b>						
<b>všetci</b>	29	3,547	151	10,348	0,56	(0,38–0,83)
<b>CO-GHD</b>	8	0,694	35	1,865	0,61	(0,28–1,32)
<b>AO-GHD</b>	21	2,853	116	8,483	0,54	(0,34–0,86)
<b>FHD-GHD</b>						
<b>AO-GHD</b>	16	1,859	58	5,188	0,77	(0,44–1,34)
<b>FHD</b>						
<b>všetci</b>	45	5,248	201	15,062	0,64	(0,47–0,89)
<b>CO-GHD</b>	9	0,711	35	1,964	0,71	(0,34–1,48)
<b>AO-GHD</b>	36	4,537	166	13,098	0,63	(0,44–0,90)

PY – person-years at risk – čas po objavení sa fraktúry, IRR – incidence rate ratio – pomerný nárast nových prípadov

bola signifikantne znížená u mužov s deficitom RH zisteným v dospelosti (AO GHD). Kumulatívna incidencia CO GHD bola väčšia, pretože počet pacientov v tejto skupine bol porovnanie nižší v porovnaní so skupinou pacientov s AO GHD.

## VPLYV TERAPIE RH NA BIOCHEMICKÉ MARKERY KOSTNÉHO METABOLIZMU

U pacientov s normálnou sekréciou RH, administrácia RH počas 4–7 dní signifikantne zvyšuje sérové a močové koncentrácie biochemických markerov kostnej formácie a resorpcie (37, 38). V niektorých štúdiách po 12 mesiacoch terapie deficitu RH bol pozorovaný pokles markerov kostného obratu až pokles na bazálne hodnoty. Nie je známe, či tieto zistenia poukazujú, že po určitom čase sa metabolizmus kostí adaptuje na vyššie sérové koncentrácie RH. V krátkodobých štúdiách zvýšenie markerov, v porovnaní s bazálnou hladinou, je závislé od dávky RH (15–18, 39, 40). Pre tieto zistenia sa môžu použiť kostné markery ako alternatíva k sérovým hladinám IGF-I pri monitorovaní compliance na substitučnú terapiu RH.

## POHLAVNÉ ROZDIELY V EFEKTE RH NA KOSŤ

Ženy majú vo všeobecnosti vyššie hladiny sekrécie RH ako muži (41, 42), ale normálne rozmedzie koncentrácie sérového IGF-I je podobné u dospelých mužov i žien (43) naznačujúc určitý stupeň rezistencie na administráciu RH u žien. V placebom kontrolovanej dvojito slepej štúdií, kde RH deficientní muži a ženy dostávali rovnakú dávku RH na m<sup>2</sup> povrchu tela, bolo zvýšenie sérových koncentrácií IGF-I väčšie u mužov (44). Takisto zvýšenie sérových markerov kostného metabolizmu bolo väčšie u mužov (obr. 4).

V inej štúdií, bola dávka RH nastavená tak, aby sérové koncentrácie IGF-I boli v normálnom rozmedzí, takže dávka u mužov bola signifikantne nižšia (15). Výsledkom, pokiaľ dávka bola značne vyššia u žien, je, že sérové koncentrácie IGF-I a sérové markery boli podobné u mužov i žien. Aj napriek faktu, že ženy dostávali vyššie dávky RH s adekvátnym zvýšením IGF-I, dlhodobý efekt na kostnú densitu bol sklamaním. Iba u mužov bolo pozorované signifikantné zvýšenie kostnej denzity lumbálnej chrbtice a krčka femuru (obr. 5).

Valimaki et al. tiež nedávno uverejnil, že zvýšenie BMD rezultujúce z terapie RH bolo vyššie u RH deficientných mužov ako žien (18). Jedno z možných vysvetlení pre pohlavné rozdiely v odpovedi na terapiu RH je, že rôzne zákonitosti sexuálnych hormónov majú vplyv na efekt RH. V štúdií, kde ženy dostávali perorálnu estrogénovú substitučnú terapiu, sa ukázala potreba vyššej dávky RH na udržanie podobných koncentrácií IGF-I, v porovnaní so ženami, ktoré estrogény nedostávali (45), preto by sa nasledujúce štúdie mali určite diferencovať na základe pohlavia.

## ZÁVER

Existuje niekoľko štúdií zameraných na skúmanie vplyvu deficitu RH na kostnú denzitu a riziko fraktúr s veľkým počtom pacientov, kde bolo pozorované zníženie kostnej denzity i zvýšené riziko fraktúr u pacientov s RH deficitom, a zároveň sa potvrdil pozitívny vplyv substitučnej terapie RH. Naproti tomu, existujú štúdie, kde vplyv terapie RH má diskutabilný efekt. Preto je potrebné zohľadniť v štúdiách viacero parametrov, ako je BMI, fajčenie, príjem kalcia v strave, fyzickú aktivitu ako aj modifikujúce faktory, akými sú pohlavie a vek pacientov. Sú potrebné ďalšie dlhodobé štúdie vplyvu substitučnej terapie rastovým hormónom na kostnú denzitu a riziko fraktúr.

### Skratky

AO GHD	– adult onset growth hormone deficiency
BMD	– kostná minerálna denzita
BMI	– body mass index
CO GHD	– childhood onset growth hormone deficiency
IGF-I	– insulin like growth factor I
PBM	– maximálna kostná masa (peak bone mass)
RH	– rastový hormón

## LITERATÚRA

- Mohsen S, Eledrisi, MD. FACP, FACE, Consultant, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism. King Abdulaziz National Guard Medical Center, Saudi Arabia 2009
- Kužma M, Payer J. Deficit rastového hormónu v dospelosti. Slovenský lekár, 2009; 19(33): 131–138.
- Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. Osteoporos Int 1999; 9 (Suppl. 2): S17–S23.
- Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Sootweg MC. Growth hormone and bone. Endocr Rev 1998; 19(1): 55–79.
- Bouillon R. Growth hormone and bone. Horm Res 1991; 36 (Suppl. 1): 49–55.
- de Boer H, Blok GJ, van der Veen, EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Department of Endocrinology, Free University Hospital, Amsterdam, The Netherlands. Endocr Rev 1995; 16(1): 63–86.
- Johansson AG, Burman P, Westermarck K, Ljunghall S. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. J Intern Med 1992; 232(5): 447–452.
- Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78(3): 669–674.
- Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(1): 118–123.
- Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(1): 82–88.
- Rosén T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; 129(3): 201–206.
- Whitehead HM, Boreham C, McIlrath EM, Sheridan B, Kennedy L, Atkinson AB, Hadden DR. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36(1): 45–52.
- Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, Hoogerbrugge N, Pols HA, Birkenhager JC, Lamberts SW. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37(1): 79–87.
- Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39(4): 409–415.
- Johansson AG, Engström BE, Ljunghall S, Karlsson FA, Burman P. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(6): 2002–2007.
- Johansson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjöström L, Bengtsson B-A. Two years of growth hormone treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2865–2873.
- Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS, Baker CK, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, Hoskins MT, Wittink H, Klibanski A. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 883–890.
- Välämäki MJ, Salmela PI, Salmi J, Viikari J, Kataja M, Turunen H, Soppi E. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. Eur J Endocrinol 1999; 140(6): 545–554.
- Janssen YJ, Hamdy NA, Frölich M, Roelfsema F. Skeletal effects of two years of treatment with low physiological doses of recombinant human growth hormone (GH) in patients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(6): 2143–2418.
- Longobardi S, Di Rella F, Pivonello R, Di Somma C, Klain M, Maurelli L, Scarpa R, Colao A, Merola B, Lombardi G. Effects of two years of growth hormone (GH) replacement therapy on bone metabolism and mineral density in childhood and adulthood onset GH deficient patients. J Endocrinol Invest 1999; 22(5): 333–339.
- Kann P, Piepkorn B, Schehler B, Andreas J, Lotz J, Prellwitz W, Beyer J. Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48(5): 561–568.
- Holmes SJ, Whitehouse RW, Economou G, O'Halloran DJ, Adams JE, Shalet SM. Further increase in forearm cortical bone mineral content after discontinuation of growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42(1): 3–7.
- Rahim A, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48(4): 463–469.
- Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. N Engl J Med 1989; 320(9): 554–558.
- Wüster C, Slenczka E, Ziegler R. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: Is there a need for additional growth hormone substitution? (In German). Klin Wochenschr 1991; 69: 769–773.
- Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Whilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. Eur J Endocrinol 1997; 137: 240–245.
- Wüster C, Abs R, Bengtsson BÅ, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P on behalf of the KIMS study group the KIMS international board. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy and other

- aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001; 2: 398–405.
28. **Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, Hudes M, Flegal KM, Crawford PB.** The relative contribution of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone* 2005; 37: 474–481.
  29. **De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ III, Meunier PJ, Pols HAP, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.** Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330–1338.
  30. **Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ, Baron JA, Felson DT.** The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1996; 6: 240–248.
  31. **Becker W, Pearson M.** Riksmaten 1997–1998, National Food Administration 1998.
  32. **Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr.** Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1227–1233.
  33. **Davee AM, Rosen CJ, Adler RA.** Exercise patterns and trabecular bone density in college women. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 245–250.
  34. **Margulies JY, Simkin A, Leichter I, Bivas A, Steinberg R, Giladi M, Stein M, Kashtan H, Milgrom C.** Effect of intense physical activity on the bone-mineral content in the lower limbs of young adults. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 1090–1093.
  35. **Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosén T, Bengtsson BA, Thorén M, Höybye C, Degerblad M, Brammert M, Hägg E, Engström BE, Ekman B, Thorngren KG, Hagmar L, Erfurth EM.** Fracture incidence in GH-deficient patients on complete hormone replacement including GH. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12): 1842–1850.
  36. **Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosén T, Bengtsson BA, Thorén M, Höybye C, Degerblad M, Brammert M, Hägg E, Engström BE, Ekman B, Thorngren KG, Hagmar L, Erfurth EM.** Fracture incidence in GH-deficient patients on complete hormone replacement including GH. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12): 1842–1850.
  37. **Brixen K, Nielsen HK, Mosekilde L, Flyvbjerg A.** A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. *J Bone Miner Res* 1990; 5(6): 609–618.
  38. **Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sørensen OH, Ljunghall S.** Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 44–48.
  39. **Nielsen HK, Jørgensen JO, Brixen K, Christiansen JS.** Serum osteocalcin and bone isoenzyme alkaline phosphatase in growth hormone-deficient patients: dose-response studies with biosynthetic human GH. *Calcif Tissue Int* 1991; 48(2): 82–87.
  40. **Jensen LT, Jørgensen JOL, Risteli J, Christiansen JS, Lorenzen I.** Type I and III procollagen propeptides in growth hormone-deficient patients: Effects of increasing doses of GH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 278–282.
  41. **Eden EB, Karlsson FA, Wide L.** Marked gender differences in ambulatory morning growth hormone values in young adults. *Clin Chem* 1998; 44: 1289–1295.
  42. **Jansson JO, Edén S, Isaksson O.** Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1985; 6(2): 128–150.
  43. **Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE.** Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3): 744–752.
  44. **Burman P, Johannsson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA.** Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 550–555.
  45. **Cook DM, Ludlam WH, Cook MB.** Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 3956–3960.

### Celogenomové sekvencování v ústavu J. Hopkinse je prvním milníkem v individuální péči o pacienty s nádory

Pracovníci ústavu se zaměřili na identifikaci chromozomálních přestaveb, např. změny v počtu kopií určitých úseků DNA, nebo chromozomální fúze. Analýza při porovnání normálních vzorků se vzorky nádorovými odhalila rovněž další odchylky, např. v řazení jednotlivých úseků, směrové orientace apod. U šesti vyšetřených osob bylo nalezeno 4–15 přestaveb, které byly

typické pro každou z vyšetřovaných osob.

Zároveň se ukázalo, že tyto pro nádor charakteristické odchylky lze nalézt i v krevních vzorcích pacientů (takto byli vyšetřeni dva pacienti s kolo- rektálním karcinomem). Tímto způsobem lze získat informace o nádorovém procesu charakteristické pro daného pacienta, které představují významný pokrok v možnostech personalizované léčby, úspěšnosti terapie a pooperačního sledování průběhu onemocnění.

Z ekonomického hlediska představovalo celogenomové sekvencování

náklady ve výši cca 5000 USD, které zatím brání jejímu širšímu využívání, nicméně za předpokladu očekávaného poklesu nákladů k 1000 USD by začalo být srovnatelné s klasickým CT skenováním.

#### Literatura:

**Podolak E.** Genome sequencing at Johns Hopkins marks a first for patient-specific cancer care. *BioTechniques* 03/03 2010.

R. Brdička



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Kontaktný ekzém a atopická dermatitída – vzácná komorbidity?

Dušan Buchvald

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Detská dermatovenerologická klinika DFNSP, Slovenská republika

## SÚHRN

Kontaktný ekzém a atopická dermatitída predstavujú dve nozologické jednotky vznikajúce v dôsledku aktivácie dvoch navzájom protichodne pôsobiacich typov T-lymfocytov. Kombinácia týchto dvoch chorôb u jedného pacienta by preto mala byť zriedkavá. Výsledky štúdií z ostatných rokov však poukazujú na obdobné cytokínové spektrum uplatňujúce sa v patogenéze oboch chorôb. Aj klinické epidemiologické štúdie ukázali rovnakú prevalenciu kontaktnéj precitlivosti u pacientov s atopickou dermatitídou ako u neatopikov. Kožné testy s kontaktnými alergénmi majú svoje opodstatnenie u pacientov s atopickou dermatitídou.

**Kľúčové slová:** kontaktný ekzém, atopická dermatitída, cytokíny, patogenéza, komorbidity, epidemiológia.

## SUMMARY

### *Buchvald D. Contact dermatitis and atopic dermatitis – rare comorbidity?*

Allergic contact dermatitis and atopic dermatitis represent two clinical entities resulting from the activation of two mutually exclusive subsets of T lymphocytes. Therefore, one might expect that the ability of atopic patients to evolve allergic contact dermatitis would be diminished. However, results of recent studies indicate, that similar cytokines' spectra play role in the pathogenesis of both diseases. Similarly, the clinical epidemiological studies reveal comparable prevalence rates of contact hypersensitivity in atopic dermatitis patients and in non-atopics patients. Patch testing with contact allergens is substantiated in patients suffering from atopic dermatitis.

**Key words:** allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, cytokines, pathogenesis, comorbidity, epidemiology.

Bu.

Čas Lék čes 2010; 149: 217–220

## ÚVOD

Kontaktný ekzém a atopická dermatitída sú dve často sa vyskytujúce ekzémové choroby kože. Kontaktný ekzém je z hľadiska patogenézy predstaviteľom reakcie oneskorenej precitlivosti, ktorej klinická manifestácia je podmienená aktivitou subpopulácie efektorových lymfocytov typu 1. Tieto bunky sú charakteristické sekréciou interferónu gama (IFN- $\gamma$ ), cytokínu podieľajúceho sa na vývoji zápalových ložísk kontaktného ekzému. Na druhej strane, pri atopickej dermatitíde sa v jej akútnej fáze patogeneticky uplatňuje predovšetkým subpopulácia efektorových lymfocytov typu 2, sekretujúcich interleukíny IL-4, IL-5 a IL-13. Tieto cytokíny sú typické pre atopické choroby, indukujú produkciu protilátok triedy IgE a eozinofíliu v periférnej krvi. Pretože cytokíny produkované lymfocytmi typov 1 a 2 pôsobia do značnej miery protichodne a navzájom inhibujú svoju sekréciu, kontaktný ekzém a atopická dermatitída sú po patogenetickej stránke sprostredkované odlišným, navzájom antagonistickým cytokínovým mikroprostredím. Súčasný vývoj týchto dvoch chorôb u jedného pacienta predstavuje preto osobitý typ komorbidity, zaujímavý tak z patogenetického, ako aj klinického hľadiska, v ktorom doteraz zostáva veľa otázok nezodpovedaných (1).

Súčasný priebeh atopickej dermatitídy a kontaktného ekzému bol doteraz študovaný predovšetkým z epidemiologického hľadiska, problematike patogenetických procesov na bunkovej, resp. molekulovej úrovni bola venovaná len malá pozornosť.

## ÚLOHA CYTOKÍNOV TYPU 2 V PATOGENÉZE KONTAKTNÉHO EKZÉMU

Kontaktný ekzém bol dlho považovaný za klinický prejav imunopatogenetického mechanizmu oneskorenej precitlivosti, na ktorom sa podieľajú výlučne cytokíny typu 1 (2). Prvými, ktorí ukázali, že klony špecifických lymfocytov izolovaných z oblasti pozitívneho kožného testu pacienta s kontaktným ekzémom sekretovali po *in vitro* stimulácii relevantným alergénom (niklom) vysoké množstvá IL-4 a IL-5 a len málo IFN- $\gamma$ , boli v roku 1995 nemeckí autori Probst so spolupracovníkmi (3). Možné vysvetlenie týchto výsledkov priniesli Werfel so spolupracovníkmi (4, 5), ktorí ukázali, že klony špecifických lymfocytov izolovaných z periférnej krvi a z kože toho istého pacienta s kontaktným ekzémom sekretovali po

### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Dušan Buchvald, CSc.  
Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava, SR  
e-mail: buchvald@nextra.sk

stimulácii zodpovedajúcim kontaktným alergénom rozdielne spektrum cytokínov. U všetkých vyšetrených pacientov klony špecifických lymfocytov pochádzajúcich z periférnej krvi syntetizovali signifikantne viac IFN- $\gamma$  a signifikantne menej IL-4 ako klony lymfocytov pochádzajúcich z kože. Tieto výsledky poukazujú na moduláciu spektra sekretovaných cytokínov T-lymfocytov po ich imigrácii z periférnej krvi do kože (5). Medzi modulujúce faktory mikroprostredia kože môžu patriť sekrečné produkty rezidentných alebo antigény prezentujúcich buniek (6). Dôležitým záverom bolo, že produkcia cytokínu typu 2 nebola ovplyvnená atopickou konštitúciou pacientov, pretože podmienkou zaradenia do štúdie bola negatívna osobná a rodinná anamnéza atopie, fyziologická hladina celkového IgE a negatívny výsledok screeningového vyšetrenia špecifického IgE proti bežným aeroalergénom (4).

Na úrovni mRNA dokázali aktiváciu sekrécie IL-4 v bunkách z oblasti pozitívneho kožného testu alebo zapálenej kože u pacientov s kontaktným ekzémom vyvolaným rôznymi alergénmi viacerí autori (7–10). Aj tu sa potvrdilo, že sekrécia cytokínu typu 2 pri stimulácii kontaktným alergénom nebola podmienená atopickou konštitúciou (7). Zaujímavým výsledkom bolo, že v jednej zo štúdií nebolo zaznamenané žiadne zvýšenie expresie mRNA pre IFN- $\gamma$  (8) a v dvoch ďalších štúdiách bolo toto zvýšenie len minimálne, nižšie ako zvýšenie expresie mRNA pre IL-4 (9, 10). Prítomnosť IL-4 v oblasti pozitívneho kožného testu s kontaktným alergénom bola u niektorých pacientov dokázaná nielen ako informácia v nukleovej kyseline, ale aj priamo na úrovni proteínu (11).

Pri sledovaní dynamiky expresie cytokínov v oblasti pozitívneho kožného testu u pacientov precitlivenejších na nikel sa ukázalo, že v ložiskách kontaktného ekzému pravdepodobne dochádza k dynamickej zmene odpovede z typu 1 v akútnej fáze na typ 2 vo fáze chronickej (12). Takáto dynamika zmeny cytokínového mikroprostredia v ložiskách kontaktného ekzému je protichodná k vývoju cytokínového spektra pri atopicko-dermatitíde, pri ktorej sa odpoveď typu 2, prevládajúca v akútnych ložiskách, mení na zmiešanú odpoveď (typu 1 + 2) pri prechode do chronickej štádia (13).

Úloha IL-4 v patogenéze kontaktného ekzému nie je celkom jasná. Už staršie experimentálne práce na myšiach kontaktno senzibilizovaných trinitrochlórbenzénom poukazovali na prozápalový (14), resp. protizápalový (15, 16) účinok tohto cytokínu. IL-4 môže v závislosti od mikroprostredia – prítomných imunokompetentných buniek a stavu ich reaktivity – vývoj hypersenzitívnej zápalovej stimulovať, alebo inhibovať. Jeho prozápalové účinky sa môžu v patogenéze kontaktného ekzému uplatniť v zmysle stimulácie expresie HLA na makrofágoch a adhezívnej molekuly VCAM-1 na endotelových bunkách alebo inhibície apoptózy T-lymfocytov (17). Na druhej strane, IL-4 inhibuje transkripciu génu pre faktor nekrotizujúci nádory (TNF) v makrofágoch a ICAM-1 v endotelových bunkách, čím môže významne prispieť k zmierňovaniu zápalovej aktivity v ložisku kontaktného ekzému (18).

V ostatnom čase sa ukazuje, že sekrécia cytokínov typu 2 u pacientov s kontaktným ekzémom nie je obmedzená len na IL-4, ale mononukleárové bunky z ich periférnej krvi sekretujú po *in vitro* stimulácii zodpovedajúcim kontaktným alergénom aj IL-5 a IL-13 (19–21). Aj pre tieto cytokíny typu 2 sa potvrdilo, že ich sekrécia pri kontaktnom ekzéme nebola ovplyvnená atopickou konštitúciou pacienta (22). Eozinofilná spongióza a prítomnosť eozinofilov v dermálnom zápalovom infiltráte tvoria jednu z charakteristických súčastí histologického obrazu kontaktného ekzému (23). O účasti IL-5 a eozinofilov na vývoji klinického obrazu kontaktného ekzému svedčia výsledky experimentálnej štúdie Satoha a spolupracovníkov (24), ktorí ukázali, že infiltrácia eozinofilmi, indukovaná podaním IL-5, viedla k zvýrazneniu klinických prejavov zápalu v oblasti pozitívneho provokačného testu s kontaktným alergénom.

Z hľadiska regulačných mechanizmov v patogenéze kontaktného ekzému je zaujímavým fakt, že zatiaľ čo endogénny regulačný cytokín IL-10 inhibuje v mononukleárových bun-

kách periférnej krvi pacientov niklom indukovanú sekréciiu IFN- $\gamma$ , sekrécia cytokínov typu 2 nebola ovplyvnená (25).

## KONTAKTNÁ PRECITLIVENOSŤ U PACIENTOV S ATOPICKOU DERMATITÍDOU

Do určitej miery antagonistické cytokínové mikroprostredie atopicko-dermatitídy a kontaktného ekzému by teoreticky malo znižovať pravdepodobnosť vývoja kontaktnej precitlivosti u atopických pacientov. Obdobne sa vysvetľuje napríklad zvýšená kolonizácia baktériami *Staphylococcus aureus* alebo ťažko prebiehajúce infekcie niektorými vírusmi u pacientov s atopickou dermatitídou – relatívny nedostatok cytokínov typu 1, najmä IFN- $\gamma$ , ktorý je významným induktorom expresie antimikrobiálnych proteínov beta-defenzínov a katehelicidínov, je jednou z príčin oslabenia tohto mechanizmu prirodzenej imunity a zníženej obranyschopnosti proti kolonizácii stafylokokmi a vírusovými infekciám kože u pacientov s atopickou dermatitídou (26–29). Na druhej strane, porušená epidermálna bariéra a vysoká expozícia najrôznejším prípravkom na ošetrovanie kože vytvárajú u pacientov s atopickou dermatitídou zvýšený predpoklad vývoja kontaktného ekzému. Nasvedčuje tomu aj pozorovanie signifikantnej pozitívnej korelácie frekvencie kontaktnej senzibilizácie s trvaním atopicko-dermatitídy a častejši výskyt kontaktnej senzibilizácie u pacientov s ťažkým priebehom atopicko-dermatitídy v porovnaní s pacientmi s ľahkým priebehom choroby (30–32). Výsledný efekt týchto dvoch protichodných tendencií však nie je jasný. Doposiaľ publikované epidemiologické aj experimentálne štúdie priniesli rozdielne výsledky.

Prevalenciu kontaktného ekzému u pacientov s atopickou dermatitídou študovali rôzni autori na rôzne definovaných súboroch pacientov a kontrolných osôb a s rôzne definovanými inklúznymi a exklúznymi kritériami zaradenia do štúdie. Aj to môže byť jednou z príčin protichodných výsledkov, keď niektorí autori zaznamenali nižšiu (33, 34) a iní naopak vyššiu (35, 36) prevalenciu kontaktného ekzému u pacientov s atopickou dermatitídou pri porovnaní s frekvenciou jeho výskytu vo vzorke neatopicko-dermatitídy alebo celej populácie. Väčšina štúdií však nepreukázala žiadny vplyv atopicko-dermatitídy na frekvenciu výskytu kontaktného ekzému u pacientov s atopickou dermatitídou (37–40).

Hodnoty prevalencie kontaktnej precitlivosti v súboroch pacientov s atopickou dermatitídou, zistené na základe rutinného epikutánného testovania týchto pacientov, bez priameho podozrenia na možnosť kontaktného ekzému sa vo výsledkoch rôznych štúdií pohybovali okolo 40 % (30, 41–43). V európskych štúdiách neselektovanej dospeléj populácie sa pozitívnosť v kožnom teste so sadou najčastejšie sa vyskytujúcich kontaktných alergénov pohybovala v rozmedzí 16–40 % (44–46).

Na experimentálnej úrovni študovali možnosť indukovať kontaktnú precitlivosť u pacientov s atopickou dermatitídou Rees so spolupracovníkmi (47). Odpoveď na senzibilizáciu dinitrochlórbenzénom kvantitatívne hodnotili pomocou mernia hrúbky kožnej riasy v mieste provokácie týmto kontaktným alergénom. Pacienti s miernym klinickým obrazom atopicko-dermatitídy odpovedali signifikantne slabšou reakciou ako neatopickí zdraví dobrovoľníci. Autori nevedeli odlíšiť, či je tento rozdiel podmienený atopickou konštitúciou ako takou, alebo preexistujúcimi minimálnymi zápalovými zmenami pri atopicko-dermatitíde (47).

Nižšiu frekvenciu výskytu kontaktnej precitlivosti u pacientov s atopickou dermatitídou zaznamenali napríklad de Groot (33) alebo Cronin a McFadden (34). V holandskej štúdií boli európskou rutinnou sadou kontaktných alergénov epikutánné testované neatopickí pacienti a pacienti s atopickou dermatitídou v remisii. V súbore atopikov bol kontaktno senzibilizovaný signifikantne nižší počet pacientov ako v súbore neatopických jedincov (33). Naproti tomu v anglickej štúdií zaznamenali signifikantný rozdiel vo frekvencii kontaktnej

precitlivosti medzi neatopikmi a pacientmi s atopickou dermatitídou len vtedy, keď do súboru atopikov zaradili len pacientov s aktuálne prítomnými ložiskami atopickej dermatitídy (a nie pacientov v remisii). Pri hodnotení rozdielov v precitlivosti voči jednotlivým kontaktným alergénom boli potom atopickí pacienti signifikantne menej často precitlivení voči chrómu a zmesi tiuramov, ale nie voči iným testovaným alergénom (34).

Iný prístup k štúdiu tejto problematiky zvolili McFadden a spolupracovníci (48), ktorí zisťovali frekvenciu výskytu atopickej dermatitídy v súboroch pacientov senzibilizovaných voči jednotlivým kontaktným alergénom. Zistili, že pacienti s atopickou dermatitídou majú v porovnaní s neatopikmi zníženú frekvenciu výskytu kontaktných precitlivostí len voči tým alergénom, ktorým je človek prirodzene exponovaný epikutánne aj perorálne (napr. parabény, chinolíny). Frekvencia výskytu precitlivosti voči kontaktným alergénom pôsobiacim výlučne epikutánnou cestou (napr. lanolín, neomycín) sa v súbore pacientov s atopickou dermatitídou a v súbore neatopických jedincov nelíšila. Podľa hypotézy autorov majú atopickí pacienti schopnosť vyvinúť toleranciu voči kontaktným alergénom (hapténom) pri perorálnej expozícii a následne sa u nich znižuje výskyt kontaktného ekzému (48, 49).

Naopak, zvýšenú pravdepodobnosť vývoja kontaktných precitlivostí u pacientov s atopickou dermatitídou zaznamenali vo svojej štúdií Ruff so spolupracovníkmi (35). Pri retrospektívnom vyhodnotení výsledkov 208 pacientov s pozitívnymi epikutánnymi testami s alergénmi kovov zistili, že pacienti s pozitívnou reakciou na nikel alebo chróm mali signifikantne častejšie pozitívnu anamnézu atopickej dermatitídy ako jedinci, ktorí na kovy v epikutánnom teste nereagovali. Podľa týchto autorov atopická dermatitída predstavuje predispozičný faktor vývoja kontaktného ekzému s precitlivosťou na tieto kovy (35). Možným vysvetlením ich výsledkov sú však aj falošne pozitívne, iritatívne reakcie, ktoré sú pri testovaní precitlivosti na kovy, najmä na atopickú kožu, časté (50) a Uter so spolupracovníkmi (51) a Smith-Sivertsen so spolupracovníkmi (52) pri štúdiu veľkých súborov detských aj dospelých pacientov precitlivých voči niklu nepotvrdili atopickú dermatitídu ako rizikový faktor vývoja kontaktných precitlivostí.

Jappe so spolupracovníkmi (53) v rozsiahlej multicentrickej štúdií retrospektívne hodnotili frekvenciu kontaktných senzibilizácií voči zložkám prípravkov na ošetrovanie kože u pacientov s atopickou dermatitídou a u jedincov bez anamnézy a klinického obrazu atopickej dermatitídy. Zistili, že atopickí pacienti mali spomedzi testovaných látok signifikantne zvýšené riziko vývoja kontaktných precitlivostí len voči zmesi vonných látok a neomycínu, ale nie voči ostatným testovaným topickým antibiotikám, antiseptikám a steroidom (53). Zvýšenú frekvenciu kontaktných precitlivostí voči neomycínu, ale nie voči ostatným alergénom európskej štandardnej sady zaznamenali u pacientov s atopickou dermatitídou pri porovnaní s neatopikmi vo svojej staršej štúdií aj el Samahy so spolupracovníkmi v Egypte (54).

Väčšina epidemiologických štúdií z ostatných rokov sa však zhoduje v závere, že atopická dermatitída pacienta neovplyvňuje u neho pravdepodobnosť vývoja kontaktného ekzému (55). Vyššia expozícia potenciálne senzibilizujúcim externám na ošetrovanie atopickej kože (antibiotiká, antiseptiká, steroidné externá) sa nepreukázala ako faktor zvyšujúci frekvenciu výskytu kontaktného ekzému u pacientov s atopickou dermatitídou (53, 56, 57). Ani expozícia potenciálnym kontaktným alergénom v pracovnom prostredí holičov a kaderníkov nevedla u pracovníkov s aktuálne prítomnými ložiskami alebo anamnézou atopickej dermatitídy k signifikantne častejšiemu výskytu kontaktných precitlivostí v porovnaní s neatopickými jedincami (37). Seidenari so spolupracovníkmi (38) a Roul so spolupracovníkmi (39) pri vyhodnocovaní výsledkov epikutánných testov vo veľkých súboroch detí so suspektným kontaktným ekzémom tiež nezistili signifikantný rozdiel vo frekvencii kontaktných precitlivostí medzi pacientmi s atopickou dermatitídou a neatopickými jedincami. K rovnakému záveru dospeli pri vyhodnotení svojich súborov dospelých pacientov aj Ingordo so spolupracovníkmi (40) a Brasch so spolupracovníkmi (58).

Iný aspekt vzťahu medzi atopickou dermatitídou a kontaktnou precitlivosťou hodnotili Makela so spolupracovníkmi (59). U svojich 801 pacientov s atopickou dermatitídou, spomedzi ktorých 342 malo pozitívny epikutánný test aspoň na jeden z testovaných kontaktných alergénov, po šiestnástich rokoch dotazníkovou formou hodnotili ich klinické ťažkosti spojené s atopickou dermatitídou. Zistili, že kontaktná precitlivosť nezhoršuje u pacienta prognózu priebehu atopickej dermatitídy (59).

## ZÁVER

Súčasný poznatky menia náš pohľad na patogenézu kontaktného ekzému a súčasne majú veľký význam aj z klinického hľadiska. Pacienti s atopickou dermatitídou nie sú menej náchylní na vývoj kontaktného ekzému ako neatopickí jedinci a vyšetrenie epikutánnymi testovaním musí byť u nich ordinované pri každom podozrení na kontaktnú precitlivosť.

### Skratky

ELISA	– enzýmová imunosorbentová analýza
HLA	– hlavný histokompatibilný systém človeka
ICAM	– medzibunková adhezívna molekula
IFN	– interferón
IL	– interleukín
RNA	– kyselina ribonukleová
TNF	– faktor nekrotizujúci nádory
VCAM	– adhezívna molekula buniek ciev

## LITERATÚRA

1. **Wolf R, Orion E, Matz H, et al.** Still elusive relationship between atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003; 11: 247–250.
2. **Kapsenberg ML, Wierenga EA, Stiekema FE, et al.** Th1 lymphokine production profiles of nickel-specific CD4<sup>+</sup>T-lymphocyte clones from nickel contact allergic and non-allergic individuals. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 59–63.
3. **Probst P, Kuntzlin D, Fleischer B.** TH2-type infiltrating T cells in nickel-induced contact dermatitis. *Cell Immunol* 1995; 165: 134–140.
4. **Werfel T, Hentschel M, Kapp A, et al.** Dichotomy of blood- and skin-derived IL-4-producing allergen-specific T cells and restricted V beta repertoire in nickel-mediated contact dermatitis. *J Immunol* 1997; 158: 2500–2505.
5. **Werfel T, Hentschel M, Renz H, et al.** Analysis of the phenotype and cytokine pattern of blood- and skin-derived nickel specific T cells in allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 384–386.
6. **Daser A, Meissner N, Herz U, et al.** Role and modulation of T-cell cytokines in allergy. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 762–770.
7. **Szepietowski JC, McKenzie RC, Keohane SG, et al.** Atopic and non-atopic individuals react to nickel challenge in a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 195–200.
8. **Ryan CA, Gerberick GF.** Cytokine mRNA expression in human epidermis after patch treatment with rhus and sodium lauryl sulfate. *Am J Contact Dermatol* 1999; 10: 127–135.
9. **Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, et al.** Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis. Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1995; 154: 1956–1963.
10. **Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al.** Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 930–937.
11. **Rowe A, Bunker CB.** Interleukin-4 and the interleukin-4 receptor in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 36–39.



