

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Pšeničková 16,
142 00 Praha 12

Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
Centrum alergologie a klinické 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 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

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

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

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologické fyziologie LF UKa
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
Slovenská republika

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
tr. SNP 83/11, 040 11 Košice
Slovenská republika

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

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

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8

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

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

Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK s ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

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

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

KONZULTANTI

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

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

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.
Útvar BIOCEV, City Point
Hvězdova 1689/2a, 140 62 Praha 4

OBSAH

Aktuální téma

Brdička R. Přístrojový přístup k personalizaci medicíny (Vyšetření u pacienta, Point of Care Testing).....123

Přehledové články

Svačina Š, Sucharda P, Stránská Z, Matoulek M.
Perspektivy farmakoterapie obezity127
Marek J. Současné možnosti a perspektivy léčby akromegalie131
Jiskra J, Límanová Z. Rezistence na tyreoidální hormony137

Původní práce

Driák D. Současné možnosti non-orální estrogen-progestinové antikoncepce142
Kuře J, Vaňharová M. Dobrá smrt: eutanazie očima studentů medicíny146

Speciální sdělení

Kmeťová A, Zvolská K, Králíková E. Vareniklin: bezpečná léčba závislosti na tabáku u kardiovaskulárních pacientů154

Dějiny lékařství

Tesařová D. Příspěvek k dějinám farmakologie I (období raného římského císařství)158

Abstrakta

Zavoral M. Kolorektální karcinom (část 2)162

Dopisy redakci

Křížek GO. Zdánlivá smrt někdy zachraňuje život175

Sjezdy

Štěpánková L. Léčba v psychiatrii z pohledu léčby závislosti na tabáku (Ostrava, 10. až 13. října 2013)177
Mlčák P. Zirmův olomoucký diskuzní den (Olomouc, 9. listopadu 2013)178

Zprávy

.....157, 161

Osobní zprávy

.....179

Knihy

.....126, 153

Laureáti Nobelovy ceny

Čech P. Werner Arber183

CONTENTS

(No. 3, 20nd June 2014) Journal of Czech Physicians

Topic

Brdička R. Contribution of Instruments and Devices to Medicine Personalization123

Review Articles

Svačina Š, Sucharda P, Stránská Z, Matoulek M.
Perspective of obesity pharmacotherapy127
Marek J. Contemporary options and perspectives in the treatment of acromegaly131
Jiskra J, Límanová Z. Resistance to thyroid hormones137

Original Articles

Driák D. Contemporary possibilities of non-oral estrogen-progestin contraception142
Kuře J, Vaňharová M. Good death: Euthanasia in the eyes of medical students146

Special Article

Kmeťová A, Zvolská K, Králíková E. Vareniklin: A safe treatment of tobacco dependency for cardiovascular patients154

History of Medicine

Tesařová D. Contribution to the history of pharmacology I (The early Roman empire)158

Abstracts

Zavoral M. Colorectal carcinoma (Part 2)162

Letters to the editor

Křížek GO. Ostensible death sometimes saves life175

Congresses

Štěpánková L. Treatment in psychiatry in the view of tobacco dependency (Ostrava, October 10 to 13, 2013)177
Mlčák P. Zirm's discussion day in Olomouc (Olomouc, November 9, 2013)178

News

.....157, 161

Personal News

.....179

Books

.....126, 153

Nobel Prize Laureates

Čech P. Werner Arber183

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/cls

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



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

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

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

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



Generální ředitel: Ing. David Hurta

Ředitel divize Medical Services:
Karel Novotný, BA (Hons)

Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:
MUDr. Michaela Lizlerová

Produkční: Bc. Michaela Hrdinová

Grafická úprava, sazba: Petra Tejnická

Kreativní ředitel: René Decastelo

Art director: Petr Honzátka

Marketing:

ředitelka marketingu: Hana Holková
brand manager: Alena Kohoutová

Distribuce a výroba:

ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová
manažerka předplatného: Jana Horáková
výroba: Monika Šnaidrová

Tisk: EUROPRINT a. s.

V ČR rozšiřuje: A.L.L. production s.r.o.,
P.O. BOX 732, 111 21, Praha 1

V SR: Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,
Vajnorská 137, P.O. BOX 183
831 04 Bratislava

Vychází: 6krát ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 636,00 Kč,
SR 29,70 €, jednotlivé číslo 106 Kč,
SR 4,95 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,
e-mail: spalova@cls.cz

Inzerce: Dana Vavřínková, vavrinkova@mf.cz
tel.: +420 225 276 299

Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSC,
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: jjhorak@gmail.com

Rukopis byl předán do výroby 14. 4. 2014.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles publisher in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku
výlučné nakladatelské právo k jeho užití.
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 formě či jakýmkoliv způsobem,
ať již mechanickým nebo elektronickým,
včetně pořizování fotokopíí, nahrávek,
informačních databází na mechanických
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Přístrojový přístup k personalizaci medicíny (vyšetření u pacienta, Point of Care Testing)*

Radim Brdička

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 123-126

SOUHRN

Na rozdíl od přístrojů s velkým výkonem a schopností vyšetřit velké množství vzorků z mnoha hledisek, a do značných podrobností, které bývají velice nákladné a představují obvykle investici, kterou si mohou dovolit, pokud má být jejich využití hospodárné, jen velká zdravotnická zařízení, je současný směr k personalizaci medicíny provázen výronem a záplavou „drobných“ přístrojů, hraček, či udělatek (angl. medgadgets) určených k osobnímu použití pacientem. Některé tyto osobní přístroje, které mohou být dokonce umístěny nejen u, ale i na a dokonce uvnitř

lidského těla, používá medicína již dlouho, dnes jsou však obvykle vybaveny schopností předávat informace díky rozvoji telekomunikačních technologií v podobě mobilních telefonů a počítačů (tabletů) i na dálku. Jejich použití je velice široké a využívají je prakticky všechny lékařské obory. Umožňují vyšetřovat a sledovat pacienta „nepřetržitě“ i mimo zdravotnické zařízení a přinášejí tak do péče o nemocné mnoho výhod.

KLÍČOVÁ SLOVA

telemedicína – senzor – personalizace medicíny – mobilní telefon (Smartphone) – tablet

SUMMARY**Brdička R. Contribution of Instruments and Devices to Medicine Personalization**

In this paper we are concerned not about „large and heavy“, and very expensive medical instruments with high productivity, which are able to analyze enormous amounts of samples and are suitable to examine high number of patients – populations. We deal with much „smaller and lighter“ devices, with limited range of targets, but effective for personal use. We observe something like a flood of these medgadgets, tools for individual testing. They can operate if placed both

at the patient's bed, on human body surface as well as inside the body and due to the progress in telecommunication technologies they can send information originating from their sensors via mobile phones or tablets, both to the patient and also to his physician (health care institution). The use of these devices has become available practically for all medical branches.

KEYWORDS

telemedicine – sensor – personalized medicine – mobile phone (Smartphone) – tablet

ÚVOD

Obrázek 1 naznačuje setkání dvou medicínských přístupů k pacientovi – tradičního a pomalu ustupujícího „modernímu pojetí“, které vyplývá z neodvratitelného vstupu nových technologií do našich životů jak soukromých, tak profesních.

Není snadné zbavit se jisté nostalgie při srovnání běhu života kdysi, zřetelně pomalejšímu, než jakým je dnes jeho úprk. Nejspíš podobné pocity mohli mít lidé i v dobách minulých, což do jisté míry vyplývá z individuálního měření času v mládí a ve stáří, daného počtem zachycených vjemů, ale nepochybně je do značné míry i objektivní skutečností,

srovnáme-li časovou náročnost lidské činnosti před třeba 100 lety a dneškem. Řada činností zcela vymizela anebo se zásadním způsobem proměnila. A týká se to pochopitelně i nástrojů s takovými činnostmi spojených. Mnoho z těch, které jsme ještě jako studenti medicíny viděli nebo dokonce používali, se chystá do muzea.

Diagnostické pomůcky určené k zlepšení poslechu (ve srovnání s prostým uchem) a užívané od nepaměti a představované na obrázku „moderním“ fonendoskopem jsou překonávány mnohem citlivějšími echo(kardio)grafy, které přemění zvuk vydávaný vyšetřovaným orgánem na křivku

*Na tomto místě bych rád poděkoval jmenovitě Ing. Martině Bednářové, Mgr. Barboře Petzoldové a Mgr. Kateřině Pavlíkové za vstřícnost a trpělivost s mými někdy až všetečnými dotazy, a povšechně všem zástupcům institucí, které poskytly nejen mnoho podstatných informací, ale i obrázky k oživení textu.

AKTUÁLNÍ TÉMA

hodnotitelnou zrakem, která navíc je zaznamenávána, takže může být jednak uchovávána a dovoluje tak porovnání záznamu současného s minulými, ale dokonce i její přenášení na dálku, což se týká i obrazu snímaného mobilním telefonem přímo (1, 2). Taková možnost vyplynula z rozvoje nemedicínských oborů, které svými produkty dokázaly zaplavit svět a momentálně zbývá na zeměkouli již jen několik málo oblastí (pokud vůbec), kde neznají počítače a mobilní telefony. V nich používané technologie vedly v lékařství ke vzniku oboru tzv. telemedicíny (3). Dnes je tento nový obor součástí snad všech lékařských fakult a v naší republice má i své centrum v Olomouci (Národní telemedicínské centrum (NTMC) (<http://www.ntmc.cz/>). Zároveň vznikla i potřeba, aby používání těchto nových přístrojů určených obvykle k „osobní“ potřebě se dělo vhodným způsobem a s odpovědností za jejich správnou funkci. To vedlo k sestavení zvláštní mezinárodně platné normy – u nás platné ČSN ISO 22870:2006, která je úzce navázána na normu používanou zdravotnickými laboratořemi ČSN ISO 15189:2013. I když uvedenou normu nemusíme považovat za dokonalou, v každém případě znamená, že používání těchto přístrojů by mělo podléhat přísné kontrole z hlediska jejich správné funkce. Uvádění na domácí trh prostředků klasifikovaných jako in vitro diagnostické prostředky podléhá pouze ohlašovací povinnosti ze strany výrobce (zákon č. 453/2004 Sb., jehož novela se připravuje). Jejich seznamy lze najít (nepříliš uživatelsky příjemné) jak v portálu Všeobecné zdravotní pojišťovny, tak i Ministerstva zdravotnictví ČR.

Současná zdravotní péče, alespoň ve „vyspělých“ státech je stále více závislá na přístrojích jak v oblasti výzkumu, tak v praktické činnosti. Používáme je v diagnostice, ale i k léčbě. Některé jsou „velké“ a „nepohyblivé“ – mívají trvalé umístění v nějakém zdravotnickém zařízení a obvykle jsou schopny vysokých výkonů – mohou vyšetřit velké množství pacientů. Obvykle jsou značně nákladné nejen jako investice, ale i v provozu, a jejich pořizování by mělo být velice uvážlivě posuzováno, neboť snadno mohou být příčinou nehospodárnosti zdravotní péče.

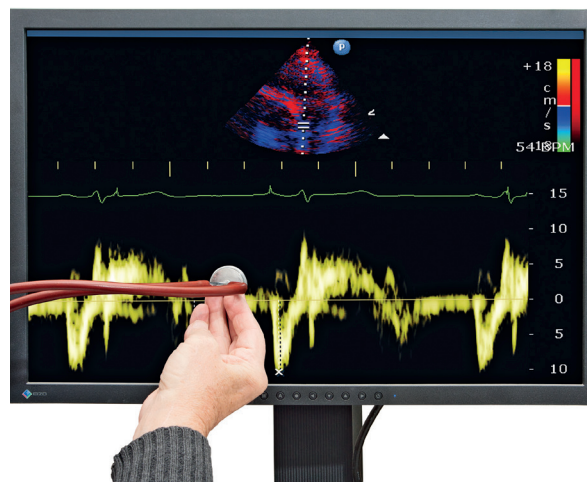
MEDGADGETS

Jak vyplývá již z názvu příspěvku, bude se zabývat přístroji „menšími“, spíše tedy nástroji, jejichž účelem je sledování stavu pacientů, aniž by museli ležet na vyšetřovacím stole v ambulanci některého lékaře nebo být umístěni přímo ve zdravotním zařízení, např. v nemocnici, ale mohou být vyšetřováni přímo doma nebo dokonce, ať se nalézají kdekoliv. Přístroje jsou snadno přenosné a své nálezy mohou podávat prakticky bez prodlení. Znamenají značný pokrok v personalizaci medicíny.

V angličtině se tyto přístroje označují obecně jako „hračky“ či „udělátka“ – gadgets. Ty s medicínským použitím jako medgadgets a jako takové mají i svůj internetový „portál“ (<http://www.medgadgets.com/>), což dovoluje zredukovat počet v tomto příspěvku použitých obrázků (spíše jen ilustrativních) jen na několik.

Je nepochybné, že vývoj odráží hlavně technický pokrok a projevuje se stoupajícím množstvím parametrů, které dokážou medgadgets sledovat, a schopností měřené hodnoty nebo obrazy přenášet na dálku. Za nejprimitivnější, ale účinnou lze považovat již pouhou komunikaci pomocí SMS (4).

Podle účelu, který mají medgadgets plnit, mají i různou velikost, která záleží např. na tom, zda jsou na ovládání ze



Obr. 1 Setkání dvou medicínských přístupů k pacientovi (foto T. Petrtyl s použitím materiálu, který laskavě poskytla IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze; inspirován: http://www.multibriefs.com/briefs/exclusive/telemedicine_a_community_perspective.html#Uimbit-GdF4)

strany pacienta nezávislé, a pak mohou být zcela miniaturní, a ty, které mohou být umístěny na nebo uvnitř těla. Pak musejí mít velikost odpovídající jejich umístění. Takové, které vyžadují pacientovu spolupráci, obvykle umožňují ovládání lidskými prsty. Většina dnes používaných medgadgets, které poskytují informace i pacientovi samému, odpovídají mobilnímu telefonu nebo tabletu.

Nejdůležitější součástí těchto přístrojů jsou nejrůznější senzory vnímající podněty vycházející z lidského těla, a to mechanické – jejichž zdrojem jsou např. plíce, zvukové – srdce, plíce, elektrické – srdce, mozek, svaly, chemické – plíce, sliny, moč, pot, ale i obrazové, neboť dnešní mobilní telefony mohou fungovat i jako obrazový analyzátor (5, 6). Mohou být umístěny v blízkosti pacienta nebo na jeho těle a provádět „neinvasivní“ vyšetření, ale mohou být chirurgickým základem umístěny do pacientových orgánů nebo tkání anebo procházet jeho dutinami, např. trávicím ústrojím. Konečně mohou analyzovat složení krve někdy i bez jejího odběru.



Obr. 2 Glukometr firmy Bayer



Obr. 3 Prstový oxymetr (Finger Pulse Oximeter) firmy Nonin Medical



Obr. 4 Přístroj k detekci albuminu v moči UCLA (Kalifornská univerzita v Los Angeles)(<http://www.engineer.ucla.edu/newsroom/featured-news/archive/2013/ozcan-albumin-tester>)



Obr. 5 Snímač obrazu střevní stěny (podrobnosti k vlastnostem a využití lze nalézt v materiálech výrobce givenimaging.com)

Posledně jmenovaná oblast v řadě detailních obměn používá zřejmě nejrozšířenější počet těchto lékařských udělatek, neboť slouží ke sledování krevní glukózy – jde o tzv. osobní glukometry pacientů s diabetes mellitus (<http://healthguy.com/6-hot-new-2013-mobile-med-gadgets-and-gizmos/#sthash.5PewsNmD.dpuf> (7)). V důsledku stále stoupajícího množství takových nemocných bude jistě zájem o tyto přístroje stále stoupat. Proto si můžeme ukázat alespoň jeden z nich – Contour Plus (obr. 2) (<http://www.promedica-praha.cz/>).

Podobně časté jsou přístroje k zaznamenávání aktivity kardiovaskulárního systému. Protože tato lékařská udělátka „medgadgets“ mají mnohem širší pole působnosti, tj., nejsou určeny pouze pro nemocné, ale používají je i zdraví lidé, zvláště aktivní sportovci, u nichž by měl být dobrý zdravotní stav ověřen. Jejich podoba může být velice rozmanitá – od podoby náramku či náramkových hodinek až po tzv. signální tričko. Obvykle měří několik parametrů srdeční činnosti včetně krevního tlaku, ale např. i nasycení krve kyslíkem – oxymetry (obr. 3).

Méně často se setkáme s přístroji užívanými ke sledování pacientů s určitými poruchami, kdy diagnostika je úzce provázána s léčbou. Některé z těchto přístrojů lze zařadit i mezi život zachraňující, podobně jako to dovedou moderní srdeční pacemakery – např. takové, které dokážou pacienta chránit před náhlou obstrukční spánkovou ztrátou dechu (obstructive sleep apnea). Na tomto místě zmíněný přístroj však vyžaduje chirurgický zásah – implantaci zařízení (<http://www.nyxoah.com/sleep-apnea>).

Některé přístroje jsou orientovány na analýzu látek vznikajících v lidském těle a z něho nějakým způsobem „vyměšovaných“. Takové můžeme nacházet např. v lidském dechu, slinách, potu a moči. Stejně lze prostřednictvím některých z těchto přístrojů sledovat změny na tělním povrchu, ale i uvnitř tělních dutin, a to nejen těch, které se týkají jeho vlastních buněk, ale i organismů na/v jeho těle se vyskytujících (8), a provádět např. určení bakteriálních patogenů analýzou jejich genomů (<https://angel.co/biomeme>).

Z uvedeného je zřejmé, že lékařská „udělátka“ se uplatňují snad ve všech medicínských oborech a na tomto místě zmíníme ještě o několika dalších, kterých jsme si v předchozím textu zatím nevěnovali. Jedním z nich je nefrologie (9–13), kde se stala „udělátka“ významným pomocníkem nejen transplantovaných pacientů (obr. 4).

Telemedicina vstoupila i na pole onkologické diagnostiky a přístroj (New Graphene Oxide Based Microfluidic Chip, <http://www.eurekaalert.org/>) vyvinutý v laboratořích dánské

firmy Jonsman Innovation (www.joninn.com) zachycuje cirkulující nádorové buňky s vysokou citlivostí i při jejich nízké koncentraci ($73 \pm 32,4\%$ při 3–5 buňkách v ml krve). Lze tak sledovat pacienty po proběhlém léčení nejen z hlediska reziduálního onemocnění nebo jeho relapsu, ale i vedlejších účinků léčby v době domácí rekonvalescence (14). Podobně se uplatňují již několik let i v gynekologii a porodnictví (15), kdy na dálku přenášejí ultrazvukové obrazy, a pomáhají tak řešit nejrůznější situace, ke kterým může během těhotenství dojít. A ani gastroenterologie nezůstává pozadu a pomocí miniaturních přístrojů umístěných v tobolkách snímkuje gastrointestinální trakt zevnitř (obr. 5). Snad nejčerstvějším výdobytkem v oblasti „udělatek“ s možností zdravotnické aplikace jsou nyní v USA uváděné brýle firmy Google, vybavené minipočítačem (<http://www.google.com/glass/start/>).

LITERATURA

- Binder B, Hofmann-Wellenhof R, Salmhofer W, et al.** Teledermatological monitoring of leg ulcers in cooperation with home care nurses. Archives of Dermatology 2007; 143(12): 1511–1514.
- Kósa E, Horváth CS, Kersner N, et al.** Experiences with fetal phonocardiographic telemonitoring and future possibilities (Conference Paper) Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS'08 – „Personalized Healthcare through Technology“ 2008, Article number 4650547, Pages 5859–5862.
- Ramos V.** Contributions to the history of telemedicine of the TICs (Conference Paper) 2nd Region 8 IEEE Conference on the History of Telecommunications: A Century of Broadcasting, HISTELCON 2010 – Conference Proceedings 2010, Article number 5735269.
- Yap KY-L, Low HX, Koh KS, et al.** Feasibility and acceptance of a pharmacist-run. Tele-oncology service for chemotherapy-induced nausea and vomiting in ambulatory cancer patient. Telemedicine and e-Health 2013; 19(5): 387–395.
- Scully CG, Lee J, Meyer J, et al.** Physiological parameter monitoring from optical recordings with a mobile phone IEEE. Transactions on Biomedical Engineering 2012; 59(2): 303–306.
- Pérez MA, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V.** The use of retinal photography in nonophthalmic settings and its potential for neurology (review). Neurologist 2012; 18(6): 350–355.
- Benhamou P-Y, Muller M, Lablanche S, Debat I.** Telemedicine in the management of diabetic patients: Current developments and conditions for success (review). European Research in Telemedicine 2013; 2(1): 23–28.

8. Rozand C. Paper-based analytical devices for point-of-care infectious disease testing. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013; 1-10. doi: 10.1007/s10096-013-1945-2

9. Blinkhorn TM. Telehealth in nephrology health care: a review. *Renal Society of Australasia Journal* 2012; 8(3): 132-139.

10. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new ingestible sensor system in kidney transplants. *Transplantation* 2013; 3: 245-250.

11. Gordon EJ, Fink JC, Fischer M. Telenephrology: a novel approach to improve coordinated and collaborative care for chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 4: 972-981.

12. Rifkin DE, Abdelmalek JA, Miracle CM, et al. Linking clinic and home: A randomized, controlled clinical effectiveness trial of real-time, wireless blood pressure monitoring for older patients with kidney disease and hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2013; 18(1): 8-15.

13. McGillicuddy JW, Gregoski MJ, Weiland AK, et al. Mobile health medication adherence and blood pressure control in renal transplant recipients: a proof-of-concept randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2013; 2(2): e32. doi: 10.2196/resprot.2633.

14. Matovic M, Jankovic S, Jeremic M, et al. Online remote monitoring of patients with differentiated thyroid carcinomas and neuroendocrine tu-

mors treated with high doses of radionuclides. *Telemedicine and e-Health* 2012; 18(4): 264-268.

15. Magann EF, McKelvey SS, Hitt WC, et al. The use of telemedicine in obstetrics: A review of the literature. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2011; 66(3): 170-178.

Internetové adresy

<http://www.biomarkerbase.com>

<http://www.medgadget.com/>

<https://www.mybasis.com/>

<http://www.aiqsmartclothing.com/>, www.kingsmetalfiber.com

<http://www.joninn.com/Technology.html>

<http://www.ivdtechnology.com>

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Pšencčikova 16, 142 00 Praha 12

e-mail: radim.brdicka@gmail.com

Erik Topol

CREATIVE DESTRUCTION OF MEDICINE

(How the Digital Revolution will Create Better Healthcare)

Basic Books (2012) ISBN 978-0-465-02550-3; (2013) ISBN 978-0-465-06183-9.

Skoro se bojím některé názory doktora Topola vyjádřené v „tvořivé destrukci medicíny“ v této „recenzi“ zmiňovat, neboť by se daly snadno zneužít a mohly by povzbudit některé kolegy zabývající se zdravotní politikou, hlavně její ekonomickou stránkou, v jimi navrhovaných způsobech řešení neutěšené situace zdravotní péče u nás. Také by mohly vyvolat pohoršení a odpor, který by mohl zbrzdít i u nás nezadržitelný, byť zatím nedostatečně podporovaný vývoj medicíny. Z tohoto hlediska k těm rizikovým názorům patří např. přesvědčení, že v budoucnosti dojde ke značnému snížení potřeby nemocniční péče, která se ve svých zbytcích bude věnovat téměř výhradně akutní (neodkladné) péči. K tomu je ovšem třeba připomenout, že se tak stane jen za určitých předpokladů, ke kterým máme zatím poměrně daleko, i když o některých dobře víme (prevence), o jiných tušíme, nebo si je zatím nechceme přiznat.

Mezi takové patří i částečně nemedicínské otázky – filozofické (etické), které jsou spojeny s obavou o tzv. dehumanizaci a deprofesionalizaci lékařské péče, která vyplyne ze vzrůstající závislosti na nejrůznějších přístrojích a poklesu potřeby přímého kontaktu pacienta s jeho ošetřujícím lékařem. Již dnes jsme svědky zásadních změn v komunikaci, která zatím medicínu jako takovou příliš nezasáhla, ačkoliv již do ní leckde začíná pronikat – některé mobilní telefony mohou být vybaveny snímači a nanosenzory, které by mohly předávat informace o srdečním rytmu, elektrických projevech činnosti srdce a dalších hodnotách pacienta, byly vyvinuty čipy s podobným cílem, které lze umístit na kůži jako tetování. Jsou zaměřené na jiné informace, tentokrát spíše chemického rázu. Podobně i analýza vydechaného vzduchu by mohla poskytnout důležité údaje např. z hlediska diagnostiky nádorů. Dokonce jsou již konstruo-

vány přístroje v podobě mobilního telefonu, které dokážou sekvenovat např. bakteriální genomy, kdy vzorkem může být výtěr z dutiny ústní, a výsledek odeslat na vybranou adresu.

Nesouhlas jistě vyvolají zmínky o nezbytnosti zásadních změn v medicínské výuce, která neprodukuje (alespoň podle údajů z USA) dostatečně vzdělané a pro lékařskou praxi dobře připravené absolventy. Výjimku tvoří jen některé univerzity – např. Stanford, která v roce 2010 zavedla kurz genomiky a personalizované medicíny. Jestliže lékařské školy nepodávají nejmodernější informace, je situace u lékařů, kteří absolvovali již před delší dobou o to problematičtější. Bohužel u nás je zakořeněným zlovykem ukazovat se v co nejlepším světle, aniž by to muselo být vždy v souladu s realitou. A tak jistě současné nedostatky nikdo nepřizná, zvláště jsou-li chronické. Na druhé straně nepředložené a spíše formální změny mohou přinést horší výsledky než setrvání na tradičním pojetí. Také proto, že dokážeme i dobré nápady, mezi které jistě patří v medicíně pokus o zavedení zdravotních knížek, natolik zdiskreditovat, že je nakonec odmítneme – především pro všeobecnou nedůvěru. Bývá to tím, že za nimi tušíme, často asi oprávněně, spíše dobře promyšlený „kšeft“.

Erik Topol ve svém výhledu vychází z pozorování současných dějů, ohromnému a prudkému rozvoji technologií a produkci informací, které již, bez právě k tomu vyvinutých technických prostředků, obtížně zvládneme. Sem patří nejrůznější databáze, jichž součástí se nevyhnutelně stane každý z nás. Staneme se současně na nich závislími, neboť jejich pomocí např. tzv. expertních systémů budeme řešit naše osobní situace.

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Perspektivy farmakoterapie obezity*

Štěpán Svačina, Petr Sucharda, Zuzana Stránská, Martin Matoulek

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

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 127-130

SOUHRN

Obezita je velmi rozšířená a obtížně léčitelná onemocnění, neboť u většiny pacientů se nedaří trvale dosáhnout potřebného režimu. Největší nadějí do budoucna je bezpečná a široce použitelná farmakoterapie obezity. Je podán přehled o starších i nejnovějších léčících snižujících hmotnost (centrálně působící anorektika, orlistat, inkretinová analo-

ga, glifloziny). Dále je uveden přehled nových antiobezitik používaných částečně již v USA a uvedeny jsou i možné principy použitelné v léčbě obezity v budoucnosti včetně možností tzv. biologické léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

obezita – farmakoterapie – anorektika – principy působení – biologická léčba

SUMMARY

Svačina Š, Sucharda P, Stránská Z, Matoulek M. Perspective of obesity pharmacotherapy

Obesity is a very common disease with very difficult treatment. Most patients are not able to change their behaviour. Most hopeful for the future is a safe pharmacotherapy which could be widely used. In this review, old and potentially new drugs decreasing weight are mentio-

ned (centrally acting anorectics, orlistat, incretine analogues and gliophlozines). Review of newly in U.S.A used antiobesitics is also mentioned. Finally potentially new principles of obesity pharmacotherapy are enumerated.

KEYWORDS

obesity – pharmacotherapy – anorectics – principles of action – biological therapy

ÚVOD

Obezita vždy patřila a dosud patří k velmi obtížně léčitelným onemocněním. Dnes umíme dobře léčit mnoho komplikací obezity (zejména metabolických). Život těžce a zvláště extrémně obézních zůstává kratší, o kvalitě života ani nemluvě. Zejména ukládání tuků v oblasti břicha je mimořádně závažným rizikem nejen kardiovaskulárních onemocnění včetně esenciální hypertenze, ale i nádorů vázaných na obezitu. Obezita nepřimo, ale prokazatelně vysoce zvyšuje náklady na zdravotní péči – kdybychom měli účinnou a široce dostupnou léčbu obezity, příznivě by to ovlivnilo téměř celou medicínu.

Prof. Vratislav Schreiber nejen jako endokrinolog, ale i profesor klinické fyziologie, samozřejmě uvažoval o využití různých mechanismů, zejména hormonálních, v léčbě obezity. Ve dvou článcích v časopisu lékařů českých, shrnujících novinky v endokrinologii (1, 2), se zabýval i obezitou. I jeho učitel, prof. Josef Charvát, přisuzoval značný význam výzkumu, klinice i společenským důsledkům obezity. Prof. Schreiber vždy sršel nápady. Zastavil třeba na chodbě profesora Jiřího Šonku nebo jiné členy obezitologické skupiny s otázkou, proč se nehubne po acylpyrinu – kdyby se snížila teplota, muselo by tělo vydat více energie na její normalizaci – nebo s poznámkou. „Četl

jsem přehledný článek o sirtuinech v Nature (3), tolik se do toho investovala do výzkumu a sirtuiny jsou mrtvé – nic z toho v obezitologii nebude.“ Možná se v tomto jako málokdy mylil, když letos přinesly i běžné noviny a internetové servery zprávy, že nový aktivátor sirtuinu-1 prodlužuje život experimentálních zvířat a snižuje jejich hmotnost (4). Prof. Schreiber stimuloval na klinice i výzkum leptinu a dalších adipokinů.

Obezita je onemocnění s vysokým výskytem již téměř všude ve světě. Ač jednotlivé případy obezity, a to i těžké, jsou známy ze všech období lidských dějin, raketový vzestup prevalence nadváhy a obezity v posledních 50 letech jasně odhalila civilizační původ tohoto onemocnění. Etiologicky se nepochybnitelně jedná o vysoce významnou nerovnováhu mezi klesající fyzickou námahou a mimořádně snadnou dostupností energeticky bohaté stravy převážně části populace v rozvinutých i rozvíjejících se zemích. Přechodných a někdy i trvalých změn ve stravovacím chování a fyzické aktivitě u některých pacientů dosáhnout lze; u celé populace by to znamenalo extrémní personální náklady. Chirurgická léčba obezity zaznamenává velké úspěchy, nemůže být však nikdy aplikována takovém rozsahu, jako farmakoterapie. Medicína nad obezitou zvítězí až ve chvíli, kdy budeme mít účinné a bezpečné léky.

*Článek je věnován k 90. narozeninám prof. MUDr. Vratislava Schreibera, DrSc.

FARMAKOTERAPIE OBEZITY OD MINULOSTI PO DNEŠEK

V medikamentózní léčbě obezity jsou zatím k dispozici tři úspěšné principy:

1. tlumení chuti k jídlu (klasická anorektika) nebo ovlivnění pocitu nasycení centrálně působícími látkami,
2. blokáda vstřebávání tuku v trávicím traktu,
3. ovlivnění hormonů trávicího traktu – inkretinů.

K nim brzy přibude princip čtvrtý, překvapivý – blokáda zpětné absorpce glukózy v ledvinách (podrobně např. v 5).

Mnoho dalších možností bylo testováno dlouhodobě, ale bez úspěchu, např. léky urychlující energetický výdej, léky ovlivňující sval či měnící spektrum spalovaných živin. Opakovaně byla v léčbě obezity testována např. tzv. termogenní farmaka. Žádná sloučenina z této skupiny nebyla přesvědčivě účinná.

Anorektika

Anorektika (označovaná i jako anorexika) dělíme do dvou skupin: katecholaminergní a serotoninergní. Někdy se hovoří i o nové kvalitě stravovacího chování (jídelních preferencí), a působení léků je tedy snad širší, než odpovídá klasickému pojmu anorektikum. Prvními používanými léky byly fenmetrazin a dexfenmetrazin. Více úspěšným lékem byl mazindol, jehož registrace byla pro vedlejší účinky ukončena.

Stále je dostupným anorektikem tohoto typu fentermin (Adipex retard). Svým účinkem jde o inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a v menším měřítku i serotoninu a dopaminu, chemickou strukturou podobný metamfetaminu. Má mírné psychostimulační účinky, asi 10 % pacientů ho nesnáší pro sucho v ústech, nauzeu, závratě či nespavost. Má mírný pokles účinku a léčba (podle doporučení výrobce) nemá přesáhnout 3 měsíce. To vede tzv. jojo efektu. Novým vzestupem hmotnosti po opakovaném přerušení léčby.

V polovině devadesátých let 20. století byl používán dexfenfluramin. Neměl katecholaminergní nežádoucí účinky. Nevhodný byl u pacientů s depresivním laděním a mohl deprese závažně prohloubit. Byl účinný u většiny pacientů včetně diabetiků. V roce 1997 byl celosvětově stažen pro možný vztah ke změnám srdečních chlopní a plicní hypertenzi.

Více než 10 let byl v celém světě používán sibutramin. Na základě výsledků studie SCOUT (6) byla před 3 lety v celém světě ukončena distribuce pro zvýšení mortality u diabetiků a osob s kardiovaskulárním postižením. Mechanismus účinku spočíval v inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních v CNS. Již několik let tak zůstává u nás „starý“ fentermin jediným lékem, který ovlivňuje chuť k jídlu. Podobný efekt má i antiepileptikum

topiramát a antidepresivum bupropion. Ty však nezískaly v monoterapii nikdy „statut“ antiobezitika.

V současné době se však blíží dvě nové možnosti ovlivnění chuti k jídlu. Novým lékem je v USA už dva roky užívaný lorkaserin (Lorqess, Arena Pharmaceuticals) a stejně dlouho je povolena i fixní kombinace Qnexa, resp. Qsymia (fentermin + topiramát).

Lorkaserin byl schválen americkou FDA v květnu 2012 na základě výsledků klinických studií (7). Patří k nové generaci selektivních agonistů receptorů serotoninu. Používání není doprovázeno nežádoucími účinky. Zkoumána je i příbuzná látka tesofensin (8). Lorkaserin působí na selektivně serotoninové 2C (5-HT_{2C}) receptory. Aktivace těchto receptorů v hypothalamu vytváří prostřednictvím produkce proopiomelanokortinu pocit sytosti, a tím přispívá k hmotnostní redukci. Téměř polovina pacientů hubne o více než 10 % během prvního roku sledování. Několikaleté studie ukázaly, že není přítomné žádné riziko vzniku komplikací. V případě příbuzného dexfenfluraminu šlo o neselektivní preparát, který ovlivňoval jak receptory 5-HT_{2C}, tak 5-HT_{2B}. Přičemž 5-HT_{2B} receptory se nacházejí kromě CNS také v endokardu chlopní a ve stěně plicnice. Lorkaserin je selektivní agonista 5-HT_{2C} serotoninových receptorů, které se nacházejí téměř výhradně v mozku. Proto nežádoucí účinky v podobě vazokonstrikce pulmonalis či proliferace fibroblastů na endokardu chlopní nemá.

Prakticky ve stejné době byla schválena fixní kombinace Qnexa. V ní je obsažena kromě topiramatu menší dávka fenterminu, která může být podávána bez přerušení. Oba léky budou vázány na lékařský předpis a je těžké odhadnout, kdy budou dostupné v Evropě, resp. u nás.

V pokročilé fázi vývoje jsou ještě tyto léčivé látky a jejich fixní kombinace: tesofensin (inhibitor reuptaku noradrenalinu, dopaminu a serotoninu), bupropion-naltrexon (kombinace aktivátoru melanokortinového systému a antagonisty opioidních receptorů), bupropion-zonisamid (kombinace bupropionu s antiepileptikem), pramlintid-leptin (kombinace pankreatického peptidu produkovaného betabuňkami a centrálně působícího adipokinu).

Obézní nejsou leptinodeficientní a pokusy o injekční léčbu leptinem nebyly zatím úspěšné. Kombinace centrálně působícího leptinu s pramlintidem (analogem amylinu, hormonu pankreatických ostrůvků) je tak prvním úspěšným principem léčby obezity založeným na užití hormonu tukové tkáně.

Orientační srovnání jednotlivých léků uvádí tabulka 1 (podle Steelmana) (9).

Zatím slepou cestou bylo využití blokátorů endokanabinoidních receptorů (např. rimonabant). Tento lék již byl

Tab. 1 Potenciální nová antiobezitika a jejich efekt na hmotnost (9)

Látka	Délka studie	Úbytek kg event. v % hmotnosti
lorcaserin 2krát 10 mg	12 týdnů	-3,6 kg
cetlistat 3krát 240 mg	12 týdnů	-4,1 kg
tesofensin 1krát 1 mg	24 týdnů	-12,70 %
bupropion-naltrexon 300 + 50 mg	24 týdnů	-6,80 %
bupropion + zonisamid 300 + 400 mg	24 týdnů	-12,00 %
phentermin + topiramát	26 týdnů	-11,4 kg
pramlintide + leptin 360 + 5 mg	24 týdnů	-12,7 kg

k dispozici v řadě zemí Evropy (ne však v České republice (podrobně v 5). Ukázalo se, že zvyšuje výskyt deprese, a proto byla distribuce ukončena. Běží však další studie s rimonabantem i výzkum příbuzných látek.

I výrobci potravinových doplňků uvádějí často centrální efekty (podrobně v 9). Patří sem např. fukoxantin, astaxantin a anorekticky působící sloučeniny ze sukulentu *Hoodia gordonii*, původem z jižní Afriky, nebo látky ze *Cissus quadrangularis*, rostliny příbuzné vinné révě. U těchto preparátů nelze vyloučit, že by mohly získat průkaz efektu založený na důkazech. Zatím tomu tak ale není. U fukoxantinu a astaxantinu (červeného barviva lososů) je možné i působení na sval, játra, případně na tzv. uncoupling proteiny (podrobně v 9).

Blokátory vstřebávání živin z trávicího traktu

Hlavním představitelem této skupiny léků je orlistat. Orlistat se aktivně váže na střevní lipázu, blokuje zčásti její kapacitu, čímž snižuje vstřebávání tuku asi o 30 %. Podávání je podmíněno dietou s nižším obsahem tuků (viz dále). Orlistat byl zkoušen v řadě dvouletých studií u tisíců pacientů s velmi dobrým efektem a nyní jsou již více než 15leté zkušenosti s jeho užitím v běžné praxi. Lék se nevstřebává a nemá prakticky kontraindikace kromě těžších forem onemocnění trávicího traktu s malabsorpcí. Mírným vedlejším účinkem jsou průjemy, imperativní stolice a bolesti břicha, které většinou odeznívají po několika týdnech. Kapsle se podávají s každým větším jídlem, obsahujícím nezanedbatelné množství tuku, po dobu nejméně 2–3 měsíců, kdy se provede zhodnocení léčby. Dlouhodobá léčba by měla následovat po dobu měsíců i let u pacientů, kteří reagovali na počáteční dávku. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů – snížení poměru LDL/HDL cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu a poklesu inzulínémie, snížení dávek antidiabetik včetně inzulínu a zlepšení hypertenze. Lék je dále schopen po uvolnění diety bránit relapsu hmotnosti. Vysoká bezpečnost orlistatu je dána tím, že se nevstřebává, a neovlivňuje tedy oběhový systém ani centrální nervový systém. Bylo prokázáno, že poloviční dávka orlistatu (60 mg) ve volně prodejných přípravcích má 85 % efektu plné dávky (podrobně o orlistatu v 5).

Nově vyvíjený cetilistat (10) působí na stejném principu a má méně vedlejších gastrointestinálních účinků. Pravděpodobně přijde do praxe rovněž brzy. Ve vývoji jsou i jiné způsoby omezení přenosu energeticky bohatých látek ze střeva – např. blokáda mikrozomálních bílkovin přenášejících triglyceridů do lipoproteinů na kapilární straně střevní stěny (11).

Inkretinový princip v léčbě obezity

Třetím postupem v léčbě obezity je ovlivnění metabolismu tzv. inkretinovým principem. Inkretiny (GLP-1 a GIP) jsou bílkovinné hormony, vytvářené ve specializovaných buňkách sliznice střeva, ovlivňující zejména beta-buňky slinivky břišní, ale i celou řadu dalších systémů, včetně mozku, kosti a srdce (podrobně v 12). V diabetologii se již řadu let podávají gliptiny, blokátory dipeptidyl-peptidázy 4, zpomalující hydrolýzu inkretinů. Na rozdíl od nich je třeba tzv. inkretinová analoga (také používaná také v léčbě diabetu) podávat injekčně. První z nich, exenatid (Byetta), se podává 2krát denně, další dva, liraglutid (Victoza) a lixisenatid (Lyxumia), stačí podávat 1krát denně. Tyto léky nevyvolávají na rozdíl od jiných antidiabetik hypoglykémie. Diabetici po nich dobře hubnou. Letos na jaře bude dostupný depotizovaný exenatid podávaný

1krát týdně (Bydureon) a do 1–2 let další léky podávané injekčně 1krát týdně – dulaglutid a albiglutid.

Exenatid i liraglutid byly testovány i u nediabetiků a jsou velmi účinné, bohužel je zatím pojišťovny u obézních bez diabetu nehradí; indikace není ani v SPC. Trend k podávání injekcí v delším intervalu existuje u celé této skupiny léků a činí tuto skupinu léků velmi perspektivní. U liraglutidu prokázaly studie provedené u nediabetiků dvojnásobnou účinnost v redukci hmotnosti, než má orlistat.

Blokáda zpětné absorpce glukózy v ledvinných tubulech

Glifloziny (inhibitory transportérů SGLT-2) jsou novou skupinou antidiabetik; působí zvýšením renálních ztrát glukózy. Pravděpodobně budou brzy k dispozici hned tři zástupci (dapagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin). Kromě poklesu glykémii a glykovaného hemoglobinu snižují výrazně i hmotnost a krevní tlak. Metabolické efekty gliflozinů u diabetiků jsou velmi komplexní (13). Eliminace glukózy z těla vede k poklesu hmotnosti, zvýšení inzulínové senzitivity, zvýšení sekrece GLP-1 a glukagonu, zlepšení funkce beta-buňky, ale i ke zvýšení endogenní produkce glukózy. Nepřímou kalorimetrií byla prokázána zvýšená utilizace tuku a vyšší sekrece mastných kyselin. Tuk je tak spalován na úkor cukru; energetický výdej bazální ani postprandiální se nemění. Zvýšené renální vylučování glukózy má tak velmi komplexní metabolické efekty, odstraňuje mnoho důsledků hyperglykémie a situaci lze přirovnat k odstranění uremického syndromu dialýzou. Je zajímavé, že při podávání gliflozinů se ztrácí kolem 70 g glukózy denně i při glykemiích pod hranici diabetu, a není tedy vyloučeno, že by mohly mít význam i v léčbě nediabetiků.

Další perspektivy medikamentózní léčby obezity

Existuje řada poznatků naznačujících, že by mohly být nalezeny nové postupy ve farmakoterapii obezity. Mohou existovat i další biologické principy použitelné v léčbě obezity. Nejasné zůstávají principy řízení akumulace tuku a jeho eliminace u hibernujících zvířat či stěhovavých ptáků. Nejasný je mechanismus, jakým i malý nádor vede k celotělovému katabolismu; není jasné, proč se mění hmotnost při mozkové stimulaci pro parkinsonismus.

Mnoho dalších principů bylo dlouhodobě testováno bez úspěchu, např. léky urychlující energetický výdej, ovlivňující sval či měnící spektrum spalovaných živin. Ovšem biologické mechanismy navozující redukci hmotnosti existují a lze doufat, že povedou k vývoji nových farmak. V úvahu přichází například (5, 11, 14):

- ovlivnění regulace chuti k jídlu hypotalamickými neuropeptidy,
 - ovlivnění transferu látek ze střeva a osy střeva–mozek,
 - biologická léčba protilátkami s tlumením systémového zánětu a ovlivněním imunitních funkcí tukové tkáně,
 - antiobezitika a antidiabetika působící hepatálním mechanismem (jaterní kanabinoidní receptory, ovlivnění 11-beta hydroxysteroiddehydrogenázy a další mechanismy)
 - léky „nahrazující“ fyzickou aktivitu působením na sval (ovlivnění PPAR beta, analoga adiponektinu a další),
 - změna střevní flóry, působící obezigeně a diabetogenně.
- Žádný z těchto principů však není blízko uvedení do praxe.

Biologická léčba obezity

Biologická neboli cílená léčba se snaží dosáhnout účinku zásahem do obranných, metabolických a imunitních

mechanismů. Užívány jsou protilátky proti hormonálně, imunologicky, regulačně či metabolicky aktivním peptidům nebo proti jejich receptorům. Běžná již je biologická léčba v onkologii, revmatologii, dermatologii, oftalmologii a v gastroenterologii. Velmi zajímavé účinky byly prokázány u diabetes mellitus 2. typu – protilátkou proti receptoru interleukinu-1 lze navodit remisi diabetes mellitus (15). Do klinického využití je však ještě daleko.

Naději přinášejí i některé cílené experimenty s biologickou léčbou obezity. Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF21) je považován za důležitý regulátor metabolismu. Injekce FGF21 ob/ob myším zvyšuje počet transportérů GLUT1 v tukové tkáni, a tím stimuluje vychytávání glukózy v adipocytech, zvyšuje citlivost na inzulin v tukové tkáni (16). Podání FGF21 myším s diabetem vede ke snížení glykémie a koncentrací triglyceridů. Podávání FGF21 zvyšuje u pokusných zvířat energetický výdej, utilizaci tuku a exkreci lipidů cestou zvýšení oxidativního metabolismu v hnědé tukové tkáni. Mnoho firem se pokoušelo vyrobit rekombinantní FGF21 jako lék, ale biologický poločas byl tak krátký (jen několik hodin), že se tato léčba ukázala v praxi jako nepoužitelná.

Hlavním funkčním receptorem pro FGF21 v tukové tkáni je FGFR1. Zkoušeny jsou protilátky proti FGFR1 receptoru, které napodobují metabolický efekt FGF21 (společnost Roche). Injekce těchto protilátek (16) myším s obezitou a diabetem indukovala pokles glykémie trvající 30 dní, současně 10% váhový úbytek spolu se zlepšením inzulinorezistence, hladin lipidů a jaterní steatózy. Došlo k expresi mnoha genů účastnících se energetického výdeje. Dochází zejména k aktivaci proteinové kinázy v bílé a hnědé tukové tkáni a pravděpodobně ne v játrech – efekt nebyl pozorován u lipoatrofických myší. U myší s diabetes mellitus dochází k poklesu hmotnosti a k normalizaci glykemií.

Dalším zajímavým principem biologické léčby by mohla být protilátková inhibice metionin aminopeptidázy 2, vyvolávající blokádu angiogeneze v tukové tkáni (17).

ZÁVĚREM DALŠÍ MOŽNÉ PRINCIPY LÉČBY OBEZITY

Je jisté, že se v léčbě obezity brzy uplatní výše uvedené a pravděpodobně i zcela jiné principy, než jsou využívány dosud. Bude pravděpodobně možné léčit pacienty i velmi individuálně a vybrat nejvhodnější léčebný postup u konkrétního obézního nemocného. K dispozici bude jistě i kombináční léčba.

Jedním z největších tajemství, ale i příslibů, je již mnoho let hormon adiponektin, který produkuje tuková tkáň štíhlých osob a který je nízký u obézních. Je popsán jeho komplexní efekt na cévní stěnu, srdce i sval. Patentovány byly nové principy, které obnoví funkci adiponektinu i u obézních [podrobně ve sborníku Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28 (1). Tím by se otevřela 20 let slepá ulička, kdy se naděje vkládané do objevu leptinu a adipokinů nenaplnily. Zdá se, že ovlivnění adiponektinu by mohlo být druhým případem, kdy bude k léčbě obezity využíváno působení hormonu tukové tkáně.

Ještě zajímavější vývoj lze očekávat v analýze efektů bariatrické chirurgie (18). Co všechno se děje v trávicím traktu po bariatrických výkonech či po zavedení tzv. duodenujejunálního rukávu (endobariéry), není dosud zřejmé, a objasnění by mohlo vést k objevu dalších nových principů ve farmakoterapii obezity.

Zkratky

FGF21 fibroblastový růstový faktor 21
GLP-1 a GIP inkretiny trávicího traktu

Literatura

1. **Schreiber V.** Endokrinologie 1989–1990. Čas. Lék. čes. 1991; 130(14): 418–420.
2. **Schreiber V.** Endokrinologie 1995–1996. Čas. Lék. čes. 1997; 136(8): 240–241.
3. **Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R.** Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. Nature 2009; 460(7255): 587–591.
4. **Mitchell SJ, Martin-Montalvo A, Mercken EM, et al.** The SIRT1 activator SRT1720 extends lifespan and improves health of mice fed a standard diet. Cell Rep 2014; 6(5): 836–843.
5. **Svačina Š.** Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Praha: Triton 2013.
6. **James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al.** Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010; 363(10): 905–917.
7. **Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al.** Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med 2010; 363(3): 245–256.
8. **Astrup A, Madsbad S, Breum L, et al.** Effect of tesofensine on body-weight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372(9653): 1906–1913.
9. **Stelman GM, Westman EC (eds.)** Obesity. Evaluation and Treatment Essentials. New York, London. Informa Healthcare 2010.
10. **Gras J.** Cetilistat for the treatment of obesity. Drugs Today (Barc) 2013; 49(12): 755–759.
11. **Chatzigeorgiou A, Kandaraki E, Papavassiliou AG, Koutsilieris M.** Peripheral targets in obesity treatment: a comprehensive update. Obes Rev 2014; Article first published online
12. **Haluzík M, Svačina Š.** Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta 2012.
13. **Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, et al.** Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124(2): 499–508.
14. **Bays HE.** Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. Obes Res 2004; 12(8): 1197–1211.
15. **Larsen CM, et al.** Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2007; 356(15): 1517–1526.
16. **Wu AL, Kolumam G, Stawicki, et al.** Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1. Sci Transl Med 2011; 3(113): 113.
17. **Joharapurkar AA, Dhanesha NA, Jain MR.** Inhibition of the methionine aminopeptidase 2 enzyme for the treatment of obesity. Diabetes Metab Syndr Obes 2014; 7: 73–84.
18. **Fried M, et al.** Bariatrická a metabolická chirurgie. Praha: Mladá fronta 2011.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Martin Matoulek

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: mmato@lf1.cuni.cz

Současné možnosti a perspektivy léčby akromegalie*

Josef Marek

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

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 131-136

SOUHRN

Akromegalie, je-li neléčena, vede k četným orgánovým komplikacím a předčasnému úmrtí nemocného. V posledních letech doznala léčba akromegalie výrazných změn. Zdokonalil se operační přístup, který umožňuje u mikroadenomů ve většině selektivní odstranění bez poškození hypofýzy a u makroadenomů odstranění větší části nádorové masy. V ozáření zaujala prvé místo radiochirurgie, v našich podmínkách je to ozáření adenomu nebo jeho zbytku Leksellovým gama-nožem. Umožňuje selektivní ozáření adenomu bez poškození okolních tkání. Jeho účinek na sekreční aktivitu buněk adenomu je však pozvolný. Do tohoto účinku je nutné tlumit sekreční aktivitu akromegalie medikamentózně. K dispozici máme několik druhů léčebných přípravků: nejméně často účinné, ale ekonomicky nejvýhodnější a pro nemocné nejpohodlnější je kabergolin podávaný v ta-

bletech. Není-li dostatečně účinný, léčíme depotními injekcemi somatostatinových analogů – oktrotidu LAR nebo lanreotidu autogel, případně jejich kombinací se zmíněným kabergolinem. Nejúčinnější, ale finančně nejnákladnější je blokátor receptorů pro růstový hormon pegvisomant, který je u nás vyhrazen pro nemocné nereagující na jinou léčbu. Při dostatečném dávkování se podaří znormálnívat hormonální aktivitu akromegalického procesu u 95 % nemocných. Zkouší se nové formy uvedených přípravků jako oktrotidové implantáty, perorální oktrotid oktrolein či nový blokátor receptorů pro růstový hormon ATL-1103.