12. **Sebastiani S, Albanesi C, Nasorri F, et al.** Nickel-specific CD4(+) and CD8(+) T cells display distinct migratory responses to chemokines produced during allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1052–1058.
13. **Werfel T, Morita A, Grewe M, et al.** Allergen specificity of skin-infiltrating T cells is not restricted to a type-2 cytokine pattern in chronic skin lesions of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 871–876.
14. **Salerno A, Dieli F, Sireci G, et al.** Interleukin-4 is a critical cytokine in contact sensitivity. *Immunology* 1995; 84: 404–409.
15. **Asada H, Linton J, Katz SI.** Cytokine gene expression during the elicitation phase of contact sensitivity: regulation by endogenous IL-4. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 406–411.
16. **Gautam SC, Chikkala NF, Hamilton TA.** Anti-inflammatory action of IL-4. Negative regulation of contact sensitivity to trinitrochlorobenzene. *J Immunol* 1992; 148: 1411–1415.
17. **Borish LC, Steinke JW.** Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S460–S475.
18. **Paludan SR.** Interleukin-4 and interferon-gamma: the quintessence of a mutual antagonistic relationship. *Scand J Immunol* 1998; 48: 459–468.
19. **Rustemeyer T, von Blomberg BME, van Hoogstraten IMW, et al.** Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1458–1466.
20. **Wahlkvist H, Masjedi K, Gruvberger B, et al.** The lipophilic hapten parthenolide induces interferon-gamma and interleukin-13 production by peripheral blood-derived CD8+ T cells from contact allergic subjects in vitro. *Br J Dermatol* 2008; 158: 70–77.
21. **Borg L, Christensen JM, Kristiansen J, et al.** Nickel-induced cytokine production from mononuclear cells in nickel-sensitive individuals and controls. Cytokine profiles in nickel-sensitive individuals with nickel allergy-related hand eczema before and after nickel challenge. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 285–291.
22. **Masjedi K, Ahlborg N, Gruvberger B, et al.** Methylisothiazolinones elicit increased production of both T helper (Th)1- and Th2-like cytokines by peripheral blood mononuclear cells from contact allergic individuals. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1172–1182.
23. **Wildemore JK, Junkins-Hopkins JM, James WD.** Evaluation of the histologic characteristics of patch test confirmed allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 243–248.
24. **Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K.** Pathogenic roles of eosinophils in guinea-pig contact sensitivity: regulation of dermal eosinophilia with remotely administered IL-5. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 300–307.
25. **Minang JT, Arestrom I, Zuber B, et al.** Nickel-induced IL-10 down-regulates Th1- but not Th2-type cytokine responses to the contact allergen nickel. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 494–502.
26. **Baker BS.** The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 1–9.
27. **Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al.** Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171: 3262–3269.
28. **McGirt LY, Beck LA.** Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 202–208.
29. **Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al.** Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 836–841.
30. **Belhadjali H, Mohamed M, Youssef M, et al.** Contact sensitization in atopic dermatitis: results of a prospective study of 89 cases in Tunisia. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 188–189.
31. **Lammintausta K, Kalimo K, Fagerlund VL.** Patch test reactions in atopic patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 234–240.
32. **Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rance F, et al.** Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* 2009; 64: 801–806.
33. **De Groot AC.** The frequency of contact allergy in atopic patients with dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 273–277.
34. **Cronin E, McFadden JP.** Patients with atopic eczema do become sensitized to contact allergens. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 225–228.
35. **Ruff CA, Belsito DV.** The impact of various patient factors on contact allergy to nickel, cobalt, and chromate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 32–39.
36. **Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A.** Contact sensitization to Compositae mix in children. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 877–880.
37. **Sutthipisal N, McFadden JP, Cronin E.** Sensitization in atopic and non-atopic hairdressers with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 206–209.
38. **Seidenari S, Giusti F, Pepe P, et al.** Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 1–5.
39. **Roul S, Ducombs G, Taieb A.** Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 232–235.
40. **Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C, et al.** Clinical relevance of contact sensitization in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 239–240.
41. **Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, et al.** Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 192–195.
42. **Kuljanac I, Knezevic E, Cvitanovic H.** Epicutaneous patch test reactions in atopic dermatitis patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 225–227.
43. **Lever R, Forsyth A.** Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 176(Suppl): 95–98.
44. **Dotterud LK, Smith-Sivertsen T.** Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 10–15.
45. **Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, et al.** Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (the Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 31–34.
46. **Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, et al.** Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192–1196.
47. **Rees J, Friedmann PS, Matthews JN.** Contact sensitivity to dinitrochlorobenzene is impaired in atopic subjects. Controversy revisited. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1173–1175.
48. **McFadden JP, White JML, Basketter DA, et al.** Reduced allergy rates in atopic eczema to contact allergens used in both skin products and foods: atopy and the 'hapten-atopy hypothesis'. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 156–158.
49. **McFadden JP, White JML.** Reduced frequency of atopic dermatitis in quinoline-allergic patients: the 'hapten-atopy hypothesis'. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 291–295.
50. **Rietschel RL, Fowler JF.** Fisher's Contact dermatitis. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
51. **Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, et al.** Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 33–38.
52. **Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund E.** Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 726–735.
53. **Jappe U, Schnuch A, Uter W.** Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995–1999. *Br J Dermatol* 2003; 149: 87–93.
54. **el Samahy MH, el-Kerdani T.** Value of patch testing in atopic dermatitis. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 154–157.
55. **McFadden J.** Contact allergic reactions in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2005; 215(Suppl.): 28–32.
56. **Foti C, Bonifazi E, Casulli C, et al.** Contact allergy to topical corticosteroids in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 162–163.
57. **Menezes de Padua CA, Schnuch A, Lessmann H, et al.** Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 725–733.
58. **Brasch J, Schnuch A, Uter W.** Patch-test reaction patterns in patients with a predisposition to atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 197–201.
59. **Makela L, Lammintausta K, Kalimo K.** Contact sensitivity and atopic dermatitis: association with prognosis, a follow-up study in 801 atopic patients. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 76–80.



## PŮVODNÍ PRÁCE

## Možnosti časně identifikace a následné péče o nestabilního nemocného

Roman Mottl

Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Interní JIP, Klinika gerontologická a metabolická

## SOUHRN

**Východisko.** Opožděná identifikace zhoršujícího se stavu nemocného může vést k opožděné léčbě nebo k opožděnému překladi na jednotku intenzivní péče, což může být spojeno s vyšším rizikem úmrtí nemocného.

**Metody.** Early warning score (EWS) případně modifikované early warning score (MEWS) je systém, který napomáhá včas rozpoznat zhoršující se klinický stavu nemocného a může snížit morbiditu a mortalitu.

**Výsledky a závěry.** Zavedení specializovaných týmů jako medical emergency team (MET) či více komplexní Outreach service do nemocniční praxe zvýší šanci, že nestabilnímu či potenciálně nestabilnímu nemocnému bude včas poskytnuta lékařská pomoc zaměřená na urgentní stavy. Navíc zmíněné specializované týmy mohou dle některých dat snížit nemocniční mortalitu, incidenci kardiopulmonálních zástav a četnost neplánovaných přijetí na jednotku intenzivní péče.

**Klíčová slova:** early warning score, modifikované early warning score, medical emergency team, Outreach service, nestabilní nemocný.

## SUMMARY

**Mottl R. Means of early diagnostics and subsequent care for critically ill patient**

**Background.** The delayed identification of an unstable patient may lead to the delayed management or the delayed transfer of the patient to the Intensive care unit and this can be related to the increase in the risk of death.

**Methods.** Early warning score (EWS) respectively modified early warning score (MEWS) is the system that helps in the early identification of the patient's deteriorating status and may decrease both mortality and morbidity.

**Results and conclusions.** The introducing of the specialized teams as Medical emergency team or more complex Intensive care unit outreach service is related to the increased chance of unstable patient to meet earlier medical support specialized in intensive care. The above mentioned specialized teams may – according to some data – reduce the hospital mortality, incidence of cardiorespiratory arrest as well as the incidence of the unplanned Intensive care unit admissions.

**Key words:** early warning score, modified early warning score, medical emergency team, Outreach service, acutely ill patient. Mo.

Čas Lék čes 2010; 149: 221–224

## ÚVOD

V nemocniční praxi se setkáváme s případy náhlého a neplánovaného překladi nemocných ze standardních oddělení na jednotky intenzivní péče (JIP) a někdy velice záhy po překladi na JIP (takřka „ve dveřích“) jsou někteří nemocní urgentně intubováni, či je u nich zahájena kardiopulmonální resuscitace. Někdy se též setkáváme s případy neočekávaných kardiopulmonálních resuscitací či neočekávaných úmrtí na standardních odděleních či příjmových emergency odděleních. V této souvislosti může padnout otázka, zda nebyl pacient přeložen na JIP příliš pozdě a zda bylo možné rozpoznat zhoršující se stav nemocného na standardním či příjmovém oddělení již s určitým delším časovým předstihem. Podobnou otázku si kladli i někteří naši kolegové ve studii, ve které bylo kontinuálně vyhodnoceno 100 nemoc-

ných přijatých na JIP a bylo zjištěno, že 54 z nich mělo již ne zcela optimální péči na standardním oddělení (1). Přitom těchto 54 nemocných se suboptimální péčí mělo téměř 2× vyšší mortalitu na JIP. Navíc z těchto 54 nemocných byly dvě třetiny přijaty na JIP opožděně. Tato studie přispěla ke vzniku otázky, jak dlouho před přijetím na JIP se u nemocného na standardním oddělení projevují známky nestability respirační, oběhové či problémy stran zajištění dýchacích cest. Touto otázkou se zabývala i studie, která prokázala u 76 % nemocných s náhlou kardiopulmonální zástavou či neplánovaným přijetím na JIP známky nestability alespoň 1 hodinu před srdeční zástavou či akutním příjmem na JIP, přičemž medián byl 6,5 hodiny! Navíc tyto pacienti byli většinou opakovaně před příhodou vyšetřeni mladším lékařem (medián 2×, interval 0–13×). Přesto nemocniční mortalita v této skupině nemocných byla 62% (2). Vyše uvedené a některé další stu-

**Adresa pro korespondenci:**

MUDr. Roman Mottl, Ph.D.  
Interní JIP, Klinika gerontologická a metabolická FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: rmottl@yahoo.com

Tab. 1. Early warning score

Body	3	2	1	0	1	2	3
systolický TK ****	< 70	71–80	81–100	101–199		> 200	
srdeční akce ***		< 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 130
dechová frekvence **		< 9		9–14	15–20	21–29	> 30
tělesná teplota *		< 35		35–38,4		> 38,5	
reakce na podnět				při vědomí	reakce na hlas	reakce na bolest	bez reakce
diuréza (ml/h) +	0	< 30	< 50		> 100		

TK – krevní tlak, + fakultativní parametr, \* °C, \*\* dechů/minutu, \*\*\* úderů/minutu, \*\*\*\* mm rtuti

Tab. 2 Modifikované Early warning score

Body	3	2	1	0	1	2	3
systolický TK ****	> 45 %↓	30 %↓	15 %↓	pacientův normální TK	15 %↑	30 %↑	> 45 %↑
srdeční akce ***		< 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 130
dechová frekvence **		< 9		9–14	15–20	21–29	> 29
tělesná teplota *		< 35		35–38,4		> 38,5	
reakce na podnět				při vědomí	reakce na hlas	reakce na bolest	bez reakce
diuréza	0	< 1 ml/kg/ 2 hod.	< 1 ml/kg/ 1 hod.		> 3 ml/kg /2 hod		.

TK – krevní tlak, \* °C, \*\* dechů/minutu, \*\*\* úderů/minutu, \*\*\*\* mm rtuti

die vzbudily o tuto problematiku zájem s následnou snahou rozpoznat včas rozvoj nestabilního stavu u pacientů na standardním či příjmovém (emergency) oddělení.

## METODY

### Rozpoznání nestabilního stavu u nemocného

Jako jeden z nástrojů, který by měl pomoci rozpoznat již přítomný či rozvíjející se nestabilní stav u nemocného, byl navržen systém Early warning score (EWS – skóre časného varování). Jedná se o souhrn některých fyziologických parametrů, které jsou u nemocných víceméně běžně sledovány: systolický krevní tlak, tepová frekvence, dechová frekvence, teplota, stav vědomí. Tato sledování jsou nenáročná na čas a na vybavení a jsou dobře reprodukovatelná (3). Za jednotlivý parametr z výše uvedených, který nejcitlivěji zobrazuje pacientův celkový stav, není považován systolický krevní tlak ani tepová frekvence, ale dechová frekvence (4).

Čím více sledovaných parametrů se nachází v abnormálních hodnotách, tím větší je nemocniční mortalita (při žádné odchylce od normy je mortalita 4%, při odchylce ve všech 5 parametrech je riziko nemocniční mortality 52 % (5). Je třeba si uvědomit, že systém EWS je primárně určen pro střední zdravotnický personál na standardním oddělení, neboť střední zdravotnický personál zdaleka nejčastěji provádí měření těchto fyziologických parametrů a přijde do styku s nemoc-

ným zpravidla mnohem častěji než ošetřující lékař a zvláště pak lékař ve službě.

Smyslem EWS je tedy pomáhat identifikovat pacienty, kteří se klinicky zhoršují nebo jsou v riziku rychlého zhoršení a potřebují akutní intervenci a podrobnější vyšetření lékařem.

Cílem je vyhnout se nečekané kardiopulmonální zástavě a opožděnému příjmu na JIP a poskytnout adekvátní péči nemocnému dříve, než se jeho stav dramaticky zhorší.

Je třeba si uvědomit, že EWS je pouze vodičko a existuje samozřejmě mnoho dalších parametrů a klinických stavů, kdy je nutno kontaktovat lékaře a nemocného případně přeložit na JIP.

Při sledování parametrů EWS lze použít pouze jedno měření, ale skórování je primárně určeno ke sledování v čase v pravidelných intervalech (užitečnost EWS je snížena, pokud je skórování prováděno v intervalech delších než 4 hodiny) a toto kontinuální vyhodnocování slouží k posouzení dynamiky vývoje stavu nemocného.

Samotná práce se systémem EWS spočívá ve změření či zhodnocení sledovaných parametrů a přiřazení bodového ohodnocení jednotlivým sledovaným hodnotám (tab. 1). Poté se sečtou body za jednotlivé parametry a stanoví se celkové EWS skóre.

Na základě celkového EWS skóre se odvíjí další postup. Dle literatury má většina nemocnic vlastní algoritmus odezvy na dosažený počet bodů v EWS systému trochu odlišný, což je dáno místními podmínkami. Existuje jakýsi základní algoritmus reakce na dosaženou úroveň skóre EWS – viz níže:

**Skóre větší než 0:**

– Informovat staniční sestru či sestru, která vede směnu.

**Skóre 1–3:**

– Sledovat EWS alespoň v intervalu 4 hod., zvážít informování lékaře.

**Skóre 3 v jakékoliv jednotlivé kategorii:**

– Kontaktovat lékaře a poradit se s ním.

– Sledovat EWS alespoň 1× za hodinu.

**Skóre 3–5:**

– Kontaktovat ošetřujícího lékaře a požádat o akutní vyšetření.

– Pokud je ošetřující lékař nedostupný, kontaktovat jiného lékaře.

– Zvýšit frekvenci sledování EWS na interval 30 minut.

**Skóre větší než 6:**

– Přivolat lékaře k urgentnímu vyšetření.

– Frekvence sledování EWS po 15 minutách.

Znalost a konkrétní bodová hodnota EWS usnadní komunikaci mezi zdravotnickým personálem a případně mezi jednotlivými odděleními nemocnice například při rozhodování o přijetí či překladi pacienta. Proto při zavádění EWS do praxe je tento zaváděn většinou plošně pro celou nemocnici. Při sledování literatury vyplývá, že EWS není neměnný a jednou provždy daný systém, nýbrž probíhá kontinuální snaha na základě důkazů zařazovat do systému co nejcitlivější parametry a přesněji definovat normální a již patologické hranice. Konkrétně je diskutována možnost vyřazení tělesné teploty ze sledovaných parametrů, či naopak zařazení periferní kyslíkové saturace, jako vhodného parametru (6). Snaha o citlivější nastavení kritérií vyústila v sestavení tzv. modifikovaného early warning score (MEWS), kde byla mezi kritéria zařazena diuréza a nově byl krevní tlak definován neabsolutně, ale jako jeho snížení (či zvýšení) oproti pacientově normální hodnotě (tab. 2). V systému MEWS byla stanovena hranice 4 nebo více bodů jako úroveň, kdy je vhodné zahájit u nemocného intervenci stran možného rozvoje nestability jeho stavu (7).

Studie provedená u 300 pacientů při přijetí do nemocnice využila MEWS a prokázala, že MEWS může být nejen nástrojem k identifikaci vážně nemocného pacienta, ale i prediktorem klinického výsledku během hospitalizace. MEWS skóre vyšší než 4 bylo spojeno s výrazně vyšší nemocniční mortalitou – relativní riziko (RR) bylo 7,8× vyšší (8). Podobně jiná studie u 1107 pacientů prokázala, že výše hodnoty MEWS stanovené jednorázově při přijetí těsně koreluje jak s nemocniční mortalitou, tak s rizikem přijetí na oddělení intenzivní péče (9). Byla prokázána i použitelnost původního EWS jako prediktivního faktoru nemocniční morbidit a mortality. V irské studii s 225 pacienty rozdělenými do 4 kategorií dle výše EWS (určeného při přijetí) byla prokázána signifikantní korelace mezi výší EWS a rizikem úmrtí, rizikem přijetí na JIP či přijetím na koronární JIP (10).

**Reakce na nestabilní stav nemocného**

Otázkou zůstává, koho kontaktovat, pokud se pacient nachází v riziku zhoršení svého stavu či již k tomuto zhoršení došlo. V českých zemích se v pracovní době kontaktuje ošetřující lékař a v době služby či víkendu službu konající lékař. V některých zemích (dle literatury nejvíce v Austrálii a Novém Zélandu, ale i v Evropě, USA) byly v některých nemocnicích ustaveny specializované týmy zdravotníků, které by měly správně zhodnotit a zahájit léčbu nestabilního nemocného a případně ho přeložit na JIP. Přes různé označení tohoto týmu v jednotlivých nemocnicích nejčastěji se tento tým označuje jako Medical Emergency Team (MET). Tento tým se většinou skládá ze zdravotnického personálu pocházejícího z pracoviště intenzivní medicíny (obvykle 2 lékaři a 1 sestra) se znalostmi z oblasti resuscitační a intenzivní péče. MET navštěvuje klinicky nestabilní pacienty na základě výzvy personálem standardního oddělení. Často jsou v dané nemocnici dána kritéria pro zavolání MET a mezi tato kritéria velice

často patří systém EWS (či podobné), ale nezřídka i jakákoliv jiná akutní změna stavu nemocného či empiricky podložená obava o stav nemocného. MET je vybaven resuscitačními léky, náhradními roztoky a resuscitačními pomůckami.

Samozřejmě bylo zajímavé sledovat, zda zavedení MET do praxe přinese efekt ve smyslu snížení mortality a výskytu neočekávaných srdečních zástav u nemocných. Poměrně rozsáhlá studie prokázala snížení incidence nečekaných srdečních zástav po zavedení MET do praxe z 3,77 případů/1000 hospitalizovaných pacientů před intervencí na 2,05 případů/1000 hospitalizovaných pacientů po intervenci. Mortalita na srdeční zástavy byla 77 % před zavedením MET a po zavedení MET poklesla na 55 %. Studie uzavírá, že po korekci na různorodost případů bylo zavedení MET spojeno s 50% redukcí incidence neočekávaných srdečních zástav (odds ratio 0,50; 95% confidence interval 0,35–0,73) (11).

Jiná studie sledující efekt zavedení MET prokázala pokles incidence srdečních zástav z 6,5/1000 přijatých pacientů na 5,4/1000 přijatých pacientů ( $p = 0,016$ ) (12).

**VÝSLEDKY**

Výsledky však nejsou jednoznačné, neboť zatím asi největší a nejlépe organizovaná studie (MERIT study) zabývající se zavedením MET systému do praxe proběhla v Austrálii a zahrnula 23 nemocnic, které byly rozděleny na nemocnice s nově zavedeným MET systémem (12 nemocnic), a zbylé nemocnice, které si ponechaly dosavadní praxi. Zavedení MET systému neovlivnilo výrazně incidenci srdečních zástav, neplánovaných přijetí na JIP či neočekávaných úmrtí. Avšak výsledek byl ovlivněn faktem, že v obou skupinách nemocnic signifikantně poklesla četnost srdečních zástav a neočekávaných úmrtí ve sledované periodě oproti stavu před zařazením do studie (13). Ani české zkušenosti (zatím ojedinělé) se zavedením MET systému neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi krátkodobou mortalitou pacientů sekundárně přijatých na anesteziologicko-resuscitační kliniku před zavedením METcall systému (mortalita 23 %), po zavedení METcall systému (mortalita 23 %) a pacientů přijatých skrze METcall systém (mortalita 27 %). Nejčastějšími důvody k aktivaci MET systému byly: desaturace (24 %), poruchy tepové frekvence (16 %), změny krevního tlaku (16 %), pokles GCS (15 %), poruchy dechové frekvence (14 %) (14). České zkušenosti potvrdily, že zavedení MET systému vedlo k signifikantnímu nárůstu kontaktu intenzivistů s nestabilními nemocnými a často vyvolalo transfer nemocného na pracoviště s vyšší úrovní intenzivní péče – stejně jako ve studii MERIT.

Poněkud komplexnější přístup v péči o nestabilní pacienty mezi JIP a standardním oddělením přináší koncepce týmu, který je označován jako Intensive care unit (ICU) outreach service či Critical care outreach (zkráceně Outreach). Smyslem tohoto týmu (někdy se skládá z 1 lékaře a 1 sestry z JIP, často je však pod vedením specializované sestry s bohatou zkušeností z oblasti intenzivní medicíny) je nejen pomoci s vyšetřením a léčbou nestabilního nemocného na standardním oddělení, ale zajistit i optimální načasování překladi na JIP, pokud je toto indikováno. Outreach team má ale navíc usnadnit spolupráci mezi standardním oddělením a JIP, dále omezit příjmy z oddělení na JIP radou a účastí při terapii na standardním oddělení. Outreach team též zajišťuje kontinuitu péče po překladi nemocného z JIP na standardní oddělení. Navíc se Outreach team podílí na edukaci personálu standardního oddělení zvláště v oblasti péče o rizikové a nestabilní pacienty. Po zavedení Outreach systému (tři chirurgická standardní oddělení a jedna JIP) došlo ve studii ke snížení mortality na JIP u nemocných, kteří byli v úvodu zhodnoceni Outreach týmem (pokles mortality z 28,6 % na 23,5 %) ( $p = 0,05$ ). Zároveň došlo k poklesu podílu emergentních příjmů ze standardních oddělení na JIP z 58 % na

43 % ( $p = 0,05$ ), ke zkrácení pobytu na JIP (4,8 vs. 7,4 dne) a též ke snížení opakovaných příjmů na JIP z 5,5 % na 3,3 % ( $p = 0,05$ ) (15).

Zatím asi nejpečlivěji provedená studie (prospektivní randomizovaná studie, zahrnuto 2903 pacientů, 16 oddělení) prokázala na sledovaných odděleních po zavedení Outreach systému signifikantní snížení nemocniční mortality (snížení rizika úmrtí o 48 %; 95% confidence interval 0,32–0,85) (16). Zároveň tato studie naznačuje při porovnání se studií MERIT, že komplexnější přístup k rizikovému pacientovi v rámci Outreach systému oproti MET systému přináší větší benefit pro nemocné ve smyslu snížení nemocniční úmrtnosti (17).

Nabízí se otázka, zda uvažovat o zavedení uvedených systémů ať už EWS, či MET (případně Outreach) v podmínkách českých nemocnic. Toto rozhodnutí bude pravděpodobně vycházet z podmínek a situace v daném konkrétním zdravotnickém zařízení, protože ani v zemích, kde zmíněné systémy fungují, nejsou zdaleka zavedeny paušálně ve všech nemocnicích a zdravotnických zařízeních. Pokud by se uvažovalo o zavedení daných systémů, jako první by bylo vhodné zjistit (např. formou prospektivní observační studie), jak velký problém představuje opožděné diagnostikování nestabilního stavu na standardních či emergency odděleních, resp. zjistit četnost opožděných překladů na JIP. Pokud by se na základě konkrétních čísel zdálo, že problém je nutné řešit, bylo by vhodné zjistit, jak velkou organizační a případně personální zátěží by bylo zavedení nejprve systému EWS. Zpočátku by bylo možno zavést EWS na jednom standardním oddělení a po proškolení personálu a zavedení EWS tabulek by se vyhodnotila po určité době organizační proveditelnost a funkčnost EWS systému včetně provázanosti s terapeutickou lékařskou odpovědí – její včasností i kvalitou. Na základě těchto dat by bylo možno EWS systém rozšířit na další oddělení. A v případě neuspokojivé terapeutické odezvy na nestabilní stav nemocných uvažovat v dalším kroku o zavedení systému MET či personálně i odborně náročnějšího systému Outreach.

## ZÁVĚR

Lze shrnout, že existují literární údaje prokazující, že u části akutně nemocných pacientů je diagnostikována nestabilita jejich stavu opožděně a toto opoždění zvyšuje riziko úmrtí.

Pro včasnou léčbu případně přijetí na JIP je rozhodující časné rozpoznání zhoršujícího se stavu nemocného či rizika tohoto zhoršení.

EWS (případně MEWS) je užitečný systém, který napomáhá včasnému rozpoznání zhoršujícího se klinického stavu nemocného a může snížit morbiditu a mortalitu.

Zavedení Medical emergency teamu či komplexnějšího systému Outreach do nemocniční praxe prokazatelně zvýší šanci, že se nestabilní či potenciálně nestabilní nemocný setká včas s lékařskou pomocí zaměřenou na urgentní stavy. Zároveň MET systém nebo více efektivní Outreach systém může dle některých studií pomoci snížit incidenci kardiopulmonárních zástav, nemocniční mortalitu a snížit četnost neplánovaných přijetí na JIP i následnou mortalitu na JIP. Případně zavedení těchto systémů do praxe v podmínkách českých nemocnic však bude pravděpodobně muset vycházet nejen z konkrétní situace a pocitu potřeby v dané nemocnici, ale i z možností ekonomického, personálního a odborného zajištění.

## Zkratky

EWS	– early warning score
GCS	– Glasgow coma scale
ICU	– intensive care unit
JIP	– jednotka intenzivní péče
MET	– medical emergency team
MEWS	– modified early warning score
RR	– relativní riziko

## LITERATURA

1. **McQuillan P, Pilkington S, Allan A, et al.** Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care *BMJ* 1998; 316: 1853–1858.
2. **Buist MD, et al.** Recognising clinical instability in hospital patients before cardiac arrest or unplanned admission to intensive care. A pilot study in a tertiary-care hospital. *Med J Aust* 1999; 171: 22–25.
3. **Subbe CP, et al.** Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Quarterly Journal of Medicine* 2001; 94: 521–526.
4. **Fieselmann J, et al.** Respiratory rate predicts cardiopulmonary arrest for internal medicine patients. *The Journal of General Internal Medicine* 1993; 8: 354–360.
5. **Goldhill DR, et al.** A physiologically-based early warning score for ward patients: the association between score and outcome. *Anaesthesia* 2005; 60(6): 547–553.
6. **Cuthbertson BH, Smith GB.** A warning on early-warning scores! *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98(6): 704–706.
7. **Stenhouse C, et al.** Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84(5): 663.
8. **Fairclough E, et al.** Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med* 2009; 9(1): 30–33.
9. **Cei M, Bartolomei C, Mumoli N.** In-hospital mortality and morbidity of elderly medical patients can be predicted at admission by the Modified Early Warning Score: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 591–595.
10. **Groarke JD, et al.** Use of an admission early warning score to predict patient morbidity and mortality and treatment success. *Emerg Med J* 2008; 25(12): 803–806.
11. **Buist D, et al.** Effects of a medical emergency team on the reduction of incidence of and mortality from unexpected cardiac arrests in hospital: preliminary review. *British Medical Journal* 2002; 324: 387–390.
12. **DeVita MA, et al.** Use of medical emergency team responses to reduce hospital cardiopulmonary arrests. *Qual Saf Health Care* 2004; (4): 251–254.
13. **MERIT study investigators:** Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 365: 2091–2097.
14. **Pavlik M, et al.** Časné vyhledávání kriticky nemocných pomocí Medical Emergency System ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně. *Anest intenziv Med* 2009; 20(4): s. 185–191.
15. **Pittard AJ.** Out of our reach? Assessing the impact of introducing a critical care outreach service. *Anaesthesia* 2003; 58(9): 882–885.
16. **Priestley et al.** Introducing Critical Care Outreach: a ward-randomised trial of phased introduction in a general hospital. *Intensive Care Med* 2004; 30(7): 1261–1262.
17. **McGaughey J, et al.** Outreach and Early Warning Systems (EWS) for the prevention of intensive care admission and death of critically ill adult patients on general hospital wards. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005529.



## KAZUISTIKA

## Shyův-Dragerův syndrom

Magdaléna Dušejovská, Tomáš Vařeka, Jaroslav Macášek,  
Karel Hrubant, Aleš Žák, Miroslav Zeman  
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika VFN

## SOUHRN

Je popsán nepříliš častý, prognosticky však velmi závažný typ autonomní vegetativní dysfunkce, Shyův-Dragerův syndrom, jenž je také znám pod názvy multisystémová atrofie, neurogení ortostatická hypotenze nebo Shy-McGee-Drager syndrom. Jedná se o soubor příznaků vyplývajících z postižení autonomního nervového systému. Charakteristickými znaky jsou ortostatická hypotenze, bradykardie, porucha akomodace, anhidróza, porucha sekrece sliz a slin, dysmotilita gastrointestinálního traktu a porucha vyprazdňování močového měchýře. Patofyziologickým podkladem onemocnění jsou neurodegenerativní změny centrálního nervového systému v oblasti mozkového kmene s následnou atrofií a patologickým ukládáním alfa-synukleinu v těchto částech centrálního nervového systému. Vzhledem k rozmanitosti a různorodosti klinických příznaků je diagnostika velmi složitá. Potíže nemocných bývají často mylně vysvětlovány psychosomatickým onemocněním. Prognóza je závažná, onemocnění zhoršuje kvalitu života a významně zkracuje jeho délku.

**Klíčová slova:** Shyův-Dragerův syndrom, multisystémová atrofie, katecholaminy, parkinsonský syndrom, autonomní dysfunkce, ortostatická hypotenze.

## SUMMARY

**Dušejovská M, Vařeka T, Macášek J, Hrubant K, Žák A, Zeman M. Shy-Drager syndrome**

Shy-Drager syndrome is a rare neurological disease with a poor prognosis causing a generalised autonomy dysfunction. The disorder is also known as multiple system atrophy, the orthostatic hypotension syndrome or Shy-McGee-Drager syndrome. Patients have mainly dysautonomic symptoms. Patients suffer from orthostatic hypotension, bradycardia, anhidrosis, failure of accommodation, sialoporia, low tears secretion, gastrointestinal dysmotility and incomplete emptying of the urinary bladder. Neuropathological examination of patient's brains demonstrated neurodegenerative changes of the structures of central nervous system, mainly of brainstem. The Shy-Drager syndrome results from striatonigral and olivo-ponto-cerebellar atrophy and from accumulation of alpha-synuclein in these structures. The patients suffering from the Shy-Drager syndrome are very often misdiagnosed because of overlap of symptomatology with psychiatric and psychosomatic diseases. It is also very difficult to make the diagnosis because of complexity of symptoms. The prognosis of Shy-Drager syndrome is very poor; patients are markedly disabled and have shorter survival.

**Key words:** Shy-Drager syndrome, multiple system atrophy, catecholamines, parkinsonian syndrome, autonomy dysfunction, orthostatic hypotension. *Du.*

Čas Lék čes 2010; 149: 225–228

## ÚVOD

V roce 1960 popsal Milton Shy spolu s Glenem Albertem Dragerem ortostatickou hypotenzi spojenou s neurologickým postižením a tento stav nazvali multisystémová atrofie (MSA) (1). Schatz (2) později zrevidoval nozologii autonomních dysfunkcí a rozdělil je takto:

1. primární autonomní selhání (Bradburyův-Egglestonův syndrom), při kterém je přítomna pouze ortostatická hypotenze bez neurologického postižení a příznaků autonomní dysfunkce;
2. multisystémová atrofie (Shyův-Dragerův syndrom – SDS) vyznačující se ortostatickou hypotenzí s neurologickým postižením;
3. sekundární autonomní selhání (například při diabetes

mellitus, amyloidóze, deficitu dopamin b-hydroxylázy, intoxikaci těžkými kovy, drogami nebo při maligních onemocněních jako paraneoplastický projev). Diagnostika SDS byla oficiálně uznána až v roce 1996 (2). V roce 1998 bylo dělení zjednodušeno na:

1. cerebelární – MSA-C, cca 20 % a
2. parkinsonskou – MSA-P, cca 80 % případů (3).

## DEMOGRAFIE

Shyův-Dragerův syndrom postihuje dospělé jedince, muži jsou postiženi častěji než ženy – přibližně v poměru 9 : 1. Onemocnění se řadí mezi raritní choroby, údaje o incidenci

**Adresa pro korespondenci:**

MUDr. Tomáš Vařeka  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
e-mail: vareka.t@seznam.cz

se v literatuře rozcházejí. Výskyt v České republice není znám, světové písemnictví odhaduje incidenci MSA na 1,86–4,9/100 000/rok (4). Většina případů MSA je diagnostikována u pacientů ve věku mezi 52–55 lety (5).

## ETIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologickým podkladem onemocnění jsou neurodegenerativní změny postihující striato-nigrální a olivo-pontocerebelární oblast centrálního nervového systému (CNS) s jejich následnou atrofií a patologickým ukládáním alfa-synukleinu v postižených částech CNS (6). Jedná se o progresivní onemocnění nervového systému nápadně především ortostatickou hypotenzí.

## SYMPTOMATOLOGIE

Klinická symptomatologie – vedoucí příznaky u SDS – ukazuje tabulka 1

**Tab. 1.** Klinická symptomatologie – vedoucí příznaky u Shyova-Dragerova syndromu (volně dle 3, 6, 7)

Postižený orgán	Příznaky
centrální nervový systém	tremor (různá intenzita a trvání) rigidita hypomimie hypokineze zpomalené psychomotorické tempo přerušovaný REM spánek spánková apnoe
smyslové orgány	porucha akomodace (rozmazané vidění) porucha tvorby slz a slin změna chuti k jídlu
kardiovaskulární systém	bradykardie hypotenze
gastrointestinální systém	gastrektazie – evakuační porucha žaludku dolichokolon, distenze střeva zpomalená peristaltika – zácpa, subileus, ileus
urogenitální systém	močová retence erektilní dysfunkce retrográdní ejakulace
celkové příznaky	únava celková slabost poruchy pocení zpomalené psychomotorické tempo změny chůze a držení těla změny grafomotoriky depresivní symptomatologie demence, zmatenost

Mezi celkové příznaky patří únava, hubnutí, celková slabost, nevykonnost, myalgie, změny chůze a celkového držení těla, popisovány jsou i změny písma. Intelekt ve většině případu zůstává nezměněn, často je ale přítomna depresivní symptomatologie, zřídka se může objevit demence či zmatenost (8).

## DIAGNOSTIKA

V případě podezření na multisystémovou atrofiu je třeba – při získávání anamnestických dat – se aktivně ptát na přítomnost příznaků, ukazujících na postižení autonomního nervového systému a jejich zpětného vzájemného zhodnocení.