KLÍČOVÁ SLOVA

akromegalie – Leksellův gama nůž – kabergolin – oktrotid LAR – somatulin autogel – pegvisomant

SUMMARY

Marek J. Contemporary options and perspectives in the treatment of acromegaly

Acromegaly, if untreated, leads to numerous complications and premature death of patients. In recent years, significant changes in the treatment of acromegaly were achieved. The surgical approach was innovated, what allows completely selective removal of most microadenomas without any damage of the pituitary and safe debulking of the tumor mass in macroadenomas. Radiosurgery took the first place among irradiation methods, in our conditions it is the irradiation by the Leksell gamma knife. It allows selective irradiation of an adenoma without damaging the surrounding tissue. However, its effect on the secretory activity of the adenoma remains to be long lasting. Before this effect is attained, it is necessary to suppress the secretory activity pharmacologically. The infrequently effective, but eco-

nomically advantageous and comfortable for patients is cabergoline, which is administered in tablet form. If cabergolin is not efficient, depot injections of somatostatin analogues – octreotide LAR and lanreotide autogel or their combination with cabergoline are used. The most efficient but financially costly is pegvisomant, blocking the receptors for growth hormone. In our conditions it is reserved for patients unresponsive to other treatments. With sufficient dosage it is possible to normalize hormonal activity of acromegaly in 95 % of patients. New forms of the drugs as octreotide implants, oral octreotide ocreolin or a new blocker of growth hormone receptors ATL-1103 are in the development.

KEYWORDS

acromegaly – Leksell gamma-knife – cabergoline – octreotide LAR – somatuline autogel – pegvisomant

PROČ LÉČIT AKROMEGALII

Akromegalie je onemocnění, které, pokud je neléčeno, zkracuje život postižených v průměru o 10 let ve srovnání s normální populací a způsobuje řadu komplikací (tab. 1) (1). Prevalence akromegalie se pohybuje v jednotlivých sestavách

mezi 38 a 69 nemocných na milion obyvatel. Incidence se udává 2,8-4,0 nemocných/1 mil. obyvatel/rok. Vyskytuje se ve všech obdobích dospělého věku. Charakteristické pro diagnostiku je, že mezi začátkem klinických příznaků a diagnózou uplyne několik let – u mladých jedinců pod 30 let je

*Článek je věnován k 90. narozeninám prof. MUDr. Vratislava Schreibera, DrSc.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

to v průměru 6 let, u nemocných nad 50 let však dokonce 12 let (2). Snahou by mělo být akromegalii co nejdříve rozpoznat a co nejefektivněji léčit.

Za kritéria pro úspěšnou léčbu akromegalie se považuje: 1. kompletní odstranění adenomu s hormonální normalizací zvýšené sekrece růstového hormonu, 2. zachování normální funkce hypofýzy, 3. nepoškodit nemocného nežádoucími účinky léčby. Normalizaci hormonální aktivity hodnotíme podle dosažení tzv. bazálních hladin růstového hormonu (hladiny růstového hormonu mimo jeho pulzy) a podle normalizace hladin IGF I (inzulinu podobného faktoru 1), které jsou příslušné věku nemocných (3).

NEUROCHIRURGICKÁ LÉČBA

V léčbě akromegalie se nám osvědčil postup, který uvádíme na obrázku 1. Za základ léčby považujeme neurochirurgickou operaci na pracovišti vybaveném moderní technikou (endoskop, peroperační magnetická rezonance) se specializovanými neurochirurgy pro hypofyzární operace. Světová neurochirurgická asociace považuje za specializovaného neurochirurga takového, který operuje ročně hypofýzu alespoň u 50 nemocných. Z doporučených postupů pro léčbu akromegalie z roku 2009 (4) vyplývá, že operace by se měla indikovat tam, kde lze očekávat odstranění adenomu, zatímco u adenomů s nepravděpodobností úspěchu operační léčby je indikovaná od začátku léčba medikamentózní. Sami se domníváme, že má význam operovat i takové adenomy, kde není naděje na jejich úplné odstranění. I neúplné odstranění nádorové masy (tzv. debulking) zvyšuje efekt následné medikamentózní a radiační léčby (5). Samozřejmě je nutnost operace u adenomů, které svým růstem ohrožují zrakovou dráhu. Úspěch neurochirurgické léčby závisí především na velikosti a lokalizaci adenomu. Na specializovaných neurochirurgických pracovištích se daří normalizace hormonální aktivity akromegalie u intraselárních mikroadenomů (do 10 mm v průměru) v 75–95 %, u neinvazivně rostoucích makroadenomů do 2 cm v průměru se udává efekt v 40–68 % a u makroadenomů větších než 2 cm v průměru klesá úspěšnost pod 20 % (6). Dosud nevyjasněnou otázkou je, zda výsledky operační léčby může zlepšit aplikace somatostatinových analogů několik měsíců před operací. Zprávy v literatuře jsou rozporné. Snad tento rozpor vyjasní v současné době probíhající velká celonárodní polská studie.

RADIAČNÍ LÉČBA

U nemocných, kde není možné pro kontraindikace provést operaci v celkové anestezii a u nemocných s residuem adenomu po operaci, doporučujeme radiochirurgickou léčbu, konkrétně na našem pracovišti ozáření Leksellovým gama nožem (7). Radiační léčba je obvykle v doporučených postupech uváděna až na poslední místo – u adenomů, které nebylo možné odstranit operací a nereagují na medikamentózní léčbu (4). Při konvenčním frakcionovaném ozáření dochází skutečně ve většině případů po několika letech k rozvoji hypopituitarismu. Hypopituitarismus se však objevuje v písemnictví i po ozáření gama-nožem. Je to v případě, kde se překračuje maximální radiační dávka na zdravou hypofyzární tkáň v okolí adenomu a na distální část hypofyzární stopky. Podle našich zkušeností by tato dávka neměla překročit 15 Gy (8); někteří autoři však zdůrazňují nutnost použít radiační dávky ještě nižší (9).

Ozáření má dvojitý účinek. Bezprostředně se utlumí mitotická aktivita buněk adenomu a ten dále neroste, naopak dochází k jeho pozvolnému zmenšování. Kromě toho apoptózou sekrečních buněk dochází k postupnému odeznění sekreční aktivity. Podle našich zkušeností (10) dojde k normalizaci sérových hladin IGF I (jako jednoho z hlavních kritérií sekreční aktivity adenomu) v průběhu 1. roku u 25 % ozářených, v průběhu 3 let u 45 %, v průběhu 5 let u 68 % a v průběhu 8 let u 85 %. Do doby normalizace sekreční aktivity ozářením je nemocné třeba léčit medikamentózně. Výhodou ozáření je, že nákladná medikamentózní léčba je časově limitovaná a není doživotní jako u nemocných bez ozáření.

Podle zkušenosti v Nizozemí (11) je průměrná doba léčby nemocného s akromegalií 33 let a v případě operace a medikamentózní léčby jsou náklady na jeho terapii během této doby po přepočtu současným kursem 12 000 000 Kč. U nás zkracuje ozáření dobu léčby na 54 měsíců a naše průměrné náklady jsou za tu dobu přibližně 2 000 000 Kč.

Ozáření adenomu gama nožem má ovšem také svoje podmínky. Adenom nesmí být v kontaktu se zrakovou dráhou, nesmí přesahovat velikost 25 mm v největším průměru, musí být odlišitelný na MR od zdravé hypofyzární tkáně a nejedná se o cystický adenom.

MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA

U našich nemocných se uplatňuje především v době mezi ozářeními adenomu a jeho účinkem na hormonální aktivitu. Má ovšem svoji nezastupitelnou úlohu i tam, kde nebylo ozáření nebo operace a následně ozáření možné.

Máme v současné době tři skupiny léků, které se v léčbě akromegalie uplatňují: dopaminergní agonisté, somatostatinová analoga a blokátor receptoru pro růstový hormon.

Dopaminergní agonisté

V klinické praxi se dnes výhradně používá kabergolin (u nás přípravek Dostinex® tbl), protože jeho účinnost je podstatně větší než u dalších léků této skupiny (12). Jeho použití není uvedeno ve firemním souhrnu o přípravku (SPC), a je proto „off label“. Je to však léčba pro nemocné nejméně zatěžující – tablety s průměrným dávkováním 3krát 2 tablety týdně – léčba je většinou dobře snášena a je také nejméně nákladná. Dostatečný efekt je však možné očekávat jen u menší části méně aktivních akromegalií. Podle Abse et al. (13) dosáhneme normalizace sekreční aktivity u 30 % nemocných v případě, že hladiny IGF I před léčbou jsou nižší než 750 mg/ml. Má však svou důležitou úlohu při kombinační léčbě s jinými přípravky (viz níže).

Z nežádoucích účinků mohou být hypotenzivní reakce, dyspeptické potíže, zácpa, únava a spavost, závrať, bolesti hlavy.

Depotní somatostatinová analoga

Tradičně se u nás používají dvě depotní somatostatinová analoga: oktreetid LAR (Sandostatin LAR®) injekce 20 a 30 mg k i. m. aplikaci jednou za 4 týdny a lanreotid autogel (Somatulín autogel®) injekce 60 a 120 mg k hlubokému s. c. podání, rovněž 1krát za 4 týdny – je-li však účinnost 1krát za 4 týdny dobrá, je možné u lanreotidu autogel aplikaci jedné injekce prodloužit na 6–8 týdnů. V metaanalýze komparativních studií byla zjištěna stejná účinnost obou přípravků (14), v individuálních případech může být reakce na jeden z obou přípravků lepší než na druhý. Výhodou lanreotidu autogel je

Tab. 1 Komplikace neléčené akromegalie

Postižený systém	Projevy	Mechanismus
kardiovaskulární	kardiomyopatie na podkladě koncentrické biventrikulární hypertrofie myokardu	přímý účinek STH a IGF-I na myokard působící hypertrofií a zvýšenou kontraktilitu myofibril
	postupný rozvoj nejprve námahové systolické, později diastolické a klidové systolické insuficience dilatační kardiomyopatie (nejčastější příčina smrti u akromegalie)	degenerace myofibril při dlouhodobém působení STH a IGF-I, ukládání extracelulárních deposit kolagenu, edém myokardu, zvýšená apoptóza kardiomyocytů, ztlustění stěny malých tepen ukládáním kolagenu, současná hypertenze, současné metabolické změny a endoteliální dysfunkce u diabetes mellitus a zvýšené inzulínové rezistence, současný syndrom spánkové apnoe s ischemizací myokardu
	rytmové poruchy: nejčastěji komorová extrasystolická arytmie, paroxysmální fibrilace síní a supraventrikulární tachykardie, sick sinus syndrom, blokáda Tawarových ramének. Mohou být náhlá úmrtí při fibrilaci komor.	koreluje s velikostí masy levé komory
	chlopňové vady: mitrální a aortální insuficience hypertenze (u 1/3 nemocných)	důsledek dilatační kardiomyopatie zvýšený krevní volem
metabolické projevy	zvýšená inzulínová rezistence (u 80 % nemocných), snížená tolerance glycidů (u 50 % nemocných) až diabetes mellitus (u 20 % nemocných)	růstový hormon jako kontraregulační hormon inzulínu
	zásah do lipidového metabolismu	zvýšení sérových koncentrací Lp-a, hypertriglyceridémie v důsledku lipolytického působení STH a snížením aktivity lipáz
	hyperkalcémie a hyperfosfatémie vede ke zvýšené incidenci urolitiázy.	STH stimuluje tvorbu kalcitriolu a tím vede k hyperabsorpci kalcia a hyperkalciurii. Hyperfosfatémie vzniká zvýšením tubulární resorpce fosfátů.
respirační systém	syndrom spánkové apnoe	makroglosie, zduření měkkých tkání dýchacích cest deformity páteře a hrudníku s porušenou dechovou mechanikou zvýšený plicní volem
	obstrukční emfyzém	stejný mechanismus
kloubní systém	akromegalická artropatie vedoucí k akcelеровaným artrotickým a spondylartrotickým změnám	hypertrofie chrupavky pod vlivem STH a IGF-I. Vzhledem ke špatné nutrici (je zajišťována pouze difuzí) dochází k její degeneraci a následným změnám na přilehlé kosti, které odpovídají akcentovaným artrotickým změnám.
nervosvalový systém	syndrom karpálního tunelu	edém a ztlustění perineuria n. medianus ukládáním kolagenních vláken
	periferní neuropatie Působí periferní parestézie a dysestézie. Může být příčinou cefaleje.	stejný mechanismus
	myopatie – postupný rozvoj u děletrvajících onemocnění projevujících se zvýšenou svalovou slabostí	degenerace myofibril
výskyt maligních nádorů	vyšší incidence kolorektálního karcinomu	Pod vlivem STH a IGF I dochází k růstu polypů ve zvětšeném tlustém střevě (v rámci akromegalické visceromegalie). Vzhledem ke zvýšenému množství těchto polypů i větší možnost malignizace.
endokrinní systém	struma	Pod vlivem IGF-I dochází ve štítné žláze k růstu uzlů.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

	hyperprolaktinemie	smíšené adenomy se současnou sekrecí prolaktinu, hyperprolaktinemie při dyskonekci hypotalamu v důsledku expanze adenomu
	hypopituitarismus	útlak hypofýzy a dyskonekce hypotalamu adenomem
	snížená fertilita	změny morfologie a funkce ovaríí
psychické změny	depresivní ladění, únavnost, snížená vitalita	nejspíše důsledek dlouhodobé nemoci a sníženého společenského uplatnění
lokální příznaky z růstu hypofyzárního adenomu	útlak zrakové dráhy a okohybných nervů, hypopituitarismus	expanzivní růst adenomu

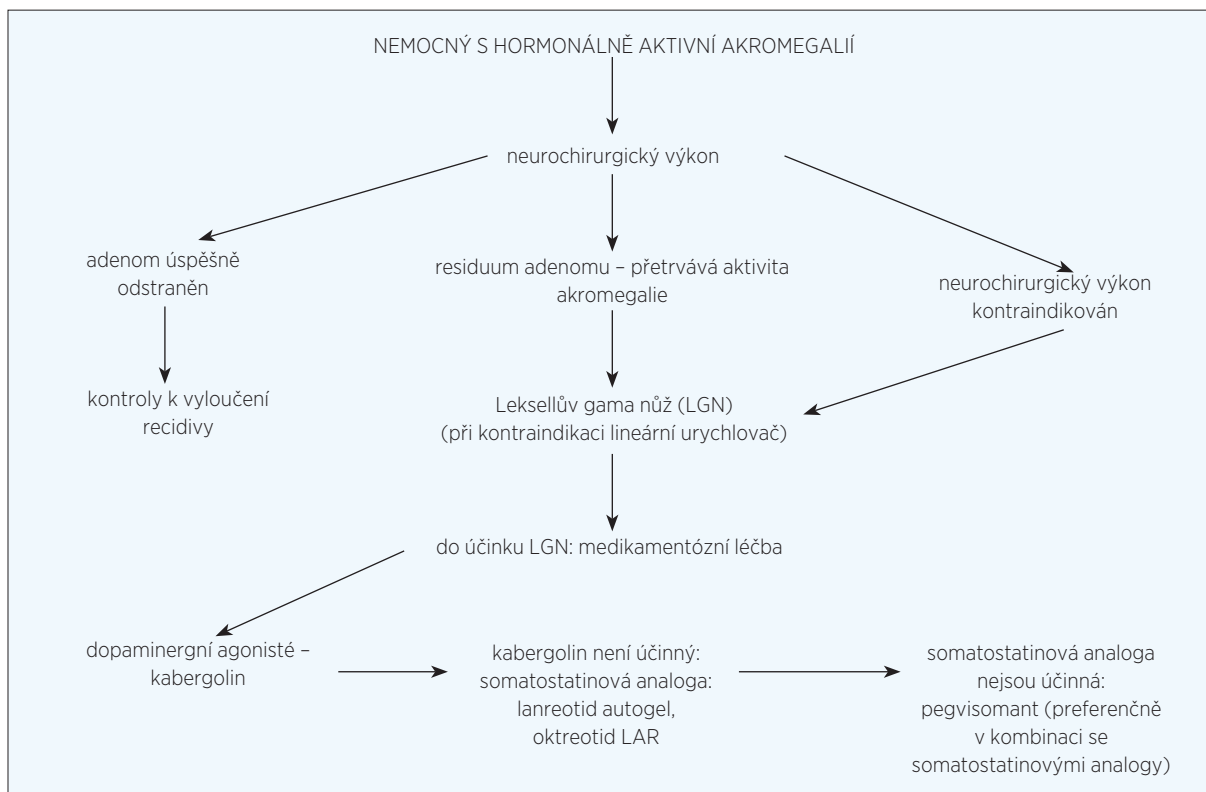
podkožní aplikace přípravku – přípravek si mohou aplikovat sami nemocní nebo jejich rodinní příslušníci.

Uvedená somatostatinová analoga brzdí tvorbu a sekreci růstového hormonu v adenomech. Podmínkou je navázání na somatostatinové receptory v buněčné stěně adenomu a následné vnikání (internalizace) tohoto komplexu do buňky. Somatostatinové receptory se dělí na pět základních subtypů: sst 1 až sst 5. U většiny adenomů secernujících růstový hormon převládá subtyp sst 2, na který se uvedená somatostatinová analoga nejlépe váží a snadno vnikají do buňky. U menší části adenomů u akromegalie však převažuje exprese subtypu sst5 (15).

Je obtížné odpovědět na otázku, u kolika procent léčebných nemocných jsou somatostatinová analoga účinná. Studie nejsou srovnatelné výběrem nemocných – aktivitou akromegalie, jejich předchozí léčbou, velikostí aplikované

dávky ani délkou léčby (účinnost somatostatinových analogů stoupá s dobou jejich podávání). Po 4 letech léčby se pohybuje podle jednotlivých autorů účinnost mezi 34 % (16) a 79 % (17). V metaanalýze udává Freda účinek oktreotidu LAR 66% (18). Je zajímavé, že ženy mají v průměru o 47 % vyšší hladiny oktreotidu než muži, muži by tak měli dostávat v průměru o 14 mg měsíčně vyšší dávku než ženy (19). Také u oběžných stoupá hladina oktreotidu v krvi po jeho aplikaci méně (o 3,4 132% na každou jednotku BMI) (19).

Je možné vystupňovat účinek somatostatinových analogů stupňováním dávky? Podle firemních souhrnů o přípravcích (SPC) je maximální doporučená dávka oktreotidu za 4 týdny 30 mg a maximální doporučená dávka lanreotidu autogel 120 mg. Celoitalská studie (20) vyzkoušela u nemocných rezistentních na 30 mg oktreotidu dávku 60 mg/4 týdny a zjistila, že 36 % takto léčených znormalizovalo hladiny



Obr. 1 Algoritmus léčby nemocného s aktivní akromegalií

IGF I v průběhu půl roku. Platí totéž pro lanreotid autogel? O tom je dosud málo údajů, publikovaných pouze jako kauzistiky.

Účinnost somatostatiny analog je možné zvýšit jejich kombinací s kabergolinem. Tato kombinace potlačí hormonální aktivitu až u 50 % nemocných, rezistentních na samotná somatostatiny analog (21).

Z nežádoucích účinků somatostatiny analog jsou nejčastější abdominální potíže – průjemy, dyspeptické obtíže, nauzea až zvracení, výjimečně i abdominální křeče. Komplikací může být vznik cholecystolitíazy nebo žlučnickového bahna.

U rezistentních akromegalií na současná somatostatiny analog se zkouší nyní i u nás dostupný nový somatostatiny analog pasireotid (Signifor®). Zatímco oktreotid i lanreotid účinkují převážně na somatostatiny receptory adenomu subtypu sst 2, pasireotid se váže především na subtyp sst 5, a může tak být účinný u adenomů, které mají více exprimovaný subtyp sst 5 a nikoliv sst 2 (22). Širší použití pasireotidu však brání jeho vysoká cena. Nežádoucí účinky má obdobné jako dříve zmíněná somatostatiny analog, navíc však vede k hyperglykémii až manifestaci diabetes mellitus.

Vývojovou perspektivou jsou oktreotidové implantáty. Peleta 84 mg oktreotidu v hydrogelové kapsli implantovaná pod kůži paže umožňuje postupnou difuzi oktreotidu v průběhu 6 měsíců. Účinek takové pelety by měl být stejný, jako je účinek okterotidu LAR v i. m. injekcích (23).

V klinickém zkoušení III. fáze je perorální forma oktreotidu – oktreolin (24). Přidaná substance nazvaná „transient permeability enhancer“ umožňuje její vstřebání střevní sliznicí.

Blokátor receptorů pro růstový hormon pegvisomant

Pegvisomant (Somavert® inj. s.c. 10, 15 a 20 mg) je nejúčinnějším lékem k potlačení hormonální aktivity akromegalie. Podle klinických zkoušek se to pegvisomantem podaří u 92 % léčebných (25). Předpokladem je však dostatečné dávkování a u některých nemocných k dosažení účinků je zapotřebí vyšší dávky než 30 mg denně uvedených jako maximální dávka ve firemním SPC. Vzhledem k nejlepší účinnosti pegvisomantu na hormonální aktivitu u akromegalií by bylo logické jej použít jako prvního léku. Tomu však brání jeho vysoká cena, která při aplikaci 30 mg pegvisomantu denně dosahuje téměř 2 000 000 Kč ročně. Vzhledem k tomu je u nás preskripce omezena pouze na čtyři centra v republice.

Pegvisomant je odvozený od růstového hormonu – jeho molekula má pouze devět odlišných aminokyselin, z nichž jedna působí blokádu receptorů pro růstový hormon ve tkáních a zbývající osm zvyšuje aviditu pegvisomantu k těmto receptorům, aby se preferenčně uplatnila jeho vazba před růstovým hormonem. Efekt pegvisomantu se pozná pouze podle poklesu hladin IGF-I, sekrece růstového hormonu z hypofýzy není ovlivněna a jeho hladiny zůstávají v cirkulaci zvýšené.

Možným nežádoucím účinkem je zvýšení jaterních transamináz AST a ALT. Pět až desetnásobný vzestup se vyskytuje u 7,4 % léčebných (26), při těchto vysokých hladinách se doporučuje léčbu přerušit. Vzestupy transamináz jsou plně reverzibilní a nevedou k poškození jater. Menší vzestupy transamináz jsou častější a nepovažují se za indikaci k přerušení léčby.

Důsledkem periferního působení pegvisomantu je i skutečnost, že hypofyzární adenom může v průběhu léčby peg-

visomantem pokračovat v růstu. V evropské Acrostudy (27) byla progresse adenomu mezi 469 nemocnými pozorována u 5,1 %. Růstu adenomu se dá předejít předchozím ozářením anebo kombinací s depotními somatostatiny analogy.

Kombinace s depotními somatostatiny analogy umožňuje snížit dávku pegvisomantu. Při monoterapii pegvisomantem si nemocní aplikují dávku pegvisomantu každodenně. U většiny nemocných postačí při kombinované léčbě aplikovat pegvisomant v jedné až dvou dávkách týdně (28). Aplikované množství se pohybuje mezi 40–80 mg týdně. Jsou však špatní reaktori, kteří vyžadují dávky větší. Nicméně u většiny nemocných lze kombinací snížit náklady na léčbu a méně častou aplikací pegvisomantu zlepšit compliance. V poslední době se objevují zprávy i o kombinaci pegvisomantu s kabergolinem nebo trojkombinací pegvisomant, somatostatiny analog a kabergolin (29).

Holandští autoři (30) prosazují nyní koncept tzv. extra-hepatiké či tkáňové akromegalie. Podle jejich názoru somatostatiny analog mohou svým suprimujícím vlivem na sekreci insulinu, a tak snížením koncentrace inzulinu v portální krvi, zvýšit rezistenci růstového hormonu v játrech a normalizovat sérové hladiny IGF I (90% IGF-I v krevním oběhu pochází z jaterní tkáně), aniž to znamená normalizaci IGF I ve tkáních. K normalizaci IGF I ve tkáních je třeba léčebně použít pegvisomant, i když sérové hladiny IGF I jsou normální. Laboratorně je zatím obtížné tento koncept dokázat. Autoři se opírají o výsledky dotazníkové akce kvality života, která jim při léčbě s pegvisomantem přináší lepší výsledky.

Ve druhé fázi klinického zkoušení je nyní nový přípravek blokuující tvorbu informační ribonukleové kyseliny (mRNA) při stimulaci IGF-I vlivem růstového hormonu ve tkáních nazvaný ATL-1103 (31).

ZÁVĚR

Léčba akromegalie zaznamenala za poslední čtvrtstoletí nebyvalý pokrok. Dnes dovedeme léčbou znormalizovat hormonální aktivitu akromegalie u 95 % nemocných. Tím předejdeme vzniku orgánových komplikací – za předpokladu, že akromegalie není diagnostikována pozdě. Přitom na akromegalii může upozornit kterýkoliv lékař, který je všímalý k dysmorfickým změnám a klinickým příznakům akromegalie.

Zkratky

BMI – body mass index
IGF – inzulinu podobný růstový faktor

Literatura

1. **Rajasoorya C, et al.** Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 98–102.
2. **Reid TJ, et al.** Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 203–208.
3. **Vilar L, et al.** Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary* 2013; 17(Suppl 1) :11–17.
4. **Melmed S, et al.** Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509–1517.
5. **Petrosians P, et al.** Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 61–66.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

6. **Nomikos P, et al.** The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical cure. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379–387.
7. **Liščák R, et al.** Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 2013; 24: 509–519.
8. **Marek J, et al.** Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 169–178.
9. **Leenstra JL, et al.** Factors associated with endocrine deficits after stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2010; 67: 27–32.
10. **Ježková J, et al.** Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 588–595.
11. **Biermasz NR, et al.** Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; 9: 223–234.
12. **Sandret L, et al.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1327–1335.
13. **Abs R, et al.** Cabergoline in the treatment of acromegaly, a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374–378.
14. **Murray RD, et al.** A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957–2968.
15. **Cuevas-Ramos D, et al.** Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 2014. Epub ahead of print.
16. **Mercado M, et al.** A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 859–868.
17. **Cozzi R, et al.** Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1397–1403.
18. **Freda PU.** Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013–3018.
19. **Joseph S, et al.** A prospective trial on the effect of body mass index and sex on plasma octreotide levels in patients undergoing long-term octreotide LAR therapy. *Pancreas* 2010; 39: 964–966.
20. **Giustina A, et al.** High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2008; 161: 331–338.
21. **Sandret L, et al.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1327–1335.
22. **Petersenn S, et al.** Long-term efficacy of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter Phase II extension study. *Pituitary* 2014; 17: 132–140.
23. **Chieffo C, et al.** Efficacy and safety on an octreotide implant in the treatment of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4047–4054.
24. **Tuvia S, et al.** Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2362–2369. doi: 10.1210/jc.2012-1179. Epub 2012 Apr 26.
25. **Van der Lely AJ, et al.** Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754–1759.
26. **Biering H, et al.** Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 213–220.
27. **Brue T.** Acrostudy: Status update on 469 patients. *Horm Res* 2009; 71(Suppl 1): 34–38.
28. **Van der Lely AJ, et al.** Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 325–333.
29. **Giustina A, et al.** Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Rev Endocrinol* 2014; 10: 243–248.
30. **Neggers SJ, et al.** Hypothesis: Extra-hepatic acromegaly: a new paradigm? *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 11–16.
31. **Störmann S, et al.** Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 19: 79–97.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jmarek@lf1.cuni.cz

UPOZORNĚNÍ NA BLÍŽÍCÍ SE MEZINÁRODNÍ KONGRES

The Third International Congress on Personalized Medicine se bude konat 26. až 29. června 2014 v hotelu Hilton v Praze. Jde o sjezd věnovaný problematice personalizované medicíny, ale především problematice nejmodernějšího genetického přístupu k závažným civilizačním chorobám. Hlavními tématy sjezdu jsou:

- diabetes, obesity
- oncology
- genetics, epigenetics and nutrigenetics in the pathophysiology of diseases
- pharmacogenetics metabolomics and proteomics
- informatics – data mining, artificial intelligence, decision support system
- personalized diagnostics platforms
- personalized medicine: from theory to practice
- targeted therapy – diabetes, obesity, CVD and cancer
- imaging
- health policy
- personalized medicine education
- bližší informace lze nalézt na adrese <http://2014.upcp.org/>

Rezistence na tyreoidální hormony*

Jan Jiskra, Zdeňka Límanová

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

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 137–141

SOUHRN

Rezistence na tyreoidální hormony (RTH) je vzácné onemocnění s prevalencí 1 : 40 000–50 000. V 85 % případů je způsobeno mutací genu pro receptor pro tyreoidální hormony TR β , u zbylých 15 % nelze mutaci prokázat (non-TR-RTH). Pro onemocnění je typická elevace tyreoidálních hormonů v krvi při nesuprimovaném TSH, častá struma a variabilita dalších klinických příznaků. Ty jsou často mírné a řada případů je dokonce zcela asymptomatických. Kardiální příznaky (nejčastěji dysrytmie) mohou být mylně považovány za příznaky hypertyreózy. Někdy se u jednoho nemocného příznaky hypo- a hypertyreózy kombinují podle toho, které tkáně jsou na tyreoidální hormony více či méně citlivé.

Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit jiné častější příčiny podobného obrazu, jako jsou některé léky, non-compliance, laboratorní interferenci a také raritní TSH-secernující tumor hypofýzy. Léčba RTH je symptomatická, a pokud možno, je třeba se vyvarovat tyreoidektomie. Normalizaci tyreoidálních parametrů, ústup klinických příznaků a regresi strumy lze nově dosáhnout i analogy tyreoidálních hormonů (např. 3,5,3'-trijodotyroacetát).

KLÍČOVÁ SLOVA

rezistence na tyreoidální hormony – volný tyroxin, tyreoidální stimulační hormon – analoga tyreoidálních hormonů – TSH-secernující tumor hypofýzy

SUMMARY

Jiskra J, Límanová Z. Resistance to thyroid hormones

Resistance to thyroid hormones (RTH) is a rare disease with prevalence 1 : 40 000–50 000. About 85% of cases are caused by mutation of thyroid hormone receptor gene β (TR β) and in 15% of cases the mutation cannot be detected (nonTR-RTH). Elevated thyroid hormone and non-suppressed TSH in the blood, goitre and variable other clinical symptoms are typical for the disease. Manifestation is often mild and many cases may be even without clinical symptomatology. Cardiac symptoms (mainly dysrhythmias) may be confused with symptoms of hyperthyroidism. Different tissue sensitivity to thyroid hormones causes contemporary presence of sym-

ptoms of hypo- and hyperthyroidism. Differential diagnosis of RTH includes more prevalent causes of elevated thyroid hormones with non-suppressed TSH as drugs, non-compliance, biochemical interference and TSH-secreting pituitary adenoma. The treatment of RTH is symptomatic and thyroidectomy should be avoided, if it is possible. Recently, thyroid hormone analogues (e.g. 3,5,3'-trijodotyroacetate) can be used to normalize of thyroid parameters, alleviate of symptoms and achieve goitre regression.

KEYWORDS

resistance to thyroid hormones – free thyroxin – thyroid stimulatory hormone – TSH-secreting pituitary tumor

ÚVOD

Rezistence na tyreoidální hormony (RTH) se definuje jako elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH a přítomné strumě, způsobená necitlivostí různých tkání na tyreoidální hormony. Onemocnění popsal poprvé Refetoff v roce 1967 (1). Jde o onemocnění vzácné, prevalence se odhaduje na 1 : 40 000–50 000 (2, 3). Dosud bylo ve světě popsáno asi 1000 případů (4).

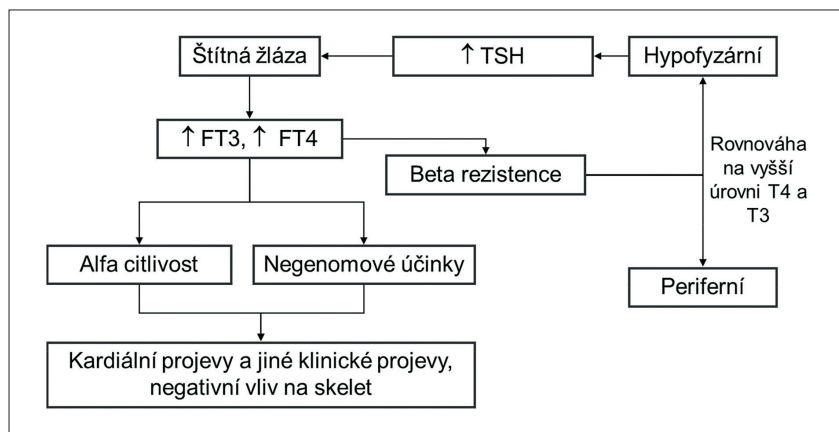
ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Vlastním účinným tyreoidálním hormonem, který ovlivňuje periferní tkáně a zprostředkovává i zpětnou vazbu je

trijodtyronin (T3), který vzniká dejodací tyroxinu. Periferní účinky T3 jsou genomové a negenomové. Genomové účinky jsou zprostředkovány vazbou T3 na jaderné tyreoidální receptory TR α (hnědý tuk, srdce, svaly, skelet, gastrointestinální systém, mozek), TR β_1 (ledviny, játra) a TR β_2 (hypothalamus, hypofýza, vnitřní ucho, retina), které ovlivňují transkripci genů pro různé proteiny, a zasahují tím do nejrůznějších metabolických dějů buněk všech orgánů a tkání organismu (5). Gen pro TR α je na 17. chromozomu (THR α), pro TR β na 3. chromozomu (THR β). Syndrom rezistence na tyreoidální hormony (RTH) je v 85 % případů způsoben mutací β -receptoru pro tyreoidální hormony (TR β) na 3. chromozomu. Dosud bylo popsáno více než 150 mutací u necelých 500 ro-

*Článek je věnován k 90. narozeninám prof. MUDr. Vratislava Schreiber, DrSc.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK



Obř. 1 Patogenetické schéma syndromu rezistence na tyreoidální hormony TSH – tyreoidální stimulační hormon, FT3 – volný trijodtyronin, FT4 – volný tyroxin, T3 – tyroxin, T3 – trijodtyronin

din. Většinou jde o heterozygoty s autozomálně dominantní dědičností, vzácně jde o homozygoty (6, 7) a u jedné rodiny byla popsána autozomálně recesivní dědičnost (8). Ostatní případy byly dědičné autozomálně dominantně. Vlastním mechanismem defektního receptoru jsou porucha afinity k T3 a porucha interakce s kofaktory (koaktivátory a korepresory), v jejichž důsledku nemohou tkáně přiměřeně odpovídat na T3. Stupeň postižení receptoru nekoreluje s fenotypem RTH. Zbýlých 15 % představují případy, kde klinický obraz a laboratorní testy (elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH) splňují kritéria pro RTH není však prokázána mutace TR β a nejedná se o některou z jiných příčin (viz diferenciální diagnóza). Jde o tzv. nonTR-RTH (4, 9).

Nedávno byly popsány i ojedinělé případy mutace receptoru TR α , v těchto případech je však odlišný klinický a laboratorní obraz [růstová retardace, dysplazie skeletu, zácpa, nízký normální tyroxin (T4), vysoký normální T3, nízký poměr T4/T3, nízký reverzní T3 (rT3) a normální TSH v krvi] (10).

KLINICKÝ OBRAZ

Typická je variabilita klinických příznaků, které jsou často mírné, a řada případů je zcela asymptomatických. Na základě klinického obrazu se někdy rozlišuje generalizovaná rezistence (klinicky eutyroidní či hypotyroidní nemocný), pituitární rezistence (klinicky hypertyreoidní nemocný), eventuálně i periferní rezistence (klinicky hypotyroidní nemocný), avšak z patofyziologického hlediska jde o jednu a tutéž chorobu, kdy v jednotlivých případech je rezistence v různých tkáních různě vyjádřena. Někdy se u jednoho nemocného kombinují příznaky hypo- a hypertyreózy podle toho, které tkáně jsou na tyreoidální hormony více či méně citlivé. Nejčastější příznaky RTH jsou v tabulce 1. Laboratorně je typický vyšší volný (FT4) i celkový (TT4) tyroxin, často i vyšší volný (FT3) i celkový (TT3) trijodtyronin a normální nebo mírně vyšší (nesuprimovaný) TSH (tyreoidální stimulační hormon) v krvi. Fibrilace síní u osob středního věku bez objasněné příčiny kombinovaná s vyšším sérovým FT4 vede často k diagnóze hypertyreózy a pacienti pak bývají chybně léčeni tyreostatiky, což vede k progresi

si strumy. Vysoké koncentrace TSH při normálním nebo mírně vyšším FT4 (TT4) naopak nejsou typické a jsou podezřelé z non-compliance. Patogenetické schéma RTH s hlavními klinickými projevy je na obrázku 1. Sonograficky a někdy i palpačně bývá velmi často přítomná difúzní nebo uzlová struma (66–95 %) (9).

TERAPIE

Léčba je symptomatická. Pokud jsou projevy hypotyreózy (klinické příznaky, dyslipidémie apod.), podává se levotyroxin, při příznacích hypertyreózy jsou účinné beta-blokátory a u psychických poruch psychofarmaka (11). Tyreostatika jsou kontraindikována. Je vhodná prevence či léčba osteopenie/osteoporózy. U pacientů s RTH je třeba se pokud možno vyvarovat tyreidektomie či léčby radiojodem, protože rezistence je příčinou obtížné substituční léčby, která si pak vyžádá velké dávky levotyroxinu (až 1000 μ g denně) (9). Někdy se na syndrom RTH přijde právě pro obtíže se substitucí po operaci, která byla indikovaná pro domnělou hypertyreózu (nesprávně diagnostikovanou na podkladě elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH). Pokud je však RTH v koincidenci s podezřením na zhoubný nádor, nebo je přítomna klinicky objemná struma s lokálními příznaky, nelze se operací vyhnout. V poslední době se zkouší v léčbě analoga tyreoidálních hormonů, např. TRIAC (3,5,3'-trijodothyroacetát), D-T4 a jiné, které normalizují hladiny TSH a vedou k redukcii strumy (12, 13).

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Příčinou elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH může být celá řada, jejich přehled je v tabulce 2.

Tab. 1 Klinické příznaky syndromu rezistence na tyreoidální hormony (β -rezistence) (upraveno podle 9, 15)

• struma
• srdeční příznaky (tachykardie, fibrilace síní, porucha relaxace myokardu, zvýšená systémová cévní rezistence)
• hyperaktivita, emoční poruchy
• porucha psychomotorického vývoje a poruchy učení u dětí
• porucha sluchu
• malá postava
• opožděný kostní věk u dětí
• nízký BMI u dětí
• časté infekce nosohltanu a středouší
• autoimunitní tyreopatie
• někdy kombinace příznaků hypo- a hypertyreózy (jen některé tkáně jsou rezistentní)

Tab. 2 Příčiny elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH

Elevace celkového tyroxinu	Elevace volného tyroxinu
gravidita	léky (amiodaron, heparin, furosemid, diclofenac, salicyláty, kyselina mefenamová, propylthiouracyl, glukokortikoidy, propranolol či jodové kontrastní látky)
léky (estrogeny, amiodaron, heroin, methadon, mitotan, fluorouracyl)	protilátky proti iodotyroninům
jaterní poruchy	heterofilní protilátky
vrozené poruchy vazebných proteinů (TBG)	familiární dysalbuminemická hypertyroxinémie (FDH)
	odběr krve po požití levotyroxinu
	non-compliance
	rezistence na tyreoidální hormony
	TSH-secernující tumory hypofýzy
	vrozená porucha transportu T4 přes buněčnou membránu (mutace genu <i>SCL16A2</i> pro MCT8, Allan-Herndon-Dudley syndrom)
	vrozená selenoproteinová deficiencie (porucha dejodace, mutace <i>SECISBP-2</i>)

TBG – tyroxin vázající globulin, FDH – familiární dysalbuminemická hypertyroxinémie, T4 – tyroxin, *SCL16A2* – gen pro transportér pro tyreoidální hormony MCT8, MCT8 – specific thyroid hormone cell-membrane transporter 8, *SECISBP-2* – selenocystein incorporation sequence-binding protein

Tab. 3 Diferenciální diagnostika vzácných genetických příčin vrozené elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH (upraveno podle 3)

	Familiární dysalbuminemická hypertyroxinémie	Rezistence na tyreoidální hormony	Allan Herndon Dudley syndrom	Selenoproteinová deficiencie (porucha dejodace)
Gen	<i>ALB</i>	<i>THRB</i>	<i>SCL16A2</i> (<i>MCT8</i>)	<i>SECISBP2</i>
FT4	zvýšený	zvýšený	normální nebo snížený	zvýšený
FT3	normální*	zvýšený	zvýšený	normální nebo snížený
TSH	normální	normální nebo mírně zvýšený	normální nebo mírně zvýšený	normální
rT3	zvýšený	zvýšený	snížený	zvýšený
SHBG	normální	normální	zvýšený	normální
Klinické projevy	normální tyreoidální funkce	struma, projevy hyper- či hypotyreózy v některých tkáních	mentální a psychomotorická retardace	růstová retardace, infertilita mužů, myopatie, ztráta vlasů

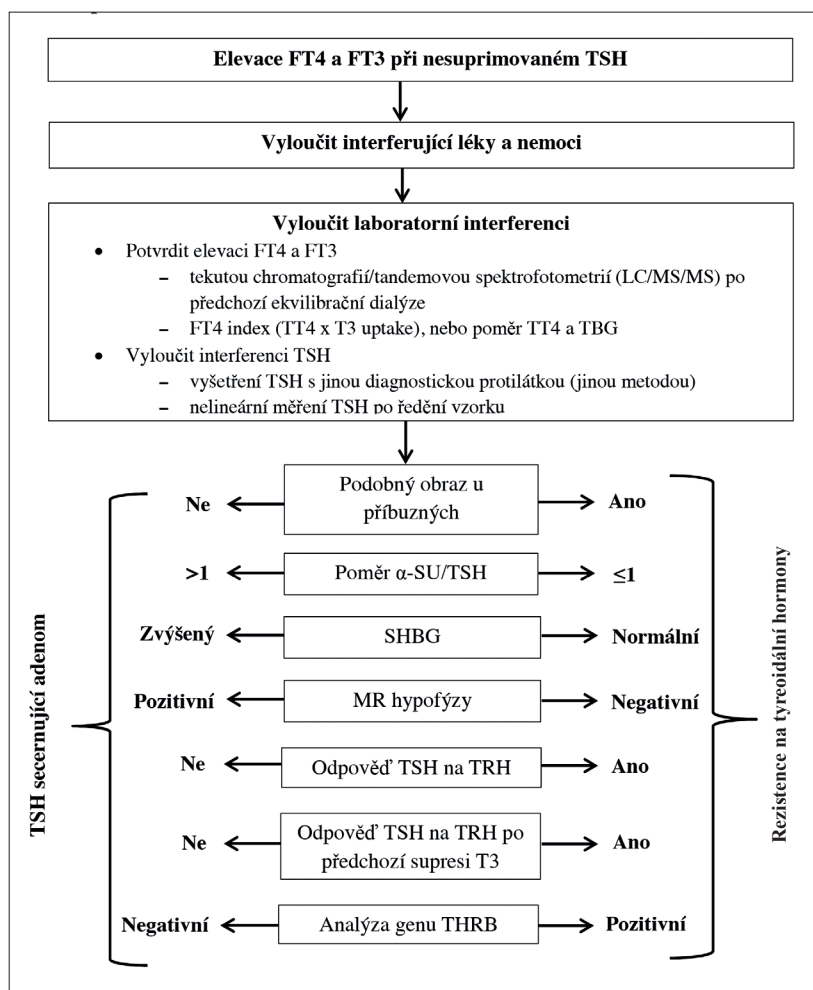
FT4 – volný tyroxin, FT3 – volný trijodtyronin, TSH – tyreoidální stimulační hormon, rT3 – reverzní trijodtyronin, SHBG – pohlavní hormony vázající globulin, *ALB* – gen pro albumin, *THRB* – gen pro β -receptor pro tyreoidální hormony, *SCL16A2* – gen pro transportér pro tyreoidální hormony MCT8, *SECISBP-2* – gen pro selenoproteiny

Příčinou elevace celkových hormonů je často vzestup vazebných proteinů (thyroxine binding globulin – TBG, albumin, prealbumin), těhotenství, terapie estrogeny a tamoxifenem a jaterní choroby, vzácně je jejich vzestup vrozený. V těchto případech je prvním krokem stanovení FT4 (FT3).

Je-li při nesuprimovaném TSH zvýšený i FT4 (FT3), je diferenciální diagnostika složitější. Je třeba poznamenat, že sérové koncentrace FT4 lze stanovit různými způsoby: 1. výpočtem jako FT4 index (TT4 x T3 uptake), nebo jako poměr TT4 a TBG, 2. imunoanalýzou (to je dnes nejběžnější), 3. tekutou chromatografií/tandemovou spektrofotometrií (LC/MS/MS) po předchozí ekvilibrační dialýze. Běžně používané imunoanalýzy předpokládají, že je i během vlast-

ního stanovení zachována rovnováha (ekvilibrium) mezi volnou a vázanou frakcí T4. Tudíž faktory, které naruší tuto rovnováhu, mohou ovlivnit výsledek. Patří sem např. frakcionovaný a nefrakcionovaný heparin (heparin aktivuje lipoproteinovou lipázu, zvyšují se volné mastné kyseliny v séru, které vytěsňují T4 z vazby na proteiny), protilátky proti iodotyroninům, heterofilní protilátky, které blokuje analytické protilátky, familiární dysalbuminemická hypertyroxinémie (FDH) a jiné. „Two step“ metody („back titration“) s promytím vzorku před přidáním traceru mohou snížit tuto interferenci, neumí jí však zcela odstranit. Spolehlivě tento problém vyřeší stanovení FT4 tekutou chromatografií/tandemovou spektrofotometrií (LC/MS/MS) po předchozí

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK



Obr. 2 Diagnostický postup při nález elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH (upraveno podle 3)
 TSH – tyreoidální stimulační hormon, FT4 – volný tyroxin, FT3 – volný trijodtyronin, TT4 – celkový tyroxin, T3 – trijodtyronin, TBG – tyroxin vázací globulin, α-SU – alfa podjednotka TSH a gonadotropinů, SHBG – pohlavní hormony vázací globulin, MR – magnetická rezonance, TRH – tyreoliberin, THRB – gen pro beta tyreoidální receptor

ekvilibrační dialýze. Tato metoda však není běžně dostupná a je velmi nákladná. Proto se v poslední době znovu někdy vracíme k dříve používaným výpočtům, jako je FT4 index (TT4 x T3 uptake), nebo poměr TT4 a TBG (u nás běžnější). Mutaci genu pro albumin při podezření na FDH lze případně prokázat genetickým vyšetřením.

Obraz zvýšených tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH může být způsoben i interferencí stanovení TSH (falešně vysoká hodnota) vlivem interferujících protilátek. To lze laboratorně prokázat vyšetřením s jinou diagnostickou protilátkou (jiná metoda), nelineárním měřením TSH po ředění vzorku (vazbu interferujících protilátek s TSH či reagencii lze ředěním narušit), eventuálně imunsubtrakcí polyethylenglykolem nebo proteiny.

Dalšími častými příčinami elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH jsou odběr krve po požití levotyroxinu (maximální koncentrace v séru jsou asi 2,5 hodiny

po požití a elevace přetrvává nejméně 9 hodin), non-compliance (pacient dlouhodobě léky neužívá nebo je užívá nesprávným způsobem a poté několik dní před odběrem a v den odběru užívá vyšší dávku ve snaze kompenzovat předchozí vynechání – v těchto případech bývá TSH často více zvýšené, než je typické pro RTH), léky (tab. 2) a jiná závažná celková onemocnění. Dokonce i při fyziologické substitucí může být někdy při dosažení normálního TSH mírně zvýšený FT4 a normální FT3, což je přisuzováno změnám zpětné vazby zprostředkované aktivitou dejojazy 2. typu. Amiodaron někdy způsobuje zvýšený TT4 i FT4 vzestupem vazebných proteinů a inhibicí jaterní dejojazy 1. typu. Podobně mohou působit i další léky: propylthiouracyl, glukokortikoidy, propranolol či jodové kontrastní látky (tab. 2).