Fyzikální vyšetření je zaměřeno na celkový vzhled, chůzi, držení těla. Při vyšetření hlavy se soustředíme na reakci zornic – bývá mydriáza, dále nacházíme suché sliznice, rozbrázděný a povleklý jazyk. Při vyšetření hrudníku mohou být slyšet tiché srdeční ozvy, často zjišťujeme bradykardii a chronotropní inkompetenci (9–11). Při auskultačním vyšetření břicha je možné zaznamenat obleněnou peristaltiku. Neurologické vyšetření většinou neprokazuje motorickou či senzitivní lézi. Může být přítomen různě vyjádřený extrapyramidový syndrom a známky vegetativní dysfunkce (12). Oční vyšetření potvrdí suchost spojivek a poruchu akomodace. Je nutné provést holterovské monitorování krevního tlaku a EKG, kde bývá obvykle zjišťována hypotenze a bradykardie nereagující na zátěž vzestupem tepové frekvence.

Pro stanovení diagnózy je podstatné prokázat pokles hladiny katecholaminů v plazmě a moči (13). K vyloučení sekundární etiologie dysfunkce autonomního nervového systému pomůže vyšetření krevního obrazu, onkomarkerů, stimulačního hormonu thyroidey (TSH), glykémie. Dále se provádí skiaografie hrudníku, EKG, elektro-myografie (EMG), základní screening neoplazií – ultrazvukové vyšetření břicha, gastrokopie, koloskopie, CT hrudníku a břicha, nukleární magnetická rezonance (NMR) mozku a celé páteře a urologické vyšetření.

V diferenciálně diagnostické rozvaze musíme uvážit: vrozené postižení vegetativního nervového systému, organické onemocnění srdce, zažívacího traktu, urologické onemocnění či vrozenou poruchu metabolismu.

## TERAPIE

**Tab. 2.** Léčba Shyova-Dragerova syndromu

Symptom	Terapie, možnost ovlivnění
suchost sliznic	umělé slzy, výplachy úst
poruchy pocení	pitný režim
hypotenze	sympatomimetika (midodrin)
bradykardie	implantace kardiostimulátoru
poruchy pasáže	laxativa, prokinetika
močová retence	parasymptomimetika (cave: bradykardie), autokatetrizace, permanentní močový katétr, epicystostomie, léčba uroinfektu antibiotiky (ATB) dle citlivosti, eventuálně příprava autovakcín
parkinsonský syndrom	L-dopa
erektilní dysfunkce	sildenafil
depresivní syndrom	antidepresiva (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI)

## PROGNÓZA

Prognóza je velmi vážná, pacienti umírají během 7–10 let od počátku onemocnění na pneumonii, uroinfekci, arytmiu. Do budoucna se zvažuje použití neurotransplantace (zatím probíhají experimentální studie) (8).

## KAZUISTIKA

Pacient (46 let) byl na naši kliniku přijat k vyšetření recidivujících subileozních stavů. V té době měl asi jeden a půl

roku dlouhou anamnézu opakovaných pobytů v různých zdravotnických zařízeních pro polymorfní obtíže, jež byly uzavírány diagnózou psychosomatického onemocnění. Před tímto obdobím pacient vážněji nestonal. Je ženatý, má tři zdravé děti, pět sourozenců – jeden z bratrů zemřel na sarkom ve 42 letech, další prodělal infekční hepatitidu, matka má chronickou bronchitidu, otec se léčí se srdcem. Jinak byla rodinná anamnéza bez pozoruhodností. Pracoval jako soukromý podnikatel v obchodu, nyní je v invalidním důchodu.

### Nynější onemocnění

Nemocný udával zejména zažívací obtíže spojené s recidivujícím subileozními stavy a váhovým úbytkem 23 kg za poslední rok. Při rozboru anamnézy však byla zjištěna ještě řada dalších obtíží – porucha sekrece slz, slin, závratě, porucha vyprazdňování močového měchýře a erektilní dysfunkce.

### Objektivní nález při přijetí

Pacient byl při vědomí, orientovaný osobou, místem i časem, eupnoický, normostenický, mobilita – aktivní poloha na lůžku, stoj a chůze pouze s pomocí pro výraznou ortostatickou hypotenzi. TK v leže 90/50 mm Hg, po postavení pacient kolaboval s téměř neměřitelným tlakem, stále však přetrvávala bradykardie s frekvencí pod 60 tepů za minutu, bez vegetativního doprovodu. Dále bylo zjištěno mírné vzedmuté břicho a obleněná peristaltika a podezření na distenzi močového měchýře. Po zavedení močového katétru bylo v močovém měchýři nalezeno reziduum kolem 400 ml.

### Laboratorní a pomocné vyšetřovací metody

Sedimentace v normě – FW 6/18, krevní obraz a koagulační parametry a hodnoty základních biochemických parametrů byly ve fyziologických rozmezech až na nízké HDL (0,59 mmol/l). Na EKG sinusová bradykardie, skiografie hrudníku bez patologických změn. Nativní snímek břicha s obrazem subileozního stavu s distenzí lienálního ohbí tračnicku na 7 cm. Sonografie břicha ukázala pouze vícečetnou cholecytolitiázu. Při gastrokopii byla pozorována evakuační porucha žaludku a endoskopické známky duodenitidy. Koloskopie popsala dolichokolon. Současně byly odebrány biopsie s nálezem *Helicobacter pylori* v žaludku, ve střevní sliznici pouze nepříznačná chronická neaktivní kolitida. Amyloid nebyl prokázán. Irigografie dvojím kontrastem potvrdila dolichokolon, enteroklyza i CT hrudníku nezjistily patologické nálezy, při CT břicha obraz poruchy pasáže tračnickem a distenze močového měchýře. Neurolog konstatoval smíšenou autonomní dysfunkci s etiologií a prognózou nejasnou – bylo doporučeno provést EMG (normální nález) a odběr krve na gangliosidy. Gangliosidy byly ve třídě IgG slabě pozitivní (GD1), při rehospitalizaci byla nalezena slabá pozitivita ve třídě IgM (GM2), ve třídě IgG již negativní. Bylo vyloučeno autoagresivní demyelinizační onemocnění typu sclerosis multiplex. Urologické konsilium s urodynamickým vyšetřením prokázalo hyporeaktivní detrusor a pacient byl indikován a edukován k autokatetrizaci močového měchýře. Laboratorními vyšetřeními byl také prokázán stav po prodělané infekční hepatitidě typu A a po očkování proti hepatitidě B. Dále byly pozitivní protilátky anti-HSV1 IgG, CMV IgG, EBV IgM, anti-EBV/EA IgM, EBV-EA IgG, anti-CCP (493,8 U/ml (norma 0,25), v opakovaných odběrech s časovým odstupem cca 1 roku hodnoty narůstaly a dosahovaly až 1098–3200 U/ml); protilátky proti HIV, boreliím, treponemám byly negativní. Výsledek protilátek anti-CCP byl konzultován s revmatologem, který doporučil jen sledování. V opakovaných kontrolách byl zaznamenán vzestup anti-CCP (viz výše), bez klinického korelátu. Bylo doplněno vyšetření hladiny katecholaminů v plazmě a moči: v plazmě byla prokázána snížená hladina noradrenalinu 0,13 nmol/l (při normě 1,20–3,40) i adrenalinu – v 1. vzorku 0,39 a ve 2. vzorku

0,03 nmol/l (norma 0,10–0,80), hladina ACTH byla v normě – 6,7 ng/l (norma 1,0–50,0), odpady moči za 24 hodin byly zcela při dolní hranici normy (množství moče 2500 ml/24 h): noradrenalin 63,25 nmol/d (norma 60–475), adrenalin 31,0 nmol/d (norma 27–110), dopamin 3942,0 nmol/d (norma 1300–2900), odpad v moči za den (DU) u kyseliny vanilmandlové (VMA) 30,8 umol/d (norma 3–30), u kyseliny homovanilmandlové (HVA) DU 35,8 (norma 11–38). Tyto výsledky potvrzují diagnózu SDS. Hladina dopaminu byla zvýšena ještě pravděpodobně v souvislosti s předchozí léčbou levodopou s carbidopou (preparát Nakom) – byt byl lék dle doporučení před odběry vysazen.

Při screeningovém vyšetření k detekci vrozených poruch metabolismu nebyly zjištěny žádné odchylky (profil aminokyseliny v krvi nesvědčil pro leucinozu, fenylektonurii/ hyperfenylalaninemii a tyrosinemii, metabolity typické pro deficit thymidinfosforylázy (thymidin a deoxyuridin) nedetekovány, profil acylkarnitinů v krvi nesvědčil pro poruchy  $\beta$ -oxidace mastných kyselin a organické acidurie). Rovněž byla vyloučena intoxikace olovem, amoniakem i rtuť. V dalším průběhu byla doplněna NMR mozku a celé páteře (s normálním nálezem) a nakonec CT PET k vyloučení paraneoplastické příčiny autonomní dysfunkce, kde se prokázala pouze zvýšená akumulace glukózy v oblasti Waldayerova lymfatického okruhu, hodnocená jako klinicky nevýznamná reaktivace lymfatické tkáně.

Po zhodnocení klinického stavu a všech nálezů byl pacientovi implantován kardiostimulátor, nasazena sympatomimetika (midodrin hydrochloridum) a zavedena symptomatická terapie dle tabulky 2. Tato léčebná opatření vedla k významnému zlepšení kvality života nemocného. Zatímco před léčbou byl pacient schopen pohybu jen za pomoci invalidního vozíku a ve stoje často kolaboval, v současné době je schopen samostatné chůze a sebeobsluhy.

### ZÁVĚR

Zjištěné klinické nálezy spolu s poklesem hladiny katecholaminů svědčí pro diagnózu SDS. Význam zvýšené koncentrace protilátek anti-CCP v tomto případě není jasný. Jde o protilátky proti proteinu fillagrinu, jejichž zvýšená hladina je typická pro nemocné s revmatoidní artritidou (RA). Nález těchto protilátek většinou manifestaci RA předchází, podle některých studií je medián doby nálezů anti-CCP před manifestací RA cca 2,5–4,5 roku, přičemž senzitivita vyšetření je minimálně srovnatelná s vyšetřením revmatoidního faktoru (14). V odborné literatuře dosud jejich vztah k SDS nebyl popsán.

### Zkratky

ACTH	– adrenokortikotropní hormon
anti-CCP	– protilátky proti cyklickému citrulinu peptidu
anti-EBV/EA IgM	– imunoglobuliny třídy M proti Epstein-Barróvému viru
anti-HSV1 IgG	– imunoglobuliny třídy G proti Herpes simplexu viru 1
ATB	– antibiotika
CMV IgG	– imunoglobuliny třídy G cytomegalovirusu
CNS	– centrální nervový systém
CT PET	– computerová pozitronová emisní tomografie
DU	– odpad v moči za den
EBV-EA IgG	– imunoglobuliny třídy G Epstein-Barróvého viru
EBV IgM	– imunoglobuliny třídy M Epstein-Barróvého viru
EMG	– elektro-myografie
HDL	– high-density lipoprotein
HVA	– kyselina homovanilmandlová
MSA	– multisystémová atrofie
NMR	– nukleární magnetická rezonance
RA	– revmatoidní artritida
SDS	– Shyřiv-Dragerův syndrom
SSRI	– selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

TSH – stimulační hormon thyroidey  
VMA – kyselina vanilmandlová

## LITERATURA

1. **Shy M, Drager GA.** A neurological syndrome associated with ortostatic hypotension: a clinical – pathologic study. *Arch Neurol* 1960; 2: 511–527.
2. **Schatz IJ.** Farewell to the „Shy-Drager syndrome“. *Ann Int Med* 1996; 125: 74–75.
3. **Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al.** Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–676.
4. **Vanacore N.** Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005; 112: 1605–1612.
5. **Ward C.** An ethical dilemma involving a Shy-Drage patient: a case study. *Journal of Neuroscience Nursing* 2006; 38: 6.
6. **Quinn N, Wenning GK.** Multiple system atrophy. *Current Opinion in Neurology* 1995; 8: 323–326.
7. **Benarroch EE.** New finding on the neuropathology of multiple system atrophy. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2002; 96: 59–62.
8. **Wenning GK, Braune S.** Multiple System Atrophy. *CNS Drugs* 2001; 15: 839–852.
9. **Mathias C J, Matthews WB, Spalding JMK.** Postural changes in plasma renin activity and responses to vasoactive drugs in a case of Shy-Drager syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 138–143.
10. **Furlan R, Piazza S, Bevilacqua M, et al.** Pure Autonomic Failure: Complex abnormalities in the neural mechanisms regulating the cardiovascular system. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 223–235.
11. **Smith GDP, Watson LP, Pavitt DV, Mathias CJ.** Abnormal cardiovascular and catecholamine responses to supine exercise in human subjects with sympathetic dysfunction. *J Physiol* 1995; 484: 255–265.
12. **Gilman S, Low PA, Quinn N, et al.** Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94–98.
13. **Gross G, Nagel-Hiemke M, Krause KH.** Plasma Catecholamines During Activation of the Sympathetic Nervous System in a Patient with Shy-Drager Syndrome. *J Neurol* 1980; 224: 125–131.
14. **van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ.** Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4: 87–93.

### **Chrání kouření před Alzheimerovou demencí? Záleží na tom, koho se ptáte.**

Publikace autorů se vztahem k tabákovému průmyslu totiž toto riziko snižují.

Kdyby se odborné publikace či jakákoliv média měla věnovat pouze hlavním odstranitelným příčinám předčasněho úmrtí, četli bychom všude jen o průjemových onemocněních, cigaretách nebo AIDS. Na okraj, v roce 2002 spočítali ve Velké Británii, že musí zemřít 8571 lidí na následky kouření, aby BBC tomuto tématu věnovala jednu reportáž. Naopak na jedno úmrtí způsobené Creutzfeldt-Jakobovou nemocí připadly reportáže BBC tři.

Občas slyšíme, že není jasný vztah kouření a Alzheimerovy demence. Takové zprávy budí dojem, že výsledky jsou kontroverzní, že odborníci jsou „rozdělení“. Jakékoliv pochyby vyjasní

systematický přehled, navíc se zajímavým doplňkem: Kromě pečlivého vyhledání všech publikací totiž byli vyhledáni i jejich autoři ve sbírce dokumentů tabákového průmyslu při Kalifornské univerzitě (University of California's Legacy Tobacco Documents Library).

Celkem bylo nalezeno 43 studií o vztahu kouření a Alzheimerovy nemoci. Všechny se shodly v tom, že kouření riziko Alzheimerovy nemoci zvyšuje. Na jedenácti z těchto studií se však podíleli autoři se vztahem k tabákovému průmyslu – i když nebyl vždy deklarován v publikaci, byl zjevný z uvedených dokumentů tabákového průmyslu.

A jak tato fakta souvisela s výsledky? Významně. Riziko kouření pro vznik Alzheimerovy nemoci v důsledku kouření podle těchto 11 prací totiž bylo zhruba o třetinu nižší než v publikacích autorů bez vazby na tabákový průmysl. Kromě toho ti autoři také publikovali

řadu dalších článků, ukazujících jak může být kouření prospěšné. Bez těchto 11 publikací vycházelo riziko Alzheimerovy nemoci v důsledku kouření (odds ratio)  $1,72 \pm 0,19$  ( $P < 0,0005$ ).

Uvedený přehledný článek podporuje praxi řady předních lékařských časopisů, které nepřijímají publikace sponzorované tabákovým průmyslem či publikace od autorů, kteří byli tabákovým průmyslem placeni. Jejich „výzkum“ je prakticky vždy formou propagace.

#### **Literatura:**

**Cataldo JK, Procházka JJ, Glantz SA.** Cigarette Smoking is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 19(2): 465–480.

*E. Králíková*



## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Virus bez duše a ani v duších – úvod do ságy HIV viru

Jan Svoboda

Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i., Praha

## SOUHRN

Článek diskutuje problémy se všeobecným chápáním nově popsanych zoonotických infekcí a jejich nebezpečím pro lidskou populaci. Jako příklad je uvedeno onemocnění AIDS a HIV virus, který má evoluční vztah ke zvířecím retrovirům.

**Klíčová slova:** AIDS, virus HIV, chřipka, bovinní spongiformní encefalopatie, zoonózy.

## SUMMARY

**Svoboda J. Virus with no soul or in the soul – introduction to HIV virus saga**

Problems with public understanding to newly appearing zoonotic infections and their danger for human population are discussed. AIDS and its causative virus HIV related evolutionary to animal retroviruses is given as an example.

**Key words:** AIDS, virus HIV, influenza, bovine spongiform encephalopathy, zoonoses.

Sv.

Čas Lék čes 2010; 149: 229–231

## VIROVÉ INFEKCE

Viry a ještě záladnější molekulární parazité priony jsou často předmětem metafor a podobností s jinými často celospolečenskými jevy. Nic proti tomu, neboť i mnohé pseudoinformace, zjednodušená konstatování (mémy), bojovná hesla, ale i pomluvy a povrchní odsudky se šíří dnes asi rychleji než chřipková epidemie.

Ve svém článku (1) se spisovatel Stanislav Komárek zamýšlí i nad tím, že strach z virových infekcí může navodit i společenskou hysterii vedoucí k vybití drůbeže a nařiká nad milionem kuřat spálených při preventivních opatřeních spojených s kontrolou „ptačí chřipky“. Přitom neuvádí, kolik kuřat ročně spapá světová populace, včetně polovegetariánů, kteří konzumují i „chicken“. A co teprve likvidace stád skotu v Anglii jako prevence šíření „nemoci šílených krav“ čili bovinní spongiformní encefalopatie (BSE) způsobené priony asi přenesenými z ovcí na krávy zásluhou přidávání ovčí „kostní moučky“ do krmných směsí. Jak si můžeme vzpomenout, k podobné likvidaci chovů skotu docházelo i u nás. Důvodem k těmto opatřením bylo zjištění zvýšeného výskytu Creutzfeldtova-Jakobova (CDJ) onemocnění u lidí včetně jeho abnormálních forem, které je opět prionovým onemocněním. Přitom mezi těmito onemocněními skotu a lidí byl zjištěn pouze vztah čili „conjunction“, ne přímo prokazatelné příčinné spojení čili „connection“. Zdaleka nebyly splněny Kochovy postuláty vyžadované pro charakterizaci infekčního agens. Ale šťastný pan profesor Koch pracoval s infekcemi,

kteří se vešly do jeho škatulek. Současní nešťastní virologové musí počítat i s odhady a za některé konstanty dosadit i neznámou. A někdy i s rizikem jednat. Potlačení BSE u skotu pomocí selekce mělo zřejmě pozitivní dopad na šíření CDJ u lidí. Alespoň o něm dnes neslyšíme. V současnosti nastanou diskuze o nutnosti vakcinace proti tzv. prasečí chřipce. Nechme tuto záležitost až na její celkové zhodnocení Světovou zdravotnickou organizací (WHO), ke kterému má dojít. Ať byl scénář jakýkoliv, nikdo by neodpustil selhání, kdyby došlo ke katastrofickému scénáři, na kterém se shodovaly první epidemiologické zprávy. Českou komediální stránkou těchto událostí je ujištění hlavy našeho státu, že se očkovat nedá. Zapomněl nám říci, zda by to nenarušilo jeho suverenitu.

Někteří dnešní morální filozofové hájí až do krajnosti ochranu domácích zvířat. Naprosto souhlasím s tím, že se se zvířaty musí nakládat šetrně a s maximálními ohledy na jejich přirozené potřeby a nároky. Ale za situace ohrožení lidského druhu zoonózou je nutno přikročit i k radikálnímu selekčnímu opatření. Plemena dnešních domácích zvířat byla člověkem záměrně vyšlechtěna, a proto člověk má právo do jejich stavů zasahovat. V opačném případě bychom se mohli vrátit třeba do malajských pralesů a ulovit si občas kura *Gallus sonnerati* a nemuseli bychom mít obavu, že na nás přenesou virus chřipky.

Virem v duších tedy nejsou masová epidemiologická opatření, ale horšími viry jsou povrchní zpravodajství a hloupá „medializace“ opravdových problémů.

**Adresa pro korespondenci:**

prof. RNDr. Jan Svoboda, DrSc.  
Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.  
Videňská 1083, 142 00 Praha 4  
e-mail: svoboda@img.cas.cz

Abychom ilustrovali, jak je to s virovými infekcemi osidné, mohli bychom se vrátit k jednomu konkrétnímu případu, kterým je HIV způsobující onemocnění AIDS a jehož historii jsem od počátku sledoval. HIV je totiž retrovirus, jehož genetickou výbavou je ribonukleová kyselina (RNA). Retroviry však navíc kódují zvláštní enzym (reverzní transkriptázu – RT), který umožní zpětně přepsat virovou genomovou RNA na DNA a vložit ji jako nový gen (provirus) do genetické výbavy buňky. Zásluhou těchto a dalších událostí jsou retroviry geneticky velmi proměnlivé a mohou se šířit nejen mezi jednotlivými druhy zvířat, ale i mezi jejich třídami. Navíc zásluhou svého včlenění do buněčného genomu mohou neomezeně v buňce perzistovat.

Mne retroviry upoutaly před více než 45 roky. Zvláště zásluhou toho, že některé z nich nesou přídatný gen (onkogen) odpovědný za nádorovou transformaci (2). Jak se později ukázalo, retroviry mají i další patogenní účinky, neboť často způsobují selhání imunity (imunodeficienci) a nebezpečné zánětlivé reakce.

Dnes se soustředíme zvláště na dvě poslední patogenní změny charakteristické pro AIDS způsobovaný HIV virem. Viry blízké HIVu (zvané též lentiviry) dnes známe z různých úzkonosých opic Starého světa. Zdůrazňuji dnes, neboť byly objeveny až v době, kdy byl též poznán HIV. Staly se rozhodujícím modelem pro pochopení velice neortodoxního průběhu onemocnění AIDS. Každému musí být na první pohled zřejmé, že takovéto prodlení představuje hrubou chybu. Proč k němu došlo, přímo souvisí s „virem v duších“. O možnosti, že by retroviry mohly způsobovat onemocnění u člověka, se vůbec neuvažovalo. I někteří laureáti Nobelových cen tuto možnost přímo vylučovali. Tedy retroviry nepronikly do „duší“, tj. do myšlení většiny vědců, a tím méně do myšlení veřejnosti. Obecně jim byla vykázána nika hrabavých ptáků a hlodavců a jejich existence respektována jen ve vztahu k onkogenezi, za což kuřecí retroviry dostaly nezávisle tři Nobelovy ceny.

## CO DNES VÍME O EVOLUČNÍCH KOŘENECH HIV?

Kupodivu dosti. Sahají až ke kočkodanům a mangabejům, příbuzným paviánů. Retroviróvé genomy těchto dvou druhů si nejspíše mezi sebou vyměnily části virových genomů, čili rekombinovaly. Tím vznikl virus vybavený sérií pomocných genů (3), který se svým složením již neliší od HIV viru a který napadl šimpanze. Ze šimpanzů se potom přenesl na člověka. Jakým způsobem, není zcela jasné, ale zdá se pravděpodobné, že se tak stalo v průběhu lovu a dělení kořisti, kdy lovci a zpracovatelé masa přišli do kontaktu se šimpanzí krví. Ještě donedávna byli šimpanzi africkým lovným zvířetem. Tady je třeba poznamenat, že retroviry se úspěšně přenášejí na nové druhy hlavně kontaktem mezi infikovanou a neinfikovanou buňkou, což známe z našich dávno provedených pokusů přenosu ptačího retroviru na savce.

K přenosu retrovirů na člověka došlo několikrát. Jak jsme již zmínili HIV-1 je šimpanzího původu. Na rozdíl od toho HIV-2 známý ze západní Afriky přenesli na lidskou populaci kouřoví mangabejové a tento virus je zřetelně méně patogenní než HIV-1.

Šíření HIV v lidské populaci je zvláštní kapitolou, při níž sehrála hlavní roli sexuální i homosexuální promiskuita. Jsou na to dostatečné epidemiologické údaje.

## JAK SE S HIV PANDEMIÍ VYROVNÁVAT A JAK JI LÉČIT?

Po zjištění, že HIV virus je vlastním spouštěčem onemocnění AIDS, což bylo doprovázeno mnohými kontroverzemi

(4), zavládla euforie doprovázená představou, že za dva roky bude vyvinuta účinná vakcína. Za více než 25 let taková vakcína neexistuje přesto, že do jejího vývoje byly investovány miliardy dolarů. Přitom i mnohé negativní výsledky nás poučily a připravují půdu pro efektivnější postupy.

Pro mě zůstává otázkou, zda bylo účelné investovat takové prostředky do extenzivních pokusů, když ani při experimentální nebo přirozené retroviróvé infekci zvířat se většinou nedaří úspěšně vakcinovat. Detailní studie na infikovaných myších ukázaly, že efektivní imunita vzniká pouze tehdy, když dojde k aktivaci jak jejich obou buněčných složek, tak i humorálních virus neutralizačních protilátek. Ve hře zřetelně budou i další faktory jako cytokiny, přirozená imunita a další.

## PROČ HIV TAK ÚČINNĚ ODOLÁVÁ IMUNITĚ?

Hlavní příčina je v tom, že tento virus napadá a likviduje právě ty buňky organismu, které hrají zásadní roli v imunitní odpovědi. Náš rafinovaný virus též úspěšně skrývá ty svoje části, které vyvolávají účinnou virus neutralizační imunitu. To by mohlo v blízké budoucnosti představovat i jeho Achillovu patu. Úsilí zaměřené na získání účinné vakcíny proti retrovirům nepolevuje, i když mediální šum ztratil na síle. V sázce je mnoho, neboť nainvestované úsilí by mělo být, i když nemusí, korunováno úspěchem. Virologové se budou vracet k osvědčeným modelům vypracovaných na zvířatech, neboť jen tak lze objevit nové cesty vpřed.

Proti HIVu účinně zasáhla chemie, zvláště syntetickými preparáty inhibujícími RT, ale i další funkce viru. Na předním místě stojí látky navržené a syntetizované prof. Antonínem Holým a jeho skupinou, o jejichž mezinárodním úspěchu bylo přineseno mnoho zpráv. Můžeme je jen obdivovat. Ale i tyto preparáty mají omezený rozsah dopadu, poněvadž zatím infekci léčí, ale nevyléčí. Jejich plný úspěch je limitován dvěma hlavními příčinami, které vyplývají ze životního cyklu retrovirů. Předně po infekci buňky retrovirem dochází k včlenění jeho genomu do buněčného genomu. V některých případech virový genom je na dlouhodobé období umlčen, prostě se neprojevuje, a proto je necitlivý na používané chemické látky. Probudí se pod vlivem různých aktivačních událostí až po letech, kdy je již chemoterapie vyražena, a tím znovu nastartuje onemocnění. Chemoterapie samozřejmě představuje pro organismus zátěž, a proto ji lze použít jen po omezenou dobu. Další komplikací je velká genetická variabilita HIV, která je vyšší než u ostatních retrovirů. Jejím důsledkem je vznik mutant rezistentních na chemoterapii. Ale i zde lze očekávat další pokrok, který se bude vyrovnávat s těmito omezeními.

Nastínil jsem jen dvě hlavní strategie uplatňující se v boji proti AIDS. Je jich však více, ale jejich uplatnění závisí na tom, kde se najde cesta k úspěšné, bezpečné a cílené genové terapii. Nezapomeňme i na to, že v posledních letech se podařilo určit i některé velmi účinné geny a jejich produkty, kterými se virem napadená buňka může vyrovnávat s infekcí. O nichž jsem podrobněji pojednal dříve (3).

Pandemie AIDS nekončí, neboť ročně přibývá dvacet milionů nově infikovaných jedinců. Stejně tak nekončí výpočet triků, kterými jsou retroviry obdařeny, a zůstává nebezpečí nových retroviróvných nákaz.

## ZÍSKALI JSME NĚJAKÉ OBECNĚJŠÍ ZKUŠENOSTI A POZNATKY ZE VZNIKU A PRŮBĚHU TĚTO PANDEMIE?

Myslím, že ano. Jak se již častěji opakuje, globální svět přináší i globální nebezpečí, zvláště zásluhou naší velevzvyšené pohyblivosti neznající geografická omezení. Z toho vyplývá, že každé dosud po staletí izolované ohnisko nákazy předsta-

vuje zdroj nebezpečí i pro celý svět. Nejde již jen o známá, ale i nová onemocnění, jejichž zkázonosné důsledky urychlují a akcentují právě mobilita naší civilizace a jejich produktů.

Za příčinu AIDS se vydávaly i bájně úvahy, jako že je trestem matky Gáje, že HIV zkonstruovali váleční štváči, nebo že tento virus vlastně onemocnění nepůsobí. Vždy se jednalo o nesmysly proklamované lidmi, kteří na sebe chtěli upoutat pozornost, ale vlastnímu výzkumu nijak neprospěli. Přesto AIDS zůstává trestem nejen za to, co lidem způsobil a způsobuje, ale i za to, že viry blízké HIVu unikaly po dlouhou dobu systematické pozornosti naší společnosti a vědy, která může mapovat dosud neznámé končiny jen tehdy, když na toto získá dostatečné prostředky.

Na tomto místě bych chtěl zdůraznit, že naše civilizace kromě nových možností přináší i nečekané problémy a výzvy. To se týká i infekčních onemocnění, a to nejen těch, která nás doprovázejí po staletí. Zásadou masové výroby a směny biologických produktů dochází i k neobvyklým přenosům infekcí ze zvířat na člověka (jako retroviry, priony

a další) občas s katastrofálními i neočekávanými důsledky. Snad by i toto připomenutí mohlo nalézt odezvu v mezinárodní i národní síti výzkumných agentur.

#### Zkratky

BSE – bovinní spongiformní encefalopatie  
CDJ – Creutzfeldtova-Jakobova nemoc  
RNA – ribonukleová kyselina  
RT – reverzní transkriptáza  
WHO – Světová zdravotnická organizace

#### LITERATURA

1. **Komárek S.** Virus v duších. *Vesmír* 2007; 86: 253.
2. **Svoboda J.** Genetika a nádory. *Vesmír* 2009; 88: 91.
3. **Svoboda J.** Retroviry v součinnosti i v souboji s buňkou. *Vesmír* 2008; 87: 303.
4. **Svoboda J.** Aby víno nezkylo (Soud nad první obranou proti pandemii AIDS). *Akademický bulletin* 2008; 10: 26.

## ZPRÁVY

### SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v květnu 2010 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

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

#### DNE 3. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Kliniky urologie  
1. LF UK a VFN  
Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc. spolu s  
Onkologickou klinikou 1. LF UK a VFN

#### Nádorová onemocnění v urologii

Koordinátor: prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.

1. T. Hanuš: Úvod (5 min)
  2. O. Čapoun, V. Vachalovský, J. Dvořáček: Klinická závažnost časně diagnostikovaného karcinomu prostaty (10 min)
  3. M. Pešl, M. Szakacsová, V. Soukup: Prognostické faktory karcinomu močového měchýře (10 min)
  4. R. Sobotka, T. Hanuš, M. Zemanová: Zásadní význam chirurgické léčby u karcinomu ledvin, možnosti biologické léčby (10 min)
  5. K. Fógel, I. Pavlík, M. Zemanová: Nádory varlete – úloha urologa a onkologa (10 min)
  6. K. Novák, P. Macek: Laparoskopická léčba urologických nádorů (10 min)
  7. M. Drlík, R. Kočvara: Nádory varlete u dětí – možnosti záchranné operace (10 min)
- Diskuze

#### DNE 10. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK  
Přednosta: doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.

#### Purkyňův večer Bolest, addikce, epilepsie a hypoxie

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.

1. J. Mareš: Úvod (5 min)
  2. R. Rokyta: Současný výzkum bolesti a jeho klinická aplikace (15 min)
  3. R. Šlamberová: Vliv prenatální expozice metamfetaminu na vznik závislosti u dospělých (15 min)
  4. A. Yamamoto: Příčiny sebepoškození a jejich biologické mechanismy (15 min)
  5. J. Mareš: Možnost ovlivnění lehkých důsledků epileptického záchvatu (15 min)
- Diskuze

#### DNE 17. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Chirurgické kliniky  
3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

#### Polákův večer Onkochirurgie – součást mezioborové spolupráce

Koordinátor: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

1. R. Gürlich: Úvod (5 min)
  2. Z. Dienstbier: Liga proti rakovině (10 min)
  3. J. Štukavec, Z. Zádorová, V. Janík: Předoperační diagnostika (10 min)
  4. Z. Pelák, J. Šturma, P. Těšínský, F. Vyhnanek: Perioperační zajištění pacienta (10 min)
  5. L. Denemark, M. Kubecová: Onkologická léčba (10 min)
  6. R. Gürlich, F. Vyhnanek, I. Vaněk: Moderní chirurgické postupy (10 min)
- Diskuze

#### DNE 24. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer IV. interní kliniky  
1. LF UK a VFN  
Přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

#### Prusíkův večer Vybrané příznaky ve vnitřním lékařství

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)
  2. T. Vařeka, O. Louthan: Kašel (10 min)
  3. J. Šmalcová, M. Kocík: Dušnost (10 min)
  4. J. Mengerová, P. Bartůnek: Otoky (10 min)
  5. B. Mohelníková-Duchoňová, K. Lukáš: Průjem (10 min)
  6. J. Macáček, A. Žák: Pruritus (10 min)
- Diskuze

#### DNE 31. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava  
Přednosta: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

#### 12. večer slovenských lékařů Bratislava Aktuality v hematologii

Koordinátor: doc. MUDr. Martin Mistrík, Ph.D.

1. M. Mistrík: Úvod (5 min)
  2. E. Demečková: Liečba chronickej myelocytovej leukémie v 21. storočí (15 min)
  3. F. A. Keria: Súčasný trendy v liečbe akútnej leukémie (15 min)
  4. M. Mistrík: Transplantácie kmeňových krvotvorných buniek na Slovensku (15 min)
  5. A. Bátorová: Národný hemofilický program a komplexná starostlivosť o vrodenej koagulopatie (15 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.  
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.  
předseda

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Vývoj zdravotnej situácie v Českej republike a v Európskej únii

**Emil Ginter**

Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, Slovenská republika

## SÚHRN

Česká republika po páde komunizmu a prijatí do Európskej únie rýchle doháňa priemer EU. Je pravdepodobné, že v roku 2015 doženie priemer EU a v niektorých parametroch bude špičková (dojčenská úmrtnosť, incidencia HIV).

**Kľúčové slová:** Česká republika, Európska únia, vývoj zdravotného stavu.

## SUMMARY

### *Ginter E. Health trends in the Czech Republic and European Union*

After the fall of communism and after the entrance into EU the Czech Republic is quickly approaching to EU standards. It is probable, that in the 2015 some parameters of health trends will be near to the average of EU and in some parameters (infant mortality, incidence of HIV) it will be at the top of EU.