Dále je třeba odlišit TSH-secernující tumor hypofýzy (prevalence 1 : 1000 000) (3), který je ještě vzácnější než RTH. K odlišení pomůže MR hypofýzy, nicméně i pacienti s RTH mohou mít nález afunkčního incidentalomu. U TSH-secernujících tumorů hypofýzy bývá zvýšená alfa-podjednotka (α-SU) v séru, může být ale zvýšená i u afunkčních hypofyzárních tumorů nebo u akromegalie. Pro TSH-secernující tumor svědčí poměr α-SU/TSH větší než 1, ten se ale může někdy vyskytnout i u zdravých osob, zejména postmenopauzálních žen. SHBG v séru bývá zvýšený u TSH-secernujících tumorů a normální u RTH, je však třeba použít normy s ohledem na věk a pohlaví. SHBG může být falešně nízký u hypofyzárních tumorů se smíšenou nadprodukcí růstového hormonu a TSH, naopak terapie estrogeny SHBG zvyšuje. Asi 80–90 % pacientů s TSH-

secernujícími tumory má sníženou odpověď TSH v TRH testu (< 150 % bazálních hodnot), naopak u RTH je odpověď normální nebo zvýšená. Lze použít i TRH test po předchozí supresi T3 (3 dny 50 μg, 3 dny 100 μg a 3 dny 200 μg T3 p.o.) (3). U 75 % případů RTH je dominantní dědičnost, tudíž podobné laboratorní nálezy u příbuzných svědčí pro tuto diagnózu. Genetické vyšetření může potvrdit diagnózu RTH, nicméně u 15 % případů RTH nelze mutaci prokázat, což onemocnění nevylučuje (14).

Ještě vzácnější příčinou podobného laboratorního obrazu jsou vrozené poruchy transportu a metabolismu tyreoidálních hormonů, kam patří mutace genu SCL16A2 pro transportér tyreoidálních hormonů přes buněčnou membránu MCT8 (X-vázané onemocnění, které se projevuje psychomotorickou retardací a spastickou kvadruplegií) a vrozené poruchy dejojace, způsobené mutací SECISBP-2 (selenocystein incorporation sequence-binding proteinu) (3, 9).

Diagnostický postup a diferenciální diagnostika při nálezu zvýšených tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH je na obrázku 2 a v tabulce 3. V našich podmínkách bývá po vyloučení běžných příčin prvním krokem TRH test, při kterém je u RTH nápadný vzestup sérového TSH.

ZÁVĚR

Rezistence na tyreoidální hormony je vzácné onemocnění, na které je třeba myslet, je-li je přítomný laboratorní obraz zvýšených tyreoidálních hormonů v krvi při nesuprimovaném TSH. Před tím je však třeba vyloučit jiné častější příčiny podobného obrazu, jako jsou některé léky, non-compliance, laboratorní interferenci a také raritní TSH-secernující tumor hypofýzy. Diagnózu lze potvrdit genetickým vyšetřením TR β genu u pacienta a jeho příbuzných, avšak až u 15 % není mutace zachycena. Léčba je symptomatická, a pokud možno, je třeba se vyvarovat tyreoidektomie. Normalizaci tyreoidálních parametrů, ústup klinických příznaků a regresi strumy lze nově dosáhnout i analogy tyreoidálních hormonů (např. 3,5,3'-trijodotyroacetát).

Zkratky

α -SU	alfa podjednotka TSH a gonadotropinů
ALB	gen pro albumin
BMI	body mass index
FDH	familiární dysalbuminemická hypertyroxinémie
FT3	volný trijodtyronin
FT4	volný tyroxin
MCT8	specific thyroid hormone cell-membrane transporter 8
MR	magnetická rezonance
rT3	reverzní T3
RTH	rezistence na tyreoidální hormony
SCL16A2	gen pro transportér pro tyreoidální hormony MCT8
SECISBP-2	gen pro selenoproteiny) selenocystein incorporation sequence-binding protein)
SHGB	pohlavní hormony vázající globulin
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TBG	tyroxin vázající globulin (tyroxine binding globulin)
THR α	gen pro tyreoidální receptor α
THR β	gen pro tyreoidální receptor β
TR α	α -receptor pro tyreoidální hormony
TR β	β -receptor pro tyreoidální hormony
TRH	tyreoliberin
TSH	tyreoidální stimulační hormon
TT3	celkový trijodtyronin
TT4	celkový tyroxin

Literatura

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible

target organ refractoriness to thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1967; 27(2): 279-294.

2. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, Nelson JC. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; 143: 296-301.

3. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(6): 673-678.

4. Hershman JM, Cheng SY, Gianoukakis AG. Update in thyroidology 2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 9-14.

5. Běhanová M, Nedvídková J. Periferní účinky tyreoidálních hormonů. In: Stárka L, et al. Aktuální endokrinologie. Praha: Grada Publishing 1999; 283-295.

6. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(1): 49-55.

7. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Refetoff S. Homozygous thyroid hormone receptor β -gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1328-1336.

8. Slezak R, Lukieniczuk T, Noczynska A, Karpinski P, Lebioda A, Misiak B, Sasiadek MM. A novel p.E311K mutation of thyroid receptor beta gene in resistance to thyroid hormone syndrome, inherited in autosomal recessive trait. *Horm Metab Res* 2012; 44(9): 704-707.

9. Weiss WR, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone (RTH) in the Absence of Abnormal Thyroid Hormone Receptor (TR) (non-TR-RTH). *Hot Thyroidol* 2009a; 9: 1-11.

10. Moran C, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Offiah A, Kydd A, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Rajanayagam O, Lyons G, Wareham N, Halsall D, Dattani M, Hughes S, Gurnell M, Park SM, Chatterjee K. An adult female with resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor α . *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4254-4261.

11. Kannan S, Safer JD. Finding the right balance between resistance and sensitivity: a review of the cardiac manifestations of the syndrome of resistance to thyroid hormone and the implications for treatment. *Endocr Pract* 2012; 18(2): 252-265.

12. Radetti G, Persani L, Molinaro G, Mannavola D, Cortelazzi D, Chatterjee VK, Beck-Peccoz P. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid* 1997; 7(5): 775-778.

13. Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 2012; 22(10): 1069-1075.

14. Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-pri-mum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999b; 84(2): 401-404.

15. Kahaly GJ, Matthews CH, Mohr-Kahaly S et al. Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 204-212.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jan.jiskra@vfn.cz

Současné možnosti non-orální estrogen-progestinové antikoncepce

Daniel Driák

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 142–145

SOUHRN

Mimo klasickou kombinovanou perorální antikoncepci (pilulku) existují alternativní lékové formy v podobě transdermálního antikoncepčního systému, vaginálního prstence, intramuskulárních injekcí, eventuálně percutánního gelu. Mechanismus antikoncepčního účinku je stejný a platí pro ně stejné kontraindikace. Výhodou non-orální aplikace je eliminace first-pass efektu, což umožňuje redukcí dávek, minimalizaci nežádoucích vedlejších účinků

a lékových interakcí a malý vliv na enzymatické systémy vázané na cytochrom P450. Za hlavní výhodu se považuje komfort a lepší compliance pacientek, které mají problémy s každodenním užíváním tablet.

KLÍČOVÁ SLOVA

non-orální aplikace – transdermální systém – vaginální kroužek – intramuskulární injekce – percutánní gel

SUMMARY

Driák D. Contemporary possibilities of non-oral estrogen-progestin contraception

Besides the classic combined oral contraception (pill), there are alternative medical forms as transdermal contraception system, vaginal ring, intramuscular injections, and percutaneous gel, respectively. The mechanism of contraceptive effect is the same as well as they are the contraindications. The advantage of non-oral application is the elimination of the first-pass effect that

enables reduction of doses, diminishing of undesirable side-effects and medical interactions, and only small effect on enzymatic systems associated with cytochrome P450. As the main advantage, comfort and better compliance of patients who have problems with daily use of tablets, is considered.

KEYWORDS

non-oral application – transdermal system – vaginal ring – intramuscular injection – percutaneous gel

ÚVOD

Estrogen-progestinová pilulka (combined oral contraception, COC, „pill“) prošla za 50 let své existence bouřlivým vývojem. Charakteristické změny zahrnují markantní snižování dávek hormonů, začleňování stále nových progestinů a v posledních letech vyřazení syntetického ethinylestradiolu (EE) a jeho náhrada estrogeny s vlastnostmi identickými endogenním hormonům.

Podle odhadů v současnosti na světě užívá COC přibližně 100 milionů žen. Každodenní užívání antikoncepce však některým ženám nevyhovuje a při vynechání hrozí nechtěné otěhotnění. Uvádí se, že v USA je asi 50 % všech těhotenství neplánovaných a 54 % z nich končí interrupcí, což odpovídá každoročně asi 1 milionu potratů (1). Přitom až 60 % žen s nezamýšleným otěhotněním užívalo nesprávně některou z antikoncepčních metod, nejčastěji jde právě o vynechání pilulky (2).

Jiné, non-orální aplikační lékové formy estrogen-progestinových směsí v týdenních, měsíčních, eventuálně delších intervalech v podobě transdermálního systému, vaginálního prstence nebo intramuskulárních injekcí mají tento problém odstranit. Výsledkem je zlepšení compliance a vyšší spolehlivost antikoncepce, neboť se snižuje možnost chyby uživatele. Týdenní, resp. měsíční aplikace, implikuje stabilnější hormonální koncentraci a menší pravděpodobnost vynechání antikoncepce, neboť compliance léčby se zvyšuje s klesajícím počtem dávek. Rovněž časová rezerva, kdy přetrvává antikoncepční efekt, je delší. Nové metody aplikace nejsou účinnější ani bezpečnější než klasické pilulky, ale rozšiřují nabídku a mohou lépe konvenovat individuálním potřebám a životnímu stylu žen (2).

TRANSDERMÁLNÍ ANTIKONCEPČNÍ SYSTÉM

Prozatím první a jediný dostupný transdermální antikoncepční systém vyvinula na přelomu 2. a 3. tisíciletí společnost R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute v Kalifornii. Je jím matrixová náplast uvolňující denně 20 µg EE a 150 µg norelgestrominu (NGMN, aktivního metabolitu norgestimatu). Terapeutické koncentrace je dosaženo za 48 hodin; koncentrace EE v séru je 25–75 pg/ml a NGMN 0,6–1,2 ng/ml a udržují se až do 10. dne po nalepení. Antikoncepční účinnost je tedy zachována ještě nejméně 2 dny poté, co výrobce doporučuje výměnu. Náplast má čtvercový tvar o velikosti 4,5 × 4,5 cm a ploše 20 cm². Svrchní vrstva má béžovou barvu, je porézní a umožňuje odpařování potu. Odpařování vlhkosti kůže je podmínkou pro vstřebávání hormonů. Spodní vrstva obsahuje lepidlo, 600 µg EE a 6 mg NGMN (2). Je chráněna průhledným krytem, který se před aplikací sloupne.

První náplast se nalepuje první den menstruace. Pokud se začíná později, je nutné zajistit prvních 7 dní jinou antikoncepční metodou. Náplast se aplikuje pravidelně jednou týdně přímáčkutím na 10–15 s na čistou, suchou, neochlupenou oblast břicha, zad, hýždí, ramen či zevní strany paží po dobu 3 týdnů, 4. týden je pauza bez hormonů („patch-free“ interval), při níž dochází ke krvácení ze spádu. Náplast se nesmí lepit na prsy, na místa s dermatologickou lézí (např. ekzém, poranění) a pod náplast se nemá aplikovat žádná kosmetika. V oblasti břicha je resorpce hormonů nižší než v jiných lokalizacích, ke snížení účinnosti náplasti však nedochází. V oblasti pasu se náplast může poškodit oděvem či páskem, nejsou vhodné ani okrsky kůže, kde dochází k řasení, čímž se kontakt s pokožkou a absorpce účinné látky snižuje. Nová náplast se může lepit do stejné oblasti, ale ne přesně na totéž místo (2).

Výhodou transdermálního podání je bezproblémová aplikace léčiv s perorálně nízkou nebo kolísavou biologickou dostupností (množství látky, které se dostane k cílovému orgánu, je silně ovlivněno presystémovou eliminací), stejnoměrné vstřebávání a dosažení stabilní plazmatické koncentrace léčiva. To je důležité u látek s krátkým biologickým poločasem, neboť se snižuje nežádoucí účinky způsobené vysokými koncentracemi léčiva nebo špatnou compliance při nutnosti častého a pravidelného užívání (3, 4). Podání není ovlivněno zvracením nebo průjmem. Pokud jde o časovou přesnost, je při výměně náplasti podstatně větší benevolence než při užívání pilulek, bezpečnostní interval je nejméně 48 hodin. Transdermální forma je preferována u zapomnětlivých pacientek se špatnou compliance denních tablet, u žen, které mají problémy se střevní mikroflórou (např. při častém užívání širokospektrých antibiotik), u žen obávajících se jaterní zátěže. Transdermální podání ve srovnání s podáním perorálním obecně vykazuje menší metabolický účinek, čehož lze využít u pacientek s alterací jaterních funkcí, diabetes mellitus, hypertriglyceridemií (5). Přírůstek hmotnosti nevykazuje rozdíl vůči placebo, hmotnost českých žen i bez hormonální antikoncepce průměrně stoupá rychlostí 0,5 kg/rok. Suchá kůže, fyzická aktivita ani zvýšená teplota nebo vlhkost (např. aerobik, jízda na rotopedu, sauna, vířivka, koupání ve studené nebo teplé vodě) nesnižují spolehlivost antikoncepce a přilnavost zůstává dobrá. Psychologickou výhodou je, že pacientka při pochybách „svoji“ antikoncepci kdykoli vidí (2). Kontinuální používání v tzv. dlouhých cyklech bez vynechání náplasti je analogické jiným monofázickým přípravkům. Kontinuální schéma (12 týdnů) aplikace

náplasti vedlo k podstatnému snížení počtu dnů s krvácením, snížil se výskyt bolestí hlavy zaznamenaný v týdnu bez hormonů, pseudomenstruační krvácení ze spádu v týdenní pauze se nelišilo od krvácení při konvenčním cyklickém užívání (6).

I když se hormony resorbují transdermálně a nedochází k first-pass efektu, spolehlivost a snášenlivost je srovnatelná s tradiční kombinovanou antikoncepční pilulkou a platí pro ni stejné kontraindikace. Změny v koagulaci nezávisejí na způsobu podání hormonů, ale na změnách koagulačních faktorů, fibrinolytické aktivity a vlivu na cévní endotelie. Ženy používající náplast mají maximální plazmatické koncentrace estrogenů o 25–35 % nižší než při užívání COC obsahujících 30–35 µg EE, avšak vzhledem ke stabilnější koncentraci jsou celkově vystaveny o 60 % většímu množství estrogenu než při aplikaci pilulek s 35 µg EE. Záhy po rozšíření antikoncepční náplasti Ortho-Evra se v této souvislosti objevily obavy ze dvojnásobně zvýšeného rizika tromboembolie, eventuálně dalších závažných postižení, jako je infarkt myokardu nebo mozková mrtvice, a trojnásobně zvýšeného rizika úmrtí. Rozdílné riziko proti COC zatím nebylo seriózně potvrzeno (7).

Zajímavé je, že nebyl pozorován rozdíl ve frekvenci nauzey oproti perorální formě. Procento selhání je poněkud vyšší u žen s hmotností nad 90 kg. Mastodynie se podle některých studií vyskytuje častěji než u COC, a to i u více než 10 % žen, v 85 % je mírná a obvykle nastává během prvních dvou cyklů užívání, dále se již neliší od COC (2). Rovněž může být vyšší výskyt spottingu během prvních 2 měsíců ve srovnání s COC. Limitující jsou kožní reakce různého charakteru, alergie a kosmetický efekt. Kolem náplasti se často vytváří lem, který lze snadno očistit vatou s dětským olejem nebo alkoholem, ten však může vysušovat a dráždit kůži. Transdermální náplasti na povrchu těla jsou méně diskrétní, keratinizovaná kůže a rozdílný obsah tuku může představovat překážku v absorpci. Výrobní náklady transdermálních systémů jsou relativně vysoké (4). Asi u 2 % pacientek jsou problémy s přilnavostí (2).

V září roku 2003 antikoncepční náplast uvedla na český trh farmaceutická firma Janssen-Cilag pod označením Evra, ve světě je známá pod názvem Ortho-Evra. Antikoncepční náplast stojí na počátku svého vývoje. Na dobrovolnicích se úspěšně testovala průhledná náplast o velikosti 10 cm² obsahující v polyizobutylénové matrix 0,9 mg EE a 1,9 mg gestodenu (8). Předpokládá se vývoj nových transdermálních aplikačních technologií, jako jsou mikrojetly, elektroforetické a elektroporační náplasti, tryskové aplikátory. Výzkum se zaměřuje na využití fyzikálních a fyzikálně-chemických způsobů k modulaci epidermální bariéry, jako je mikroporace, magnetoforéza, elektroporace (přechodné vytvoření pórů v membráně pomocí pulzujícího elektrického pole), řízená lokální modulace teploty, flexibilně programovatelná a registrovatelná aplikace, aplikace na pokyn. Právě ženská a mužská antikoncepce a hormonální léčba sexuálních poruch jsou jednou z oblastí, na něž se výzkum transdermálního podání léčiva zaměřuje (3).

VAGINÁLNÍ KROUŽEK

Z velkého množství testovaných variant je NuvaRing firmy Organon (v současnosti Merck Sharpe & Dohme) zatím jediným kombinovaným antikoncepčním kroužkem, který je k dostání. Firma Organon jej zavedla na český trh v říjnu roku 2007. Kroužek obsahuje 2,7 mg EE a 11,7 mg etonogestrelu (ENG, aktivního metabolitu desogestrelu),

PŮVODNÍ PRÁCE

kteří se postupně uvolňují a rychle resorbují vaginální sliznicí do bohatých pletení v horní třetině pochvy a dále do v. cava inferior. Denně uvolňuje 15 µg EE a 120 µg ENG. Po rychlé vaginální absorpci je maximálních koncentrací EE 35 pg/ml dosaženo za 3 dny, poté klesají na 18 pg/ml ve 3 týdnech. Biologická dostupnost je přibližně 56 %, což je srovnatelné s orální aplikací. Nedochozí k primárnímu průchodu játry a redukují se nežádoucí účinky. Hlavní mechanismus účinku je stejný jako u COC, tj. blokáda ovulace, a platí pro něj stejné kontraindikace. Účinky na karbohydrátový metabolismus, adrenální a tyreoidální funkce nebyly klinicky relevantní (9). NuvaRing vykazuje excelentní kontrolu cyklu, nepravidelné krvácení se objevuje méně často (asi v 5 %) ve srovnání s užíváním COC, a to již od 1. měsíce (10), uváděný Pearlův index je 0,4-1,7. Nebyly nalezeny změny v cytologii ani bakteriologii pochvy (11), ani případné používání menstruačních tamponů nebylo narušeno (12). Po vyjmutí kroužku se ovulace obnovuje za 13-28 dní, v průměru za 19 dní.

NuvaRing je flexibilní transparentní bezbarvý kroužek z kopolymeru etylenvinylacetátu, v zevním průměru má 54 mm a tloušťku 4 mm. Hormony jsou stejnoměrně rozpuštěny v etylenvinylacetátovém jádře a kontrolovaně uvolňovány skrze 110 µm tenkou etylenvinylacetátovou membránu. Instruovaná žena si kroužek zavádí sama 1. den cyklu do horní třetiny pochvy. Kroužek lze zavést i později, nejdéle však do 5. dne cyklu, v tomto případě se doporučuje prvních 7 dní kombinovat ještě s doplňkovou antikoncepční metodou (kondom). Zcela exaktní depozice kroužku není nezbytná pro antikoncepční účinek. Prstenec je inzerován na dobu 3 týdnů, kolísání hormonálních hladin je během 3 týdnů minimální. Pokud je během těchto 3 týdnů nechtěně vyjmut, omyje se vlažnou vodou a opět se zavede. Nepřekročí-li se doba 3 hodin, není narušena antikoncepční spolehlivost. Po 3 týdnech ve stejný den a hodinu se kroužek jednoduše vyjme a následuje týden pauza („ring-free“ period), v níž dochází ke krvácení ze spádu. Po 7 dnech se zavádí znovu, opět ve stejný den a hodinu. Inzerce menstruačních tamponů, použití kondomů, spermicidů ani antimykotik neinterferuje s absorpcí účinných hormonů z kroužku (11). Dobu zavedení kroužku lze prodloužit nanejvýš na 4 týdny, při delší inzerci může být snížena antikoncepční účinnost, stejně tak jako při náhodné expulzi na dobu delší než 3 hodiny. Manipulace s kroužkem nečiní problémy, při pohlavním styku vnímá prstenec necelá jedna čtvrtina uživatelů a přibližně třetina sexuálních partnerů.

Varianta prstence obsahujícího 17,4 mg EE a 103 mg nestoronu a uvolňujícího denně 15 µg EE a 150 µg nestoronu zaváděného na dobu 3 týdnů s následnou týdenní pauzou prošla úspěšně 3. fází klinického výzkumu a byla připravena ke schválení do výroby (13).

Výhodou vaginální stejně jako jiné non-orální aplikace je eliminace jaterního first-pass efektu. Absorpce z trávicího ústrojí může nepředvídatelně kolísat a být ovlivněna mnoha mechanismy (zvracení, interference léčiv, snížená absorpční kapacita). Při poševním podání se léčivo uvolňuje kontinuálně a dávkovací režim je prolongovaný. Sérová koncentrace léčiva je konstantní po dobu několika týdnů, eventuálně měsíců. Při aplikaci p.o. dochází k denní fluktuaci koncentrací a incidence nežádoucích účinků se zvyšuje (11). Zavedení i odstranění vaginálního kroužku je jednoduché a nečiní problémy (14). Výhodou je komfort pacientek, které mají problémy s denním užíváním tablet. Důsledkem zlepšené

compliance tak může být i vyšší spolehlivost, připadající na vrub zmenšení chyby uživatele. Aplikace 1krát měsíčně implikuje stabilnější hormonální koncentrace a menší pravděpodobnost vynechání denních pilulek, což je právě na poli antikoncepce zásadní pro její spolehlivost. To je zřejmě i hlavní důvod, proč NuvaRing vykazuje tak dobrou kontrolu cyklu (10). Současné vaginální prstence jsou natolik elastické a flexibilní, že nezpůsobují lokálním tlakem dezintegraci epitelu (11).

Nevýhodou je, že vaginální prstence jakož i jiná tělesa jsou spojena se zvýšenou vaginální sekrecí, která může rezultovat v nepříjemný fluor hlášený asi u 5 % pacientek. Samoočišťovací schopnost pochvy je velmi individuální. Manipulace v pochvě není pro všechny ženy přijatelná. Komplikací může být spontánní expulze, především při močení nebo defekaci, dále při nadměrné fyzické aktivitě nebo silném krvácení. Další, méně častou komplikací je bolest v podbřišku. Infekce močových cest a interference s koitem je vzácná. I když někteří muži při sexu vnímají kroužek v pochvě, zpravidla jim nevadí (11, 15, 16).

ESTROGEN-PROGESTINOVÉ DEPOTNÍ INJEKCE

Dnes se ve světě nejvíce používají dvě estrogen-progestinové injekce: estradiolvalerát 5 mg a norethisterone-nantát 50 mg (Mesigyna, Norigynon firmy Schering, dnes Bayer) a estradiolcypionát 5 mg a medroxyprogesteronacetát 25 mg v 0,5 ml vodní suspenzi (Lunelle, Cyclofem firmy Pharmacia, dnes Pfizer). Estradiolcypionát je dlouhodobě účinný ester přirozeného estradiolu. Injekce se aplikují jednou měsíčně, mají výbornou spolehlivost a vykazují lepší kontrolu cyklu než čistě progestinové přípravky. Při i.m. aplikaci odpadá primární pasáž játry, a tím se minimalizují hematologické a metabolické účinky, nicméně systémové vlastnosti a kontraindikace jsou identické jako u COC. V budoucnu se počítá se subkutánní verzí umožňující ženám samoaplikaci (17).

FDA schválila estradiolcypionát + medroxyprogesteronacetát v říjnu 2000 a ve stejném roce byl uveden na trh v USA. První injekce se podává do prvních 5 dnů cyklu, další se aplikuje za 28-33 dnů. Injekuje se hluboko intramuskulárně do gluteálního nebo deltového svalu nebo do ventrální strany stehna, u edukovaných pacientek je možná samoaplikace. Účinkem esteráz se 17β-estradiol uvolňuje z estradiolcypionátu a během několika dnů se z místa vpichu vstřebává. K výchozím hodnotám klesá do 14 dnů. Medroxyprogesteronacetát se stává neměřitelným za 2-3 měsíce po aplikaci. Četnost selhání se odhaduje na 0,1 na 100 ženských let užívání. U 1-4 % uživatelů se vyvíjí amenorea. Účinnost není ovlivněna tělesnou hmotností, naopak užívání může vést k tendenci přibývat na hmotnosti, a to více u žen s vyšší hmotností. Nebyly shledány relevantní změny jaterních, renálních, hematologických parametrů ani lipidémie či glykémie, předpokládá se minimálně stejná bezpečnost jako u COC. Vzácně se objevuje deprese a snížení libida. Podle zkušeností s COC se předpokládá protektivní účinek před vznikem karcinomu endometria a ovaria, jakož i neutrální nebo pozitivní dopad na kostní denzitu. Celkem 83 % žen dosahuje koncepce do 1 roku po vysazení přípravku, podobně jako u COC (17).

Kombinované injekce nejsou v České republice registrovány, ani se uvedení na trh nepřipravuje. I v jiných zemích

je jejich použití spíše sporadické, ani v USA se neplánuje přípravek dále vyrábět.

PERKUTÁNNÍ GEL

Perkutánní (transkutánní) aplikace ve formě gelu se odlišuje od transdermálního podání jiným transdermálním terapeutickým systémem. Vzhledem k depotní funkci stratum corneum je farmakokinetika obdobná, ale praktická aplikace odlišná. Gel se aplikuje zpravidla jednou denně na stejná predilekční místa kůže jako náplast, účinná látka se ukládá do stratum corneum a odtud je podle koncentračního gradientu uvolňována do krevního oběhu (5).

Perkutánní estrogen-progestinová mast s antikoncepčním účinkem je československým patentem, testovala se k léčbě asymetrické hypoplazie prsu a současně se zaznamenávala bazální teplota. Bazální teploty vykazovaly přechod k monofázickým cyklům, což ukazovalo na současný antikoncepční efekt. Perkutánní aplikace se používá k hormonální substituční léčbě po menopauze, ale v současné době není k dispozici jako antikoncepce (18, 19).

ZÁVĚR

Pod dojmem chybujících uživatelek antikoncepčních pilulek se rozvíjejí non-orální formy kombinované antikoncepce. Nové metody aplikace nejsou účinnější ani bezpečnější než klasické pilulky, ale rozšiřují nabídku a mohou lépe konvenovat individuálním potřebám a různému životnímu stylu žen. Nabízejí alternativní formu estrogen-progestinových přípravků s lepší compliance, a tím vyšší spolehlivostí. Mechanismus účinku a kontraindikace odpovídají údajům u klasické kombinované perorální antikoncepce. U nás je dostupný transdermální antikoncepční systém Evra a vaginální prstenec NuvaRing. Transdermální a vaginální cesta obecně skýtají perspektivy v administraci léků. V mnoha ohledech, jako je jednoduchost, nebolestivost, diskretnost, reverzibilita, vysoká biologická dostupnost při nízké variabilitě, možnost samoaplikace, se blíží ideálnímu způsobu podání léčiva.

Zkratky

COC	kombinovaná perorální antikoncepce
EE	ethinylestradiol
ENG	etonogestrel
NGMN	norelgestromin

Literatura

1. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998; 30(1): 24–29.
2. Transdermální kontraceptivum: význam pro praxi. Komentář: Cibula D. *Gynek. po prom.* 2003; 3(4): 17–26.
3. Doležal P. Transdermální aplikace léčiv. *Lék. Listy* 2004; 53(41): 16–17.
4. Thomas BJ, et al. The transdermal revolution. *Drug Discovery Today* 2004; 16: 697–703.

5. Fait T. Transdermální a perkutánní terapeutické systémy. *Mod Gynek Porod* 2004; 13(2 Suppl): 327–331.

6. Cibula D. Kontinuální schéma užívání – významný trend v kombinované hormonální kontracepci. *Čes. Gynek.* 2006; 71(1): 66–69.

7. Speroff L. Je transdermální kontracepční náplast častější příčinou tromboembolické nemoci než perorální kontracepce? Komentář: Halaška M. *Gynek. po prom.* 2008; 8(3): 29–32.

8. Heger-Mahn D, et al. Combined ethinylestradiol/gestodene contraceptive patch: two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9(3): 173–181.

9. Duijkers I, et al. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9(3): 131–140.

10. Bjarnadóttir RI, et al. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obst Gynecol* 2002; 186(3): 389–395.

11. Alexander NJ, et al. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril* 2004; 82(1): 1–12.

12. Verhoeven CHJ, et al. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and tampon co-usage. *Contraception* 2004; 69(3): 197–199.

13. Merkatz R, et al. Preliminary results from a phase III study of the nestorone/ethinyl estradiol contraceptive vaginal ring: a new, long acting (one year) user controlled contraceptive method. 11th Congress of European society for contraception and reproductive health care, Haag, May 2010, present.

14. De Melo N, et al. Satisfaction and non-contraceptive benefits with NuvaRing, a novel vaginal combined contraceptive method in a clinical experience program in Brazil. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9(Suppl 1): 98.

15. Chen JH, et al. The comparative trial of TCu 380A IUD and progesterone-releasing vaginal ring used by lactating women. *Contraception* 1998; 57(6): 371–379.

16. Ji G, et al. Clinical investigation of a low-dose levonorgestrel-releasing vaginal ring. *Fertil Steril* 1986; 46(4): 626–630.

17. Kaunitz AM. Injekční kontracepce. Komentář: Čepický P. *Gynek. po prom.* 2002; 2(2): 37–45.

18. Líbalová Z. Parenterální formy hormonální kombinované antikoncepce. *Mod Gynek Porod* 2004; 13(2 Suppl): 332–335.

19. Štěrba R. Vývoj nových gestogenů a možnosti jejich využití v praxi. *Farmakoterapeutické zprávy Spofa. Praha* 1969, Suppl 1.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Daniel Driák, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK,
Nemocnice na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: driak@seznam.cz

Dobrá smrt: eutanazie očima studentů medicíny

Josef Kuře, Michaela Vaňharová

Ústav lékařské etiky, Masarykova univerzita, Brno

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 146–153

SOUHRN

V laické i odborné veřejnosti existují velmi diverzní pojetí eutanazie. Přitom přesné sémantické určení eutanazie je jedním z důležitých předpokladů pro následnou smysluplnou etickou diskuzi eutanazie. Článek analyzuje empirickou studii zkoumající chápání eutanazie studenty medicíny. Cílem výzkumu bylo zjistit, jaké sémantické

vymezení eutanazie používají studenti prvního ročníku medicíny.

KLÍČOVÁ SLOVA

eutanazie – smrt – thanatologie – umírání – usmrcení

SUMMARY

Kuře J, Vaňharová M. Good death: Euthanasia in the eyes of medical students

Both in the general public and in the professional communities, very diverse notions of euthanasia can be found. At the same time determining of the precise semantics of euthanasia is one of the crucial prerequisites for subsequent meaningful ethical discussion

of euthanasia. The paper analyzes an empirical study investigating the understanding of euthanasia by medical students. The aim of the conducted research was to identify the semantic definitions of euthanasia used by the first-year medical students.

KEYWORDS

euthanasia – death – thanatology – killing

ÚVOD

Eutanazie je záležitost stará jak lidstvo samo. *Homo sapiens* se už tisíce let přesvědčuje o své smrtelnosti, zjišťuje, že je „bytím k smrti“ (1). Během dějin si mnoho pokolení položilo otázku o eutanazii, o dobré smrti: Když už musíme zemřít, pak raději smrti dobrou než špatnou. Tak *eu thanatos* je touhou všelidskou a zabýváme se jí od počátku kulturních dějin.

V naší době problematika eutanazie nabyla nové podoby a stala se velice aktuální v důsledku obrovského technologického rozvoje medicíny. Dnes lze udržovat fyziologické funkce pacientů s infaustní prognózou mnohem déle, než bylo kdy v minulosti možné. Dříve by tito pacienti byli dávno mrtví, dnes prodlužujeme dobu jejich umírání – bez možnosti je vyléčit nebo zvrátit ireverzibilní proces umírání. Strach ze smrti nás totiž přiměl k tomu, že jsme smrti vyhlásili nemilosrdnou válku. Smrt se pro nás stala „prohranou bitvou“. Prodlužované umírání, často prodloužené na neúnosně dlouhou dobu je neblahým důsledkem uplatňování postupů vítězné medicíny a bezbřehého terapeutického heroismu. Takovéto zadržování smrti, dystanazie, je velkou zátěží pro pacienta i jeho okolí (příbuzné i zdravotnický personál), je zátěží emocionální i ekonomickou, přičemž emocionální břímě bývá mnohem tíživější. Bránit umírajícímu odejít, kdy se jeho čas naplnil a jeho životně důležité orgány dosloužily, je nepřirozené. V pozadí takového přístupu je mimo jiné nepřijetí skutečnosti smrti

(jako limitu života) nebo neakceptování limitů současné medicíny, stejně jako důvody preventivně-forenzní (soudní spor spíše ustojím, pokud jsem léčil „více“ než „méně“). Nelze se tedy divit, že v situacích, kdy kurativní léčba je marná a pokračování v ní se jeví jako nesmyslné, se ozývá volání po lidské důstojnosti, po autonomii jednotlivce a po lidském soucitu (2–6).

Toto volání, jež může mít různé podoby, se spojuje s voláním po eutanazii, která tu je ztotožňována s odstoupením od marné léčby, tam s uchováním (si) lidské důstojnosti, jinde s asistovanou sebevraždou či s humanistickým ukončením utrpení a umírání aplikováním letální dávky na naléhavé přání pacienta nebo prostě jen s „milosrdným“ ukončením trápení, na které se už nelze dívat (aniž by kdo o co žádal, neboť žádající je v tak zbídačeném stavu, že žádat nemůže už vůbec o nic). Občas je eutanazie brána jako výraz autonomie a kontroly vlastního osudu, jindy jako selhání odpovídající paliativní péče. Případně je ztotožňována s farmaceutickým navozením „přirozeného procesu“ (tj. smrti) v situaci, která je příznačná nepřirozeností prodlužování procesu jinak přirozeného (totiž umírání a smrti). Neboť v epoše kultu zdraví, těla a úspěchu (7) smrt už dávno nepovažujeme za něco přirozeného, za neodlučitelnou součást života.

Pojmově je eutanazie spojena s poměrně širokým polysémantismem (8–14). V diskuzích o eutanazii jsou často

používány docela odlišné pojmové obsahy termínu eutanazie. To pochopitelně nepřispívá k racionálnímu ujasnění ani ke komunikačnímu pochopení. Tomuto polysémantismu je společný etymologický základ pocházející z řečtiny: eutanazie je „dobrá smrt“ (εὖ = dobrý, θάνατος = smrt). Vzhledem k tomu, že už v klasické řečtině je „εὖ“ polysémantické, je možné za „eutanazii“ považovat nejen „dobrou“, ale i „krásnou“, „snadnou“ či „šťastnou“ smrt, v přeneseném smyslu pak smrt „pokojnou“ a „nenásilnou“. Sémantický pluralismus tedy spočívá v obsahu predikátu „dobrá“: Která smrt je „dobrá“, podle jakých kritérií je „dobrá“ smrt určována a v neposlední řadě kdo určuje obsah predikátu „dobrá“? Z etymologického hlediska tedy eutanazie primárně není podáním smrtící látky (na pacientovo přání), nýbrž souvisí s konceptem „dobré smrti“, týká se základního pojetí života, fundamentálních hodnot, existenciálních stanovisek a světonázorových postojů. Krom toho je pojem eutanazie spojován s dalšími predikáty jako „přímá eutanazie“, „nepřímá eutanazie“, „dobrovolná eutanazie“, „nedobrovolná eutanazie“, stejně jako s konceptem aktivního usmrcení (*killling*) a umožnění zemřít (*letting die*). Eutanazie je někdy chápána jako úmyslné usmrcení, jindy jako neúmyslné předpokládání smrti. Jindy je brána jako empatický projev, jako pomoc zemřít někomu, kdo prožívá veliké utrpení, bolest a strádání a přeje si již zemřít. Pak je smrtí ze soucitu (*mercy killing*). Eutanazie také souvisí s asistovanou sebevraždou, byť se od ní podstatně liší (15); někdy s ní však bývá ztotožňována.

Denně se lze přesvědčovat, že termínem eutanazie se označují velmi rozdílné situace. Nepřekvapuje, že se s terminologickou nejednotností a zmateností ohledně eutanazie hojně setkáváme v laické veřejnosti. Překvapit může, že se s obdobnou sémantickou neostrostí setkáváme i v odborné veřejnosti. Nedávná česká diskuze o eutanazii, která je nesporně diskutována vítanou (16), to dokládá. Tomáš Hříbek (17, 18) ukázal nejen na závažné argumentační nedostatky této diskuze, ale i na sémantickou nejasnost směřující klíčové pojmy. I v zahraniční odborné literatuře je stále rozšířená dřívější kategorizace na „aktivní“ a „pasivní“ eutanazii, která je poněkud zavádějící, budeme-li například chtít rozlišit mezi legitimním odstoupením od marné léčby (v literatuře často označované jako „pasivní eutanazie“) a usmrcením pacienta lékařem na pacientovu opakovanou žádost (v literatuře označované jako „aktivní eutanazie“) (10, 11). V uvedených dvou případech zjevně jde o dvě naprosto odlišné situace, které budou mít zcela odlišné etické hodnocení. Použijeme-li však poněkud překonanou kategorizaci „pasivní“ a „aktivní“ eutanazie, pak v jednom i ve druhém případě byla provedena eutanazie. Potom ale zároveň neodlišíme eutanazii od *ne*-eutanazie, protože budeme používat sémantiku nahrubo láných balvanů. Potom naše zdravotnická zařízení eutanazii přímo překypují. Takováto sémantika nejenže nepomáhá k porozumění, ale navíc chápání halí do mlh nedorozumění: někoho úmyslně usmrtit (na jeho žádost) a někomu, kdo umírá, dovolit zemřít (pokud možno důstojně, aniž by byl „uléčen k smrti“) je vlastně jedno a totéž, je to eutanazie (jedno, že poprvé „aktivní“, podruhé „pasivní“, a tudíž jakoby „méně špatná“). Pokud ovšem používáme takovouto sémantiku nahrubo láných balvanů, potom je jakákoliv diskuze o eutanazii na rovině argumentační poněkud problematická, ne-li nemožná (13, 19). Smysluplná diskuze o eutanazii má totiž jako jeden z předpokladů pojmovou jasnost. Právě sémantické analýze pojmu eutanazie se věnuje tato studie uskutečněná mezi studenty medicíny.

Cílem této studie bylo zjistit, jakou sémantiku pro eutanazii používají studenti a studentky medicíny. Tento cíl byl realizován ve dvou krocích. V první fázi jsme provedli výzkum, který měl ukázat, co vlastně pojmem eutanazie studující medicíny myslí, jak eutanazii pojmově definují, s jak hrubou či jemnou sémantikou ohledně eutanazie pracují. Ve druhé fázi studie byly analyzované odpovědi srovnány se dvěma typy standardních definic eutanazie, které vykazují poměrně značnou sémantickou přesnost.

VÝZKUMNÝ SOUBOR

Vzhledem k tomu, že výzkum byl proveden mezi studujícími prvního ročníku medicíny ve druhém semestru studia (celkem 204 osoby), tedy v době, kdy součástí curricula medicíny jsou preklinické obory, představuje tento soubor specifickou skupinu. Ta plně nespadá do laické veřejnosti, ale ani nesplňuje kritéria odborné veřejnosti, neboť v této fázi studia se ještě nesetkali s vlastními lékařskými předměty jako vnitřní lékařství, onkologie či intenzivní medicína, nemají dosud žádnou vlastní klinickou zkušenost a ještě dost schází k tomu, aby bylo možné je označit za příslušníky odborné lékařské veřejnosti. Výzkumný soubor tak je blíží kategorii laiků než odborníků, spíše se jedná o přírodovědně poučené laiky než o příslušníky odborné veřejnosti – třebaže se většina z nich za několik roků stane lékaři.

METODOLOGIE

Výzkumný soubor respondentů je tvořen cíleně selektovanou skupinou, kterou byli studenti a studentky prvního ročníku oboru všeobecného lékařství Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Soubor tvořilo 204 respondentů: 59 studentů a 145 studentek. Sedm odpovědí do tohoto souboru nebylo zařazeno, protože neobsahovaly definici eutanazie. V souboru byly rozlišeny dva jazyky: český (148 respondentů) a slovenský (56 respondentů). Specifická otázka národnosti respondentům položena nebyla. Nicméně se dá předpokládat, že ve většině případů se jazyk shoduje s národností.

S ohledem na to, že cílem bylo zjistit, jak eutanazii chápou studenti a studentky medicíny na začátku studia, lze považovat výzkumný soubor za dostatečně reprezentativní. Soubor je ovšem mnohonásobně limitovaný. Celkový počet respondentů je poměrně malý, omezený na studující jediné lékařské fakulty, postrádá komparaci se studujícími z vyšších ročníků a chybí mu širší mezinárodní komparace. Přesto tento výzkum poskytl zajímavé výsledky.

Výzkumná metodologie byla jednoduchá. Respondentům byla položena otevřená otázka, jak definují eutanazii. Její přesné znění bylo: Co je eutanazie? Do souboru byly zařazeny pouze odpovědi těch studentů a studentek, kteří pod podmínkou anonymity souhlasili se zveřejněním svých odpovědí.

Vlastní zpracování odpovědí na otázku „Co je eutanazie?“ má dvě části. V první jsou identifikovány jednotlivé znaky a charakteristiky, které respondenti použili při definování eutanazie. Jednotlivé odpovědi byly analyzovány z hlediska identifikování znaků a charakteristik, pomocí nichž daný respondent chápe eutanazii. V odpovědích bylo identifikováno celkem 35 znaků (tab. 1). Každé odpovědi pak bylo přiřazeno tolik znaků, kolik jich obsahovala. Přitom se dbalo na určité zevšeobecnění, jež je typické pro každou definici. Polysémantismus byl redukován tam, kde to dovoľovalo při-

měřené zobecnění a kde by zároveň nedošlo k simplifikaci. Např. znak „dozor lékaře“ byl zařazen pod znak „dohled lékaře“, aniž by byl brán zřetel na sémantickou diferencí mezi „dohledem“ a „dozorem“.

Ve druhé fázi byly odpovědi srovnávány s obecně přijímanými definicemi eutanazie (20–23), které jsou autory článku považovány za sémanticky nejpřesnější, a proto přiměřené pro zahájení (etické) diskuze o eutanazii (24). Vzhledem k tomu, že řada autorů používá poněkud překonané dělení na „aktivní“ a „pasivní“ eutanazii (10, 11, 25) – eutanazii je v současné diskuzi pouze eutanazie aktivní (22) – jsme nevycházeli z definic autorů, kteří uvádějí zmíněnou zavádějící distinkci. Nebudeme-li totiž chtít označit jako eutanazii odstoupení od marné léčby (*medical futility*) či nezahájení léčby, která je zcela zjevně postupem, který pacientovi nepřinese žádný prospěch (*withholding*) – třebaže tuto situaci označíme „jenom“ jako eutanazii „pasivní“ – a budeme-li chtít umožnit lidsky důstojný odchod pacienta (*allowing to die*), který narazil na limit svoji existence (smrtnost) a na limit medicíny (*medical futility*) (26, 27), pak je – nejen ze sémantického hlediska – nesmyslné takové jednání označit za „eutanazii“ (28).

Přihlédli jsme k některým analytickým definicím, které ovšem nezahrnují kritéria jako opakovanost žádosti, účast lékaře či odlišení eutanazie od abortu a suicidia (19, 30–33). Základní definice, kterou podávají Beauchamp, Kuhse, Wreen a další (A usmrtí B na žádost B) byla upřesněna o tři další znaky, které se jeví jako nezbytné. Ani definice, kterou uvádí Beauchamp v šestém vydání *Contemporary Issues in Bioethics* (32), se neukázala jako dostačující: „Eutanazie je činem nebo praktikou ukončení života osoby, aby tak byla zbavena nevléčitelné choroby, nesnesitelného utrpení nebo nedůstojné smrti.“ Tato definice sice opouští dřívější rozlišení mezi „aktivní“ a „pasivní“ eutanazií (*killing – letting die*) a zůstává neutrální v otázce usmrcení či zabití tím, že zavádí termín „ukončení života“. Zahrnuje část toho, co obsahují Rotterdamská kritéria (nevléčitelná nemoc, nesnesitelné utrpení nebo nedůstojná smrt). Neuvádí však, na čí podnět je život ukončen ani kdo ho ukončuje (lékař či někdo jiný), podobně jako nerozlišuje mezi „dobrovolnou“ a „nedobrovolnou“ eutanazií. Naopak k rozlišení „aktivní“ a „pasivní“ eutanazie se znovu vrací Kamm (34): „Eutanazie obsahuje vykonání něčeho, co ukončí něčí život – zejména pak usmrcení nebo nechání zemřít (*killing or letting die*) – s úmyslem, aby tato osoba zemřela, protože smrt je v nejlepším zájmu osoby, která zemře.“ Tato definice rovněž neuvádí, kdo rozhoduje o provedení eutanazie a kdo posuzuje kritérium „nejlepšího zájmu osoby, která zemře“. Podobně Draper (19) zdůrazňuje, že osoba, která eutanazii provádí, způsobuje smrt: „Eutanazie musí být definována jako smrt, která je výsledkem úmyslu osoby zabít druhou osobu za použití co možná nejšetrnějších a nejsnazších prostředků, kdy smrt je motivována pouze nejlepším zájmem osoby, která zemře.“

Ukazuje se, že ani definiční výměry eutanazie, které zahrnují intencionalitu a „nejlepší zájem osoby, která zemře“, nejsou dostatečně výstižné; nehledě na to, že kritérium „nevléčitelné nemoci“ je zcela vágní (mnoho nemocí zůstává nevléčitelných). Jako definice eutanazie byl tedy použit následující výměr: Eutanazie je ukončení života (a) terminálně nemocného pacienta (b) na jeho opakovanou žádost (c) lékařem (d). Jde tedy o dobrovolné usmrcení na vlastní žádost (*active voluntary euthanasia*), kdy subjekt A usmrtí subjekt B kvůli subjektu B. Jde se tedy o intencionální usmrcení

člověka (B), jehož život je vzat kvůli němu samému (B), tím se eutanazie odlišuje od každé jiné formy usmrcení a zabití (20). Jako alternativní definice byla použita definice daná rovněž Rotterdamskými kritérii (35), která je s výše uvedenou definicí shodná krom jednoho znaku, totiž nesnesitelného utrpení, které je nahrazeno terminálním stadiem choroby (b). Podle Rotterdamských kritérií je eutanazie ukončení života (a) nemocného trpícího nesnesitelným strádáním (b) na jeho opakovanou žádost (c) lékařem (d). Vzhledem k tomu, že terminální stadium je snadněji stanovitelné a více objektivizovatelné než nesnesitelné strádání (*unbearable suffering*), která je určitelná pouze subjektivně, je zde první verze definice upřednostněna. Druhá verze je uvedena, protože představuje důležité kritérium eutanazie v zemích, kde byla legalizována (36).

VÝSLEDKY VÝZKUMU

Definování eutanazie respondenty

Celkem 204 studentů a studentek druhého semestru prvního ročníku oboru všeobecného lékařství Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně podalo svoji vlastní definici eutanazie (tab. 2). Odpovědi byly rozčleněny podle pohlaví a jazyka, jímž byla odpověď psána (česky a slovensky).

Soubor 204 odpovědí byl sémanticky analyzován a byly identifikovány znaky, pomocí nichž respondenti eutanazii definovali. Pro definování eutanazie respondenti použili celkem 35 odlišných znaků, které se v odpovědích objevily s různou četností. Dohromady uvedli 516 znaků. To znamená, že jednotlivý respondent pro definování eutanazie uvedl průměrně 2,6 znaků. Přitom jeden znak uvedlo 42 respondentů (20,6 %), dva znaky 67 respondentů (32,8 %), tři znaky 55 respondentů (27,0 %), čtyři znaky 27 respondentů (13,2 %), pět znaků 11 respondentů (5,4 %) a šest znaků uvedli dva respondenti (1,0 %). Přehled znaků identifikovaných ve 204 odpovědích ukazuje tabulka 1.

V četnosti výskytu jednotlivých znaků uvedených v této tabulce jsme rozlišili tři pásma: položky 1–11, 12–25 a položky 26–35. Mezi jedenáct nejčastěji uváděných charakteristik pojmového určení eutanazie patří: dobrovolné ukončení života (36,3 %), dobrá smrt (18,6 %), smrt z milosti (17,2 %), usmrcení s úmyslem pomoci od utrpení (15,2 %), ukončení života (14,7 %), nevléčitelnost nemoci (13,7 %), usmrcení na vlastní žádost (11,3 %), ukončení života lékařem (10,8 %), není šance na zlepšení (9,3 %), terminální fáze nemoci (9,3 %), asistovaná sebevražda (8,8 %). Uvedených jedenáct znaků představuje frekvenci výskytu v rozsahu od 36,3 % do 8,8 %, uvedeny byly 74 až 18 respondenty. V tomto pásmu četnosti výskytu jednotlivých znaků respondenti uvedli celkem 337 znaků, což představuje většinu všech uvedených znaků (65,4 %).

Střední frekvenci výskytu znaků tvoří položky 12–25: usmrcení pacienta na vlastní žádost (7,8 %), asistovaná smrt (7,4 %), usmrcení těžce nemocného pacienta (7,4 %), lékař pomůže ukončit život pacientovi (6,9 %), smrt s lidskou důstojností (6,4 %), usmrcení pacienta lékařem (5,9 %), bezbolestná/šťastná/snadná smrt (5,4 %), na přání rodiny (4,9 %), konec utrpení (4,9 %), dobrovolný odchod ze života (4,4 %), zkrácení života (4,4 %), nesnesitelné strádání (3,9 %), opakovaná žádost pacienta (3,9 %), usmrcení (3,9 %). Těchto 14 znaků bylo uvedeno malým počtem respondentů: 15 až osmi respondenty, tj. v pásmu četnosti 7,4 % až 3,9 %.