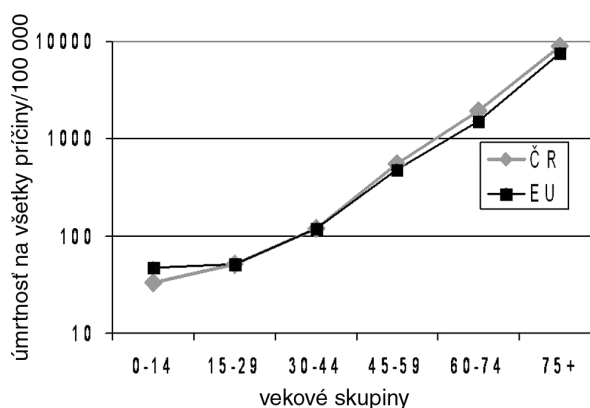
**Key words:** Czech Republic, European Union, health trends.

*Gi.*

*Čas Lék Čes 2010; 149: 232–234*

Európska únia je medzinárodné spoločenstvo, ktoré od posledného rozšírenia v roku tvorí 27 členských štátov s celkovým počtom 496 miliónov obyvateľov. Prístup postkomunistických zemí mierne zhoršil priemerné zdravotné ukazatele Európskej únie, ale databázy Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) vydané v roku 2010 (1, 2) udávajú od roku 1980 vážené priemery aj spätne pre postkomunistické krajiny prijaté po roku 2004 a 2007. Posledné údaje databáz pre všetky ukazatele použité v tomto prehľade pochádzajú z roku 2008. Naším pôvodným zámerom bolo porovnávať vývoj Európskej únie nielen s Českou republikou, ale aj Slovenskom, ktoré však od roku 2005 nedodáva do centrály WHO potrebné údaje.

Existujú dva dôležité ukazatele úrovne zdravia: dojčenská úmrtnosť (úmrtnosť detí v prvom roku života na 1000 živo narodených) a stredná dĺžka života pri narodení (nádej na dožitie). Dojčenská úmrtnosť v Českej republike je mimoriadne priaznivá, spolu so Švédskom, Fínskom a Gréckom najnižšia v Európskej únii. Tu sa zrejme prejavila dlhodobá práca Ústavu pro péči o matku a dítě. Stredná dĺžka života bola v Českej republike v roku 2008 nižšia ako v Európskej únii približne o 2 roky. Vysvetlenie môže priniesť analýza vekovo-spezifickej úmrtnosti. Máme k dispozícii údaje o štandardizovanej úmrtnosti, ktorá je pre všetky vekové skupiny upravená vzhľadom na štandardnú európsku populáciu (2). Graf 1 porovnáva úmrtnosť na všetky príčiny v Českej republike a Európskej únii v roku 2008. Je pozoruhodné, že u najmladšej skupiny (0–14 rokov), ktorá vôbec nezažila totalitný



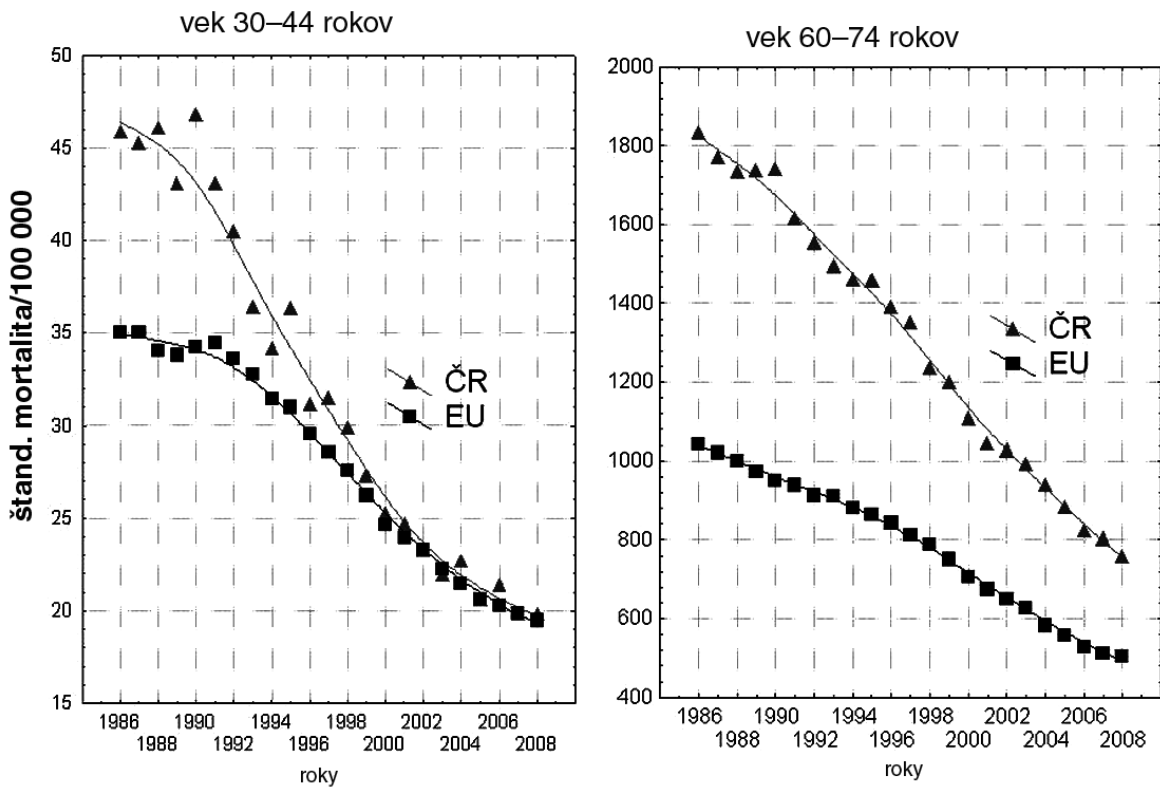
**Graf 1.** Logaritmicke vyjadrená štandardizovaná úmrtnosť na všetky príčiny u rôznych vekových skupín obyvateľov Českej republiky a Európskej únie  
ČR – Česká republika, EU – Európska únia

systém, je úmrtnosť v Českej republike zreteľne nižšia ako v Európskej únii. Vo vekových skupinách 15–29 a 30–44 rokov, ktoré totalita ovplyvnila v menšej miere, je úmrtnosť v Českej republike a Európskej únii rovnaká. Až v starších ročníkoch nad 45 rokov je úmrtnosť v Českej republike vyš-

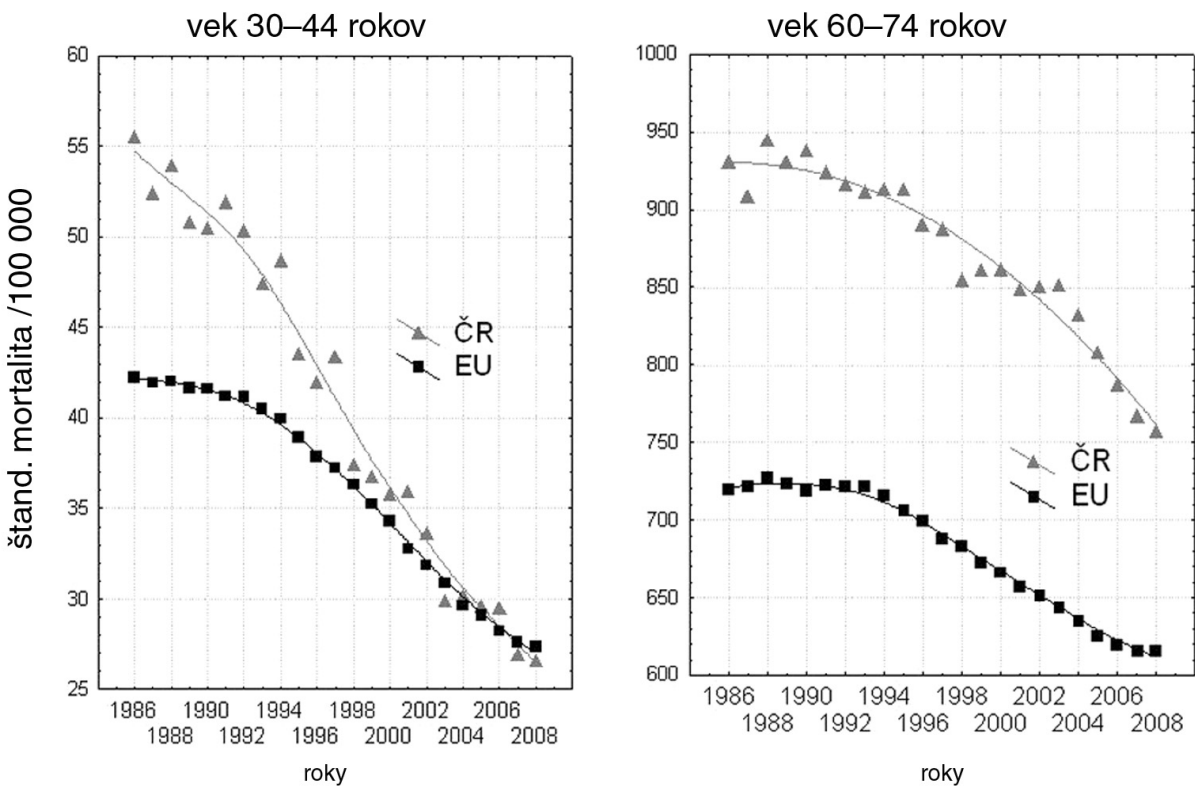
### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Emil Ginter, DrSc.  
Ústav preventívnej a klinickej medicíny (vo výslužbe)  
Račianska 17, 831 02 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: ginter.emil@mail.t-com.sk





Graf 2. Rozdielny pokles kardiovaskulárnej mortality v dvoch vekových skupinách v Českej republike a Európskej únii



Graf 3. Rozdielny pokles onkologickej mortality v dvoch vekových skupinách v Českej republike a Európskej únii

šia. To je príčina zaostávania Českej republiky v strednej dĺžke života.

Grafy 2 a 3 ukazujú priebeh dvoch najzávažnejších príčin

smrti – kardiovaskulárnej a onkologickej mortality vo vekových skupinách 30–44 a 60–74 rokov v Českej republike a Európskej únii. U oboch ochorení je obraz nápadne podob-

ný. V nižší vekovej skupine dochádza v Českej republike po roku 1990 po páde totality k prudkému poklesu, ktorý sa v posledných rokoch vyrovnáva s Európskou úniou. U vyššej vekovej skupiny Českej republiky, ktorá prežila väčšiu časť života v totalite, badať taktiež pokles, ktorý však nedostihuje Európsku úniu a zostáva signifikantne vyšší.

Je zrejmé, že pád totality a vstup Českej republiky do Európskej únie znamenal podstatné zlepšenie životných podmienok (zdravotné, psychologické, nutričné a i.), ktoré viedli k poklesu úmrtnosti u všetkých vekových skupín obyvateľstva. Zlepšenie však bolo oveľa výraznejšie u mladších vekových skupín. Ďalší vývoj bude smerovať k odchodu starších osôb a k posunu na ich miesta mladších osôb, ktoré boli totalitou menej zasiahnuté. Lineárna extrapolácia predčasnej úmrtnosti (do veku 64 rokov) naznačuje, že Česká republika už dosiahla Európskou úniu v cerebrovaskulárnej mortalite

a že v ischemickej chorobe srdca a malignej neoplazme ich dostihne v najbližších rokoch. Navyše v Českej republike zostáva podstatne priaznivejší vývoj dojčenskej úmrtnosti a výskytu AIDS. Je pravdepodobné, že Česká republika v priebehu najbližších rokov doženie priemer zdravotného stavu Európskej únie.

## LITERATÚRA

1. European Health for All database (HFA-DB). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe [2010] (<http://www.euro.who.int/hfadb>).
2. Mortality indicators by 67 causes of death, age and sex (HFA-MDB) Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, [2010] (<http://www.euro.who.int/hfadb>).

## KNIHA

**Martin Haluzík, Štěpán Svačina**  
INKRETINOVÁ LÉČBA DIABETU

*Praha: Mladá fronta a.s. 2010, 1. vydání, 135 s., formát 206 × 145 mm, vázaná, barevná, cena neuvedena. ISBN 078-80-204-2247-7.*

Po niekoľko desiatich 20. storočí boli k dispozícii na liečbu diabetes mellitus v praxi len tri druhy inzulínu a pozdĺž niekoľko druhov perorálnych antidiabetik. Dlhú dobu sa zdalo, že táto farmakoterapeutická výbava je dostačujúca. Tento názor sa však ukázal ako mylný. Nové (ale i staré) patofyziologické poznatky o cestách stimulácie pankreatickej sekrece inzulínu viedli k syntéze gliptínov a ich zavedenie do liečby diabetu. Tento nový postup je založený na takmer 100-letom pozorovaní (o dvoch desiatich predchádzajúcim objavení inzulínu) o účinku endogénnych látok pozdĺž nazvaných ako inkretíny. Tieto sú definované ako hormóny uvoľňované do krvného obehu zo striačky ako reakcie na stimuláciu striačky potravou. Tento vplyv inkretín na sekreciu inzulínu sa označuje ako inkretínový efekt.

Referovaná kniha má iba dva autory, profesory III. interní kliniky, kli-

niky endokrinológie a metabolizmu 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Oba sa problematice diabetu (a obezity) venujú dlhodobě.

Útlá kniha, malého formátu má 135 strán. Vlastný text je rozdelený do osmi samostatných kapitol. Prvá sa venuje *Etiopatogenezi diabetu 2. typu* (16 s.), druhá *Definici a historii inkretínů, účinky v organismu* (16 s.), tretia *Významu inkretínů při metabolických účincích bariatrické léčby obezity* (12 s.). Čtvrtá kapitola sa zaoberá *Inhibitory dipeptyl-peptidázy 4 (gliptiny) v léčbě diabetu 2. typu* (18 s.), pátá *GLP-1 agonistům v léčbě diabetu 2. typu* (22 s.) a šestá *GLP-1 agonistům diabetu 1. typu* (5 s.) a sedmá *GLP-1 agonistům v léčbě obezity* (10 s.). Závěrečná kapitola sa venuje *Perspektivami využití inkretínů* (10 s.).

Tieto kapitoly je možné schematicky rozdeliť do dvoch skupín. Do prvej skupiny patrí kapitoly shrňujúce patofyziologické poznatky o tvorbe a účinku inkretínov, do druhej skupiny pak kapitoly uvádzajúce poznatky praktickej aplikácie liekov, ktoré buď už sú, alebo budú v blízkej dobe k dispozícii na liečbu nemocných s diabetom. Text je psán

dobrou češtinou, je včasný, zrozumiteľný a je doplnený 21 barevnými obrázkami a 7 prehľadnými tabuľkami.

Literatúra je uvádzaná za každou kapitolou, je bohatá a aktuálna; väčšinou z let 2005–2009 (niektoré z uvádzaných prameňov majú vročenie 2010). To svedčí nejen o vysokej aktuálnosti tohto tématu, ale i o dokonalejšom rešerš príslušnej literatúry. Bohužel nemohu pochváliť redakčnú spracovanú zvlášť pak konštrukciu rejstříku.

**Co napsat závěrem? Kniha se zabývá vysoce aktuálním a moderním tématem, jehož význam ukážou budoucí roky. Po informační stránce je kniha bohatá, na relativně malém rozsahu bylo představeno velké téma.**

**Komu knihu doporučit? Především všem diabetologům, protože nejen oni, ale především jejich pacienti mohou z nových poznatků profitovat. Prospěch z ní budou mít i nespécializovaní internisté.**

*prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK  
a VFN v Praze  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2*

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Vztah terapie hyperglykémie a riziko ischemické choroby srdeční: rok 2010

Jiří Charvát, Milan Kvapil

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Interní klinika FN Motol

## SOUHRN

Prevalence ischemické choroby srdeční u pacientů s diabetes mellitus je velmi vysoká. Riziko kardiovaskulárních komplikací se zvyšuje se zvyšujícím se glykovaným hemoglobinem. Prevencí kardiovaskulárních komplikací je důsledná léčba hyperglykémie, dyslipidémie a hypertenze.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, perorální antidiabetika, inzulín.

## SUMMARY

**Charvát J, Kvapil M. Antidiabetics therapy and cardiovascular risk: 2010**

Prevalence of coronary artery diseases in diabetic patients is high. The risk of the cardiovascular complications increases in concordance with higher glycosylated hemoglobin. Treatment of the hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension is preventive of the cardiovascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus, coronary artery diseases, oral antidiabetics, insulin.

Kv.

Čas Lék čes 2010; 149: 235–241

**P**revalence ischemické choroby srdeční (ICHS) u pacientů s diabetem je udávána mezi 26–35 %, přičemž je vyšší u žen a stoupá s věkem (1). Roční incidence fatální nebo nefatální koronární příhody je u diabetiků v epidemiologických studiích 1–3 %, což je 2× více než u ostatní populace. Klasické studie, zejména z přelomu 80. a 90. let minulého století, udávají riziko úmrtí (mortalita obecná i mortalita kardiovaskulární) u diabetiků ve srovnání se stejně starými osobami bez diabetu významně vyšší, a to 2,5× u mužů a dokonce až 4× u žen.

V literatuře je obvykle i v současnosti udáváno, že incidence akutního koronárního syndromu je u diabetiků 4× vyšší a mortalita příhody je 2× vyšší jak v akutní fázi, tak v poinfarktovém období oproti ostatní populaci. Ačkoliv zavedení nových diagnostických, intervenčních a léčebných metod bylo v rozvinutých zemích provázeno významným poklesem mortality na ischemickou chorobu srdeční v obecné populaci, u osob s diabetes mellitus tento pozitivní trend není vyjádřen stejně zřetelně.

## VZTAH HYPERGLYKÉMIE A ICHS

Hyperglykémie je hlavním a základním a diagnostickým symptomem diabetes mellitus. Je jedním z faktorů, které zodpovídají za časný rozvoj aterosklerózy (důkazem je inciden-

ce kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus 1. typu v relativně nízkém věku). Hyperglykémie poškozuje arteriální stěnu relativně pomalu, vliv těsné kompenzace na snížení kardiovaskulárního rizika je prokazatelný po snížení glykémie trvajícím nejméně 4–5 let, ale přetrvává delší dobu (efekt „dědictví“ nebo „paměti“).

Posouzení vlivu snížení hyperglykémie respektive normalizace glykémie na incidenci ICHS a kardiovaskulární mortalitu byl jeden z hlavních cílů studie UKPDS (2,3). V první fázi studie nebyl přímý důkaz pro význam snížení glykémie při snižování rizika ICHS přinesen, statisticky hodnocen, vliv na snížení rizika ICHS byl hraniční. Analýzou dat však bylo možné prokázat, že každé snížení glykohemoglobinu o 1 % (DCCT) snižuje riziko infarktu myokardu o 14 %. V roce 2008 byly uveřejněny výsledky následného sledování, ve kterém byl jednoznačně prokázán přínos těsné kompenzace pro snížení rizika ICHS (4). Došlo k relativní redukci rizika náhlého úmrtí (o 9 %,  $p = 0,04$ ), mikrovaskulárních komplikací (o 24 %,  $p = 0,001$ ), infarktu myokardu (o 15 %,  $p = 0,01$ ) a smrti z jiných příčin (13 %,  $p = 0,0007$ ). Pacient s těsnou kompenzací se z hlediska rizika infarktu myokardu nachází tedy jednoznačně v mnohem příznivější situaci než pacient s trvale špatně kompenzovaným diabetem.

Studii UKPDS tak byly potvrzeny i výsledky dlouhodobého sledování pacientů ze studie DCCT, která poprvé prokázala v roce 1993, že intenzifikovaný režim léčby diabetes mellitus 1. typu (systém kombinující malé dávky rychle působícího

**Adresa pro korespondenci:**

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.  
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz

inzulínu aplikované před jídlem s dlouhodobě účinným inzulínem jako náhradou bazální inzulínové sekrece) snižuje riziko vzniku a rychlost progresu mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie). Při dlouhodobém sledování, jehož výsledek byl zveřejněn v prosinci 2005 (studie EDIC), se ukázalo, že osoby, které byly lépe kompenzovány na intenzifikované léčbě inzulínem, mají i snížené dlouhodobé riziko kardiovaskulárních komplikací (snížení rizika pro kombinovaný výstupní ukazatel (IM, AP, CMP, smrt a revaskularizace) o 42 % ( $p = 0,02$ ); snížení rizika pro IM, CMP a smrt o 57 % ( $p = 0,02$ ). V posledních letech bylo zveřejněno několik meta-analýz, které potvrzují výsledky studie UKPDS – zlepšení kompenzace diabetu je cestou ke snížení rizika ICHS a ke snížení mortality (5–7).

V roce 2008 byly zveřejněny výsledky i dalších velkých klinických studií (ACCORD, DVANCE, VADT (8–12), z nichž velkou pozornost způsobilo předčasné ukončení části studie ACCORD pro zvýšení mortality v intenzivně léčené větvi. Většina diference v celkovém počtu úmrtí byla způsobena náhlou smrtí z kardiovaskulárních příčin (rozdíl 25 případů). Hodnotíme-li však výstupy všech tří studií ve společném kontextu a analyticky, je zřejmé, že za nepříznivým výsledkem stál velmi pravděpodobně špatný design studie, který vedl k výraznému zvýšení incidence hypoglykemických příhod u velmi rizikové populace (10,5 % vs. 3,5 %). Celková mortalita byla i v intenzivně intervenované skupině osob ve studii ACCORD nižší než ve studii UKPDS. Studie VADT prokázala přínos těsné kompenzace pro pacienty s krátkou dobou trvání diabetu a s minimálním vstupním poškozením koronárních tepen (hodnoceno kalciovým indexem). Studie ADVANCE neprokázala zvýšení rizika nežádoucích účinků těsné kompenzace na mortalitu a incidenci ICHS, její podrobná analýza naopak prokázala vliv kompenzace na kardiovaskulární komplikace nezávislý na ovlivnění hypertenze.

Podstudie VADT s názvem RACED (Risk Factors, Atherosclerosis and Clinical Events in Type 2 Diabetes) hodnotila prediktivní význam kalciového indexu (CAC/AAC) pro pacienty. Prokázala, že existuje vztah mezi CAC/AAC a rizikem kardiovaskulární příhody. Tento vztah je kontinuální a není závislý na přítomnosti ostatních klasických rizikových faktorů, z hlediska definice magnitudy rizika je silnější než přítomnost či nepřítomnost koronární příhody v anamnéze. Kalciový index identifikuje s vysokou přesností osoby s vysokým (nebo naopak velmi nízkým) rizikem kardiovaskulární příhody. U osob, které měly nízký index při vstupu do studie, bylo intenzivní terapií hyperglykémie dosaženo významné snížení kardiovaskulárního rizika, u osob, u nichž byl při vstupu do studie tento index již vysoký, nebyl vliv intenzivní léčby diabetu prokazatelný. Impakt intenzivní léčby je ohromující. Rozdělíme-li celý soubor do kvartilů podle kalciového indexu, pak v kvartilu s nejnižším indexem byla incidence kardiovaskulárních příhod během sledování ve skupině standardně léčené 16 % a ve skupině léčené intenzivně 1 % (vyjádřeno relativním rozdílem intenzivní léčba glykémie snižuje riziko o 94 %!), ve druhém kvartilu bylo zaznamenáno 20 % příhod proti 5 % v intenzivně léčebné skupině. Dále intenzita CT nálezu kalcifikace koronárních tepen korelovala s incidencí infarktu myokardu ( $HR = 1,4–2,9$ ).

Zásadní rozdíl mezi výše zmíněnými studiemi a UKPDS je v délce trvání diabetu u populace pacientů, která byla zavzata do studií – pouze do UKPDS byly zahrnuty osoby s recentní diagnózou diabetu, do ostatních vstoupili pacienti s délkou trvání diabetu 9–11 let. Vše potvrzují výsledky analýzy studie VADT – pro důslednou prevenci makrovaskulárních komplikací je nutné intenzivně a bezpečně léčit osoby ihned od začátku diagnózy diabetes mellitus 2. typu. Pokud se s intenzivní terapií začíná až s odstupem desetiletí, je možné snížit riziko mikrovaskulárních komplikací, ale vliv na riziko makrovaskulárních komplikací je méně významné.

Ze zveřejněných údajů můžeme vyvodit, že riziko makrovaskulárních komplikací bude tím vyšší, čím déle trvá diabetes a čím vyšší je hyperglykémie (což je prokázáno). Naopak,

intervence hyperglykémie z hlediska snížení rizika kardiovaskulárních komplikací (infarktu myokardu a smrti z kardiovaskulárních příčin, resp. revaskularizace) může být neefektivnější zejména u osob, které ještě nemají aterosklerózu věčtých tepen v pokročilém stadiu. To znamená u mladších osob a u těch, u nichž diabetes netrvá dlouho a které jsou celkem dobře kompenzovány. K průkazu vlivu těsné kompenzace je také zapotřebí dostatečně dlouhý čas intervence – nejméně 5 let (odpovídá studiím, které hodnotí efekt statinů).

## POSTPRANDIÁLNÍ HYPERGLYKÉMIE

Jako postprandiální glykémii označujeme (na základě konsenzu) glykémii změřenou v době 60–120 minut po jídle. Zvýšení postprandiální glykémie o pouhý 1 mmol/l relativní riziko úmrtí zdvojnásobuje, osoby s lačnou glykemií v rozmezí normálních hodnot a postprandiální glykemií vysokou mají stejné relativní riziko smrti jako osoby s hodnotami lačné glykémie nad 7 mmol/l a vysokou postprandiální glykemií. Význam ovlivnění postprandiální glykémie lze odvodit z výsledků studie STOP NIDDM a několika prací posuzujících efekt repaglinidu (viz dále).

## HYPOGLYKÉMIE JAKO LIMITUJÍCÍ FAKTOR TERAPIE DIABETU

K téměř dokonalému zamezení vzniku cévních komplikací diabetu je třeba dosáhnout, kromě ovlivnění ostatních rizikových faktorů, také normoglykémie. To je v reálné praxi obtížné, neboť čím více se glykémie blíží normální hodnotě, tím více se do popředí dostávají nežádoucí účinky léčby, a to zejména riziko hypoglykémie. Hypoglykémie byla doposud vnímána zejména jako překážka, která brání dosažení těsné kompenzace. Data, která jsou nyní k dispozici, však ukazují ještě jiné a velmi závažné nebezpečí. Vyšší incidence (riziko) hypoglykémie znamená vyšší riziko smrti. Vyhnout se mu lze pouze racionálním vedením terapie (požvolná kompenzace podle glykémie nalačno a postprandiálně, ne pouze podle glykovaného hemoglobinu), využitím terapie snižující riziko vzniku hypoglykémie (metformin, glitazony, inkretinová léčba, bazální inzulín resp. inzulínová analoga, gliklazid). Při neodborně vedené léčbě, která nerespektuje základní principy terapie diabetu 2. typu, může nastat situace, kdy přínos těsné kompenzace pro snížení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod je vyvážen nepříznivým dopadem zvýšené incidence hypoglykemií s následným zvýšením rizika smrti.

## VLIV DRUHU FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE DIABETU NA RIZIKO ICHS

Z hlediska důkazů, které jsou k dispozici, je zvyšující se glykémie provázána zvyšujícím se rizikem ICHS. Naopak, při snížení glykémie účinnou a bezpečnou terapií se riziko ICHS snižuje, a to úměrně snížení glykémie. Je snahou najít takovou farmakologickou léčbu diabetu, která by mimo snížení rizika ICHS odpovídající poklesu glykémie přinesla navíc jakýsi „prémiový“ pozitivní účinek na kardiovaskulární komplikace.

### Metformin

Při analýze dopadů jednotlivých způsobů léčby na riziko ICHS, resp. na mortalitu ve studii UKPDS se ukázalo, že obézní osoby, které byly iniciálně léčeny metforminem, měly lepší prognózu ve srovnání s ostatními. Ve skupině pacientů



lécených metforminem byl výsledek skutečně přesvědčivý, došlo k redukci rizika náhlé smrti (o 21 %,  $p = 0,01$ ), infarktu myokardu (o 33 %,  $p = 0,005$ ) a smrti z jiných příčin (o 27 %,  $p = 0,002$ ).

Je třeba zdůraznit, že účinná dávka metforminu ve smyslu snížení rizika ICHS byla ve studii UKPDS okolo 2 g pro die. Metformin se tak stal prvním antidiabetikem, které nejen snižuje glykémii, ale snižuje prokazatelně kardiovaskulární mortalitu.

Tyto výsledky byly potvrzeny řadou dalších, zejména retrospektivních analýz. Dále byly potvrzeny i v analýze prodlouženého sledování ve studii UKPDS.

### Sulfonylurea

Vyjádit se k vlivu sulfonylurey na kardiovaskulární riziko je velmi složité. Obecně jsou vnímány preparáty sulfonylurey jako jedna skupina, ale považujeme za jednoznačně prokázané celou řadou studií, že ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku je třeba zásadně diferencovat, a to zejména mezi glibenklamidem na jedné straně a gliklazidem, resp. glimepiridem, na straně druhé. Vlastní příčiny potenciálně příznivého, či naopak negativního vlivu jsou různé, nicméně jsou k dispozici četné důkazy o vysokém riziku kardiovaskulárních komplikací spojených s užíváním glibenklamidu.

V dubnu 2007 byla uveřejněna práce, která přinesla výsledky tříleté observace pacientů s diabetem 2. typu léčených různými druhy sulfonylurey nebo glinidy v kombinaci s metforminem. Podrobnou analýzou celkové mortality bylo prokázáno, že nejvyšší mortalita (8,7 % ročně) byla u pacientů léčených glibenklamidem, nejnižší byla u těch, kteří byli léčení gliklazidem, popřípadě glimepiridem. Významný rozdíl byl potvrzen i při adjustaci na věk, kompenzaci diabetu, lipidovém profilu a ostatními komorbiditami. Závěr této práce je v souladu s výsledky retrospektivní observační studie, která porovnávala mortalitu celkovou a kardiovaskulární u osob léčených gliklazidem nebo glibenklamidem. Nativně i po adjustaci byla léčba glibenklamidem ve srovnání s léčbou gliklazidem spojena s vyšším rizikem smrti.

V roce 2009 byla uveřejněna studie, která analyzovala relativní riziko smrti v souboru 100 206 pacientů ve vztahu k léčbě metforminem. Podle této práce je terapie gliklazidem MR zatížena stejným rizikem smrti jako terapie metforminem, na rozdíl od terapie glimepiridem či glibenklamidem, které riziko smrti zvyšují.

Z hlediska bezpečnosti se tedy jeví nejhodnější gliklazid (v tabletách s modifikovaným uvolňováním, MR) (13). Léčba gliklazidem MR je kardioprotektivní, v některých retrospektivních analýzách dokonce gliklazid MR vykazuje riziko komplikací shodné s metforminem. Molekula gliklazidu má jednoznačně významné antioxidační účinky, vykazuje taktéž jistou míru ochrany B-buněk. Ve prospěch gliklazidu MR svědčí také výsledky studie ADVANCE.

### Akarbóza

V České republice je ve srovnání se světem poměrně málo využívána. Celkově bezpečná terapie je zatížena při nedodržení režimu častými nežádoucími účinky charakteru dyspepsií. Ovlivní zejména postprandiální glykémii.

Cílem tříleté studie STOP-NIDDM bylo zhodnotit efekt akarbózy na snížení incidence diabetes mellitus (14). Akarbóza snížila riziko přechodu do diabetu o 25 %. Po provedení další analýzy se ukázalo, že v intervenované skupině došlo ke statisticky významnému snížení tzv. velkých kardiálních příhod (smrt z kardiovaskulárních příčin, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a ischemická choroba dolních končetin) o 49 %, snížení rizika infarktu myokardu o 64 %. Kritici vyčítali této analýze, že celkový počet příhod byl poměrně nízký. V roce 2004 pak byla publikována metaanalýza sedmi studií, ve kterých trvala léčba

akarbózou nejméně 52 týdnů u pacientů léčených pro diabetes mellitus 2. typu. Analýza prokázala statisticky významný účinek akarbózy ve smyslu snížení rizika infarktu myokardu (relativní riziko bylo sníženo o 64 %) i jakýchkoliv kardiovaskulárních příhod (smrt z kardiální příčiny, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin, angina pectoris, srdeční selhání a infarkt myokardu). Průměrné snížení glykovaného hemoglobinu bylo v této metaanalýze 0,57 % v absolutním vyjádření, průměrný pokles glykémie ve 2. hodině postprandiálně byl o 26 %.

### Glinidy

Rychlá sekretagoga, která intenzivně zvýší sekreci endogenního inzulínu – na rozdíl od sulfonylurey na krátkou dobu. Jsou bezpečná, riziko hypoglykémie je významně nižší ve srovnání s glibenklamidem (15). Ve vztahu k farmakokinetice ovlivní zejména postprandiální glykémii. Registrovány jsou dvě látky – repaglinid a nateglinid (16).

V klinické studii, která měřila efekt intervence repaglinidem a glibenklamidem na rizikové faktory ICHS, byly získány zatím ojedinělé výsledky (17). Po 12 měsících bylo prokázáno statisticky významně častější zmenšení intimomediální tloušťky (IMT) na karotidách ve skupině léčené repaglinidem ( $n = 88$ ) proti skupině léčené glibenklamidem ( $n = 87$ ). Při shodném snížení  $HbA_{1c}$  v obou skupinách (průměrný pokles o 0,9 %) byla ve skupině léčené repaglinidem významně nižší postprandiální glykémie. Po repaglinidu byl zaznamenán významnější pokles CRP. Tato klinická studie patří k prvním, které prokazují kladný přínos intervence postprandiální glykémie k ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

V březnu 2010 byly uveřejněny výsledky rozsáhlého projektu NAVIGATOR (18), jehož jednou částí bylo posouzení efektu nateglinidu na riziko kardiovaskulárních komplikací u osob s porušenou glukózovou tolerancí. Výsledek studie NAVIGATOR však přinesl jisté zklamání. Vliv léčby nateglinidem u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí na riziko vzniku diabetu nebyl prokázán a nebyl prokázán ani vliv nateglinidu na riziko kardiovaskulárních příhod (standardní sumární hlavní ukazatel – smrt, cévní mozkové příhody, akutní infarkt myokardu). Metodika studie nebyla povedená, osoby léčené nateglinidem měly oGTT, kterým byla hodnocena progresie poruchy glukózové tolerance, provedena s vysazením medikace, což uměle vedlo k tomu, že osoby léčené měly vyšší glykémii po zátěži (pouze se tak předpokládá, že v mezidobí tomu bylo naopak).

### Pioglitazon

Velké naděje byly vkládány do glitazonů (rosiglitazon, pioglitazon), které byly uvedeny na trh před 10 lety. Předpokládalo se, že zlepšení inzulínové senzitivity (potlačení inzulínové rezistence) povede k významnému snížení kardiovaskulárního rizika. Předpoklad se nenaplnil zcela. Pro pioglitazon je k dispozici výsledek studie PROACTIVE, ve které bylo prokázáno, že léčba pioglitazonem snižuje riziko sdruženého ukazatele (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, smrt).