Tab. 1 Znaky použité respondenty pro definování eutanazie

	Definice respondentů	Σ	%	Ž	M	Ž %	M %	CZ	SK	CZ %	SK %
1	dobrovolné ukončení života	74	36,3	55	19	37,9	32,2	54	20	36,5	35,7
2	dobrá smrt	38	18,6	27	11	18,6	18,6	26	12	17,6	21,4
3	smrt z milosti	35	17,2	25	10	17,2	16,9	25	10	16,9	17,9
4	usmrcení s úmyslem pomoci od utrpení	31	15,2	22	9	15,2	15,3	21	10	14,2	17,9
5	ukončení života	30	14,7	22	8	15,2	13,6	20	10	13,5	17,9
6	z důvodu nevléčitelné nemoci	28	13,7	18	10	12,4	16,9	17	11	11,5	19,6
7	usmrcení na vlastní žádost	23	11,3	17	6	11,7	10,2	17	6	11,5	10,7
8	ukončení života lékařem	22	10,8	18	4	12,4	6,8	17	5	11,5	8,9
9	není šance na zlepšení	19	9,3	13	6	9,0	10,2	13	6	8,8	10,7
10	terminální fáze nemoci	19	9,3	12	7	8,3	11,9	12	7	8,1	12,5
11	asistovaná sebevražda	18	8,8	13	5	9,0	8,5	17	1	11,5	1,8
12	usmrcení pacienta na vlastní žádost	16	7,8	12	4	8,3	6,8	11	5	7,4	8,9
13	asistovaná smrt	15	7,4	6	9	4,1	15,3	13	2	8,8	3,6
14	usmrcení těžce nemocného pacienta	15	7,4	10	5	6,9	8,5	9	6	6,1	10,7
15	lékař pomůže ukončit život pacientovi	14	6,9	9	5	6,2	8,5	12	2	8,1	3,6
16	smrt s lidskou důstojností	13	6,4	12	1	8,3	1,7	11	2	7,4	3,6
17	usmrcení pacienta lékařem	12	5,9	11	1	7,6	1,7	7	5	4,7	8,9
18	bezbolestná, šťastná, snadná smrt	11	5,4	8	3	5,5	5,1	7	4	4,7	7,1
19	na přání rodiny	10	4,9	6	4	4,1	6,8	7	3	4,7	5,4
20	konec utrpení	10	4,9	4	6	2,8	10,2	6	4	4,1	7,1
21	dobrovolný odchod ze života	9	4,4	7	2	4,8	3,4	7	2	4,7	3,6
22	zkrácení života	9	4,4	6	3	4,1	5,1	6	3	4,1	5,4
23	nesnesitelné strádání	8	3,9	7	1	4,8	1,7	6	2	4,1	3,6
24	opakovaná žádost pacienta	8	3,9	8	0	5,5	0,0	8	0	5,4	0,0
25	usmrcení	8	3,9	4	4	2,8	6,8	5	3	3,4	5,4
26	nepřirozené ukončení života	4	2,0	3	1	2,1	1,7	2	2	1,4	3,6
27	rozdílení pasivní/aktivní eutanazie	4	2,0	3	1	2,1	1,7	3	1	2,0	1,8
28	dopomoc k smrti nemocného člověka	3	1,5	3	0	2,1	0,0	2	1	1,4	1,8
29	lékařský dohled	3	1,5	3	0	2,1	0,0	3	0	2,0	0,0
30	nenásilné ukončení života pacienta	2	1,0	2	0	1,4	0,0	1	1	0,7	1,8
31	autonomie jednotlivce	1	0,5	1	0	0,7	0,0	1	0	0,7	0,0
32	člověk má na eutanazii právo	1	0,5	0	1	0,0	1,7	1	0	0,7	0,0
33	neposkytnutí/odebrání odpovídající léčby	1	0,5	0	1	0,0	1,7	1	0	0,7	0,0
34	ulehčení těžkého života	1	0,5	0	1	0,0	1,7	1	0	0,7	0,0
35	sebevražda	1	0,5	0	1	0,0	1,7	1	0	0,7	0,0

Σ - souhrnný počet, % - procento z celkového počtu respondentů (204), Ž - ženy, M - muži, Ž % - procentuální podíl žen, M % - procentuální podíl mužů, CZ - odpověď psaná česky, SK - odpověď psaná slovensky, CZ % - procentuální podíl českých odpovědí, SK % - procentuální podíl slovenských odpovědí

V tomto pásmu četnosti výskytu znaků bylo uvedeno celkem 158 znaků, což představuje 30,5 % všech uvedených znaků.

Mezi nejméně často uváděné znaky (položky 26–35) patří následující: nepřirozené ukončení života (2,0 %), rozlišení pasivní/aktivní eutanazie (2,0 %), dopomoc ke smrti nemocného člověka (1,5 %) a lékařský dohled, nenásilné ukončení života pacienta, autonomie jednotlivce, právo na eutanazii, neposkytnutí odpovídající léčby či odebrání odpovídající léčby a sebevražda (shodně po 0,5 %, tj. uvedeny pouze jedním respondentem).

Ve třetím pásmu četnosti výskytu znaků bylo respondenty uvedeno celkem 21 znaků, což představuje velmi malý

podíl mezi všemi uvedenými znaky, pouhé 4,1 %. Z hlediska četnosti lze znaky řazené v tabulce v položkách 19–35, tedy téměř polovinu znaků charakterizujících eutanazii (48,6 %), považovat za málo významné, neboť se vyskytují s četností 4,9–0,5 %. Ovšem v tomto frekvenčním poli znaků, které uvedl pouze jeden či dva respondenti, se vyskytují aspekty hodné diskuze jako například rozlišení aktivní a pasivní eutanazie, nerozšíření či redukování léčby, nepřirozené ukončení života, usmrcení nemocného (bez další specifikace) člověka nebo otázky autonomie pacienta a práva na „dobrou smrt“.

Jako nejčastější charakteristika eutanazie bylo uvedeno „dobrovolné ukončení života“: 74 odpovědí celkem (tj.

PŮVODNÍ PRÁCE

Tab. 2 Charakteristika výzkumného souboru

Pohlaví	Počet	%	Jazyk	Počet	%
ženy	145	71,1	CZ	148	72,5
muži	59	28,9	SK	56	27,5
celkem	204	100,0	celkem	204	100,0

Tab. 3 Komparace definic respondentů se standardní definicí eutanazie

Kategorie	E	F	G	H	I
počet	204	19	8	51	8
%	100	9,3	3,9	25	3,9
Pohlaví					
muži	59	7	0	17	1
ženy	145	12	8	34	7
muži %	100,0	11,9	0,0	28,8	1,7
ženy %	100,0	8,3	5,5	23,4	4,8
Jazyk					
CZ	148	12	8	32	6
SK	56	7	0	19	2
CZ %	100,0	8,1	5,4	21,6	4,1
SK %	100,0	12,5	0,0	33,9	3,6

E – usmrcení, F – terminálně nemocný pacient, G – opakovaná žádost, H – lékař (provádějící eutanazii), I – nesnesitelné strádání

36,3 %). Připočteme-li velmi podobný znak, totiž „dobrovolný odchod ze života“ vyskytující se v devíti odpovědích (4,4 %), znamená to, že eutanazie chápána jako „dobrovolné ukončení života“, je charakteristika vyskytující se celkem v 83 odpovědích, tj. v 40,7 %. Přitom je minimální rozdíl mezi českými a slovenskými respondenty, mírný rozdíl zde existuje mezi muži a ženami. Muži uvedli „dobrovolné ukončení života“ jako charakteristiku eutanazie v 32,2 %, zatímco ženy v 37,9 %. S výjimkou jedné odpovědi všichni respondenti, kteří uvedli „dobrovolné ukončení života“, zároveň uvedli nejméně jeden další specifikující znak.

Třicet osm respondentů ztotožnilo eutanazii s „dobrou smrtí“ (18,6 %); nejspíše ji etymologicky určili jako český ekvivalent k řeckému *eu thanatos*. Tento znak byl shodně uveden muži i ženami (18,8 %), častěji byl uveden slovensky píšícími respondenty (21,4 %) než českými (17,6 %). V naprosté většině odpovědí (35 respondentů) byl k této charakteristice přidán nejméně jeden další znak. Pouze tři respondenti se spokojili s definicí eutanazie jako „dobré smrti“ bez dalšího specifikování predikátu „dobrá“.

Třetím nejčastějším znakem byla „milosrdná smrt“ (17,2 %). Jako smrt z milosti eutanazii označilo celkem 35 respondentů; mezi nimi jasně převažovaly ženy (17,2 %) oproti mužům (10,0 %). Mezi slovenskými a českými respondenty nebyl významný rozdíl. Čtyři respondenti považovali „smrt z milosti“ za dostatečnou definici eutanazie a neuvedli žádné další znaky – na rozdíl od 31 respondentů, kteří „milosrdnou smrt“ specifikovali pomocí dalších znaků.

Nejvýznamnější charakteristikou eutanazie je způsobením smrti. Ta je popisována jako „ukončení života“ („dobrovolné ukončení života“, „dobrovolný odchod ze života“, „ukončení života“, „ukončení života lékařem“, jako „usmrcení“ („usmrcení na vlastní žádost“, „usmrcení pacienta na vlastní žádost“, „usmrcení těžce nemocného pacienta“, „usmrcení s úmyslem pomoci od utrpení“) nebo jednoduše jen jako „smrt“ („asistovaná“, „dobrá“, „z milosti“, „bezbolestná, šťastná a snadná“, „s lidskou důstojností“). Znak smrti se v odpovědích objevil celkem 352krát, tzn., že jednotlivý respondent použil průměrně 1,7 znaků vztahujících se k smrti. Pokud ponecháme stranou věcně nesprávné charakteristiky, které neodlišují eutanazii od asistované sebevraždy či vraždy (18 respondentů označilo eutanazii za asistovanou sebevraždu, jeden respondent eutanazii označil za sebevraždu) a předpokládáme, že je faktický rozdíl mezi vraždou (usmrcením druhé osoby) a sebevraždou, pak lze konstatovat, že 91,7 % respondentů považuje eutanazii za usmrcení druhého člověka. Více než devět z deseti studentů medicíny má jasno v tom, že eutanazie je usmrcením druhého člověka, resp. ukončením života druhého člověka. Méně jasno mají v tom, za jakých podmínek k tomuto usmrcení dochází, kdo a na základě jakých kritérií a podmínek o něm rozhoduje.

Pokud jde o podmínky pro provedení eutanazie, byly uvedeny následující:

osvobození od utrpení (20,1 %), soucit (smrt z milosti, 17,2 %), nevyléčitelná choroba (13,7 %), není šance na zlepšení stavu (9,3 %), terminální fáze choroby (9,3 %), těžká nemoc (7,4 %), pomoc lékaře (6,9 %), smrt s lidskou důstojností (6,4 %), šťastná a snadná smrt (5,4 %), ukončení utrpení (4,9 %), nesnesitelné strádání (3,9 %), autonomie jednotlivce (0,5 %), právo na eutanazii (0,5 %).

Zajímavé jsou výsledky z hlediska rozhodování o eutanazii. Sedmdesát čtyři respondentů (37,9 %) uvedlo, že eutanazie je dobrovolné ukončení života. Přitom není zcela jasné, zda se tato dobrovolnost vztahuje pouze na pacienta, který o eutanazii žádá nebo zda o eutanazii může „dobrovolně“ rozhodnout i někdo jiný. Podobně není jasné, zda „usmrcení s úmyslem pomoci od utrpení“ (15,2 %) jako výraz snahy pomoci enormně trpícímu člověku nezbytně koresponduje s úmyslem pacienta (déle netrpět a být usmrcen) nebo zda „úmysl pomoci“ je již dostatečným pro provedení eutanazie (tzv. nechtěná eutanazie, která nebyla pacientem požadována a vyžádána). Ti, kteří uvedli jako definici „dobrovolné ukončení života“, jako další znaky uváděli: Lékař pomůže ukončit život pacientovi (sedm respondentů), usmrcení s úmyslem pomoci od bolesti a utrpení (sedm respondentů), smrt z milosti (šest respondentů), usmrcení pacienta lékařem (čtyři respondenti), asistovaná smrt (dva respondenti), dopomoc ke smrti nemocného člověka (jeden respondent). Pouze dva respondenti uvedli jako další kritérium opakovanou žádost pacienta, jeden respondent pak usmrcení na vlastní žádost. Je pozoruhodné, že sedm respondentů jako další kritérium dobrovolného ukončení života uvedlo „na přání rodiny“. Nezdá se, že by dobrovolnost zde zrovna byla ve shodě s „dobrovolností“, o níž rozhodují druzí (rodina). Zatímco pouze jeden respondent operoval termínem autonomie (pacienta rozhodujícího se o eutanazii) a pouze jeden označil eutanazii za „právo, na které má nárok každý svépřávný člověk“ (odpověď č. 30), 3,4 % respondentů přeneslo rozhodující kompetenci na rodinu. Celkem 23,6 % respondentů uvedlo jako kritérium pro rozhodování pacientovo

Tab. 4 Nejčastější kombinace shod definic studentů se standardní definicí

Kategorie	EH	EF	EI	EG	EHI	EFI	EGH	EFG	EFGI
počet	51	8	8	5	3	3	2	1	1
%	25	3,9	3,9	2,5	1,5	1,5	1	0,5	0,5
Pohlaví									
muži	17	3	1	0	1	2	0	0	0
ženy	34	5	7	5	2	1	2	1	1
muži %	28,8	2,1	0,5	0	0,5	1,0	0	0	0
ženy %	23,4	3,4	4,8	3,4	1,4	0,7	1,4	0,7	0,7
Jazyk									
CZ	32	5	6	5	2	2	2	1	1
SK	19	3	2	0	1	1	0	0	0
CZ %	21,6	3,4	4,0	3,4	1,4	1,4	1,4	0,7	0,7
SK %	33,9	2,0	1,4	0	0,7	0,7	0	0	0

právo na sebeurčení („usmrcení na vlastní žádost“, 11,3 %; „usmrcení pacienta na vlastní žádost“, 7,4 %; „opakovaná žádost pacienta“, 3,9 %; „autonomie jednotlivce“, 0,5 %; „právo na eutanazii, 0,5 %).

S ohledem na specifickou souboru studentů prvního ročníku medicíny (a budoucích lékařů) je zajímavé, jak se v jejich pojmových určeních eutanazie objevuje lékař a jeho role. Celkem 25,1 % eutanazii spojuje s lékařem: ukončení života lékařem (10,8 %), lékař pomůže ukončit život pacientovi (6,9 %), usmrcení pacienta lékařem (5,9 %), lékařský dohled (1,5 %). Celé tři čtvrtiny respondentů souvislost mezi eutanazií a lékařem nevyznačily. Na druhou stranu 17,3 % respondentů zřejmě tuto souvislost vnímá nepřímou, pokud zmiňují pacienta: usmrcení těžce nemocného pacienta (7,4 %), usmrcení pacienta na vlastní žádost (7,4 %), dopomoc ke smrti nemocného člověka (1,5 %), nenásilné ukončení života pacienta (1,0 %).

Porovnání definic respondentů se standardní definicí eutanazie

Ve druhé části byly srovnány definiční výměry eutanazie formulované studenty medicíny se standardní definicí eutanazie, podle níž je eutanazie ukončením života terminálně nemocného pacienta na jeho opakovanou žádost lékařem. Jako alternativa kritéria terminálního stadia nemoci bylo použito kritérium nesnesitelného strádání, z důvodů uvedených výše. Výsledky provedené komparace přináší tabulka 3.

Kategorie E až I představují znaky standardně uváděné pro definování eutanazie. Prvnímu znaku odpovídá plný počet odpovědí, tj., v odpovědi každého respondenta se nakonec nějakým způsobem objevila smrt (jedno, zda ve formě „ukončení života“, „usmrcení“, „odchodu“ či „dobré smrti“). Tento znak tedy splnily všechny odpovědi. Druhý znak standardní definice (terminální stadium) se objevil pouze v 9,3 % odpovědí; terminální stadium považovalo za kritérium eutanazie pouze 19 respondentů. Jen ve 3,9 % byla jako kritérium uvedena opakovaná žádost (tj. standard stanovený již Rotterdamskými kritérii). Zajímavé je, že všech osm respondentek, které uvedly tento znak, psalo česky.

V kritériu lékaře jako euthanatologa se se standardní definicí shodovalo 51 respondentů (25,0 %); většinový byl podíl žen (34 : 17). Je rovněž zajímavé, že v kritériu nesnesitelného strádání (I) – alternativa ke kritériu F (terminální stadium) – byla shoda u osmi respondentů (3,9 %).

Jeden znak uvedlo 117 respondentů (tj. 57,4 %); 77 respondentů (tj. 37,7 %) uvedlo dva znaky. Tři znaky uvedlo devět respondentů (tj. 4,4 %), jeden respondent (tj. 0,5 %) pro definování eutanazie uvedl celkem čtyři znaky. Podíl shod v jednotlivých kombinacích kritérií eutanazie ukazuje tabulka 4.

Nejčastější kombinací shody mezi definitorními znaky eutanazie uváděnými studenty a kritérii standardní definice byla kombinace EH (usmrcení – lékař), která byla identifikována v 51 případech (25 %). Druhou nejčastější shodou, v osmi případech, byly kombinace EF (usmrcení – terminální stadium) a EI (usmrcení – nesnesitelné strádání). Znamená to, že jen osm respondentů z 19 kromě terminálního stadia (a všech osm respondentů u kritéria nesnesitelného strádání) uvedlo zároveň i usmrcení. V pěti případech se shodovaly znaky s kritériem EG (usmrcení – opakovaná žádost), ve třech případech nastala shoda znaků se třemi kritérii: EHI (usmrcení – lékař – nesnesitelné strádání) a EFI (usmrcení – terminální stadium – nesnesitelné strádání). Ve dvou případech byla shoda znaků s kombinací EGH (usmrcení – opakovaná žádost – lékař), v jednom případě došlo ke shodě tří znaků s kombinací EFG (usmrcení – terminální stadium – opakovaná žádost). Konečně jedna česky píšící respondentka se zcela trefila: Znaky, které uvedla pro definování eutanazie, se plně shodují s obvyklými čtyřmi kritérii eutanazie. Z celkového počtu 204 respondentů, jde tedy o četnost na úrovni 0,5 %. Tento výsledek, kdy ze 204 studentů prvního ročníku medicíny pouze jeden jediný správně definuje eutanazii, hovoří sám za sebe.

DISKuze

Pro zpracování by bylo samozřejmě jednodušší použít dotazníkové šetření s předem formulovanými definicemi eutanazie, kde by respondenti označili variantu, která by

nejvíce odpovídala jejich pojetí eutanazie. Ukázalo se, že otevřená otázka, která od respondentů vyžadovala přemýšlení a samostatné formulování svého vlastního pojetí, má větší vypovídací hodnotu a přinesla velice zajímavé výsledky. Například se dá předpokládat, že kdyby v otázce na definici eutanazie byla samostatná položka týkající se účasti lékaře na eutanazii, bylo by procento respondentů, kteří by jako jeden z definitorních znaků eutanazie označili účast lékaře, větší, než tomu bylo při položení otevřené otázky. Ti, kteří vnímali souvislost mezi eutanazií a lékařskou profesí, ji uvedli pro, že ji sami vnímají a uvědomují si ji; přišli na tento znak sami bez nápovědy prefabrikované odpovědi.

Při použití dotazníku by se nejspíš jako definice eutanazie neobjevily výměry jako „smrt z milosti za účelem vysvobození od problémů, se kterými se pacient potýká“ (odpověď č. 17), „vražda ze soucitu“ (odpověď č. 19), „milostrdné nanebevzetí“ (odpověď č. 38), „asistovaná smrt, kdy již pomínují všechny důvody bytí dané osoby“ (odpověď č. 45), „bezbolestný odchod z tohoto světa v případě, že už nemám zájem zde déle setrávat“ (odpověď č. 84), „pomoc trpícím, vysvobození z jejich beznaděje a ze světa“ (odpověď č. 89), „lékař usmrtí pacienta na jeho vlastní přání, popř. nejbližší rodiny“ (odpověď č. 180), které by stejně jako níže uvedené příklady zasluhovaly samostatnou analýzu.

Jako další příklady individuálních definicí, které by samy o sobě vyžadovaly specifický rozbor a komentář, uvádíme následující: „milostrdné usmrcení těžce nemocného pacienta“ (odpověď č. 34), „nenásilné ukončení života pacienta z vážných zdravotních důvodů“ (odpověď č. 36), „cílené usmrcení pacienta, který trpí nejen fyzicky, ale i psychicky a sociálně“ (odpověď č. 47), „lehká, příjemná smrt, ukončení života na přání pacienta či jeho rodiny, pokud je pacient neschopen projevit svůj názor, z určitého důvodu (bolest, vleklá nemoc, samota, nechuť do života či jiné vlastní rozhodnutí)“ (odpověď č. 56), „smrt z milosti, umělé ukončení života trpícího nebo dlouhodobě bezvědomého pacienta“ (odpověď č. 63), „úspěšné utišení pramenu života provedené s odborností lékařů podáním látek do těla žadatele s cílem usmrtit“ (odpověď č. 72), „možnost dobrovolně a důstojně odejít z tohoto světa“ (odpověď č. 101), „umělé přerušení života těžce nemocného člověka, který už nemá mnoho nadějí na život, trpí, má strašné bolesti a myslí si, že smrt by mu udělala největší radost“ (odpověď č. 139), „ukončení života pro lidi, kteří ví, že je dříve nebo později čeká smrt“ (odpověď č. 147), „ukončení života osoby, která již nemá nadějí na plnohodnotný život“ (odpověď č. 153), „dobrá, příjemná, bezbolestná smrt se zachováním důstojnosti umírajícího“ (odpověď č. 156), „žádost trpícího člověka, ať psychicky, či fyzicky, o zbavení života rukou lékaře, dobrá smrt“ (odpověď č. 163).

Celkově nejen originálnější, ale i věcně přesnější definice podaly ženy. U žen se také více projevil aspekt soucitu (položky 3 a 4): Eutanazii pomocí soucitu definovalo 47 žen proti 19 mužům. Je překvapující, že 18 respondentů (z nich 17 píšících česky) neodlišuje eutanazii od asistované sebevraždy. Dost respondentů poměrně nejasně označilo, zda usmrcení s úmyslem zbavit utrpení či ukončení života pacienta lékařem je na základě požadavku pacienta nebo z pouhého rozhodnutí lékaře, případně na základě přání příbuzných (4,9 %). Překvapivě nízká je shoda znaků ve druhé části: Jen 19 respondentů uvedlo terminální stadium a shodně pouze osm respondentů nesnesitelné strádání nebo opakovanou žádost.

Skutečnost, že jen velmi malá část dotázaných se přiblížila standardní definici eutanazie (celkem 3,5 % uvedlo

tři znaky shodně se standardní definicí) a pouze jedna respondentka uvedla shodně všechny čtyři znaky, lze vysvětlit mj. preklinickou fází jejich studia. Nicméně fakt, že pouze 0,5 % studentů prvního ročníku medicíny (jedna z 204) je schopno přesně definovat eutanazii a pouze 3,5 % (9 z 204) je schopno se standardní definici přiblížit (tj. uvést tři ze čtyř znaků) jasně dokládá, že studenti medicíny v prvním ročníku mají sémanticky značně rozmlženou představu o tom, co je vlastně eutanazie. Překvapivým výsledkem je i fakt, že tři ze čtyř studentů (74,9 %) prvního ročníku medicíny explicitně nevnímají souvislost mezi eutanazií a lékařem. Dá se předpokládat, že 17,3 % studentů tuto souvislost vnímá implicitně tím, že zmiňují pacienta. Na druhou stranu je pravděpodobné, že se v další fázi studia zejména během klinických stáží s problematikou eutanazie setkají a že souvislost mezi eutanazií a lékařskou profesí budou již v závěru studia medicíny vnímat jako relevantní aspekt.

ZÁVĚR

Výsledky provedeného šetření potvrzují výchozí hypotézu, která je zároveň známým faktem, že totiž ohledně konceptu eutanazie existuje v laické i odborné veřejnosti značně diverzní sémantické pojetí, od něhož se odvíjí i problém ne/porozumění při diskuzích o eutanazii. Ukázalo se, že studenti prvního ročníku medicíny se od této diverzity neodlišují. Jejich pojetí eutanazie je (ještě) poměrně nediferencované a nepřesné. Překvapující je pouze míra této sémantické nepřesnosti. To platí jak o jejich uvádění znaků pro určení eutanazie, tak o srovnání jimi uvedených znaků se standardní definicí eutanazie. Eutanazie je pro ně především ukončením života a něčím prozatím vzdáleným. Co vlastně eutanazie je, zůstává povětšinou nejasné, stejně jako zůstává nejasné, kdo a podle jakých kritérií o ní rozhoduje. Standardní definici eutanazie vyhověla pouze jedna studentka. Nepochybně další intelektuální, osobnostní a profesní vývoj studentů medicíny jim napomůže k tomu, aby své chápání eutanazie pojmově diferencovali a zpřecizovali. Pak budou platnými účastníky etické diskuze eutanazie, která nás teprve čeká.