Hlavním cílem studie PROACTIVE byl čas od randomizace do vzniku prvních kardiovaskulárních komplikací – primární endpoint kombinovaný byl komplexní (mortalita, infarkt myokardu, CMP, amputace, periferní revaskularizace, koronární intervence, akutní koronární syndrom). Byl stanoven i hlavní sekundární endpoint, podstatně jednodušší (smrt, infarkt myokardu, CMP). Pro hlavní endpoint nebyl nalezen rozdíl v intervenované větvi proti neintervenované. Hlavní sekundární endpoint byl dosažen v aktivní větvi u 12,3 % osob a v placebové u 14,4 % osob, což je statisticky významný rozdíl ( $p = 0,0273$ ), a znamená to, že pioglitazon snížil statisticky významně relativní riziko vzniku smrti, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody o 16 %. Tento efekt byl prokazatelný napříč různými podskupinami celého souboru,

pouze současná léčba statiny anulovala vliv pioglitazonu. Na základě získaných dat bylo uzavřeno, že 3 roky trvající léčba pioglitazonem u 48 osob zabrání vzniku jedné velké kardiovaskulární příhody.

### Rosiglitazon

Rosiglitazon měl podle experimentálních výsledků a krátkodobě trvajících klinických studií všechny předpoklady k tomu, aby se stal jedním ze základních pilířů terapie diabetu 2. typu. Nicméně, přes pozitivní nálezy ve studii ADOPT (19) a průkaz snížení rizika nově vzniklého diabetu ve studii DREAM se nad jeho bezpečností rozvinula velmi široká diskuze v souvislosti s metaanalýzou, kterou vypracoval a publikovali Nissen a Wolski v roce 2007 (20).

Metaanalýza vykazuje některé metodické nedostatky. Byly do ní zařazeny krátkodobé i dlouhodobé studie i studie provedené u pacientů bez diabetu. Nicméně upozornila na možnost zvýšeného rizika vzniku infarktu myokardu přes nezvýšené riziko úmrtí. V téže době byla v běhu prospektivní studie RECORD (21), která měla vyhodnotit vliv rosiglitazonu na kardiovaskulární riziko.

Cílem studie bylo porovnat riziko kardiovaskulárních komplikací ve čtyřech skupinách diabetiků 2. typu – k původní terapii metforminem byl přidán rosiglitazon nebo sulfonylurea, k původní terapii sulfonylureou byl přidán rosiglitazon nebo metformin. Hlavním konečným ukazatelem byl kombinovaný endpoint hospitalizace nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. Studie byla projektována jako noninferioritní (s hranicí poměru rizika 1,2). Do studie vstoupilo 4447 pacientů s diabetem 2. typu, průměrný glykovaný hemoglobin při vstupu byl 7,9 % (DCCT), 2220 bylo dále léčeno kombinací s rosiglitazonem a 2227 dále léčeno kombinací se sulfonylureou nebo metforminem. Rosiglitazon byl podáván v dávce do 8 mg denně, metformin v dávce do 2550 mg denně, sulfonylurea do celkové denní dávky 15 mg glibenklamidu, 4 mg glimepiridu nebo 240 mg gliklazidu.

Průměrná doba sledování byla 5,5 roku. Výsledky naplnily kritéria pro noninferioritu rosiglitazonu při vyhodnocení hlavního konečného ukazatele (poměr rizika (HR) 0,99, 95% CI 0,85–1,16). Kritéria pro noninferioritu byla naplněna i při vyhodnocení samostatných kardiovaskulárních příhod, HR pro smrt z kardiovaskulárních příčin 0,84 (CI 0,59–1,18), HR pro infarkt myokardu 1,14 (CI 0,80–1,63), HR pro cévní mozkovou příhodu 0,72 (CI 0,49–1,06). Celková mortalita (136 vs. 157) i kardiovaskulární (60 vs. 71) byla ve studii RECORD nesignifikantně nižší při léčbě rosiglitazonem, a to i v porovnání jednotlivých kombinací. Je třeba připomenout, že rosiglitazon tedy z hlediska nejtvrďšího ukazatele (mortality) není horší než terapie první volby – metformin. Roční celková mortalita u osob léčených rosiglitazonem byla 1,1%, což je podstatně méně, než bylo očekáváno. Ale je to podstatně méně, než bylo zaznamenáno ve studii UKPDS (kde byla mortalita téměř dvojnásobná). V tomto smyslu je tedy rosiglitazon nutné považovat za velmi kvalitní perorální antidiabetikum.

Podle autorů studie přidání rosiglitazonu k terapii sulfonylureou nebo metforminem u pacientů s diabetem 2. typu nezvyšuje riziko kardiovaskulární morbiditativy ani mortality v porovnání s ostatními typy antidiabetik. Data týkající se rizika infarktu myokardu považují za inkonzistentní.

Studie RECORD byla prospektivní a randomizovaná studie. Na straně jedné potvrdila výsledky ostatních klinických studií a metaanalýz – rosiglitazon nezvyšuje mortalitu, má pozitivní vliv na riziko cévních mozkových příhod. Takže předmětem spekulace se stává vliv rosiglitazonu na riziko infarktu myokardu. Statistické hodnocení výsledku je celkem jednoznačné – rosiglitazon splnil kritéria noninferiority v porovnání s metforminem nebo sulfonylureou. Nicméně, jak se ukázalo, v populaci pacientů zavzaté do studie byla nižší incidence akutních koronárních příhod, než bylo plánováno. Proto z přísně statistického hlediska lze vytknout studii slabší sílu výpovědi. Ale podle autorů byla provedena řada podrob-

ných analýz, které potvrdily dobrou senzitivitu studie, vyloučily vliv bias (studie byla otevřená) a které také vyloučily možnost falešně negativního výsledku v souvislosti s různým počtem léčených statiny. Výsledky získané pro celou skupinu léčených rosiglitazonem byly shodné s těmi, které byly získány při analýze podskupin léčených kombinací rosiglitazonu s metforminem nebo rosiglitazonu se sulfonylureou. Klasický kombinovaný ukazatel (smrt z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) neukázal statisticky významné rozdíly, u léčených rosiglitazonem byla zřetelná kumulativní tendence k jeho snížení.

Výsledek je z hlediska statistického jednoznačný – terapie rosiglitazonem nezvyšuje mortalitu a nezvyšuje riziko koronární příhody. Terapie rosiglitazonem zlepšuje kompenzaci proti standardní kombinaci metformin/sulfonylurea. I autoři studie proto uzavírají, že pokud vůbec existuje nějaké riziko negativního vlivu rosiglitazonu na incidenci infarktu myokardu, pak je malé, klinicky nevýznamné. V tomto duchu uzavřela diskuze k rosiglitazonu svým vyjádřením i FDA – přínos terapie rosiglitazonem převažuje nad možnými riziky.

### Inzulín glargin

Největší diskuze byly a jsou vedeny ve vztahu k léčbě inzulínem. Platí, že pro pacienty s diabetem 1. typu je inzulín život zachraňující lék (jak málo je připomínán tento z největších úspěchů medicíny), a proto je celkem irrelevantní hodnotit jeho kardiovaskulární bezpečnost (nehledě na metodické obtíže takového hodnocení). Nicméně, u pacientů s diabetem 2. typu má terapie inzulínu dvě krajní polohy – na konci průběhu diabetu 2. typu je sice sekrece endogenního inzulínu ještě zachovalá, ale tak nízká (zejména postprandiálně), že k dosažení kompenzace je exogenní inzulín nezbytností. Osoby, které jsou léčeny inzulínem pro tuto indikaci, jsou ve vysokém kardiovaskulárním riziku (diabetes již probíhá dlouho, a riziko je funkcí času). Lze tedy lehce možné nabýt dojem (ale je možno i lehce dokázat), že osoby léčené inzulínem mají vysoké riziko třeba infarktu myokardu nebo vysokou mortalitu ve srovnání s osobami léčenými perorálními antidiabetiky, pokud budou do hodnocení zařazeny právě osoby s dlouhým trváním diabetu. Tento výsledek je ovšem artefaktem vyplývajícím z naprosto odlišného rizika pro danou populaci pacientů. Pokud by měla být hodnocena rizika, případně přínos terapie inzulínem ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku, je třeba hodnotit efekt terapie u randomizovaného souboru pacientů s incipientním diabetem. Takto se neprokázal ani přínos ani zvýšené riziko terapie inzulínem ve studii UKPDS. Nicméně, s ohledem na experimentálně prokázanou aterogenicitu inzulínu je trvale spekulováno o vlivu inzulínoterapie na riziko aterosklerotických komplikací. Je třeba zdůraznit, že doposud nebylo v žádné studii prokázáno, že by časná inzulínová terapie jakkoliv zvyšovala kardiovaskulární riziko. Tato tvrzení platí jednoznačně pro humánní inzulín.

Po zavedení inzulínových analog, a to zejména dlouhodobě účinného inzulínu glargin, do běžné praxe, bylo prokázáno, že terapie tímto analogem snižuje variabilitu glykémie, snižuje riziko hypoglykémie, zlepšuje mírně kompenzaci. S ohledem na skutečnost, že inzulínová analoga jsou modifikací molekuly humánního inzulínu a inzulín sám o sobě má komplexní účinky (včetně potenciálu stimulovat růstové faktory), bylo žádoucí prokázat také dlouhodobou bezpečnost inzulínových analog. V současnosti není k dispozici výsledek prospektivní, randomizované, kontrolované studie, která by hodnotila kardiovaskulární bezpečnost inzulínu glargin, nicméně první výsledky lze očekávat v brzké době – studie ORIGIN. Proto byly provedeny retrospektivní analýzy, z nichž jedna velmi důležitá a významná svým výsledkem a mocností hodnoceného souboru je studie ROLE MI.

Studie ROLE MI zahrnuje podrobnou analýzu rizika vzniku akutní koronární příhody u pacientů s diabetem, kteří byli převedeni na léčbu inzulínem NPH nebo inzulínem glargin. Do

analýzy byli zahrnuti nemocní s diabetem 2. typu, u kterých byla po selhání terapie perorálními antidiabetiky iniciována terapie inzulinem NPH (n = 5461) nebo inzulinem glargin (n = 14 730). V souboru byla vyhodnocena incidence akutního infarktu myokardu. Databáze byla podrobena adjustací s cílem eliminovat bias, neboť soubory se lišily v některých parametrech (věk, pohlaví, přítomnost preexistující ischemické choroby srdeční, přítomnost komorbidit, terapie, kompenzace diabetu).

Při průměrné terapii trvající 2 roky byla nalezena roční incidence akutního infarktu myokardu u pacientů léčených NPH inzulinem 17,6/1000 let/osobu, u nemocných léčených inzulinem glargin pak byla zjištěna incidence 11,5/1000 let/osobu. Všechny provedené analýzy prokázaly, že osoby, u nichž je léčba zahájena NPH inzulinem, mají významně vyšší riziko akutního infarktu myokardu. Inzulín glargin se jevil být bezpečnější terapií i ve všech podskupinách podle věku, přičemž u osob mezi 50–59 lety bylo riziko menší o více než 80 %. Kaplan-Meierovy křivky sestrojené pro osoby „bez infarktu“ jasně ukazují, že difference v incidenci akutního infarktu myokardu podle terapie je začíná záhy po nastavení na terapii, rozdíl v incidenci tedy přetrvává v celém sledovaném období. U osob léčených inzulinem glargin byla významně nižší incidence hypoglykemií. Možná jsou vysvětlení pozitivního vlivu terapie inzulinem glargin na riziko akutního infarktu myokardu četná, žádné však není prokázáno. Spekuluje se o vlivu hypoglykémie, vlivu různých hladin IGF-1 s následně vzniklými rozdíly v oxidačním stressu a zánětu. Inzulín glargin tak zůstává velkým příslibem pro zlepšení prognózy pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

### Gliptiny a agonisté receptoru pro GLP 1

Nejnovější terapií, která byla zavedena do léčby diabetes mellitus 2. typu, je léčba založená na inkretinech. Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami jako odpověď na prandiální podnět. Hlavními mechanismy, kterými ovlivňují homeostázu glukózy, jsou ovlivnění sekrece inzulinu závislé na glykémii, postprandiální suprese sekrece glukagonu a ovlivnění evakuace žaludku. Klinicky nejvýznamnějším je glukagon – like peptid 1 (GLP-1). Je degradován enzymem dipeptidyl peptidázou IV (DPP IV). Terapeuticky je využíván potenciál inkretinů buď v podobě agonistů receptoru pro GLP-1 (analogu GLP -1 (liraglutid), nebo tzv. inkretinová emetika (exenatid) mají shodný účinek s GLP-1, ale jsou rezistentní k enzymatické degradaci, aplikují se injekčně, anebo inhibicí DPP IV (gliptiny, v konečném důsledku zvyšují hladinu endogenního GLP-1).

GLP-1 má kardioprotektivní účinky. Receptory pro GLP-1 jsou v myokardu i v cévách. Infuze GLP-1 má pozitivní výsledky u pacientů se selháním srdce, po angioplastice, po koronárním bypassu. V malé studii byl zaznamenán pozitivní vliv 72hodinové infuze GLP-1 na funkci levé komory u pacientů se selháváním levé komory při akutním infarktu myokardu. Pět týdnů trvající infuze GLP-1 zlepšila kardiální funkci a kvalitu života u pacientů s chronickým srdečním selháváním (NYHA III–IV). V experimentu liraglutid i exenatid prokázaly potenciál ochrany myokardu při ischemickém infarktu, zmenšení ischemického ložiska a zlepšení výkonu. Receptory pro GLP-1 jsou v endoteliích; bylo prokázáno, že rekombinantní GLP-1 zlepšuje endoteliální dysfunkci.

Léčba agonisty receptoru pro GLP-1 snižuje konzistentně krevní tlak, snižuje hmotnost, není zatížena rizikem hypoglykémie. Léčba gliptiny (inhibitory DPP IV) nevede ke zvýšení hmotnosti, zvyšuje endogenní GLP-1, snižuje krevní tlak, nezvyšuje riziko hypoglykémie.

Ze všech výše uvedených důvodů se stala terapie založená na inkretinech velikou nadějí – mohla by být tou léčbou, která navíc k efektu bezpečného zlepšení kompenzace snižuje účinně kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Zdáli tomu tak bude, rozhodnou výsledky prospektivních studií, kterých je v současnosti v běhu již několik.

### ZÁVĚR

Mortalita pacientů s diabetes mellitus prokazatelně klesá. Možnosti ovlivnit kardiovaskulární riziko antidiabetickou léčbou, jak z uvedeného přehledu vyplývá, jsou poměrně velké. Protože existuje okolo 1000 potenciálních kombinací antidiabetik, je třeba, aby se terapii věnoval odborník se zkušenostmi (všechny kombinace nelze „prohnat“ sítím mortalitních studií). Přidejme heterogenitu diabetu 2. typu, pak je zřejmé, že můžeme oprávněně předpokládat, že je-li kvalitní terapií dosaženo těsné kompenzace bez rizika hypoglykémie, je to základní předpoklad snížení rizika kardiovaskulárních komplikací a mortality diabetické populace. Základní podmínkou pro klinický přínos těsné kompenzace však je, že očekávaná doba života pacienta se pohybuje v řádu let. U nekomplikovaného pacienta s diabetem bez makrovaskulárních komplikací platí, že největšího efektu lze dosáhnout při trvalé těsné kompenzaci na úrovni glykovaného hemoglobinu pod 4,5 % (IFCC). Současně platí, že jakékoliv zlepšení kompenzace sníží adekvátně riziko vzniku ICHS. V delším časovém horizontu má bezpečné snížení hyperglykémie na normální hodnoty prokazatelně stejný význam jako ovlivnění hypertenze a léčba statiny.

U pacientů s rozvinutou ICHS je třeba zvážit poměr rizika vyplývající z případného vzniku hypoglykémie při intenzivní léčbě diabetu na straně jedné a na straně druhé případný přínos zlepšené kompenzace z hlediska snížení rizika makrovaskulárních komplikací.

U těchto pacientů se většinový názor přiklání k méně striktním požadavkům na cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu. Nicméně, osobně jsme přesvědčeni, že v případě terapie diabetu u pacienta s již známou ICHS platí v první řadě nutnost stanovit cíle **individuálně** (22). Vliv na stanovení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu má zejména compliance pacienta, jeho spolupráce na terapii, očekávaná délka života, přítomnost autonomní neuropatie, resp. schopnost rozpoznávat hypoglykémie a praktické možnosti výběru terapie. Důležitou informací pro správné rozhodování je také rozvaha o přítomnosti a zejména pokročilosti mikrovaskulárních komplikací. Pro jejich prevenci prokazatelně platí, že cílový glykovaný hemoglobin musí být co nejbližší normálním hodnotám. Podle nejnovější analýzy ADVANCE se snižuje kardiovaskulární riziko při zlepšování kompenzace až pod 5,3 % glykovaného hemoglobinu (IFCC) (23).

### Zkratky

AP	– angina pectoris
CMP	– cévní mozková příhoda
CRP	– C-reaktivní protein
DCCT	– Diabetes Complications Control Trial
DPP IV	– enzym dipeptidyl peptidázy IV
FDA	– Federal Drug Agency
GLP-1	– like peptid 1
HR	– poměr rizika
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IM	– infarkt myokardu
IMT	– intimomediální tloušťka
NPH	– Neutral Protamin Hagedorn
NYHA	– New York Heart Association
oGTT	– orální glukózový toleranční test

### LITERATURA

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without previous myocardial infarction implications treatment of hyperlipidemia in diabetic subjects without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or inzulin compared



- with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
  4. **Holman RR, et al.** 10-year follow up of intensive glucose control in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
  5. **Ray KK, et al.** Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcome and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
  6. **Settler CH, et al.** Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomised trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
  7. **Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, et al.** Intensive glucose control, and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; ePub ahead of print.
  8. **Abraira C, et al.** Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim analysis. *Diab Obes Metab* 2009; 11: 150–156.
  9. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
  10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Glycemia treatment strategies in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl): 34i–43i.
  11. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl): 21i–33i.
  12. The ADVANCE Collaboration Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
  13. **Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewovski J, Kvapil M, et al.** GUIDE study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(8): 535–542.
  14. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M.** Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance. The STOP-NIIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290(4): 486–494.
  15. **Kristensen JS, Bayer T, Frandsen KB.** The frequency of severe hypoglycaemia is reduced with repaglinide in comparison with sulphonylurea. *European Journal of Endocrinology* 1999; 140: 19.
  16. **Culy CR, Jarvis B.** Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61(11): 1625–1660.
  17. **Esposito K, et al.** Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110: 214–219.
  18. The Navigator Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; in press.
  19. **Kahn SE, et al.** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburid monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
  20. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.
  21. **Home PD, et al.** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135.
  22. **Charvát J, Kvapil M.** Vztah terapie hyperglykémie a riziko ischemické choroby srdeční: rok 2010. In: Kvapil M. (eds.) *Diabetologie*. Praha: Triton 2010 (v tisku).
  23. **Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, et al.** Derivation of the ADVANCE models for predicting the risk of major cardiovascular disease in people with diabetes. Oral presentation, IDF Congress, 20 October 2009. Montreal, Canada.



## DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

# Nathaniel St. André a jeho osudová pacientka Mary Toft

Alexandra Surá

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

Nathaniel St. André (1680–1776) (obr. 1) se narodil ve Švýcarsku. Jako mladý přijel do Anglie, kde si nejprve vydělával na živobytí výukou němčiny, francouzštiny, tance a šermu. Při jedné hodině šermu byl svým žákem poraněn a zranění, které utrpěl, si vyžádalo chirurgické ošetření. Řemeslo chirurga, který ho ošetřoval, jej velmi fascinovalo a díky velkému zájmu, který v něm vzbudila tato profese, se rozhodl

V září roku 1726 byl přivolán guildfordský porodník John Howard k 25leté Mary Toftové (1703–1763) (obr. 2) žijící ve vedlejší městečku Godalming, která podle výpovědi svědků porodila v noci neobvyklý plod. Když jej John Howard prohlédl, zjistil, že se jedná o útvar připomínající část těla malého zvířete. Druhého dne byl opět přivolán k této pacientce, aby jí pomohl s porodem dalších zvířecích částí. Posléze zařídil,



Obr. 1. Nathaniel St. André



Obr. 2. Mary Toft

získat chirurgické vzdělání. Vlastní praxi si zařídil v Northumberland Court a poté byl jmenován chirurgem Westminsterského lazaretu. Zasloužil se o zdokonalení metody, při které je využit vosk k přípravě preparátů pro výuku anatomie. V roce 1723 se stal chirurgem na královském dvoře Jiřího I., kde požíval veliké přízně, zejména u německy mluvících dvořanů. Své služby poskytl i německy hovořícímu anglickému králi Jiřímu I., který byl s jeho péčí velice spokojen a jako projev díky mu věnoval svůj meč.

Život úspěšného chirurga a anatoma mu změnila až událost, kterou svého času žila celá Anglie a v níž se angažoval i samotný anglický král Jiří I.

aby byla Mary převezena do Guildfordu a ubytována naproti jeho domu, kde jí mohl lépe pozorovat a vyšetřovat. O celé záležitosti týkající se podivných porodů, informoval John Howard královský dvůr.

Nathaniel St. André (1680–1776) a sekretář prince z Walesu Samuel Molyneux (1689–1728) byli pověřeni vyšetřováním tohoto případu. Hned po příjezdu do Guildfordu se dozvěděli, že u Mary začaly porodní bolesti. Podle svých slov jí Nathaniel St. André pomohl s „porodem“ trupu asi čtyřměsíčního králíčka, který byl bez srsti. Po prohlédnutí jejich prsou našel v jednom mléko a ve druhém žlutý sekret. Mary Toftovou, která se stala během šestiletého manželství mat-

**Adresa pro korespondenci:**

Mgr. Alexandra Surá  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2  
e-mail: alexandrafi@seznam.cz

kou tří dětí, popsal jako ženu prosté mysli, negramotnou, dobré tělesné konstituce, menší postavy a docela pohlednou. Během jeho pobytu v Guildfordu Mary několikrát oznámila příchod velmi silných porodních bolestí, po kterých následoval „porod králíka“.

Při vyšetřování žena vypověděla, že jí při práci na poli, v době kdy nedostala 5 týdnů svojí periodu, překvapili dva králíci, které se pokoušela chytit, což se jí nepodařilo. V noci měla sen, ve kterém byla opět na poli a zmínění králíci seděli v jejím klíně. Když se vzbudila, prociťovala nevolnost, která trvala až do rána. Od té noci se její mysl neustále zabývala králíkem a pociťovala obrovskou chuť na králíčí maso. Asi po 17 týdnech po této události začala kvácet, měla bolesti břicha a odcházely z ní útržky tkáně. Bolesti a kvácení se opakovaly asi po 3 týdnech. Stále pociťovala známky těhotenství, které trvaly až do oné noci, kdy k ní byl přivolán porodník John Howard.

Nathaniel St. André, který se začal tímto případem zabývat, věnoval nemalou pozornost podivným „novorozcencům“, které uchovával v nádobách s etylalkoholem. Části zvířat poskládal k sobě. U jednoho ze zvířat uvedl, že nemělo úplnou podobu králíka, ostatní zvířata, která vyšla z Mary, popsal jako králíky odpovídající věku 2–4 měsíců. Po provedení pitvy shledal na králíčích určité změny, o nichž usoudil, že se nevyskytují u běžně žijících králíků, a označil tyto králíky za jedinečný a mimořádný druh. Nepřesvědčila jej ani provedená – tehdy uznávaná zkouška, při které se zjišťovalo ponořením plic do vody, zda obsahují vzduch, či nikoli (plicy, které neobsahovaly vzduch, šly ke dnu). Vzorek odebraný z plic králíků ve vodě plaval a poukazoval na skutečnost, že králíci před svojí smrtí museli dýchat. Nathaniel se držel své domněnky o jedinečném druhu králíků a jeho přesvědčení, že se jedná o plod pocházející z Mary, nabývalo stále větší intenzity, které přizivil i guildfordský porodník Howard, který uvedl, že pohyby, jenž Mary měla, trvaly několik hodin a bylo je možné pozorovat přes její noční košili pouhým okem. Skutečnost pohybů také dosvědčily početné řady zvědavců z Guildfordu, které se chodily na Mary dívat jako na místní kuriozitu. Deset z nich potvrdilo svojí výpověď před samotným Nathanielem St. André a Molyneuxem.

Bylo otázkou, co způsobilo takovou malformaci lidského plodu. Skutečnost, že čas od času dochází k různým malformacím, byla již známa. Některé malformace plodu byly již popsány a vysvětleny na základě nejrůznějších příčin. Teorie, že těhotnou ženu může ovlivnit určitá intenzivní představa či silný zážitek, se zdála i v tomto případě přijatelná a intenzivní prožitek ve snu, o kterém Mary Toftová hovořila jako příčině svých „králíčích plodů“, nepředstavoval nic, co by bylo úplně nemožné.

Zprávy o záhadných porodech se rozšířily velmi rychle a případ Mary Toftové vzbudil ohromný zájem odborné i laické veřejnosti. Několik králíků bylo převezeno do paláce St. James a předvedeno Jeho Veličenstvu Jiřímu I., který nařídil další vyšetřování.

Ke konci listopadu byla Mary převezena do Londýna, kde mohla být lépe pozorována. Obrovské zástupy zvědavých lidí dychtící získat každou novou zprávu o králíčí rodičce se shromažďovaly denně před domem, kde byla ubytována.

Uznávaný porodník Sir Richard Manningham (1690–1759) známý především v nejvyšších kruzích anglické aristokracie, který Mary vyšetřoval, zaujal k této senzaci už od začátku skeptický postoj, ale Nathaniel si nechtěl připustit skutečnost, že by šlo o podvod, a začátkem prosince roku 1726 vychází jeho spis *A Short Narrative of an Extraordinary Delivery of Rabbits*.



Obr. 3. Karikatura rodící Mary

Králíčí žena, jak se Mary začalo přezdívát, se těšila velké popularitě a stala se vyhledávanou celebritou mající spoustu obdivovatelů. Vystřídalo se u ní několik renomovaných lékařů (někteří z nich se později po odhalení podvodu rychle distancovali od svých výroků a závěrů pronesených u jejího lože). Sir Richard Manningham, kterému už došla trpělivost, začal Mary strašit provedením velmi bolestivé operace, při které by se zkoumalo „zda a jak se liší od ostatních žen“. Vyděšená žena nakonec přiznala, že si sama zaváděla rozporcované králíky do vagíny a posléze je před publikem porodila. Tvrdila, že jí k tomuto činu navedla jistá žena, která jí za tímto účelem obstarávala králíky. Důvodem jejího počínání byla vyhlídka na lepší živobytí, které jí měla tato estráda zajistit. Za svůj čin byla Mary na několik měsíců uvřezena do žaláře. Zemřela v Godalmingu roku 1763.

Po odhalení podvodu se na hlavu Nathaniela St. André spustila lavina kritiky. Musel dokonce čelit podezření ze spoluúčasti na tomto bizarním podvodu. I když byl v průběhu vyšetřování shledán nevinným, do povědomí lidí se dostal jako ten, který se nechal obelstít prostou ženou, jakou byla Mary Toft. Znemožněný Nathaniel, jehož reputace byla silně poškozena, se musel vzdát svého velmi dobrého postavení u dvora. Byl vystaven posměchu, veřejně ponižován a na jeho účet vznikaly různé vtipy, karikatury (obr. 3) a vulgární básně. Přestože disponoval nemalým majetkem, díky špatně investovaným penězům prožil poslední roky svého života v chudobě. Nathaniel St. André, který až do konce svého života odmítal jíst králíčí maso, se dožil 96 let.

## POUŽITÁ LITERATURA

1. **Doležal A.** *Od babictví k porodnictví*. Praha: Karolinum 2001; s. 82–83.
2. **St. André N.** *A Short Narrative of an Extraordinary Delivery of Rabbits*. London: John Clarke 1726; 7, 8, 10, 15–28.
3. **Caulfield J.** *Portraits Memoirs and Characters of Remarkable Persons from the Revolution in 1688 to the End of the Reign of George II.* London: H. R. Young; T. H. Whiteley 1819; 190–203.

## ABSTRAKTA

## II. Snowderm aneb setkání členů Sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP

Špindlerův Mlýn, 19.–20. února 2010

V únoru letošního roku se po úspěšném loňském 1. zimním Setkání sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP, nazvaném Snowderm, konal již druhý ročník, a to opět ve Špindlerově Mlýně v hotelu Horal. Již tradičně přednášeli mladí kolegové jednotlivá atestační témata. Přítomni byli také odborní garanti. Letos přijali pozvání prof. Petr Arenberger a prof. Karel Pizinger. Mladí kolegové se zhostili úkolu velmi zodpovědně a přednášky byly velmi pečlivě zpracované. Letos bylo 52 účastníků. Samozřejmě nemohl chybět společenský večer, kde jsme vyhlásili nejlepšího přednášejícího, kterým se letos stala MUDr. Drahomira Čorbová z Brna. Sobotní dopoledne jsme strávili na sáňkařské dráze. Tuto akci jsme zopakovali pro velký úspěch v loňském roce. Všichni jsme si slíbili, že budeme v našem setkání pokračovat v následujících letech a už nyní se těšíme na 3. ročník Snowdermu v roce 2011, který možná proběhne na jiném místě a mohl by být i delší. Poděkování patří firmě Bioderma, která se aktivně účastnila na organizaci tohoto setkání.

Sekce mladých dermatovenerologů České dermatologické společnosti ČLS JEP vznikla v říjnu 2008 a má již 105 členů. Naši členové mají na všech kongresech sníženou registraci nebo se dokonce mohou účastnit zdarma. Plánujeme spolupráci s mladými kolegy v zahraničí. A hlavně se snažíme získat finanční prostředky, které bychom rádi využili k zajištění krátkodobých zahraničních stáží našich členů. Proto aktivně spolupracujeme nejen s výborem naší České dermatologické společnosti ČLS JEP, ale i s Dermatologickým univerzitním nadačním fondem. Obě tyto organizace mají dostatek prostředků a rádi je použijí na naši podporu již v tomto roce.

MUDr. Spyridon Gkalpakiotis  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
předseda Sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP  
e-mail: spyros@centrum.cz

### UV záření

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Pod pojmem fototerapie se rozumí působení neionizujícího elektromagnetického záření na kůži za účelem dosažení určitých léčebných účinků. Většinou zahrnuje ultrafialové záření (UV-B a UV-A), někdy i viditelné světlo (laser, fotodynamická léčba), méně často infračervené (laser, solux).

Výsledný efekt je závislý na použitém zdroji záření a jeho vzdálenosti od ozařované kůže (intenzita světla (měrnou jednotkou je  $W/m^2$ ) roste s převrácenou hodnotou druhé mocniny vzdálenosti). Dále o výsledném efektu významně spolupřispívají individuální vlastnosti ozařované kůže, druh jejího postižení a způsob dávkování léčebného světla. Zvyšování jednotlivých dávek se děje prodlužováním doby, po kterou je kůže vystavena účinkům světla. Měrnou jednotkou této tzv. expozice je  $J/m^2$ .

Pokud jde o individuální vlastnosti, je nutné vycházet ze skutečnosti, že kůže každého jedince má určitou ochrannou kapacitu (fototyp) vůči účinkům UV-záření. Ochranné se zde uplatňuje zejména síla rohové vrstvy a pigmentace. Z těchto důvodů individuálně podmíněné rozdílnosti ve fotoreaktivitě kůže je potřeba před každým zahájením fototerapie určit fototyp nemocného a dále vyloučit případnou patologickou fotosenzitivitu. Některá léčebná schémata jsou založena právě na stoupání dávek záření podle fototypu.

Šetnějším postupem vzhledem k získání potřebných informací o individuální citlivosti kůže je před zahájením fotoléčby provedení tzv. prahových fototestů, tzn. určení minimální erytémové dávky (MED) pro použitý světelný zdroj. Doporučuje se vybrat vůči světlu nejcitlivější oblast (nejčastěji hýždě,

neboť jsou většinou chráněny před chronickou expozicí, přiložit šablonu o 5–6 okénkách a ve stoupajících dávkách políčka ozářit). Odečítání vyvolané reakce se provádí obvykle za 24 hodin. Hodnota průměrné  $MED_{24}$  pro naši populaci v UV-B oblasti se pohybuje v rozmezí 150–700  $J/m^2$ , pro UV-A 150–600  $kJ/m^2$ . Úvodní dávka bývá potom do 70 % individuálně stanovené MED; frekvence ozařování 2–5× týdně, stoupání dávek o 5–40 % předchozí dávky. Vše závisí na léčebném schématu, fototypu i individuální reakci ozařované kůže. Při léčbě psoriázy je dávkování řízeno snahou o vyvolání slabé erytémové reakce kůže. Pokud dochází k silnějšímu, klinicky patrnému erytému je potřeba dávkování snížit, popřípadě frekvenci léčebných sezení pozastavit do zklidnění, eventuálně fotoléčbu přerušit.

V přednášce budou probírány vlastnosti jednotlivých součástí UV záření a terapeutické možnosti přístrojové aplikace.

### Histologické a imunohistologické vyšetření kůže, zásady odběru tkáně, základní histopatologické pojmy

prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc  
Dermatovenerologická klinika FN, Plzeň

Nejdůležitější věcí v dermatologii je správná diagnostika kožních změn. Od toho se vše ostatní odvíjí. Udělat správnou diagnózu je někdy velmi snadné bleskovým klinickým vyšetřením, jindy velmi obtížné s ohledem na téměř 3000 různých diagnóz zmiňovaných v literatuře.

Histologické (mikroskopické) vyšetření části kůže je stále vyšetřením nejdůležitějším. Provádí se k ověření klinické dia-



gnózy (hlavně u neoplastických projevů excidovaných z různých důvodů) nebo ke zjištění diagnózy (u některých neoplastických projevů a zánětlivých dermatóz, kdy klinicky nejsme schopni přesnou diagnózu určit).

V diagnostice je rozhodující klinicko-histologická korelace nálezů. Za tu a za další péči o pacienta je odpovědný kliník. Trvalým problémem je, že kliník neposkytuje histologovi dostatečné informace k hodnocení nálezu, zvláště u zánětlivých chorob. Optimální situace je, když kliník zároveň hodnotí histologický nálezu a stará se o nemocného (což je stále méně často a v budoucnu to pravděpodobně bude ještě horší). Pokud tomu tak není, měl by každý kliník – dermatolog mít ne základní, ale velmi dobré znalosti o kožní histopatologii.

Mikroskopická vyšetření kůže jsou: standardní histologie s možnostmi různého barvení preparátů, použití imunohistochemických metod, přímé imunofluorescenční vyšetření kůže a elektronmikroskopické vyšetření kůže. V posledních letech vstupují do hry významně i genetické metody.

Jak vyplývá z názvu přednášky, budou v příspěvku probírané možnosti těchto vyšetření spolu s ukázkami některých případů.

### Diferenciální diagnostika vředů na genitálu

MUDr. Jana Hontiová

*Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha*

Sdělení bude pojednávat o venerických a nevenerických vředech v oblasti genitálu mužů a žen.

Jednotlivé klinické diagnózy budou přehledně seřazeny od nejčastějších po nejméně časté – nebo v našich zeměpisných šířkách se běžně nevyskytující, ale na které můžeme „narazit“ v našich ambulancích v důsledku aktivnějšího cestovního ruchu v posledních letech.

Jelikož ulcerace na genitálu a jejich diferenciální diagnostika patří k neodmyslitelné součásti dermatologické praxe, snahou tohoto sdělení je přinést ucelenější přehled těchto diagnóz.

### Nemoci podkožní tukové tkáně

MUDr. Spyridon Gkalpakiotis

*Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha*

Nemoci podkožní tukové tkáně zahrnují skupinu panikulitid, což jsou zánětlivé choroby vyvolané různými příčinami (infekčními, fyzikálními, chemickými, metabolickými, imunologickými nebo ischemií). V této skupině můžeme najít například erythema nodosum, pankreatickou panikulitidu, adiponecrosis subcutanea neonatorum a lipodermatosklerózu. K dalším onemocněním podkožní tukové tkáně patří lipopatrofie, které mohou být lokalizované či generalizované. Jejich příčina bývá neznámá, ale relativně často vznikají po předchozím zánětlivém procesu, úrazu anebo po aplikaci léků. Dále do této skupiny onemocnění spadá benigní symetrická lipomatóza, tedy relativně vzácné symetrické zbytnění podkožní tukové tkáně, lipedém a celulitida.

### Nemoci vlasů a ochlupení

MUDr. Zora Dubská

*Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha*

Vlasy, zejména pak vlasy kštice, jsou jedním z nejdůležitějších atributů psychosociální funkce kůže. Kromě své biologické důležitosti (ochrana před účinky slunečního světla, izolace před účinky chladu a tepla ...) představují v celé historii



a kultuře lidstva významný symbolismus. Mohou totiž sloužit jako sociální signál pohlaví, věku, postavení, rasové či náboženské příslušnosti. Pro mnoho lidí jsou vlasy i jakýmsi fyzickým atributem, který vyjadřuje jejich individualitu a hraje významnou roli v pocitu vlastní atraktivity a tělesného dojmu – image. Z těchto důvodů může jakákoliv kvantitativní či kvalitativní změna vlasů a ochlupení vést k výrazné psychosociální traumatizaci.

Nejjednodušší klasifikace rozlišují poruchy tvaru a barvy vlasů, nadměrný růst vlasů na nechtěných místech (hypertrichóza, hirsutismus) a chybění vlasů v obvyklých lokalizacích (defluvium, alopecie).

#### A. Změny tvaru vlasů:

1. pili anulati, 2. pili torti, 3. monilethrix, 4. trichorrhexis nodosa, 5. syndrom neučesatelných vlasů.

#### B. Změny barvy vlasů:

1. poliosis, 2. canities, 3. albinismus.

#### C. Nadměrný růst vlasů:

1. hypertrichosis a) hypertrichosis lanuginosa congenita a b) hypertrichosis symptomatice; 2. hirsutismus.

#### D. Nadměrná difuzní ztráta vlasů:

difuzní efluvium (např. androgenní).

#### E. Ohraničená ztráta vlasů:

1. alopecia areata, 2. alopecia traumatica, 3. alopecia areolaris specifica, 4. jizvící alopecie – Pseudopelade Brocq.

Cílem přednášky je poskytnout základní informace o výše uvedených diagnostických jednotkách.

### Kožní projevy nemocí jater, GIT, ledvin a nemocí endokrinních

MUDr. Lucie Růžičková Jarešová

*Dermatovenerologické oddělení FN Motol, Praha*

Kožní projevy vznikající v souvislosti s jiným onemocněním organismu se nazývají **dermadromy**. Změny na kůži mohou být prvním projevem interního či onkologického onemocnění. Některé dermadromy jsou specifické pro určitou chorobu a stanovení diagnózy je snadné. Častější bývá výskyt nespecifických kožních příznaků, stejné projevy se mohou vyskytovat u různých chorob (např. svědění kůže, kopřivka, žlutý kolorit kůže, pásový opar, ekzémy). Včasná diagnostika a léčba vnitřního onemocnění je velmi důležitá.

Kůže je označována jako zrcadlo lidského organismu. Nové projevy vznikající na kůži mohou signalizovat závažné onemocnění. Proto je nutné věnovat všem kožním změnám pozornost a vyhledat lékaře. Včasná diagnostika, léčba vnitřního onemocnění a spolupráce pacienta s lékařem je velmi důležitá.

Vzhledem k rozsáhlému tématu budou popsány nejčastější interní choroby, u kterých se mohou vyskytnout kožní změny.



**Syphilis – diagnostika a terapie v přehledu**MUDr. Drahomira Čorbová  
Dermatovenerologická klinika FN, Brno

Syphilis je venerologická spirochetová infekce s nejrůznějšími klinickými projevy, objevující se v různých stádiích. Vzhledem k nemožnosti kultivovat treponemu běžně dostupnými technikami byly postupně vyvinuty metody přímé i nepřímé diagnostiky, které dopomohly upřesnit diagnózu a umožnily adekvátní léčbu syfilitidy. Je nezbytně nutné vybrat z palety vyšetření uvážlivě. Dle anamnézy, výsledků laboratorních případně i jiných vyšetření indikujeme léčebný režim (medikamenty, systém kontrol a kontrolních vyšetření) a depistáž.

stres vyvolaný převážně UVA zářením a následná deregulace antioxidantních imunitních odpovědí.

Mezi nejčastější dermatózy, které přímo či nepřímo souvisí se světlem, řadíme dermatitis solaris, polymorfní světelnou erupci, chronickou aktinickou dermatitis, urticarii solaris, fototoxickou dermatitis, Berloque dermatitis, phytophotodermatitis, hydroa vacciniiforme, porfyrie, xeroderma pigmentosum a také i benigní a maligní poškození kůže účinkem světla (elastoza, basaliomy, spinocelulární karcinom, částečně i maligní melanom).

Léčba klade důraz na preventivní opatření. Základním předpokladem je omezení slunečního expozice a používání sunscreenů s vysokými UV faktory proti UVA i UVB záření.

**Fotodermatózy**MUDr. Lada Zelená  
Dermacentrum, Praha 8

Fotodermatózy jsou dermatologická onemocnění spojená s patologickou citlivostí kůže vůči slunečnímu záření.

Etiopatogeneze je velmi pestrá. Kromě přirozené citlivosti kůže vyjádřené kožním fototypem se uplatňují různé faktory zevní a vnitřní. Tyto způsobují fototoxickou a fotoalergickou reakci (např. léky, chemické látky, kosmetické přípravky). Dále se setkáváme s vrozenými a metabolicky podmíněnými fotodermatózami. Nejčastější jsou však idiopatické fotodermatózy, kde příčina není známá.

V patogenezi těchto onemocnění se uplatňuje oxidační

**Operační léčba nemocí nehtů**MUDr. Jan Lippert  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V dermatologických ambulancích vyhledává asi 10 % pacientů lékařskou pomoc pro onemocnění nehtů. Proto je důležité obeznámit se s chirurgickými zákroky na nehtech. K úspěšnému provedení chirurgického zákroku je nezbytná znalost kongenitálních abnormalit, zánětlivých onemocnění nehtů, vlivu chronické medikace, tumorů a traumat. K důležitým funkcím nehtové ploténky je zlepšení manuální zručnosti, ochrana distálního článku prstu a v neposlední řadě kosmetický efekt. Souhrnně lze říci, že úkolem chirurgického zákroku na nehtu je ovlivnění reliéfu nehtu, léčba infekce, korekce anatomických deformit, biopsie nebo ablace.

**VÝZVA REDAKCE**

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

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

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*

## Deset ročníků konference Tabák a zdraví v Lékařském domě, jedenáctý před námi

V roce 2000 vznikla při ČLS JEP Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku. Ve stejném roce začala pořádat každoroční celodenní konference ve velkém sále Lékařského domu, nazvané Tabák a zdraví.

Organizátoři se pokoušejí vyhnout notoricky známým souvislostem a soustředit se na ty méně známé. Témata v listopadu 2009 byla Kouření a kardiovaskulární onemocnění (prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., 1. LF UK a VFN), Kouření a kost (prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., 1. LF UK a VFN), Poruchy příjmu potravy a závislosti (PhDr. František David Krch, PhD., 1. LF UK a VFN), Léčba závislosti na tabáku v lázních, příklad Priessnitzových léčebných lázní a. s., Jeseník (MUDr. Jan Kubánek, Priessnitzovy léčebné lázně a. s., Jeseník), Prevence zvyšování hmotnosti jako součást intervence při odvykání kouření (MUDr. Alexandra Kmeťová, VFN) či Postoje WHO k závislosti na tabáku (Mgr. Barbora Neubauerová, M.A., Kancelář WHO v České republice). O zkušenosti z USA se podělili prim. MUDr. Petr Popov z 1. LF UK a VFN, který pobýval více než rok v Institute for Drug and Alcohol Studies, Virginia Commonwealth University a MUDr. Lenka Štěpánková z 1. LF UK a VFN, která navštívila Mayo Clinic Nicotine Dependence Center, podle jehož vzoru funguje Centrum pro závislé na tabáku při III. interní klinice 1. LF UK a VFN a také je budována síť center po České republice. Samozřejmě se mluvilo i o současných doporučeních a možnostech léčby závislosti na tabáku v České republice. Ohlas měla vystoupení sester – jednak prezentace připravovaných doporučení léčby závislosti na tabáku pro sestry (Kateřina Malá, ÚVN) i kazuistky z centra při III. interní klinice 1. LF UK a VFN (Vladislava Felbrová, Stanislava Kulovaná).

Jedenáctá konference Tabák a zdraví se bude konat ve velkém sále Lékařského domu v **pátek 5. listopadu 2010 od 9 do 16 hodin** a spolupořadatelem bude tradičně spolu s výše jmenovanou pracovní skupinou ČLS JEP také 1. lékařská fakulta UK, VFN a Společnost pro léčbu závislosti na tabáku. Novinkou bude kazuistický blok. Těšíme se na české ekonomické souvislosti léčby závislosti na tabáku, vliv kouření v ústní dutině a stomatologii, ve foniatrii, neurobiologii či na obecná pravidla tvorby doporučení léčby a jejich celosvětový archiv vedený při Euromisi.

Klasikou bude i na letošní konferenci současný stav léčby nejčastější diagnózy v České republice (F 17), kterou trpí přes 2 miliony našich občanů. Vyzdvihneme činnost lékařů a sester v centrech pro závislé na tabáku po celé republice, kteří tuto špatně hodnocenou práci dělají většinou s vědomím jejího velkého významu i přes to, že jim to v současnosti přináší víc starostí než zisku. Ocenění patří i přednostům klinik, kde centra působí a pro něž je tato činnost dnes v podstatě prací navíc – v naprosté většině jsou to kliniky pneumologické, ale i interní či kardiologické. Aktuální seznam více než 30 center je na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku [www.slzt.cz](http://www.slzt.cz). Sestry už budou prezentovat publikovaná doporučení České asociace sester. Těšíme se zkrátka na lékaře i sestry, které problém zajímá.

MUDr. Eva Králíková, CSc.  
Ústav hygieny a epidemiologie a 1. LF UK a VFN  
Centrum pro závislé na tabáku  
a III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
fax: +420 224 919 322, e-mail: [eva.kralikova@lf1.cuni.cz](mailto:eva.kralikova@lf1.cuni.cz)

## Patnáctý ročník symposia s názvem Onkologie v gynekologii a mammologii

Brno, 8. a 9. ledna 2010

### Jak vznikla tradice tohoto setkání

Před patnácti lety jsem odešla z Masarykova onkologického ústavu a nastoupila jsem na oddělení radioterapie, které bylo umístěno v prostorách tehdejší Fakultní porodnice. Dlouholetou tradicí zde byla léčba ženských pohlavních orgánů a v době, kdy jsem nastoupila, se začínalo nově i s léčbou karcinomu prsu. Mammodiagnostika zde byla na výborné úrovni, zejména díky primárce MUDr. Zdeňce Kudličkové, CSc., která se touto problematikou celou řadu let zabývala v Masarykově

onkologickém ústavu v Brně. Brzy se začal formovat tým odborníků, kteří se pravidelně scházeli na mammárních komisích.

Na novém pracovišti jsem si velice intenzivně uvědomovala zvýšenou potřebu vzájemné komunikace a větší spolupráce i s gynekology a ostatními odbornými lékaři, kteří se zde o pacientky s karcinomem prsu a gynekologickými malignitami starali. Stejně důležité bylo též sledování novinek týkajících se jak diagnostiky, tak terapie a zejména jejich co nejrychlejší zavádění do klinické praxe. Tak se zrodil nápad uspořádat symposium, které by tyto cíle

pomohlo naplnit. Zpočátku měla dvoudenní akce především edukační charakter, nicméně rychle získala mezi onkology, gynekology, chirurgy, mammodiagnostiky a histopatologu na oblibě. Hlavním důvodem byla zejména skutečnost, že se nám podařilo sehnat do role speakerů přední uznávané české odborníky.

### Témata

Jak již jsem se zmínila a jak též z názvu sympozia vyplývá, je tematické zaměření poměrně úzké. Odborný program se týká v podstatě šesti diagnóz (karcinom prsu, vaječníků, dělohy, hrdla děložního, pochvy a zevního ženského genitálu). Z počátku jsem měla strach, že se témata i prezentace začnou opakovat.

Nakonec se však ukázalo, že úzké odborné zaměření naší akce je naopak výhodou. Pravidelně se zde totiž setkává zhruba kolem 200 odborníků z celé České i Slovenské republiky a díky tomuto stálému složení je možné se v dané problematice velice rychle posunovat dopředu, navazovat na již diskutované kontroverze a vyměňovat si zkušenosti s předními českými i slovenskými kapacitami, jako je např. prof. L. Rob, prof. J. Žaloudík, prof. L. Petruželka, doc. J. Fínek, doc. B. Svoboda, prof. D. Cibula, doc. J. Špaček, prof. J. Petera, prim. M. Skovajsová, prim. H. Bartoňková, prim. K. Petráková, doc. J. Gatěk, MUDr. P. Jandík, doc. L. Masák, prof. L. Jurga, doc. V. Bella a další.

V prvních ročnících jsme začínali úplným bazálem – vyjasnění si kritérií jednotlivých stadií onemocnění, klasických rizikových, prognostických a prediktivních faktorů, dále jsme diskutovali diagnostické postupy a léčebné standardy u jednotlivých stadií, až jsme se postupně dostali až k dnešnímu modelu, kdy dáváme stále větší prostor kontroverznějším okrajovým tématům, na které mohou mít zástupci jednotlivých oborů různý názor, nebo diskutujeme o hraničních případech, abychom se vzájemně obohatili o své zkušenosti z praxe. Mezi oblíbené přednášky patří také stručná shrnutí výsledků nejnovějších studií, které byly většinou nedlouho před tím prezentovány na významných zahraničních kongresech. V tomto případě je naším cílem dostat novinky z klinického výzkumu co nejrychleji do běžné každodenní praxe.

### Téma letošního ročníku

Jedním z hlavních témat letošního gynekologicko-mamologického sympozia byla individualizace léčby versus její standardizace. Po obojím se dnes velmi volá, ale otázka zní – jak spojit požadavek na individuální přístup k nemocnému a na druhé straně nutnost řídit se doporučenými postupy, které nesmějí být podkročeny. Jak vyplynulo z řady přednášek, nové prognostické a prediktivní faktory nám do budoucna umožní ještě výraznější stratifikaci nemocných do jednotlivých podskupin a díky tomu bude možné lépe odhadnout, která terapie je neúčinnější. Dojde tím vlastně k dalšímu rozdělení pacientů jen podle bohatší škály kritérií.

Co by mělo být skutečně striktně individualizováno, je zejména psychologický přístup k danému nemocnému. Zde vidím obrovský prostor ke zlepšení. Jednou z možností jak zlepšení dosáhnout je například zajištění přímé vazby – jeden pacient – jeden ošetřující lékař. Přesto, že se to může zdát jako naprosto logické a jasné, na řadě pracovišť (zejména větších) tato praxe nefunguje a dle mého názoru je to obrovská škoda i chyba. Jedině v situaci, kdy má pacient jed-

ného hlavního ošetřujícího lékaře, který ho vede od stanovení diagnózy celou léčbou, je možné navázání důvěryhodného a kvalitního vztahu mezi nemocným a jeho lékařem. Přitom jde o mechanismus, který funguje zcela jednoznačně oboustranně. Pacient získává důvěru, lékař tím pádem obrovskou motivaci. Staneme-li se v této oblasti úspěšnější, nebudeme tak často svědky příklonu našich pacientů k radám různým léčitelů. Alternativní medicína může mít za určitých podmínek svůj význam, ale v onkologii nikoliv jako hlavní léčebná metoda.

Dále zde bylo poměrně široce diskutováno na kontroverzní téma jak velká má být šířka zdravého lemu tkáně, která by měla být odstraněna spolu s tumorem prsu, aby se minimalizovaly recidivy nádoru. Na jednu stranu se v této souvislosti zvažuje chirurgická radikalita výkonu a na druhou stranu možný vznik lokálních rekurencí, v neposlední řadě je důležité také estetické hledisko celé operace. Je zajímavé, že názory amerických a evropských odborníků nejsou zcela shodné. Zajímavé proto bylo porovnat výsledky zahraničních studií se soubory našich pracovišť a zkušenostmi českých chirurgů.

V gynekologické sekci se navazovalo na výstupy XIII. Bauerových dnů, které proběhly koncem listopadu loňského roku pod vedením prof. Lukáše Roba. Řešila se otázka jednak nové klasifikace FIGO gynekologických nádorů a dále z toho vyplývajících nových standardů týkajících se diagnostiky a léčby gynekologických malignit. V jednotlivých prezentacích byly nastíněny novinky a kontroverzní problematika a ta pak byla probírána v rámci bohaté diskuze. K závěrům se měli možnost účastníci konference vyjádřit prostřednictvím hlasování.

### Co je hlavním cílem této konference

Jak jsem právě naznačila, nezřídka se stává, že výstupy panelových diskuzí, které organizujeme, se stanou podkladem pro změny v odborných doporučeních. Obecně by se ale dalo říci, že jednotlivé prezentace pomáhají usnadnit pochopení dané problematiky napříč jednotlivými odbornostmi, tj., hlavním cílem je přispět k prohloubení komunikace mezi zástupci jednotlivých oborů, kteří se při diagnostice či terapii setkávají s nemocnými s karcinomem prsu a gynekologickými malignitami, k jejich vzájemné spolupráci a napomoci rychlému uvádění výsledků klinických studií do klinické praxe.

### Sekce pro nelékaře

Prvních 10 let bylo toto sympozium určeno jen lékařům, ale od 11. ročníku jsem začala organizovat i sekci pro nelékařské zdravotnické profese, což se týká zejména sester, laborantů a jiných vysokoškoláků (např. fyziků, psychologů aj.) pracujících na onkologických pracovištích. Letos proběhl 5. ročník a tematika byla zaměřena zejména na úskalí a přínosy zavádění nových diagnostických a terapeutických metod, psychologickou problematiku týkající se onkologicky nemocných, léčbu lymfedému a problematiku auditů, které probíhají na specializovaných pracovištích.

MUDr. Renata Neumanová, Ph.D., MBA  
Onkologická klinika FN, Olomouc  
e-mail: neumanova.ren@volny.cz

# Mezioborové setkání alergologů

Praha, 11. února 2010

Nové poznatky v respirační medicíně byl název mezioborového setkání alergologů, pneumologů a otorinolaryngologů, jehož organizace se ujal doc. Petr Čáp z Centra alergologie a klinické imunologie Nemocnice Na Homolce. Setkání se konalo 11. února v kongresovém sále Nemocnice Na Homolce.

Na setkání vystoupil doc. Jaromír Astl z ORL kliniky FN v Motole, který pohovořil o novinkách v operacích nosu. Závěrem své přednášky vyjádřil přesvědčení, že „nejlepší operace je žádná operace“, čímž vyjádřil snahu moderně a vyváženě vnímat roli chirurga v případě nosních polypůz. Ty byly jasně donedávna doménou chirurgie. Nyní se však často dostávají do oblasti léčby topickými kortikosteroidy. Jsou samozřejmě případy, kdy nelze k této diagnóze přistupovat jinak než chirurgicky. Avšak, jak zdůraznil doc. J. Astl, hlavním cílem chirurgie je obnovit fyziologické dýchání nosem a zachovat tak jeho funkci čistící, zvlhčovací a ohřívací.

Bronchiální hyperreaktivita je pojem již léta známý, nicméně mnohdy podceňovaný a zdaleka ne pochopený. O jasnější a aktuální pohled na tuto problematiku se pokusil ve své přednášce doc. P. Čáp, který se zaměřil především na problematiku opomíjených, avšak poměrně důležitou roli v rozvoji bronchiální hyperreaktivity hrajících

žirných buněk. Poukázal na odůvodněnost vidět v nich smysluplný terapeutický terč nejen obecně u alergií, ale také u astmatu. Doložil tuto úvahu ukázkou imunohistochemických obrázků britských autorů o mastocytech přítomných mezi hladkou svalovinou průdušek produkujících tryptázu i přehled terapeutických studií s novými testovanými látkami cílenými právě na povrchové struktury mastocytů. Jejich vztah k bronchiální hyperreaktivitě a astmatu zdůraznil jako poněkud nedoceněný až přehlížený a limitaci jejich působení mezi svazečky hladké svaloviny průdušek pak označil za rezervu v našich dosavadních terapeutických schématech.

Dalšími tématy byla problematika respiračních virů (nejen chřipky) z pohledu doc. Vilmy Marešové z infekční kliniky FN Na Bulovce a novinky u astmatu od doc. Martina Hrubíška z Bratislavy. Poslední příspěvek sice nepřinesl překvapivě novinky, avšak opět ukázal, jak složité a mnohotvárné je onemocnění astmatem, včetně asi 5 % toho tzv. obtížné léčitelného, které většinou není eozinofilní.

*doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.  
Nemocnice Na Homolce  
150 30 Praha 5, Rentgenova 2  
e-mail: petr.cap@homolka.cz*

# Druhé výroční zasedání Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

Praha, 19. a 20. února 2010

Ve dnech 19. a 20. února 2010 se uskutečnilo 2. výroční zasedání Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP. Místo červnového termínu (1.VZ v roce 2009) byl zvolen únor kvůli menším časovým kolizím s jinými akcemi zejména u školských pracovníků.

K jednání se zaregistrovalo 70 účastníků, vesměs mikrobiologů, členů pracovních skupin, ale i středních zdravotnických pracovníků a dalších profesí.

Jednání proběhlo v Kongresovém centru Nemocnice Na Homolce.

Na pořadu jednání bylo jednání Pracovních skupin v oboru lékařské mikrobiologie.

V prvním dnu probíhalo jednání v sekcích podle Pracovních skupin zabývajících se příslušnou problematikou. Po diskuzi nad každým tématem připravili koordinátoři krátké závěrečné sdělení na příští den, kdy k němu v plénu opět proběhla diskuze. Takto zpracovaná témata budou předmětem zvláštních zpráv každé pracovní skupiny. Témata budou zveřejněna na webu SLM ČLS JEP (<http://www.splm.cz/>), případně v odborném tisku.

První sekci připravila Pracovní skupina pro monitorování rezistence (PSMR) s koordinátorkou MUDr. Helenou Žemličkovou, PhD., a členy panelu prof. MUDr. Milanem Kolářem, PhD., MUDr. Otakarem Nyčem, PhD, Ing. Jaroslavem Hrabákem, PhD., prim. MUDr. Vlastimilem Jindrákem a Bc.

Janem Šturmou. Předmětem sdělení byl Národní antibiotický program, aplikace dat o epidemiologii antibiotické rezistence do klinické praxe a mezinárodní aktivity v této oblasti a jejich dopad pro národní a lokální úroveň.

Ve druhé sekci Pregraduální vzdělávání v lékařské mikrobiologii vystoupila nově ustavená Pracovní skupina pro výuku v lékařské mikrobiologii. Koordinátorem byl prof. MUDr. Milan Kolář, PhD., z Lékařské fakulty UP v Olomouci, v panelu zasedali prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc., přednosta Ústavu lékařské mikrobiologie a imunologie 1. lékařské fakulty UK v Praze, doc. MUDr. Marek Bednář, CSc., přednosta Ústavu lékařské mikrobiologie 3. lékařské fakulty UK v Praze, doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc., přednosta Lékařské fakulty UK Praha v Hradci Králové a MUDr. Otakar Nyč, PhD., přednosta Ústavu lékařské mikrobiologie 2. lékařské fakulty UK v Praze. Předmětem jednání byly 1. Problémy ve výuce lékařské mikrobiologie a možnosti jejich řešení., 2. Začlenění výuky mikrobiologie do kurikula studijního programu Všeobecné lékařství., 3. Výuka mikrobiologie u anglicky mluvících studentů v programu General Medicine, 4. Výuka mikrobiologie ve studijním programu Zubní lékařství.

Ve třetím bloku vystoupila Pracovní skupina pro nozokomiální infekce (PSNI) k tématu Infekce spojené se zdravotní péčí a klinická mikrobiologie. Koordinátorem sekce byl prim.



MUDr. Vlastimil Jindrák, panelu se zúčastnili MUDr. Dana Hedlová a prim. MUDr. Tamara Bergerová. V. Jindrák přednesl sdělení Program prevence a kontroly infekcí v nemocnici – zkušenosti Nemocnice na Homolce, D. Hedlová hovořila na téma Program prevence a kontroly infekcí v nemocnici – zkušenosti Ústřední vojenské nemocnice. Dalšími tématy byla odborná příprava profesionální kontroly infekcí – jak přispět k výchově kompetentních nemocničních epidemiologů a Lokální surveillance, její význam, cíle a priority – obě v podání V. Jindráka.

V další sekci vystoupila prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc. s obsáhlou informací o postgraduálním vzdělávání v oboru lékařské mikrobiologie a o situaci v IPVZ. K tématu diskutovali V. Jindrák, T. Bergerová a E. Běbrová.

V sekci Příprava nových kódů v sazebníku seznámila auditorium koordinátorka sekce prim. MUDr. Dagmar Malotová s ustavením Pracovní skupiny pro sazebník a informovala o plánované revizi sazebníku. Zároveň vyzvala k účasti v Pracovní skupině další odborníky, zejména molekulární mikrobiology.

V sekci Akreditace pracovišť lékařské mikrobiologie vystoupila Pracovní skupina pro správnou laboratorní práci, koordinovaná prim. MUDr. Eliškou Běbrovou. Účastníky panelu byli prim. MUDr. Tamara Bergerová, prim. MUDr. Blanka Heinigeová, prim. MUDr. Dagmar Malotová. Na přípravě bloku se aktivně zúčastnila MUDr. Eva Žampachová, která se bohužel z vážných důvodů nemohla osobně zúčastnit jednání.

V sekci Uplatnění molekulární mikrobiologie v oboru lékařské mikrobiologie vystoupili členové Pracovní skupiny pro molekulární mikrobiologii – TIDE. Koordinátorem sekce byl Ing. Jaroslav Hrabák, PhD. Panelu se zúčastnili RNDr. Miloš Dendis, Doc. RNDr. Ivo Sedláček, CSc., Mgr. Pavla Holochová, MUDr. Josef Scharfen, CSc. a MUDr. Helena Žemličková, PhD.

Ke všem tématům se průběžně diskutovalo. O zápalu diskutujících zejména v sekci molekulární mikrobiologie svědčí opožděné zakončení pátečního programu, který skončil místo v 16.00 v 17.30 hodin.

I když střídání témat bylo velmi náročné na pozornost, většina účastníků jednání vydržela v kongresovém sálu od začátku jednání v 8.00 hodin až do půl šesté večer. Bylo to možné také díky vynikajícímu servisu v předsálí s občerstvením a dalšími službami, které zajistila pořadající firma NUCLEUS reprezentovaná Janou Vítkovou.

Večer se konal neformální raut v hotelu Golf s příjemným povídáním a živou hudbou.

V sobotu 20. února následovala druhá část programu 2. výročního zasedání. Při ranním zahájení byla předána ocenění za zásluhy o založení Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP a za dlouholetou práci ve výboru Společnosti. Pamětní medaili Purkyňovy společnosti obdrželi z rukou místopředsedkyně společnosti prim. MUDr. Elišky Běbrové a vědeckého sekretáře prof. MUDr. Milana Koláře, PhD. doc. MUDr. Anna Součková, CSc. a prof. MUDr. Bohuslav Korych, CSc.

Dalším bodem programu byl křest knihy Mikroaerofilní aktinomykety a aktinomykóza autora Josefa Scharfena. Křest provedl RNDr. František Skopec, CSc., ředitel nakladatelství NUCLEUS.

V dalším programu koordinátoři sekcí přednesli závěry rokůvaní z předchozího dne. V souhrnné diskusi ke všem tématům se vynořily nové podnětné nápady. Jedním z nich je vytvoření Pracovní skupiny mladých mikrobiologů, která by se mohla zúčastnit již při 3. výročním zasedání plánovaném ve dnech 18. a 19. února 2011. Není to příliš překvapivé vzhledem k vysoké úrovni diskutujících mladých mikrobiologů. Rovněž se počítá s rozvojem diskuze o propojování studijních programů vysokých škol různého zaměření sloužících k přípravě lékařských mikrobiologů. Nově založená Pracovní skupiny pro pregraduální výuku představuje slibné fórum pro prezentaci názorů učitelů

vysokých škol, které by mohlo přispět ke komplexnímu pojetí výuky lékařské mikrobiologie koordinované s koncepcí oboru lékařské mikrobiologie. Nelehká situace v postgraduálním vzdělávání bude klást zvýšené nároky na podporu naší společnosti IPVZ a zapojení členů různých pracovních skupiny do vzdělávání na všech úrovních. Zaslouhou výročního zasedání je právě vytváření prostoru pro vzájemnou multidisciplinární komunikaci, na jejímž základě se rozvíjejí do budoucna osobní vztahy umožňující propojování aktivit různých pracovních skupin. Slibně vypadá nábor do Pracovní skupiny pro sazebník. Velké a nosné téma jsou samozřejmě antibiotika a infekce spojené se zdravotní péčí. Díky dlouholeté koncepční práci Pracovní skupiny pro monitorování rezistence (PSMR), Pracovní skupiny pro nozokomiální infekce (PSNI) a Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP) došlo v minulém roce k částečnému institucionalizování těchto aktivit ve formě Národního antibiotického programu. To je dobrá zpráva vykoupená těžkou prací a ideovými střety. Přátelům pracujícím v těchto uskupeních v čele s dr. P. Urbáškovou a V. Jindrákem k těmto úspěchům gratulujeme. Nejdynamičtěji se rýsuje vývoj v Pracovní skupině pro molekulární mikrobiologii – TIDE. Ve všech oblastech oboru lze cítit pohyb nové nastupující generace. Výroční zasedání začíná být odborně i společensky místem otevřené výměny názorů bez svazujících formalit a obav z veřejného vystoupení.

Na závěr sdělení děkujeme všem přednášejícím a diskutujícím účastníkům za obohacující jednání, jehož výsledky budeme žít až do 3. výročního zasedání SLM ČLS JEP v únoru 2011. Dále děkujeme firmě NUCLEUS reprezentované Janou Vítkovou za bezchybný komplexní servis a čtrnácti vystavujícím firmám za sponzorské zajištění této ne příliš rozsáhlé, ale inspirující akce.

**Při příležitosti 2. výročního zasedání Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP v Kongresovém centru Nemocnice na Homolce byly uděleny Pamětní medaile České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně doc. MUDr. Anně Součkové, CSc. a prof. MUDr. Bohuslavu Korychovi, CSc.**

DOC. MUDr. ANNA SOUČKOVÁ, CSc.

Docentka Anna Součková, CSc. pracovala 30 let v Ústavu lékařské mikrobiologie a imunologie 1. lékařské fakulty UK. Po roce 1989 pracovala ve funkci přednosty Ústavu lékařské mikrobiologie 2. lékařské fakulty. Je zakládající členkou Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP, v letech 1991–2007 byla místopředsedkyní společnosti. Účastnila se na přípravě seminářů v Lékařském domě, byla dlouholetou členkou redakční rady a posléze šéfredaktorkou časopisu Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, který společnost vydávala. Účastnila se na přípravě Koncepce oboru lékařské mikrobiologie. Svými rozsáhlými zkušenostmi a nadhledem se podílela na vytvoření moderního myšlenkového základu Společnosti pro lékařskou mikrobiologii. I když je již několik let v důchodu, donedávna vyučovala a aktivně podílela na akcích naší společnosti. Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP ocenila dlouholetou nezištnou a obětavou práci doc. Součkové pro společnost i pro Českou lékařskou společnost jako takovou.



PROF. MUDr. BOHUSLAV KORYCH, CSc.

Prof. Korych byl opakovaně oceněn mnoha poctami již před rokem 1989. Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP navrhla pana profesora k ocenění za období, v němž nezištně a obětavě pracoval pro pozitivní změny v oboru lékařské mikrobiologie v letech 1991–2002. Profesor Bohuslav Korych stál u zrodu Společnosti v roce 1991 a ještě před jejím založením podporoval její vznik tím, že poskytl prostředky ve svém ústavu k vydávání Bulletinu společnosti. Deset let byl vědeckým sekretářem Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP, účastnil se na přípravě seminářů v Lékařském domě, byl dlouhodobým členem redakční rady časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, který společnost vydávala, účastnil se na přípravě Koncepte oboru lékařské mikrobiologie. Svými rozsáhlými zkušenostmi a nadhledem se podílel na vytvoření moderního myšlenkového základu Společnosti pro lékařskou mikrobiologii. I když je

již několik let v důchodu, aktivně se účastní pravidelných seminářů v Lékařském domě.

Oba ocenění pracovali jako učitelé v Ústavu pro lékařskou mikrobiologii a imunologii tehdejší Fakulty všeobecného lékařství UK v Praze. Posléze se jejich cesty rozdělily. Profesor B. Korych se habilitoval na Ústavu geografické medicíny 3. lékařské fakulty, docentka A. Součková až donedávna vyučovala lékařskou mikrobiologii v Ústavu lékařské mikrobiologie 2. lékařské fakulty UK v Motole. Prof. B. Korych se zabýval virologií, doc. A. Součková má v oblibě korynebakterie a *Helicobacter pylori*. Oba jsou autory četných publikací v domácím i v zahraničním tisku a spoluautory učebnic a skript pro výuku lékařské mikrobiologie.

MUDr. Josef Scharfen, CSc.  
předseda SLM ČLS JEP  
e-mail: scharfen@nemtru.cz

## 5. ECCO kongres

Praha, 25. až 27. února 2010



Obr. 1. Prezentace Pracovní skupiny pro IBD, ECCO kongres Praha 25. až 27. února 2010

Ve dnech 25. až 27. února 2010 se konal v Kongresovém centru v Praze 5. ECCO kongres, hlavní akce, kterou každoročně v posledních pěti letech, pořádá organizace ECCO (European Crohn's Colitis Organization). V letošním roce byl v Praze zaznamenán rekordní počet účastníků, který přesáhl počet 2500 celkem z padesáti zemí světa. Největší zastoupení měly velké evropské země Španělsko, Francie a Německo, které registrovaly kolem 220 delegátů z každé země. Česká republika byla zastoupena 88 delegáty zahrnující lékaře, sestry a osm mladých gastroenterologů do 35 let, kteří byli nominováni do postgraduálního kurzu. Celkem 20 % návštěvníků pocházelo z mimoevropských regionů. Je zřejmé, že ECCO kongresy se staly největšími odbornými akcemi na světě, které jsou monotematicky zaměřené na idiopatické střevní záněty, Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Místo konání ECCO kongresu s ohledem na dostupnost, prostorové podmínky pro velké přednášky i menší jednání, byly většinou účastníků považovány za ideální. Rovněž velmi pozitivně byla hodnocena možnost nádherného výhledu

na Prahu přímo z Kongresového centra a jeho rozsáhlého předsálí. Oficiální zahájení ECCO kongresu provedli dne 25. února president ECCO J. F. Colombel a za hostitelskou zemi předseda výboru ČGS JEP prof. Petr Dítě.

Program letošního ročníku ECCO kongresu byl velmi důmyslně a pečlivě připraven hlavními organizátory v čele se S. P. L. Travisem (Velká Británie) a J. F. Colombelem (Francie). Sdělení byla tematicky rozdělena do sedmi sekcí, v každé z nich bylo nosné téma ještě členěno na část teoretickou a na část věnovanou klinické medicíně. V každé části byla jedna větší souhrnná přednáška, která byla doplněna dvěma menšími, jež byly vybrány z nejlepších sdělení přihlášených k prezentaci na kongresu. Z českých autorů byl do definitivního přednáškového programu vybrán M. Kverka (Ústav mikrobiologie, AV ČR v Praze) s tématem: Oral treatment using *Parabacteroides distasonis* components attenuates dextran sodium sulphate induced colitis by modulation of immunity and microbionta composition. Přednáška byla zařazena do sekce č. 3, která byla věnovaná novým terapeutickým možnostem zaměřeným na pohyblivost leukocytů. Prosadit se do sekce orálních sdělení je velkým úspěchem a uznáním zároveň, neboť přednášející byli vybíráni z celého světa a renomovaných adeptů na každé jednotlivé sdělení bylo vždy několik.

Součástí odborného programu byla také posterová sekce, která zahrnovala celkem 260 posterů lékařů a 12 posterů sester. Postery byly rovněž úzkostlivě vybírány šesti anonymními a nezávislými hodnotiteli. Českou republiku reprezentovaly celkem čtyři postery, dva z nich byly oceněny jako „highly commended“. Jednalo se o práci K. Malíčkové (Praha) „Decreased activity of DNase I predisposes to immune-mediated complications in IBD patients treated by anti-TNF-alpha agents“ a poster D. Duricové (Praha) s názvem „Skin complications during therapy with anti-TNF-alpha preparati- ons: Experience of a single centre“.

Součástí ECCO kongresu byl také postgraduální kurz pro mladé lékaře, který byl zahájen již v předvečer ECCO kongresu, dne 24. února. Tento kurz byl v dosavadní historii ECCO největší s účastí 98 lékařů z celé Evropy. Každá členská země ECCO mohla nominovat maximálně tři mladé lékaře. Česká republika dostala od hlavních organizátorů díky

aktivitě hostitelské strany výjimku a do kurzu se podařilo zařadit osm mladých gastroenterologů. Rovněž v sekci sester (NECCO) probíhal postgraduální kurz za účasti dvou českých zástupkyň. Navíc L. Procházková jako národní reprezentant v NECCO měla tu čest pronést uvítací projev pro všechny účastnice NECCO kurzu.

Jako na jiných velkých odborných akcích byla bohatá doprovodná výstava firem. České republiky bylo umožněno prezentovat aktivity Pracovní skupiny pro střevní záněty, patientské organizace IBD a našemu periodiku Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie (ČSGH) v podobě stánku (obr. 1).

Většina vědeckých sdělení byla věnována léčbě, klinickému sledování a průběhu Crohnovy nemoci (CN). Holandští autoři (M. Duijvestein a kol.) z univerzitní nemocnice v Leidenu prezentovali velmi zajímavé výsledky práce: „Phase I results of intravenous autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell treatment in refractory Crohn's disease“. Aplikace stromálních mezenchymových buněk z kostní dřeně u nemocných s refrakterním průběhem Crohnovy choroby není spojeno s významnými nežádoucími účinky a je u těchto pacientů dobře proveditelná. Do pilotního souboru bylo zařazeno celkem šest nemocných, u kterých byl pozorován příznivý efekt a zlepšení klinických a endoskopických parametrů aktivity nemoci. Výsledky monitorující terapeutickou efektivitu na větším souboru pacientů jsou již netrpělivě očekávány.

M. W. Van Moerkercke (Belgie) v sekci orálních sdělení prezentovala práci, která vzbudila jednu z největších pozorností na celém kongresu: „Mucosal healing in Crohn's disease is associated with high infliximab trough levels“. Na skupině 232 nemocných s Crohnovou chorobou, kteří byli léčeni infliximabem a byli průběžně endoskopicky vyšetřováni, bylo zjištěno, že plazmatická hladina infliximabu před další infuzí tzv. „trough level“ byla významně vyšší u těch nemocných, kteří vykazovali kompletní zhojení sliznice v porovnání s pacienty, kteří měli známky trvajícího zánětu (5,0 mg/ml vs. 0,95 mg/ml) ( $p = 0,006$ ). Výsledky této studie ukazují na klinickou významnost monitorování plazmatické hladiny infliximabu v klinické praxi. Zvláště nadějně se zdá využití tohoto parametru při ztrátě účinnosti léčby a při optimalizaci biologické terapie.

J. F. Colombel (Francie) se prezentoval sdělením „Deep remission for adalimumab-treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Result from EXTEND“. V této práci byl monitorován vliv adalimumabu na vznik tzv. „hluboké remise“ u nemocných s Crohnovou chorobou. Jako hluboká remise byla posuzována klinická remise se současným zhojením vředů na sliznici při endoskopickém vyšetření. Koloskopie byla provedena u každého pacienta v nultém (před zahájením indukční fáze), dvanáctém (po skončení indukce) a padesátém druhém týdnu (po udržovací léčbě). Výsledky byly porovnány mezi pacienty s aktivní léčbou (adalimumab 160 mg/80 mg a 2 týdny s udržovací terapií 40 mg a 2 týdny (62 pacientů) a nemocnými na terapii placebem (61 nemocných). Počet pacientů, kteří splnili kritéria tzv. hluboké remise, bylo v aktivním ramenu 20 % na konci 52. týdne v porovnání s kontrolní skupinou, kde u žádného pacienta nebylo dosaženo splnění požadovaných kritérií pro hlubokou remisi. Autor uzavřel, že pro nemocné s Crohnovou chorobou v oblasti ileo-cékální se střední až vysokou aktivitou představuje adalimumab významnou šanci jak dosáhnout klinickou remisi a zhojení vředů. Otázkou zůstává, zda oněch 20 % nemocných na konci jednoho roku léčby, kteří vykazovali klinickou remisi a zhojení vředů, je z praktického hlediska skutečným přínosem s ohledem na finanční náklady a potenciální rizika terapie.

M. Ferrante z Lovaně prezentoval výsledky studie „Endoscopic response to placebo therapy in Crohn's disease“. Autoři studovali vliv placeba na dosažení remise nebo zlepšení endoskopického nálezu. Do studie bylo zařazeno celkem 24 nemocných, kteří dostávali placebo a splňovali krité-



Obr. 2. Prof. dr. Edward F. Stange

ria středně a vysoce aktivní Crohnovy nemoci. Jednalo se o probandy dvojité slepé studie, která monitorovala efektivitu nového biologického léčiva. U žádného pacienta léčeného placebem nedošlo ke kompletnímu zhojení slizničního nálezu v průběhu šesti týdnů. Nicméně hodnoty obou sledovaných endoskopických indexů aktivity Crohnovy nemoci (CDEIS a SES-CD) se během šesti týdnů podávání placeba snížily v průměru o 2 body. Z toho u poloviny pacientů poklesly hodnoty endoskopických indexů aktivity až o 5 bodů. Na základě této studie autoři doporučují pro klinické studie, aby pozitivní výsledek endoskopického zlepšení byl zvažován pouze tehdy, když hodnoty obou endoskopických indexů aktivity poklesly nejméně o 5 bodů a současně došlo ke zlepšení indexu nejméně o 50 %.

K. Malíčková z Prahy prezentovala v posterové sekci práci „Decreased activity of DNase I predisposes to immune-mediated complications in IBD patients treated by anti-TNF alpha agents“. Autorka sledovala IBD pacienty na biologické léčbě, kteří v průběhu terapie měli autoimunitní kožní komplikace (psoriasisiformní léze a palmo-plantární pustulózní psoriázu). Výsledky aktivity DNázy I porovnávala s IBD pacienty na biologické terapii, kteří žádné kožní komplikace nepozorovali. Potvrdila, že výchozí hodnota DNázy I je nezávislým prediktorem pro vznik kožních autoimunitních komplikací. Vysvětlění může být v tom, že vrozený defekt aktivity tohoto enzymu vede k hromadění jaderného materiálu z apoptotických buněk (vlivem biologické léčby), který pak vytváří neúměrnou antigenní nálož indukující tvorbu autoprotilátek a vznik autoimunitních komplikací.

Problematice ulcerózní kolitidy (UC) byla věnována relativně menší pozornost ve srovnání s Crohnovou chorobou. Tento fakt byl patrný především při pohledu na orální prezentace, nicméně i v posterové sekci převažovaly práce s tematikou Crohnovy choroby. Přesto jedním z nejvíce očekávaných sdělení celého kongresu byla studie: „Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active UC.“ W. Reinisch (Rakousko) zde prezentoval krátkodobé výsledky rozsáhlé multicentrické studie zaměřené na efekt adalimumabu (ADA) v indukci remise u pacientů s refrakterním průběhem UC. Z celkového počtu 576 pacientů jich bylo 390 hodnoceno v rámci *intention to treat* analýzy. Tito nemocní byli rozděleni rovnoměrně do 3 skupin: ADA 160/80 mg, ADA 80/40 mg a placebo. V 8. týdnu léčby dosáhlo remise 9,2 % pacientů v placebové skupině, 10 % nemocných ve skupině ADA 80/40 a 19,2 % ve skupině ADA 160/80. Pouze v této poslední skupině byl výsledek statisticky signifikantně lepší oproti placebu. Mezi sekundární cíle studie patřilo posouzení odpovědi na studijní léčbu, slizničního hojení a zhodnocení jednotlivých komponent Mayo indexu. Ve sku-



pině s vyšší dávkou adalimumabu (160/80) bylo dosaženo lepších výsledků oproti placebu v parametru krvácení, počtu stolic a celkovém stavu pacienta (physician global assessment – PGA). Žádný rozdíl naproti tomu nebyl zaznamenán při hodnocení slizničního hojení mezi placebovou skupinou a oběma větvemi s aktivní látkou. Nejen v tomto parametru, ale i ve většině ostatních, je nápadným jevem v této studii vysoká účinnost placeba. Přestože tento fakt nebyl autory studie nijak komentován (navzdory dotazům z auditoria), zaslouží si detailnější rozbor získaných dat. Bez jejich znalosti lze jen spekulovat: Jedním z důvodů může být fakt, že nemocní užívali v prvních 8 týdnech stabilní dávky kortikoidů, s nimiž do studie vstupovali a jejichž efekt se mohl projevit s určitou latencí. Nelze ovšem vyloučit ani skutečnost, že efekt adalimumabu na hojení sliznice a potlačení aktivity UC nastupuje pomaleji a v prvních 8. týdnech je zhruba poloviční ve srovnání s efektem infliximabu (38,8 % pacientů v remisi v týdnu 8, studie ACT-1). Dlouhodobé výsledky této studie zatím nejsou k dispozici a jistě budou očekávány s velkým zájmem.

Účinnost infliximabu v populaci dětských pacientů s UC byla předmětem studie s názvem „Infliximab in steroid-refractory pediatric ulcerative colitis: Predictors of response in a prospective multicenter study“, kterou prezentoval D. Turner (USA). Ve skupině 128 dětí s vysokou aktivitou UC 33 pacientů neodpovědělo na intravenózně podané kortikoidy a byli následně léčeni infliximabem (1 infuze 5 mg/kg). Tři čtvrtiny pacientů (76 %, 25/33) odpověděly příznivě na tuto léčbu (7× remise, 18× odpověď, hodnoceno pomocí indexu PUCAI). Příznivá odpověď nebyla ovlivněna žádným ze sledovaných faktorů (věk, trvání UC, dávka CS, délka hospitalizace před IFX, CRP, albumin, kalprotektin a hladina IFX). Autoři sledovali průběh onemocnění po dobu dalšího roku (17 z 25 respondérů pokračovalo v dlouhodobé udržovací terapii, osm z nich obdrželo pouze indukční sérii 3 infuzí). Po jednom roce přetrvávala příznivá odpověď u 18 pacientů (55 % všech nemocných, 72 % ze všech respondérů). Jeden pacient musel léčbu ukončit předčasně pro infuzní alergickou reakci.

Problematika nežádoucích účinků imunosupresivní a biologické terapie je důležitým a v běžné klinické praxi narůstajícím problémem. M. Van Moerkercke (Belgie) přednesla výsledky studie „Severe auto-immune driven arthralgia as a new side effect in anti-TNF treated patients“, ve které se zaměřila na sledování nemocných s těžkým kloubním postižením indukovaným biologickou léčbou. V největším světovém centru pro biologickou léčbu IBD v belgické Lovani bylo dosud léčeno téměř 1300 nemocných s CN a UC. Mezi nimi bylo identifikováno 21 pacientů s těžkými, často invalidizujícími artralgiemi, které postihují obvykle drobné periferní klouby. Nemocní byli léčeni oběma preparáty (IFX 8, ADA 13, nemocní léčeni adalimumabem byli s výjimkou jednoho případu léčeni již dříve infliximabem) a ve většině případů byla terapie velmi účinná – nemocní dosáhli klinické remise. U většiny z nich byly zjištěny vysoké titry autoprotilátek ANA a anti-dsDNA, přítomnost protilátek proti infliximabu (ATI), resp. adalimumabu (ADA) nebyla pro vznik této závažné kloubní komplikace podstatná. Na rozdíl od kožních nežádoucích účinků biologické terapie, těžká periferní arthropatie vyžaduje zpravidla ukončení terapie anti-TNF preparátem a podání systémových kortikosteroidů. Vzhledem k přítomnosti ANA a anti-dsDNA považují autoři studie kloubní komplikace za projev lupus-like fenoménu.

Pražského ECCO kongresu se pochopitelně účastnil velký počet světově proslulých odborníků na střevní záněty. Jedním z nich byl prof. dr. Edward F. Stange, přednosta oddělení gastroenterologie, hepatologie a endokrinologie Boschovy nemocnice ve Stuttgartu (obr. 2).

Prof. Stange je relativně častým návštěvníkem pražských IBD kongresů. Poprvé byl v Praze na pozvání Pracovní skupiny pro IBD v roce 1999. Tehdy v kongresovém sále Nemocnice na Homolce přednesl sdělení zaměřené na možnosti imunosupresivní terapie a také zmínil svou nově koncipovanou teorii vzniku Crohnovy nemoci. V roce 2003 se účastnil v Praze zasedání výboru ECCO (Governing Board), na kterém přednesl unikátní myšlenku – vytvořit celoevropské guidelines pro diagnostiku a léčbu střevních zánětů. Tento ambiciózní projekt, na který získal také finanční dotaci z Boschovy nadace, jeden rok intenzivně připravoval, koordinoval a také posléze kompletně realizoval. V roce 2004 v předvečer památného UEGW se v Praze sešli ke dvoudennímu jednání téměř všichni významní experti na IBD z celé Evropy, aby dohodli konsenzus pro diagnostiku a léčbu Crohnovy nemoci. Definitivní verze konsenzu byla publikována v časopisu GUT v roce 2006. Z celosvětového hlediska to byl zcela mimořádný a úspěšný projekt. Později inicioval a koordinoval práce na konsenzu pro ulcerózní kolitidu, který byl dosažen v roce 2006 v Berlíně v rámci UEGW a následně byl publikován v roce 2008 v časopisu JCC. Neustálé dopracovávání doporučení pro diagnostiku a léčbu střevních zánětů je pro prof. E. F. Stange nekonečná práce; druhá verze konsenzu pro Crohnovu chorobu spatřila světlo světa na počátku tohoto roku. Je nezpochybnitelné, že právě dosažení panevropského konsenzu umožnilo do značné míry sjednotit základní terapeutické směry v různých částech Evropy. Tímto si také ECCO získalo současný velký respekt a renomé ve světovém měřítku.

Druhým významným počinem prof. Stange je postulování vlastní originální představy vzniku Crohnovy nemoci jako choroby, která je způsobena nedostatkem tvorby vlastních slizničních anti-mikrobiálních peptidů- defenzinů. Na této originální teorii pracuje prof. Stange nepřetržitě od poloviny devadesátých let 20. století a výsledky svých výzkumů publikoval v těch nejrespektovanějších vědeckých časopisech. Ohromné renomé v evropských zemích a vykonané dílo vyneslo prof. Stange do nominace na prezidenta ECCO. V tajném hlasování konaném v průběhu 5. ECCO kongresu v Praze těsně prohrál s dalším kandidátem na tuto funkci – S. P. L. Travisem z Oxfordu.

Z krátkého souhrnu je zřejmé, že jde o jednu z nejvýznamnějších osobností klinického výzkumu v oblasti idiopatických střevních zánětů na počátku nového milénia. Jde o charakteristického vědeckého pracovníka, který se odlišuje od většiny současných světových corefeyů především svou originalitou, nekonformností a nezávislostí, schopností vytvořit dlouhodobou vizi, kterou systematicky a trpělivě propracovává. Svou zaujatostí a oddaností výzkumu může být pro všechny vědecké pracovníky nejen v oblasti střevních zánětů, vzorem v přístupu a poctivosti výzkumné práce. Své znalosti a výsledky výzkumů přednáší pregnantně a velmi přesvědčivě. Pro českého gastroenterologa je určitě zajímavé, že prof. dr. E. F. Stange přijal pozvání na setkání gastroenterologů středoevropských zemí CEURGEM, které se uskuteční ve dnech 25. až 26. června 2010 v Praze. V sekci věnované IBD přednese důkazy pro svou originální teorii vzniku Crohnovy nemoci.

*prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.*

*Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARÉ  
a 1. LF UK Praha*

*e-mail: milan.lukas@email.cz*

*MUDr. Martin Bortlík*

*Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha*



# XXXV. angiologické dny 2010 s mezinárodní účastí

Praha, 25. až 27. února 2010

Kongres České angiologické společnosti ČLS JEP byl pro letošní rok uspořádán v Praze ve dnech 25. až 27. února pod záštitou rektora Univerzity Karlovy prof. Václava Hampla, děkana 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy prof. Tomáše Zímy a prezidenta České lékařské komory MUDr. Milana Kubka. Místem setkání mnoha vynikajících domácích i zahraničních odborníků spolu s více než čtyřmi sty posluchači z České i Slovenské republiky se staly luxusní prostory hotelu Diplomat Praha. Na kongresu byly předneseny nej-



novější poznatky nejen z oboru angiologie a současně byla předána čestná členství České angiologické společnosti a řada významných ocenění za rok 2009.

Kongres probíhal paralelně ve třech sálech. Odborný program byl rozčleněn na jednotlivé sekce, které byly zpestřeny množstvím minisympózií k vybraným tématům. V rámci programu probíhalo i mnoho samostatných bloků spřátelených odborných společností (Česká společnost pro aterosklerózu, Česká lymfologická společnost), workshopů a bloků pracovních skupin jako např. intervenční angiologie, duplexní sonografie a ambulantních angiologů. Zahájení kongresu MUDr. Karlem Roztočilem, předsedou České angiologické společnosti, navodilo velmi slavnostní atmosféru, v jejímž duchu se neslo následné předání čestných členství České angiologické společnosti a ocenění za rok 2009.

Odborná část prvního dne byla zaměřena na problematiku intervenční angiologie, žádoucích a nežádoucích účinků hypolipidemik, tepenným onemocněním, zveřejnění výsledků studie POST-MONICA, tromboembolické nemoci a prevenci spolu s terapií žilní trombózy. Druhý den programu byl věnován otázkám endovenózní léčby chronických žilních onemocnění, akrosyndromů, mikrocirkulace, terminálních stadií chronické žilní insuficience, lymfedému, aortálního onemocnění a tuhosti tepen. Poslední den kongresu byl prostorem pro téma chronické žilní insuficience a pokračování v problematice tromboembolické nemoci a tepenných onemocnění. Při příležitosti kongresu byla uspořádána plenární schůze České angiologické společnosti, během které byly projednány důležité otázky týkající se činnosti a především možností dalšího rozvoje společnosti. Současně byl poprvé představen nový webový portál České angiologické společnosti [www.angiology.cz](http://www.angiology.cz), který je oproti původnímu obohacen o mnoho nových funkcí. Jeho hlavním cílem je usnadnění

vzájemné komunikace mezi členy, urychlení předávání aktuálních informací a jejich zpřístupnění elektronickou formou. Dále kongres zaštitil schůzi výboru národních delegátů Středoevropského vaskulárního fóra (CEVF). Jako zpestření programu byla všem zájemcům z řad přednášejících a posluchačů umožněna prohlídka nové budovy Technické knihovny.

Důležitou částí kongresu bylo udělení čestných členství v Angiologické společnosti paní profesorce Renatě Cífkové, paní doktorce Ireně Muchové a Medaile Societas Angiologica Bohemica panu doktoru Jiřímu Spáčilovi, kteří se svojí dlouholetou činností zasloužili o mimořádný rozvoj oboru. Všichni ocenění přednesli svá poděkování plni hrdosti a dojetí. Dále následovalo udělení cen za nejlepší práce s angiologickou tematikou publikované v uplynulém roce. Nejdříve byly předány ceny sponzorované společností KRKA. První z nich byla Prusíkova cena v kategorii monografií, kterou získal MUDr. Milan Cholt za knihu „Sonografie velkých krčních cév“. Kniha je určena lékařům, kteří začínají s ultrazvukovou diagnostikou karotických a vertebrálních tepen nebo v ní sbírají první zkušenosti. Bohatá obrazová dokumentace, sestávající z 360 názorných obrázků, je celá uvedena na přiloženém CD, což jí dodává na praktičnosti. Prusíkovu cenu v kategorii časopisy obdržel MUDr. Radek Holaj a kol. za článek „Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension“. Práce porovnává šířku intimy a média arteria carotis communis a karotické bifurkace



u souborů pacientů s primární hypertenzí, feochromocytomem a kontrolní skupiny pacientů bez vysokého krevního tlaku. Výsledky jednoznačně ukazují nejvyšší naměřené hodnoty u skupiny pacientů s feochromocytomem, které jsou pravděpodobně způsobeny škodlivým vlivem katecholaminů na růst cévní stěny. Reinišova cena byla udělena MUDr. Milanu Špačkovi za práci „Diagnostics of „non-acute“ vascular prosthesis infection using F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses“. Výsledkem práce je potvrzení vysokého přínosu využití PET/CT pro včasné odhalení obtížně diagnostikovatelných infekcí cévních protéz. Další v pořadí byla cena společnosti Servier za práci s problematikou žilních onemocnění, kterou obdržela doc. MUDr. Debra Karetová a prof. MUDr. Jan Bultas za knihu „Farmakote-

rapie tromboembolických stavů“. Při zakončení kongresu byli vyhlášeni vítězové soutěže o nejlepší příspěvek autorů do 35 let. Autor nejlepšího sdělení obdržel příspěvek 10 000 Kč, cíleně určený na pokrytí nákladů spojených s účastí na vědeckém setkání, nákup odborné literatury, nebo jiný výdaj související s vědeckovýzkumnou činností. Vítězem v kategorii lékař se stal MUDr. Miroslav Špacek za práci „Metodika vyhodnocení FDG-PET/CT obrazu a její využití pro diagnostiku a pooperační sledování nemocných s mykotickou infekcí aorty“, v kategorii sester zvítězila Zuzana Ferčáková se svou prací „Hybridní řešení aneurysmatu abdominální aorty – z hlediska sestry“. Obě ocenění byla v tak silné konkurenci jistě příjemným oceněním dosavadního snažení obou autorů a zároveň povzbuzením pro další vědeckou odbornou činnost všech účastníků kongresu.

Pozvání na kongres přijalo mnoho významných zahraničních odborníků, díky nimž mohlo být uspořádáno společně

Italsko-česko-slovenské sympóziu věnované problematice akrosyndromů, význačné především pro možnost srovnání jednotlivých postupů v diagnostice a terapii na mezinárodní úrovni. Vzájemná diskuze přednášejících P. L. Antignaniho, D. Kmecové, J. Zemana a A. Broulíkové s posluchači byla velmi podnětná, stejně tak tomu bylo po přednesení poznatků doktorů E. Minara, G. H. Scherthanera a T. Gremmela v rámci sympózia Angiologického oddělení Lékařské fakulty ve Vídni, které sklídilo velký úspěch. Kongres umožnil vzájemnou diskuzi mnoha odborníků, navázání nových kontaktů a stal se tak impulzem pro další možný rozvoj v oblasti medicíny, za což patří České angiologické společnosti právem velký dík.

Michaela Mašková  
studentka VI. ročníku VL LF MU Brno

## 10. Kaprasův den – klinická genetika

Praha, 24. března 2010

Jubilejní 10. Kaprasův den se konal 24. března 2010 v Lékařském domě v Praze a byl věnován problematice klinické genetiky. Jde o již desátou akci Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (SLG) s tímto názvem. Vždy se jedná o vysoce odbornou záležitost s krásnými a zajímavými prezentacemi.

S potěšením můžeme konstatovat, že stále častěji jsou předkládány i výsledky mladých nadějných pracovníků v oboru Lékařská genetika. V letošním roce bylo prezentováno z oboru celkem 22 přednášek, dvě z těchto sdělení získala Cenu SLG ČLS JEP za nejlepší publikaci v roce 2008 a jedno bylo oceněno Nadací Libora Kozáka za nejlepší publikaci autorů do 40 let. Účast na této akci byla jako každoročně vysoká, 167 posluchačů není malé množství na hlavní sál Lékařského domu.

Součástí Kaprasova dne bylo během shromáždění v rámci konference historické sloučení dvou genetických společností, a to Společnosti lékařské genetiky a Společnost pro prevenci dědičných poruch (SPPDP), která se tentokrát také podílela na organizaci 10. Kaprasova dne.

S velkým potěšením přítomni přijali udělení Čestné medaile ČLS JEP prof. MUDr. Petru Goetzovi, CSc. za jeho dlouholetou práci v SLG a udělení čestného členství SLG prof. ing. Kyře Michalové, DrSc. a prof. MUDr. Radimu Brdičkovi, DrSc.

Organizátorem celé náročné akce byl prim. MUDr. Vladimír Gregor, který se svého úkolu zhostil nadmíru dobře.

Vždyt dát dohromady odborný program a zorganizovat shromáždění dvou genetických společností je přímo nadlidský výkon.

PROF. MUDr. PETR GOETZ, CSc.

Od roku 1970 je členem výboru Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP. Nejprve ve výboru působil jako člen výboru a teprve po „sametové revoluci“ jako vědecký sekretář a po dvě funkční období byl předsedou této odborné společnosti. Zasloužil se o její zviditelnění na české i mezinárodní scéně odborných společností, a to nejen genetických.

Pracuje dlouhá léta v Motole, v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK v Praze, kde byl nejdříve vědeckým pracovníkem, pak primářem a pak jeho přednostou. Významná je i jeho pedagogická činnost na 2. LF UK, kde především v lékařské genetice zavedl zcela nová pojetí výuky tohoto oboru. Vede Katedru lékařské genetiky IPVZ. Jeho publikační činnost je velmi rozsáhlá, čítá více než 250 původních vědeckých prací; přeložil několik genetických učebnic z angličtiny.

Je členem ESHG (Evropská společnost lidské genetiky) a dalších genetických společností.

RNDr. Alexandra Oltová  
vědecký sekretář SLG



*Kdo se věnuje praxi bez uspořádaných znalostí,  
je jako kormidelník, který vstupuje na loď bez vesla  
a kompasu a neví, kam pluje.*

LEONARDO DA VINCI

## OSOBNÍ ZPRÁVY

ZA FARMAKOLOGEM  
DOC. MUDr. VÁCLAVEM  
TRČKOU, DrSc.

(\*13. srpna 1920 †10. března 2010)

Skon dalšího z pra-tvůrců naší poválečné experimentální farmakologie (po profesorech Zdeňku Votavovi, Jiřím Vaněčkovi, Jiřím Lenfeldovi, Vojtěchu Grossmannovi, Olze Benešové, docentech Miroslavu Mrázovi a Ivo Janků) je impulzem pro zbývající pamětníky ke vzpomínkové glose na jednu z neopakovatelných etap našeho lékového zkoumání.

Pokrok farmakologického období, odstartovaného ve čtyřicátých letech 20. století a označovaného jako „období počínající lékové exploze“, se podařilo naší farmakologii zachytit na takové úrovni, že se od šedesátých let 20. století mluvilo na mezinárodních fórech o „československé farmakologické škole“. Nepopíratelně k tomu přispěla tehdejší předvídatost několika osvícených osobností (především dnešní nestorky mezinárodní farmakologické unie prof. MUDr. Heleny Raškové, DrSc., \*1913) a navíc zřejmě i poválečný „obecný hlad po vědě“, vyprovokovaný šestiletým potlačováním české inteligence německými okupanty. Záhy po znovuo-tevření vysokých škol v roce 1945 se tak začal formovat nenapodobitelný kolektiv nadšených farmakologických elévů, které později profesorka Rašková označovala jako „naše první gründerská farmakologická generace“. S více jak půlstoletým odstupem zůstává už jen nostalgická vzpomínka na tehdejší entuziasmus a kamarádskou atmosféru a na to, jak se v jednom z traktů pražského Purkyňova ústavu handrkovali o laboratorní stoly farmakologové tří institucí: domácí lékařské fakulty, farmaceutického kontrolního ústavu a výzkumného ústavu farmaceutického průmyslu (pozdějšího „Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii“ = VÚFB). Tematicky a i metodologicky byli všichni vzájemně tak propojeni, že nezasvěceným nebylo jasné „ke kterému týmu ten či onen patří“. Badatelským záběrem byla plejáda prakticky všeho, co tehdejšími interakcemi mezi lékem a biologickými systémy hýbalo: od prvních krůčků v teoriích o farmakologických receptorech přes první pokusy o systematiku v lékové toxikologii až po první náznaky toho, čemu se později začalo říkat farmakokinetika (osud léčiv v organismu).

Mezi farmakologickými „gründery“ zaujímal od prvopočátku jedno z prioritních postavení (nejen podle věku) Václav Trčka, který se k farmakologii dostával – podobně jako nejeeden z jeho kolegů vrstevníků – oklikou a zprostředkovaně. Jeho životní curriculum je téměř klasickým obrazem vědecké generace, ke které patřil. Uzavření vysokých škol v roce 1939 ho zastihlo při absolvování prvního semestru Vysoké školy chemicko-technologické. Před „totálním nasazením“ do zbrojařské výroby ho ochránil dělnicko-laborentský post ve Fragnerově farmaceutické výrobě v Praze – Měcholupech (postupnými pohrobky byly Spofa, Léčiva a dnešní Zentiva), kde našla „válečný“ útulek i řada autorit z uzavřených vysokých škol. Trčka tak mohl nahlédnout nejen do chemicko-farmaceutické výroby, ale i do některých aspektů farmaceutického vývoje včetně do rodící se farmakologické výzkumné laboratoře (v měcholupském závodě se například ke konci války podařilo konspirovativně – utajeně před německými dohlížiteli – vyvinout mimo jiné i český penicilin). Přesto neunikl nucenému pracovnímu nasazení v Berlíně, kde přežil několik náletů a odkud se mu dobrodružně a s nemalým rizikem podařilo na jaře 1945 uprchnout.

Byla to tedy asi právě ta válečná „léková“ praxe, proč se Václav Trčka po osvobození přeorientoval na studium medicíny a proč pak zůstal celoživotně věrný farmakologickému výzkumu ve farmaceutickém průmyslu. Záhy po promoci na lékařské fakultě Karlovy univerzity (v roce 1948) byl vtažen do zmíněného pražského farmakologického týmu. V jeho rámci se část výzkumu, která byla zaměřena především na vývoj nových léčiv, soustředovala okolo prof. MUDr. PhMr. Zdeňka Votavy, DrSc., se kterým pak dr. Trčka přešel do nově vybudovaného vinohradského areálu VÚFB. Zatímco Votava se koncentrovala především na psychotropní farmaka, stala se pro Trčku doménou farmakologie kardiovaskulárního systému. A tak od poloviny padesátých let byl nejen vedoucím příslušného oddělení tohoto ústavu, ale i suverénní vůdčí osobností celé naší kardiovaskulární farmakologie. Autorské priority Trčkova výzkumného týmu, které ústily jak do teoretických farmakodynamických principů, tak směrem k tvorbě nových lékových individuů, narůstaly v bezprostřední návaznosti na postupně odhalované nové a nové mechanismy při ovlivňování oběhových selhání,

hypertenzní nemoci a ischemických příznaků.

Když v roce 1998 vyšlo – při příležitosti 650. výročí Univerzity Karlovy v edici Karolina – „České farmakologické curriculum“, podařilo se vystopovat téměř 50 strukturálně originálních léčiv z autorských kolektivů VÚFB, z nichž mnohé zakotvily v terapii. Téměř jedna třetina byla z oblasti kardiovaskulární a na nich všech měl nesmazatelný podíl doc. V. Trčka. K těm subjektivně zvláště významným patřil například beta-blokátor metipranolol, který se uplatnil nejen v tuzemské farmakoterapii, nebo ganglioplegika thiameton a dimecamin, antihypertensivum metipamid, anebo alfa<sub>1</sub>-adrenolytikum metazosin. O kvalitě jeho více než 150 autorských publikací svědčí jejich citation index (= přes 250, Hi = 10) a jeho spoluautorství desítek lékových patentů.

To, jak doc. Trčka postupně absolvoval všechny vývojové peripetie vědce své generace, vyplývá z heslovité chronologické zkratky jeho životopisu: V roce 1963 obhájil kandidaturu věd z farmakologie, v roce 1967 se z farmakologie habilitoval na Fakultě všeobecného lékařství UK (pod patronací prof. MUDr. Maxe Wenkeho, DrSc.) a v roce 1968 obhájil doktorát lékařských věd. Postupně se stal členem České farmakologické a toxikologické společnosti (po dvě funkční období byl v jejím výkonném výboru), České kardiologické společnosti, České fyziologické společnosti, České společnosti pro hypertenzi, Francouzské farmakologické společnosti, čestným členem České lékařské společnosti J. E. Purkyně a organizátorem nebo předsedou řady „srdečně-cévních“ kongresů a sympozií.

Díky své invenci, neobyčejné laboratorní zručnosti a i zahraničním zkušenostem (působil ve farmakologickém ústavu v Göteborgu u prof. Arvida Carlssona a v National Institute of Health v americké Bethesdě u proslulého profesora Bernarda B. Brodie) proslul mezi českými farmakologi svými hlubokým rozhledem, nápaditostí, nepřeborným metodologickým vybavením a svou neskonalou osobitou dobrotou a jako jedna z těch vzácných vědeckých osobností, které byly kdykoliv ochotny komukoliv pomoci a popostrčit naše vědění zas o kousek dál.

prof. dr. Jaroslav Květina, DrSc.  
za Českou společnost pro  
experimentální a klinickou farmakologii  
a toxikologii ČLS JEP



ZEMŘEL PROFESOR MUDr.  
JIŘÍ HORÁČEK, CSc.

(\*24. března 1941 † 28. března 2010)

V Květnou neděli, 28. března 2010, zemřel v královéhradecké fakultní nemocnici, které zasvětil svůj odborný život a které byl věrný až do doby odchodu na zasloužený odpočinek, významný český mikrobiolog a virolog, výborný učitel, kolega a lékař, profesor lékařství Univerzity Karlovy Jiří Horáček. Profesor MUDr. Jiří Horáček se narodil na počátku jara, 24. března 1941, v Plzni. Záhy se rodina přestěhovala do Hradce Králové, který pan profesor považoval „za svůj“ a hrdým „hradečkem“ již zůstal až do smrti.

Jiří Horáček vystudoval gymnázium J. K. Tyla, kde maturoval v roce 1959. Po maturitě nastoupil na studium všeobecného lékařství hradecké lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, kde promoval v roce 1965. Pro svůj zdravotní handicap se ihned orientoval na práci v laboratořích a zvolil si druhou dāmu svého srdce – mikrobiologii. Tou první a doživotní láskou byla jeho žena – rovněž lékařka – Miluška (1942), se kterou spojil svůj život v roce 1964. V roce 1965 se manželům Horáčkovým narodil syn Jiří, v roce 1970 dcera Jana, která si zvolila stejnou kariéru, jako rodiče.



Profesor Horáček nastoupil po promoci na katedru mikrobiologie LF v Hradci Králové a po roce se přestoupil na stejný obor, do laboratoří hradecké fakultní nemocnice. Zde rostl přes odborné a vědecké hodnosti (1979 – kandidát věd, 1992 – docent lékařství pro obor mikrobiologie, 1998 – profesor lékařství pro obor mikrobiologie) a aprobece až do funkce přednosta Ústavu mikrobiologie FN a LF UK v Hradci Králové (1995–2003), který vznikl sloučením katedry mikrobiologie lékařské fakulty a oddělení klinické mikrobiologie fakultní nemocnice. Profesor Horáček převzal štafetu od profesora Miroslava Hejzlara a dále budoval prestižní, moderní diagnostické a výukové pracoviště.

I když hlavním zaměřením profesora Horáčka byla virologie (jeho zásadní práce se týkaly izolace cytomegaloviru), snažil se obor rozvíjet v celé šíři (mikrobiologie, parazitologie, virologie, mykologie, imunologické aspekty mikrobiologie) s technikami, jež umožňovaly nejen přesnou rychlou diagnostiku, ale především odrážely trendy ve světové mikrobiologii a klinikům poskytovaly validní, se zahraničím srovnatelná data. Aktivně se podílel na zázemí diagnostiky patogenů limitujících chirurgické výkony a stavy s poruchou imunokompetence (kardiochirurgie, transplantace orgánů, buněk i tkání), publikoval mnoho prací v odborné literatuře, byl autorem učebních textů. Pro svou velkorysost byl oblíbeným učitelem i examinatorem u studentů všech typů studia, včetně doktorandských, případně habilitačních a profesorských řízení. Byl členem redakčních rad několika odborných časopisů, organizátorem odborných setkání českých a slovenských mikrobiologů, členem českých i zahraničních odborných společností.

Pan profesor MUDr. Jiří Horáček, CSc. zemřel čtyři dny po svých 69. narozeninách, obklopen svými nejbližšími, které vždy oddaně miloval. S panem profesorem se rodina a nejbližší přátelé rozloučili 1. dubna 2010.

Čest jeho památce!

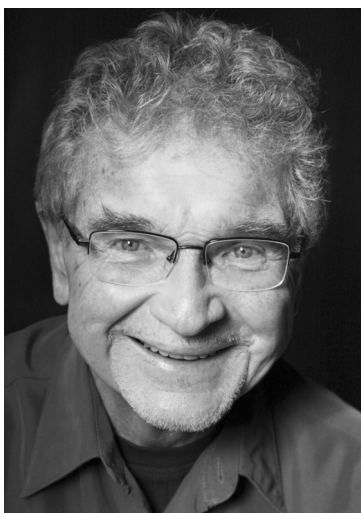
MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D

ČECHO-KANAÐAN JOSEF SKÁLA  
POCTĚN NEJPRESTIÐNĚJŠÍ  
CENOU KANADSKÉ MEDICÍNY

Ujímám se rád úkolu zamyslet se nad cestou Josefa Skály k největší poctě, kterou mohou kanadští lékaři vzdát svému kolegovi. Tuto nejstarší a nejvyšší cenu, F. N. G. Starr Award, obdržel za „signifikantní přínos k lékařským vědám, výuce, a zároveň za práci v umění divadelním“. Společností, v pravdě honosnou, jsou mu například objevitelé inzulínu – laureáti Nobelovy ceny Sir Frederick Banting, dr. Charles Best a dr. J. B. Collip, objevitel teorie stresu H. Selye a čtyřicet dalších významných osobností. Cena, nazývaná „Victoria Cross“ kanadské medicíny, byla založena v roce 1936 a neudílí se každý rok. Josefu Skálovi bude předána v Niagara Falls na celokanadském kongresu letos v srpnu.

Nořím se do článků, rozhlasových, televizních a tamtamových relací, které o něm hovoří, a je toho tolik, že to raději přenechám historikům. Laureát mi snad také promine, pokud problematiku poněkud odlehčím ... začíná mě škrtit límeček.

Jedna z jeho divadelních rolí, do které se pan doktor nemusel převlékat ani duši přeladit, je Čapkův tulák ve hře



„Ze života hmyzu“ a zasní-li se na břehu Niagary při výletu pro cenu, je kýč hotov. To se ale týká i mne ... o první lásku se totiž dělíme ... je to naše společná chuť s prsy nalitými velebností času ... pražská Malá Strana.

Náš společenský styk byl tehdy zne-možněn věkovou disproporcí, kdy já holdoval lízátkům v obchodě blízko Karlova mostu, který patřil dovozci kávy panu Skálovi, a jeho syn, dnešní profesor, ještě trápil dudlíka. Na mlas-

kavou komunikaci navazujeme až na vancouverském pískovišti stáří, ale vínem ve skleněných bábovičkách nám stále prosvítá kouzlo kamenných dekorací našeho dětství.

Z oken stejné obecné školy jsme pozorovali koně s poštovními vozy a ve známém Nerudově gymnáziu, kam nás adresy a rodiče směřovali, jsme utírali stejné tabule. Josef byl ovšem premi-ant i při plném nasazení v dramatickém kroužku, který pod vedením profesora Vettera odchoval řadu známých českých divadelníků. V době blížící se maturity prohrává Josef boj v sobě i s rodiči a rozhoduje se pro medicínu, i když úspěšně skládá také talentové zkoušky na DAMU. Dilema komentuje rozumnou úvahou: „Není možné mít medicínu jako koníčka a dramatická múza mě snad nezavrhl.“ Bohové těchto profesí Dionýsos i vznešený Aesculapius, navzdory olympské společenské nevraživosti velmi dobří přátelé, Josefa nejen nezavrhl, ale věnovali mu ruku v ruce neobyčejnou přízeň – jinak si jeho úspěchy na obou frontách nelze vysvětlit.

Svémi výsledky ve studiu i v uměleckých aktivitách proráží kádrové zátaras-y a na medicínu je přijat. Otec je podle běžných pravidel tehdejší doby



bezdůvodně léta vězněn a rodina nutně potřebuje Josefovo prospěchové stipendium. Vynakládá maximální úsilí, vždy je získává a o prázdninách těžce manuálně pracuje v kladenské Poldovce, aby pomohl rodinnému rozpočtu.

O vlas uniká zátahům StB proti studentům při studentském majálesu na Petříně a vysokou školu končí s červeným diplomem, což se mému chápání lehce vymyká. Kádrový profil ho však umísťuje do pohraničního města Aše. Vyhrává řadu konkurzů a k vědecké práci na fakultě se vrací po dvou letech. Činnost „Svazu mladých vědeckých pracovníků“, který v roce 1968 spoluzakládá, je záhy kvalifikována jako protistátní, tedy dostatečný důvod k tomu, aby po návštěvě „spřátelených vojsk“ zvedl kotvy a spustil je u švédských břehů.

Olympští ochránci ho však směřují do kanadského Vancouveru. Tady startuje mozek vysokooktanovou angličtinou, získává americký ekvivalent doktorátu medicíny a zároveň obhajuje doktorát věd ve fyziologii. Další tituly sem nedávám, protože jim nerozumím; jsou ale z oborů dětského lékařství, porodnictví a gynekologie. Mnohočetná písmenka kolem jmen bývají často lupiči lidské přirozenosti, ale Josef se zdá být k titulatuře imunní.

V roce 1973 dostává roční stipendium, volí si práci ve slavné londýnské nemocnici Hammersmith a začíná své největší profesní dobrodružství. Tráví ale mnoho času i v rodičím se londýnském Národním divadle a své pracovní prostředí pozoruje s odstupem. Uniká tak myšlenkovým stereotypům svých kolegů a odkrývá roli molekulárního mechanismu mezibuněčné komunikace ve vývoji a v rakovině. Později lakonicky konstatuje: „Měl jsem prostě jenom štěstí zahlédnout cípek jednoduchosti a přirozenosti v nesmírně komplikovaných problémech existence života.“ Za podobnou práci dostali později Nobelovu cenu američtí vědci. Josef necítí zklamání, soustřeďuje se na klinickou aplikaci svého výzkumu v dětské onkologii a hematologii, vyvíjí fyziologickou techniku čištění autologní kostní dřeně od nádorových buněk před její transplantací a stovky zachráněných dětí cítí jako největší ocenění.

Aby se příliš nenudil, zpestřuje si život samostatnou výchovou svých dvou synů. Je to výsledek soudní pře po manželské kolizi, kdy neschopen platit drahé advokáty nastuduje rodinné právo, hájí se sám, soud vyhrává a kluky výborně vychová. Zároveň se stává řádným profesorem vancouverské univerzity, publikuje desítky odborných prací a přednáší na mnoho mezinárodních kongresech.

Uměleckou polovinu své osobnosti uspokojil členstvím v herecké unii, hrál v profesionálním kanadském divadle a vytvořil desítky úspěšných rolí v roz-

hlase. Jeho dramatické čtení „Dobrého vojáka Švejka“ bylo vysíláno mnoho večerů po celé Kanadě a USA. V roce 1976 spoluzakládal ve Vancouveru jedno ze dvou stálých českých ochotnických divadel v zahraničí – „Divadlo Za rohem“, kde pak režíroval skoro tři desítky inscenací, navrhoval scénu a ztvárnil i řadu ústředních postav. Téměř vždy naplnil sál ten plachý duch skutečného umění, který svými návštěvami divadel rozhodně neplývá. Nevnímal jsem ho pouze já, ale ve svých recenzích ho zachytili i divadelní odborníci. Po třiceti letech dovedl soubor až k ceně za šíření české kultury ve světě, Gratias Agit, kterou přebíral v roce 2008 z rukou ministra zahraničních věcí, knížete Karla Schwarzenberga.

Existence daleko od hranic průměrnosti má ovšem svá úskalí, o kterých Josef říká: „Snaha obejmout rozumem a citem život v celé jeho šíři je bolestivá a často naráží na zeď nepochopení.“ Další jeho krédo, že „za tvůrčí svobodu je třeba platit zodpovědností“, mu rovněž u některých spolupracovníků neprospělo.

Pokud si Josef prohlíží svět optikou svého Canonu, zakládá svědkům výsledku na další mindrák. Ve vlastním zájmu nesmím však zapomenout na jeho oblíbené kulinární kreace. S popi-

sem obrazů, které namaloval, ať si lámou hlavu historici a sportovní činnosti, lyžování, tenis, lodě a další, musím vynechat také. Jeho rozsáhlým činnostem věnovával vancouverské noviny nedělní přílohu již před dvaceti lety. Neviděl jsem ho snad jen paličkovat. Naštěstí se Josef přiznal, že neumí žehlit a že knoflíky klukům přišíval drátem. Konečně ... alespoň něco!

Tak, a co si teď čtenář asi myslí? Jak si Josefa představí jako člověka? Je s ním k vydržení? Vždyť tihle lidé bývají svými úspěchy nepříjemně deformovaní a pro okolí těžce stravitelní. Také jsem tak přemýšlel. Téměř všichni Češi ve Vancouveru ho znají. Já věděl, kdo je pan doktor Skála. Ale skromnost se těžko hledá ve tváři člověka, který prochází plným divadelním sálem a odpovídá na pozdravy známých, zvláště pokud je to herec, jehož potravou jsou ovace ...

Svedla nás dohromady náhoda. Josefovi se líbila moje knížka, kterou si koupil, a sešli jsme se. Byl jsem zvědav. Nemám žádné lidské vzory a snad i jistý životní nadhled mi umožňuje odstup. Josefova inteligence jiskří a je málo oborů, kde by nevykazoval obdivuhodný přehled zásluhou sečtělosti, kombinací myšlení a výborné paměti. Angličtinu ovládá jako češtinu



a říká, že oba jazyky stejně cítí a že má obě řeči stejně rád. Svědčí o tom i kvalita jeho překladů knih i divadelních her (např. V. Havla). Je toho tedy dost, aby se jeden podobnému člověku v rámci zachování vnitřní rovnováhy vyhnul. Mám ale dobrodružnou povahu a vztah s Josefem riskuji. S jeho jemnou a vnitřní partnerkou, koncertní klavíristkou Evou Solarovou – Kinderman, a v kroužku jejich pozoruhodných přátel se moje žena i já cítíme výborně. Josef je ovšem komediant, je s ním chytrá sranda a večery jsou tak trochu i divadelní představení.

Po roce 1989 přenesl Josef část svých aktivit do Čech a pomáhal budovat jednotku transplantace kostní dřevě v nemocnici v Motole. Stal se hostujícím profesorem a přispěl k založení oficiální spolupráce mezi UK v Praze a vancouverskou univerzitou UBC. Před pěti lety byl iniciátorem akce „Nesmíme zapomenout“, která vedla k vytvoření databáze „Životy vykojené komunismem“ v Dokumentačním středisku prof. Prečana. I za tuto činnost mu uděluje letos České a sloven-

ské sdružení v Kanadě Masarykovu cenu.

V jednom rozhovoru Josef řekl: „Uvědomuji si, že sbírání cen je výrazem stařecké pošetilosti; ta mi ale na druhou stranu umožňuje, abych z těch ocenění cítil radost.“ Ceny mají tendenci se houfovat, ale žádným nebezpečím pro Josefovou skromnost zřejmě nejsou. Nasvědčuje tomu i překlad několika vět, kterými poděkoval profesor doktor Josef Skála, MD., Ph.D., FRCPC Kanadské lékařské asociaci za udělení cenu:

„Jsem si velice dobře vědom chyb, které jsem udělal ve svém životě osobním, lékařském i uměleckém. Samozřejmě vím, že byly i úspěchy, ale domnívám se, že se významě nelišily od úspěchů většiny mých kolegů. Ve srovnání s přínosem oněch čtyřiceti čtyř kanadských lékařů, kteří mě v tomto ocenění předešli, mi připadají mé vlastní úspěchy zanedbatelné. Navíc se mi zdá, že toto ocenění, udělené mi kanadskou lékařskou profesí a které samozřejmě přijímám nejen s hlubokou vděčností, ale i pokorou, je mi udě-

leno nikoliv za zásluhy, ale za privilegium, kterého se mi dostalo tím, že jsem mohl věnovat celý svůj pracovní život svým velkým láskám – medicíně a umění. Můj dík patří mým profesorům, kteří mi vstúpili, že být lékařem neznamená být pouze dokonalým řemeslníkem zabývajícím se funkcí lidského těla, dále mým vynikajícím spolupracovníkům a samozřejmě i mým zvědavým studentům. Bez nich a bez bezbřehé lásky mých bližních by byl můj život nesrovnatelně chudší. Jsem rovněž šťasten, že toto ocenění mohu sdílet i s dalšími absolventy Karlovy Univerzity, kteří roztroušeni po celé Kanadě rovněž přispívají k úspěchům kanadské medicíny. Pro mne osobně je možná i indikací, že se mi podařilo odvděčit se Kanadě za to, že mě přijala před jednačtyřiceti lety s otevřenou náručí.“

Pokud někdo reprezentuje dokonale Českou republiku a Kanadu ve světě, tak je to doktor Skála.

Josefe, gratuluji!

*Milan Matějček, spisovatel*

### Fotoaging v lidské kůži

Přesná patogeneza fotoagingu není zatím známa. Zde autoři nabízejí „Defective Powerhouse Model of Premature Skin Aging“, který sjednocuje dosavadní nálezy. V tomto modelu jsou delece v DNA a poruchy navozené infračerveným zářením, vyvolávající inadekvátní produkci energie v dermálních fibroblastech jako

důsledek defektního mitochondriálního elektronového řetězce. Tím je spuštěna retrogradní signální cesta z mitochondrií a jsou spuštěny funkční a strukturální změny v kůži. Tento model je podpořen rostoucím množstvím nových studií a je to v přímé souvislosti s důležitou prevencí a léčením fotoagingu v lidské kůži.

### Literatura:

**Krutmann J, Schroeder P.** Role of Mitochondria in Photoaging of Human Skin: The Defective Powerhouse Model. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings 2009; 14: 44–49.

*P. Barták*

# Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko CLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z [www.cls.cz](http://www.cls.cz) – adresa: [http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka\\_publicace.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc). Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakcí posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávkou neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz) (adresa [adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení\\_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc)) naleznou autoři i **prohlášení autorů**, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

## OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce**. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

## MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

## NÁZVY LÉČIV

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

## ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte**. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

## TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Odkaz na číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

## OBRÁZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk**. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

V průvodním dopisu při zasílání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteřé obrázky mají být barevné**, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat **písemný souhlas s platbou. Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, autoři hradí z vlastních zdrojů** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnícké nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Obrázková dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

## KLÍČOVÁ SLOVA

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

## LITERATURA

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

**Příklady citací** monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. **Dominik J, Záček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy souborné endokrinologie, štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008;147: 159–161.
5. **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

## POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

## ETICKÉ ASPEKTY

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

## KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

## ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAZUISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Souhrn:** česky a anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.**

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

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Strukturovaný abstrakt:** česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Vlastní text**

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

U VŠEOB FOREM RUKOPISŮ

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

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

**Redakce nepřijme práce:** které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

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

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



# 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](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](mailto: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](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" (3<sup>rd</sup> 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 Kč 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, štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

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

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

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 MANUSKRIPT 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

**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](mailto:horak@fnkv.cz)



## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

V roce 1962 se o Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu podělili tři neurofyziologové – Australan John Carew Eccles a Britové Alan Lloyd Hodgkin a Andrew Fielding Huxley.

ALAN LLOYD HODGKIN

(1914–1998)

Nejstarší ze tří synů George Lloyda Hodgkina a Mary rozené Wilsonové se narodil 5. února 1914 v Banbury v Oxfordském hrabství. V sedmi kvačerských generacích jeho předků vynikli prapradě chemik a amatérský „otec meteorologie“ Luke Howard (1772–1864), který vytvořil latinské názvosloví mraků, praprastrýc lékař Thomas Hodgkin (1798–1866), jehož jméno dodnes žije v názvu choroby, a děd historik Thomas Hodgkin (1831–1913) zaměřený na středověk. Když Alanův otec, rozhodný odpůrce válek účastníci se na pomoci Arménii, zemřel v roce 1918 v Bagdádu na úplavici, podporovalo příbuzenstvo jeho rodinu, dokud se vdova v roce 1932 neprovdala za rektora Edinburské akademie Arthura Smithe. Alanovým dětským koníčkem byli ptáci, o jejich chování psal vážná pojednání. Od devíti let navštěvoval přípravnou Downs School a od třinácti Gresham's School, získal stipendium pro Trinity College na univerzitě v Cambridge a tam se v roce 1932 zapsal na přírodovědu kvůli zoologii. Na radu studijního ředitele a zoologa Carla Pantina přidal pro první dva roky studia chemii a fyziologii a soukromě i matematiku a fyziku. Četba tehdejších novin „Experimental Cytology“ Jamese Graye a „Chemical Wave Transmission in Nerve“ Archibalda Viviana Hilla, přitáhla jeho pozornost k membránám, do druhého dvouletí pak už nastupoval rozhodnut pro fyziologii. V cambridžské fyziologické laboratoři nalezl živou tradici výzkumu mechanismu nervové činnosti, kterou tu kdysi založil přítel jeho otce Keith Lucas, před 19 lety v letadle zahynuvší průkopník myšlenky, že nervový vzruch je děj typu „vše, nebo nic.“

Na Trinity College zůstal Alan i po obhájení doktorské práce o elektrickém základu nervového vedení (The Electrical Basis of Nervous Conduction. Fellowship dissertation. Library of Trinity College, Cambridge 1936). Elektrická povaha nervových vzruchů byla ovšem známa už od pokusů Luigih Galvaniho. Na začátku 20. století přirovnal fyziolog Julius Bernstein z Halle neuron k baterii s klidovým potenciálem daným rozdílnou distribucí iontů skrze buněčnou membránu, působící jako izolant, při jehož pře-

chodné poruše přijdou ionty z obou stran do styku a neutralizací klidového potenciálu vzniká nervový vzruch jako akční potenciál. Za jeho příčinu považoval Bernstein náhlý vzrůst prostupnosti membrány pro všechny druhy iontů, působící zkrát, takže vnitřní potenciál stoupne k úrovni zevního. Hodgkin nyní s lepším vybavením zdárně zopakoval neúspěšný studentský pokus o průkaz zvýšené elektrické vodivosti v žabím nervu blokováném v polovině délky zmrazením (Evidence for Electrical Transmission in Nerve. Parts I, II. J Physiol 1937; 90: 183–210, 211–232). Na radu laureáta Nobelovy ceny Edgara Douglase Adriana užil pak snadno oddělitelné nemyelinizované axony kraba *Carcinus maenas* o průměru až 0,03 mm, konal pokusy s drážděním podprahovou voltáží a **prokázal, že i proudy příliš slabé k podráždění nervu působí elektrické změny podobné těm v podmořském kabelu** (The Subthreshold Potentials in a Crustacean Nerve Fibre. Proc Roy Soc B 1938; 126: 87–121). Alanův školitel, laureát Nobelovy ceny Archibald Vivian Hill, půjčil kopii jeho doktorské práce řediteli Rockefellerova ústavu Herbertu Spenceru Gasserovi a ten Hodgkina pozval do New Yorku. Z tohoto studijního pobytu v letech 1937–1938 byly pro Alana nejcennější týdny na stanici mořské zoologie Woods Hole ve státě Massachusetts, kde Kenneth Stewart Cole a Howard James Curtis z Kolumbijské univerzity měřili změny elektrické vodivosti buněčné membrány během vzruchu na obrovských axonech olivní rodu *Loligo* o průměru až 1 mm, které pro elektrofyziologii právě objevil John Zachary Young. Hodgkin si přitom vysloužil jedno spoluautorství (Membrane and Protoplasm Resistance in the Squid Giant Axon. J Gen Physiol 1939; 22: 671–687 s Colem).

Do Cambridge se vrátil na podzim roku 1938 a několik měsíců si s pomocí tří psychologů sám konstruoval zesilovače stejnosměrného proudu, katodové sledovače a multivibrátory. Jeden zesilovač pak v roce 1939 použil ke zjištění, nakolik se akční potenciál blíží klidovému: se studentem Andrewem Fieldingem Huxleyem měřil zevní elektrické změny na krabích axonech ponořených v oleji, přičemž za klidový potenciál bral rozdíl potenciálů mezi oblastí intaktní a oblastí depolarizovanou poškozením, a zjistil akční potenciál mnohem vyšší než klidový. Na léto se pak přestěhoval do laboratoře Mořské biologické asociace v Plymouthu: koupil přívěsný vozík a svým starým automobilem tam hromotlucce instrumentarium odtáhl. Později přijel Huxley

s nápadem zasunout do obrovského axonu olivně mikrokapiláru s tenkou drátěnou elektrodou a takto měřit rozdíly membránových potenciálů: A opět byl klidový asi 50 mV, kdežto akční téměř 100 mV. Hodgkin s Huxleyem tak **objevil, že akční potenciál nervocholí pouhým vynulováním záporného vnitřního klidového potenciálu, nýbrž milisekundovým překmitem do kladných hodnot**, a opravil Bernsteinovu teorii.

Tři týdny nato přepadl Hitler Polsko, Spojené království vyhlásilo Německu válku a badatelé byli nasazeni do služeb armády. Nález ještě spěšně zveřejnili v předběžném sdělení (Action Potentials Recorded from inside a Nerve Fibre. Nature 1939; 144: 710–711; s Huxleyem) a plnohodnotný článek se pak Hodgkin několik měsíců marně pokoušel po večerech sepsat v Ústavu Královského letectva v hampshirském leteckém středisku Farnborough, kam byl nasazen na výzkum „výškové nemoci“ (v **dekompresní komoře konal pokusy na sobě samém**), načež od února 1940 do července 1945 na různých místech Anglie, posléze v Malvernu **se podílel na vývoji krátkovlnných palubních radarů** a testoval je za letu. V roce 1944 se v USA po sedmileté známosti oženil s Marion de Kay Rousovou, dcerou patologa z Rockefellerova ústavu Francise Peytona Rouse, objevitele virové etiologie některých nádorů (později měli tři dcery a syna, molekulárního biologa). Od námořního dělostřelectva zajižděl do Malvernu Huxley, konečně tedy dopsali článek z roku 1939 (Resting and Action Potentials in Single Nerve Fibres. J Physiol 1945; 104: 176–195; s Huxleyem).

V srpnu 1945 se Hodgkin vrátil do Cambridge jako „lecturer“ fyziologie. Několik měsíců po něm přišel i Huxley. Společná práce o nepřímé metodě měření úniku draslíku z aktivního nervového vlákna (Potassium Leakage from an Active Nerve Fibre. J Physiol 1947; 106: 341–367; s Huxleyem) je připoutala ke kvantitativnímu uvažování o pohybech iontů během nervového vzruchu. Vymýšleli důmyslná schémata, ale Huxleyovy propočty všechna rozmetaly kromě vzestupu permeability pro ionty sodíku či pro nějaký vnitřní anion jako nejpravděpodobnější příčiny překmitu. Tehdy se přidal fyziolog Richard Darwin Keynes a vznikla skupina studující iontové mechanismy v neuronech. Koncem roku 1946 poslal Bernard Katz z londýnské University College Hodgkinovi rukopis, v němž dokazoval, že krabí axony ztrácejí v bezsolných roztocích vzrušivost. To přimělo Hodgkina k pokusům, jimiž

**prokázal, že akční potenciál kolísá se zevní koncentrací sodíku** (The Effect of Sodium Ions on the Electrical Activity of the Giant Axon of the Squid. *J Physiol* 1949; 108: 37–77; s Katzem).

V roce 1947 vynalezl Coleův kolega ve Woods Hole George Marmont metodu kontroly voltáže přes membránu axonu technikou „napěťového zámku“, spočívající ve zpětnovazebném udržování nastaveného membránového potenciálu na zvolené úrovni a v měření intenzity a časového průběhu zpětně aplikovaného proudu, nutného k udržení potenciálu. Sám výzkum opustil a metody se ujal Cole, své nepublikované výsledky ukázal na jaře 1948 Hodgkinovi a přidal domněnku, že vnější proud má vztah k draslíku. V létě pak Hodgkin s Katzem a Huxleyem zahájil v Plymouthu se zpětnovazebním zesilovačem dlouhou řadu měření metodou „napěťového zámku“ a dokončil ji v létě 1949, kdy odděloval složky proudů iontů  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  skrze kanálky v membráně, ovládané změnami membránového potenciálu, a s Huxleyem pak během dvou let **vytvořil iontovou teorii nervového vzruchu** na základě poznatků, že vně neuronu je asi  $15\times$  víc  $\text{Na}^+$ , uvnitř  $30\times$  víc  $\text{K}^+$ , sodíko-draslíková pumpa směřuje 3 ionty  $\text{Na}^+$  za 2 ionty  $\text{K}^+$ , vně tedy převažuje kladný náboj, uvnitř pro převahu proteinů a aniontů záporný, a tím je dán klidový membránový potenciál, elektrický i koncentrační spád pro ionty  $\text{Na}^+$  míří do buňky, sodíkové kanály jsou však uzavřeny, ionty  $\text{K}^+$  mají elektrický spád dovnitř, kdežto koncentrační z buňky, obě síly jsou v rovnováze při membránovém potenciálu asi  $-90\text{mV}$ , pokles na asi  $-65\text{mV}$  porušuje neprostupnost membrány, otevírají se sodíkové kanálky,  $\text{Na}^+$  proudí do buňky a působí depolarizaci, při níž potenciál překmitne do transpolarizace  $+35$  až  $+50\text{mV}$ , načež se kanály pro  $\text{Na}^+$  uzavírají a  $\text{K}^+$  je odčerpáván z buňky, což vede k repolarizaci (až hyperpolarizaci) do klidové polarizace membrány. Hodgkin s Huxleyem **vytvořil matematický model akčního membránového potenciálu**, jehož základem jsou **Hodgkin-Huxleyovy rovnice**.

V roce 1948 byl ve věku 34 let zvolen členem Královské společnosti a v roce 1951 jako její „Foulerton Research Professor“ osvobozen od výuky. Po dvou letech analýz publikoval výsledky předloňských měření v jednom článku za Katzova spoluautorství (Measurement of Current-Voltage Relations in the Membrane of the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 424–448; s Huxleyem a Katzem) a ve čtyřech dalších článcích se svým nejbližším spolupracovníkem (Currents Carried by Sodium and Potassium Ions through the Membrane of the Giant

Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 449–472, The Components of Membrane Conductance in the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 473–496, The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 497–506, A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *J Physiol* 1952; 117: 500–544; vše s Huxleyem). Pohyb iontů v nervových vlákních studoval také pomocí radioizotopových indikátorů (Movement of Radioactive Potassium and Membrane Current in a Giant Axon. *J Physiol* 1953; 121: 403–414; s Huxleyem, nebo Movements of Labelled Calcium in Squid Giant Axons. *J Physiol* 1957; 138: 253–281; s Keynesem). V letech 1959–1963 byl členem Rady pro lékařský výzkum.

Dne 10. prosince 1963 ve Stockholmu představil Ragnar Granit z Karolinského ústavu dílo tří badatelů poctěných Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství rovným dílem „za své **objevy iontových mechanismů navozujících vybuzení a útlum v periferní a centrální části buněčné membrány neuronů**.“ Zmínil, že Hodgkinova a Huxleyova iontová teorie nervového vzruchu platí i pro kosterní i srdeční svalovinu a přínos obou Angličanů označil za milník na cestě k pochopení povahy vzrušivosti. Nobelovskou přednášku (The Ionic Basis of Nervous Conduction. *Science* 1964; 145: 1148–1154) měl Hodgkin 11. prosince 1963. O dějích v neuronu při vedení vzruchu vydal v následujícím roce útlou knížku (The Conduction of the Nervous Impulse. Liverpool: Liverpool University Press 1964).

Nobelova cena mu přinesla spoustu událostí a závazků: V letech 1966–1976 byl předsedou Mořské biologické asociace, 1970–1975 předsedou Královské společnosti, 1970–1981 působil jako „John Humphrey Plummer Professor“ biofyziky v Cambridgi, 1971–1984 byl rektorem Leicesterské univerzity, v roce 1972 se stal rytířem a v roce 1973 dostal řád Za zásluhy. Mechanismus nervové činnosti studoval dále na zrakovém ústrojí obojživelníků a plazů především se stanfordským Denisem Baylorem (počínaje prací Properties of Cones in the Retina of a Terrapin. *J Physiol* 1972; 226: 2P; s Baylorem a Cookem) a **přispěl k objasnění mechanismu odpovědi tyčinek a čípků sítnice obratlovců na světlo**.

V letech 1978–1984 působil jako rektor Trinity College, která s jeho nástupem do úřadu otevřela studium i pro dívky. Nadále zkoumal fyziologii zraku, začal však také přehlížet svůj život (Beginning: Some Reminiscences of My Early Life (1914–1947). *Annu Rev*

*Physiol* 1983; 45: 1–16). Po odchodu na odpočinek mu práci v laboratoři ztěžovala řada chorob, ale s pomocí Briana Nunna, spoluautora 11 publikací (od článku Effect of Ions on Retinal Rods from *Bufo marinus*. *J Physiol* 1984; 350: 649–680; s McNaughtonem, Nunnem a Yauem) pokračoval ve výzkumu fyziologie zraku až do Nunnova předčasné smrti v roce 1987. Výchřez meziobratlové destičky, který si v roce 1989 vynutil operaci, Hodgkin téměř znehybnil, ještě mu však zbývalo psaní. S půlstoletým odstupem zachytil nejprve vzpomínky na válečnou práci na vývoji radarů k uctění památky kolegů, z nichž někteří při zkušebních letech zahynuli. Teprve pak se rozepsal o dalších obdobích svého života (Chance and Design: Reminiscences of Science in Peace and War. Cambridge: Cambridge University Press 1992). Nakonec obohatil soubor vlastních životopisů osobností neurovědy (Squire LR (ed.) The History of Neuroscience in Autobiography, vol. 1. Washington, D.C.: Society for Neuroscience 1996; 251–292). Sir Alan zemřel 20. prosince 1998 v Cambridgi.

## POUŽITÁ LITERATURA

1. **Cronin J.** Mathematical Aspects of Hodgkin–Huxley Neural Theory. Cambridge: Cambridge University Press 1987.
2. **Hodgkin AL.** Beginning: Some Reminiscences of My Early Life (1914–1947). *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 1–17.
3. **Hodgkin AL.** Chance and Design in Electrophysiology: An Informal Account of Certain Experiments on Nerve Carried out between 1934 and 1952. *J Physiol* 1976; 263: 1–21.
4. **Hodgkin A.** Chance and Design: Reminiscences of Science in Peace and War. Cambridge: Cambridge University Press 1992.
5. **Hodgkin A.** The Ionic Basis of Nervous Conduction. *Science* 1964; 145: 1148–1154.
6. **Huxley A.** Professor Sir Alan Hodgkin. Obituaries. *The Independent*, Monday, 4 January 1999.
7. **Huxley A.** Sir Alan Lloyd Hodgkin, O. M., K. B. E. 5 February 1914–1920 December 1998. *Biogr Mem Fell R Soc* 2000; 46: 221–241.
8. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 881–888.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 318–320.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 468–470.

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