Literatura

1. Heidegger M. Sein und Zeit. Tübingen: Niemeyer 2006; 231–266.
2. Cohen-Almagor R. The right to die with dignity: an argument in ethics, medicine, and law. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press 2001.
3. Graefe S. Autonomie am Lebensende? Biopolitik, Ökonomisierung und die Debatte um Sterbehilfe. Frankfurt am Main, New York: Campus 2007.
4. Karlsson M, Milberg A, Strang P. Dying cancer patients' own opinions on euthanasia: An expression of autonomy? A qualitative study. Palliative Medicine 2012; 1: 34–42.
5. Lewy G. Assisted death in Europe and America. Oxford, New York: Oxford University Press 2011.
6. Ball H. At liberty to die: The battle for death with dignity in America. New York: New York University Press 2012.
7. Bauman Z. Úvahy o postmoderní době. Praha: Slon 2006; 61–93.
8. Keyserlingk E. Euthanasiegesellschaften. In: Eser A, Lutterotti M, Sporken P (eds.) Lexikon Medizin, Ethik, Recht. Freiburg, Basel, Wien: Herder 1992; 322–330.
9. Kuře J. Good death within its historical context and as a contemporary challenge: A philosophical clarification of the concept of „euthanasia“. In: Kuře J (ed.) Euthanasia – The „good death“ controversy in humans and animals. Rijeka: InTech 2012; 3–44.

10. **Walton D.** Active and passive euthanasia. *Ethics* 1976; 86: 343–349.
11. **Rachels J.** Active and passive euthanasia. In: Kuhse H, Singer P (eds.) *Bioethics. An anthology*. Oxford: Blackwell 1999; 227–230.
12. **Warnock M, Macdonald E.** *Easeful death. Is there a case for assisted dying?* Oxford, New York: Oxford University Press 2009; 15–20.
13. **Callahan D.** Killing and allowing to die. In: Mappes TA, DeGrazia D (eds.) *Biomedical ethics*. Fourth edition. New York: McGraw-Hill 1997; 388–390.
14. **Haškovcová H.** *Thanatologie. Nauka o umírání a smrti*. Praha: Galén 2000; 104–106.
15. **Luper S.** *The philosophy of death*. Cambridge, New York: Cambridge University Press 2009; 171–196.
16. **Strobachová I.** Konečně o eutanázii na půdě filosofie. *Filosofický časopis* 2011; 3: 421–425.
17. **Hříbek T.** Ještě o etice eutanázie. *Filosofický časopis* 2011; 5: 911–931.
18. **Hříbek T.** Utilitarismus, nacismus a eutanázie. *Filosofický časopis* 2012; 6: 899–908.
19. **Draper H.** Euthanasia. In: Chadwick R (ed.) *Encyclopedia of applied ethics*. San Diego, London: Academic Press 1998; vol. II, 175–187.
20. **Kuhse H.** Euthanasia. In: Kuhse H, Singer P (eds.) *A companion to ethics*. Oxford: Blackwell 1997; 294–302.
21. **Battin MP.** Euthanasia and physician-assisted suicide. In: LaFollette H (ed.) *The Oxford handbook of practical ethics*. Oxford: Oxford University Press 2003; 673–704.
22. **Brock DW.** Voluntary active euthanasia. In: Beauchamp TL, Walters L (eds.) *Contemporary issues in bioethics*. Sixth edition. Belmont ...: Thomson 2003; 216–225.
23. **Campbell A, Gillett G, Jones G.** *Medical ethics*. Fourth edition. Oxford: Oxford University Press 2005; 205–220.
24. **Kuře J.** Dobrá smrt. K filozofickému ujasnění pojmu eutanázie. *Filozofia* 2007; 62: 223–234.
25. **Beauchamp TL.** Euthanasia and assisted suicide. In: Beauchamp TL, Walters L (eds.) *Contemporary issues in bioethics*. Fifth edition. Belmont ...: Thomson 1999; 271–275.
26. **Shannon TA, Faso CN.** *Let them go free: A guide to withdrawing life support*. Washington, DC: Georgetown University Press 2007.
27. **Jox RJ.** *Sterben lassen. Über Entscheidungen am Ende des Lebens*. Hamburg: Körber-Stiftung 2011.
28. **Quill TE.** Death and dignity. *N Engl J Med* 1991; 324: 691–694.
29. **Wreen M.** The definition of euthanasia. *Philosophy and Phenomenological Research* 1988; 48: 637–653.
30. **Brock DW.** Death and dying. In: Veatch RM (ed.) *Biomedical ethics*. Second edition. Boston, Toronto, London, Singapore: Jones and Bartlett 1997; 363–394.
31. **Kohl M.** Euthanasia. In: Becker LC, Becker CB (eds.) *Encyclopedia of ethics*. Second edition. New York, London: Routledge 2001; vol. I, 492–498.
32. **Beauchamp TL.** End-of-life decision making. In: Beauchamp TL, Walters L (eds.) *Contemporary issues in bioethics*. Sixth edition. Belmont ...: Thomson 2003; 179–185.
33. **Dworkin R.** Physician-assisted death. In: Steinbock B (ed.) *The Oxford handbook of bioethics*. Oxford: Oxford University Press 2007; 375–392.
34. **Kamm FM.** Ending life. In: Rhodes R, Francis LP, Silvers A (eds.) *The Blackwell guide to medical ethics*. Oxford: Blackwell 2007; 142–161.
35. **Otlowski MFA.** *Voluntary euthanasia and the Common Law*. Oxford: Clarendon Press 1997.
36. **Heide van der A, Delden van JM, Wal van der G.** Doctor-assisted dying: What difference does legalisation make? *The Lancet* 2004; 364: 24–25.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. Mgr. Josef Kuře, Dr. phil.
 Ústav lékařské etiky LF MU
 Kamenice 5, 625 00 Brno
 e-mail: jkure@med.muni.cz

Šedý J.

KOMPENDIUM STOMATOLOGIE I

Praha: Triton 2012, 1196 s. ISBN 978-80-7387-543-5

Kniha je rozsáhlou oborovou monografií, která se snaží podat komplexní přehled dostupných poznatků z oboru stomatologie, neboť v našem písemnictví doposud podobné souhrnné dílo chybí. Je výsledkem intenzivní dvanáctileté práce autora, který při její tvorbě spolupracoval s řadou domácích i zahraničních odborníků z oborů lékařských i nelékařských. Kniha podává celkový pohled na problematiku orofaciální oblasti a pojímá stomatologii jako obor, který není zaměřen pouze na dutinu ústní. Autor se díky svému všestrannému lékařskému vzdělání zaměřuje nejen na patologické stavy ústní dutiny samotné, ale také na jejich dopad na ostatní systémy lidského těla, a také opačně – na možný dopad rozličných patologií na ústní dutinu. Publikace je primárně určena všem specialistům v oboru a studentům stomatologie (zubního lékařství), cenné údaje v ní však mohou nalézt i specialisté ostatních styčných oborů (zubní technici, zdravotní sestry, dentální hygienistky). A navíc, právě díky jisté komplexitě, která přesahuje často i do ostatních lékařských oborů, je tato kniha jistě přínosná i pro ostatní lékařské obory.

Kniha je rozdělena do pěti částí. První díl, který je předmětem tohoto sdělení, se zabývá teoretickými základy stomatologie, tedy zejména vysvětlením podstaty oboru, podrobnou morfologií a fyziologií orofaciálního systému, patologií a patofyziologií, vyšetřením pacienta a materiálovým, instrumentálním a přístrojovým vybavením stomatologické ordinace. Celá řada poznatků je zpracovaných do detailu, který nemá v české odborné literatuře paralelu. Kniha je bohatě vybavena barevnými i černobílými ilustracemi a fotografiemi. V monografiích jsou uvedeny léčebné postupy, pomocí kterých lze podle dlouhodobých relevantních studií v současné době dosáhnout nejlepších preventivně-terapeutických výsledků.

Druhý díl, který vyjde s největší pravděpodobností příští rok, se bude zabývat jednotlivými obory zubního lékařství, třetí díl se pak zabývá orální a maxilofaciální chirurgií, čtvrtá část projevy onemocnění jiných systémů v orofaciální oblasti a pátá diferenciací diagnostikou ve stomatologii.

MUDr. Jiří Beneš, PhD.

Anatomický ústav, Radiodiagnostická klinika
 1. LF UK a VFN, Praha

Vareniklin: bezpečná léčba závislosti na tabáku u kardiovaskulárních pacientů

^{1,2}Alexandra Kmeřová, ^{1,2}Kamila Zvolská, ^{1,2}Eva Králíková

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav hygieny a epidemiologie

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 154–157

SOUHRN

Kouření je nejvýznamnějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních (KV) onemocnění, eliminace expozice tabákovému kouři snižuje KV riziko o polovinu. Závislost na tabáku je podobná závislosti na heroinu jak svým principem, tak mírou návykovosti či úspěšností léčby. Léčba zahrnuje jednak změnu denních stereotypů a prožívání dne, jednak farmakoterapii. Nejúčinnějším lékem je od roku 2006, u nás od 2007 vareniklin, který v závislosti na intenzitě intervence ztrojnásobuje úspěšnost. Širší indikaci vareniklinu mohou bránit obavy z nežádoucích účinků: přitom bychom těžko hledali riziko srovnatelné s kouřením

u jakéhokoli léku. Práce, které našly KV rizikovitost vareniklinu, však nebyly metodicky správné a tuto souvislost vyvrátil i poslední přehled Cochrane Review – zvýšení KV rizika v souvislosti s vareniklinem nebylo prokázáno. Protože negativní zprávy mají velkou publicitu, považujeme za prospěšné přinést přehled, z něhož plyne, že vareniklin je z KV hlediska bezpečným lékem.

KLÍČOVÁ SLOVA

léčba závislosti na tabáku – kouření – kardiovaskulární riziko – vareniklin

SUMMARY

Kmeřová A, Zvolská K, Králíková E. Vareniklin: A safe treatment of tobacco dependency for cardiovascular patients

Smoking is the leading risk factor for cardiovascular (CV) diseases. Eliminating exposure to tobacco smoke reduces CV risk in half. Tobacco dependence is similar to heroin addiction in its mechanisms and level of addictiveness or treatment success. Treatment includes both a change of daily stereotypes and pharmacotherapy. The most effective medication, varenicline, which depending on intensity of intervention triples the success rate, has been used since 2006, in the Czech Republic since 2007. It is a pity that its wider application

is limited by the fear of its side effects; though it would be difficult to find a comparable risk of smoking with any drug. Papers describing this association were not methodologically correct and this relationship was also refused by the recent Cochrane Review publication - increased cardiovascular risk in connection with varenicline was not proved. Because the negative reports have been highly publicized, we consider to be useful to bring the overview, from which it is recognizable that varenicline is safe in terms of CV risks.

KEYWORDS

treatment of tobacco dependence – smoking – cardiovascular risk – varenicline

KOUŘENÍ A KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

Kouření je společně s hypertenzí, diabetem mellitus 2. typu a dyslipidemií jedním z hlavních preventabilních rizikových faktorů kardiovaskulární (KV) morbidita a mortality. Léčba závislosti na tabáku je nejúčinnějším a nákladově nejefektivnějším způsobem, jak snížit úmrtnost a nemocnost na KV onemocnění (1–4).

Vliv kouření na KV riziko je komplexní, souvisí s několika tisíci chemikáliemi v tabákovém kouři včetně např. volných radikálů či s chronickými záněty u kuřáků. V roce 2005 bylo překvapením poznání, že k poškození endotelu dochází již po minimální dávce tabákového kouře včetně kouření pasivního, a to již po několika minutách v zakouřeném prostředí

(5). To, že bezpečná dávka tabákového kouře neexistuje, platí pro endotel cév na prvním místě.

KV ONEMOCNĚNÍ V DŮSLEDKU KOUŘENÍ

Kouření je spojeno s dvoj- až čtyřnásobným zvýšením rizika ischemické choroby srdeční – riziko vzniku nefatálního akutního infarktu myokardu (AIM) je téměř trojnásobné ve srovnání s nekuřáky (OR 2,5–2,95), současně je zvýšené i riziko náhlé srdeční smrti (RR 2,3) (3, 6, 7). Kouření přispívá ve větší míře k akutním trombotickým příhodám než aterosogenezi, je hlavním rizikovým faktorem akutní koronární trombózy (8) a ruptury aneuryzmatu abdominální aorty (9).

Vliv je významnější u osob do 60 let, v této věkové skupině způsobuje zhruba 50 % AIM (10). V průměru se akutní koronární syndrom objeví u kuřáků o 10 let dříve než u nekuřáků, významně více předčasně u žen, a kuřáci umírají v průměru o 10 let mladší než nekuřáci (11–14). Kouření zvyšuje riziko ischemické cévní mozkové příhody (RR 1,5–2,6) (15, 16). Riziko se zvyšuje s počtem vykouřených cigaret za den (17, 18).

Po zanechání kouření klesá KV riziko poměrně rychle – již během několika dnů o třetinu a po roce až o polovinu (19).

LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Závislost na tabáku (dg. F17 – Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku) je onemocnění, které ve většině případů vyžaduje léčbu. Data ukazují, že ve státech s dobrou kontrolou tabáku se úspěšnost odvykání bez léchy pohybuje kolem 2 % (20, 21). Ve srovnání s jinými závislostmi je procento relapsů mnohem vyšší, což může být připsáno vysoké návykovosti nikotinu (22).

Léčba se skládá ze dvou složek – intervence pro změnu životního stylu a farmakoterapie. Právě identifikace typických kuřáckých situací a příprava náhradních řešení pro tyto situace je základem. Vzhledem k tomu, že více než 80 % kuřáků je fyzicky závislých na nikotinu, je namístě indikovat farmakoterapii, která potlačí abstinenční příznaky, a zvýší tak šanci na úspěšnou abstinenci (23). V současné době jsou k dispozici tři léky první linie: volně prodejný nikotin a dva léky vázané na předpis – bupropion a vareniklin, přičemž farmakoterapii indikujeme dlouhodobě, zpravidla na 3–6 měsíců, dle potřeby i déle.

VARENIKLIN

Vareniklin je nejučinnějším lékem závislosti na tabáku, který v závislosti na míře intervence zvyšuje úspěšnost přibližně trojnásobně (24). Je parciálním agonistou alfa4beta2 acetylcholin-nikotinových receptorů, agonistou alfa7 podjednotky a parciálním agonistou alfa3beta4 podjednotek acetylcholin-nikotinových receptorů.

Jakým mechanismem by bylo možné vysvětlit diskutované nežádoucí zvýšení KV rizika? V důsledku aktivace podjednotek alfa7 a alfa3beta4 vareniklinem by mohlo dojít ke stimulaci parasympatického a sympatického nervového systému myokardiálních neuronů, čímž mohou nastat změny krevního tlaku, tepové frekvence a kontraktility myokardu (25).

Vareniklin a KV riziko

V červnu 2011 rozpoutala diskuzi o KV bezpečnosti práce Singha et al. (26), která hodnotila 14 dvojité zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem 8216 pacientů sledovaných po dobu 7–52 týdnů. Výsledkem bylo signifikantní zvýšení KV rizika asociovaného s vareniklinem – 1,06 % ve skupině užívající vareniklin vs. 0,82 % v placebové skupině, OR = 1,72 (CI 1,09 do 2,71). Autoři uvádějí 72% zvýšení rizika závažných nežádoucích KV účinků, ačkoliv absolutní rozdíl rizika představoval pouze 0,24 %. Tato práce byla kritizována a zpochybněna, a to nejen pro malý absolutní rozdíl KV rizika, ale i pro další nedostatky (27–31). Navzdory jejímu zpochybnění však Food and Drug Administration upravila informaci pro pacienty s ohledem na potenciální KV riziko (32).

Autoři nepoužili jednotný endpoint, který se typicky užívá k hodnocení KV bezpečnosti. Do skupiny závažných KV příhod zařadili i pacienty s fibrilací síní, čímž uměle navýšili počet závažných KV příhod. Nejednotné hodnocení KV příhod se projevilo i zahrnutím stabilních forem anginy pectoris (AP) a akutních cévních končetinových ischemií, ačkoliv si autoři sami v metodice stanovili, že budou zahrnuti pouze pacienti s nestabilními formami AP a akutní končetinové ischemie nebyly součástí primárního endpointu. K dalšímu navýšení závažných KV příhod přispělo zahrnutí follow-up fáze klinických studií, i když ani toto nebylo v metodice plánováno.

Odhad rizika byl dále zkreslen tím, že autoři překvapivě vyloučili studie s nulovým výskytem závažných nežádoucích KV příhod. Nebyl zohledněn ani větší drop-out v placebových skupinách.

Oponováno bylo i statistické hodnocení metaanalýzy – užití výpočtu poměru šancí (OR) a stanovení intervalu spolehlivosti (CI) dle Peta bylo autory zdůvodněno lepším pokrytím CI a menším zkreslením ve srovnání s analýzou, která je založená na absolutních účincích. K užití analýzy založené na absolutních účincích se v případě zřídka se vyskytujících jevů přiklání i autoři metaanalýzy Prochaska a Hilton (33).

Evropská léková agentura v tiskové zprávě z června 2011 uvádí, že výše zmíněná metaanalýza obsahuje „několik limitací“, včetně „malého počtu pozorovaných událostí, typu sečených událostí, větší míry drop-outu v placebové skupině a vyloučení studií, ve kterých nebyly závažné nežádoucí KV příhody zaznamenány“ (34).

V květnu 2012 byla publikována metaanalýza 22 randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií s 9232 pacienty (33). Autoři Prochaska a Hilton v ní sledovali výskyt jakýchkoliv ischemických a arytmiických závažných nežádoucích KV příhod (infarkt myokardu, nestabilní AP, koronární revaskularizace, ischemické choroby srdeční, arytmií, tranzitorních ischemických atak, cévních mozkových příhod, náhlé smrti nebo smrti v souvislosti s KV nemocí, městnavé selhání srdce) během užívání a 30 dní po ukončení užívání vareniklinu. Výskyt závažných nežádoucích KV účinků byl pozorován u 0,63 % pacientů ve větvi s vareniklinem (34/5431) a u 0,47 % v placebové větvi (18/3801). Rozdíl v riziku závažných nežádoucích KV účinků byl 0,27 % a nebyl klinicky a ani statisticky významný.

Dánská kohortová studie nových uživatelů vareniklinu a bupropionu proběhla v letech 2007–2010 (35). Výskyt závažných nežádoucích KV příhod se mezi uživateli vareniklinu (n = 17 926) a bupropionu (n = 17 926) statisticky signifikantně nelišil (57/17 926, tj. 6,9/1000 pacientů u uživatelů vareniklinu a 60/17 926, tj. 7,1/1000 pacientů v případě užívání bupropionu). Hazard ratio pro jakoukoliv závažnou nežádoucí příhodu bylo 0,96 % (CI 0,67 do 1,39). Riziko jakékoliv závažné nežádoucí události se statisticky významně nelišilo ani u pacientů s či bez anamnézy KV onemocnění.

V randomizované, placebem kontrolované klinické studii Rigotti et al. (36) bylo sledováno 714 pacientů s KV onemocněním včetně pacientů našeho centra. U skupiny užívající vareniklin bylo prokázáno zvýšení systolického tlaku o 0,5 mm Hg, přičemž rozdíl v diastolickém tlaku a ani v tepové frekvenci mezi placebovou skupinou a skupinou užívající vareniklin pozorován nebyl. Nebyl pozorován významný rozdíl v KV mortalitě mezi skupinami užívajícími vareniklin či placebo (0,6 % vareniklin vs. 0,3 % placebo,

CI -1,3 do 0,7) a ani ve výskytu závažných nežádoucích KV účinků (7,1 % vareniklin vs. 5,7 % placebo, CI -2,3 do 5,0).

Postmarketingová surveillance uživatelů vareniklinu na Novém Zélandu zjišťovala výskyt nežádoucích účinků formou dotazníku – ze 13 716 obeslaných pacientů odpovědělo 8446 (tj. 62 %) uživatelů vareniklinu (37). Závažné nežádoucí KV účinky byly zaznamenány ve 172 případech, tzn. ve 2,03 % z pacientů, kteří poskytli zpětnou vazbu, což opět nepředstavuje velkou proporcii pacientů.

V květnu roku 2013 publikovaná metaanalýza zahrnující 15 studií se 7002 pacienty také nezaznamenala zvýšení incidence závažných nežádoucích KV příhod – ve skupině užívající vareniklin se vyskytly u 0,31 % pacientů, zatímco ve skupině užívající placebo pouze u 0,21 % (hazard ratio 1,95; CI 0,79–4,82) (38).

Renomovaný zdroj na důkazech založené medicíny Cochrane Review se v recentní metaanalýze mimo jiné zabýval analýzou závažných nežádoucích účinků léčiv užívaných v terapii závislosti na tabáku. Ani tato práce neprokázala zvýšení závažných nežádoucích KV příhod v důsledku užívání vareniklinu (RR 1,26; 95 % CI 0,62 do 2,56) (39).

Nejnovější metaanalýza z ledna letošního roku zahrnovala 63 randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií a srovnávala výskyt závažných nežádoucích KV událostí mezi skupinami uživatelů bupropionu, vareniklinu a náhradní nikotinové terapie. Kolektiv autorů zaznamenal protektivní efekt bupropionu (RR, 0,45; 95% CI, 0,21 do 0,85), nebyl však nalezen jasný důkaz škodlivosti u uživatelů vareniklinu (RR, 1,34; 95% CI, 0,66 do 2,66) nebo náhradní nikotinové terapie (RR, 1,95; 95% CI, 0,26 do 4,30) (40).

ZÁVĚR

Je vareniklin bezpečným lékem? Mnohočetné randomizované placebem kontrolované klinické studie a metaanalýzy naznačují, že je. I kdyby se malé absolutní riziko potvrdilo, bude výrazně vyváženo snížením kardiovaskulární a celkové morbiditě i mortality po zanechání kouření a nemělo by bránit široké indikaci vareniklinu u kuřáků včetně těch s vysokým KV rizikem.

Zkratky

AIM	akutní infarkt myokardu
AP	angina pectoris
CI	confidence interval (interval spolehlivosti)
KV	kardiovaskulární
OR	odds ratio (poměr šancí)
RR	risk ratio (relativní riziko)

Podpořeno projektem PRVOUK P-25/LF1/2.

Literatura

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burrell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(Suppl 2): S1–113.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professional. Circulation 1991; 83: 356–362.

- Lakier JB. Smoking and cardiovascular diseases. The American Journal of Medicine 1992; 93(Suppl 1): S8–12.

- Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmarks Study. Circulation 1996; 93: 450–456. Doi 10.1161/01.CIR.93.3.450.

- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. Circulation 2005; 111(20): 2684–2698.

- Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46: 11–29.

- Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. Circulation 1995; 91: 1749–1756.

- Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. Circulation 1995; 92: 2432–2436.

- Ardulaki KA, Walker NM, Day NE, et al. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 2000; 87: 195–200.

- Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46: 91–111.

- Castela S, Duarte R, Reis RP, Correia MJ, Toste J, Carmelo V, Cardim N, Adao M, Correia JM. Acute coronary syndromes in smokers: clinical and angiographic characteristics. Rev Port Cardiol 2004; 23(5): 697–705.

- Weisz G, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey TD, Rutherford BD, Mehran R, Aymong E, Lansky A, Grines CL, Stone GW. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction – the smoker's paradox revisited. Am Heart J 2005; 150(2): 358–364.

- Grundtvig M, Hagen TP, German M, Reikvam A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16(2): 174–179.

- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328(7455): 1519.

- Hawkins BT, Brown RC, Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? Trends in Pharmacological Sciences 3/2002; 23(2): 78–82.

- Lu M, Ye Q, Adami HO, Weiderpass E. Stroke incidence in women under 60 years of age related to alcohol intake and smoking habit. Cerebrovasc Dis 2008; 25(6): 517–525.

- Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. J Engl J Med 1988; 318: 937–941.

- Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Ciles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. Stroke 2008; 39(9): 2439–2443.

- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.

- Tobacco Advisory Group, Royal College of Physicians. Nicotine Addiction in Britain. London: Royal College of Physicians 2000.

- Arnsten JH. Treatment of nicotine dependence in the primary care setting. Primary Psychiatry 1996; 3(9): 27–30.

- Britt JP, McGehee DS. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens. J Neurosci 2008; 28(7): 1672–1678.

- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S.

Department of Health and Human Services. Public Health Service, May 2008.

24. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006103.

25. Sobieraj DM, White WB, Baker WL. Cardiovascular effects of pharmacologic therapies for smoking cessation. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(1): 61–67.

26. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2011; 183: 1359–1366.

27. Samuels L. Varenicline: cardiovascular safety. *CMAJ* 2011; 183(12): 1407–1408.

28. Hays TJ. Varenicline for smoking cessation: Is it a heartbreaker? *CMAJ* 2011; 183(12): 1346–1347.

29. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Response to letter regarding article "Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial". *Circulation* 2012; 122: e446.

30. Hays TJ, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs* 2012; 70(18): 2357–2372.

31. Responses to the article „Singh, S, et al. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and metaanalysis. *Can Med Assoc J* 2011; 183: 1359–1366." (citováno 2012-12-20) Dostupné z URL: <http://www.cmaj.ca/content/early/2011/07/04/cmaj.110218.abstract/reply>

32. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information. 2011. Dostupné z URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm>

33. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e2856.

34. European Medicine Agency Press Release European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for Champix. Benefits as a smoking-cessation medicine outweigh slight reported increase in cardiovascular events. Available: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?cur-

pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001314.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jsenabled=true (accessed 2011 July 25).

35. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7176.

36. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221–229.

37. Harrison-Woolrych M, Maggo S, Tan M, Savage R, Ashton J. Cardiovascular events in patients taking varenicline. A case series from intensive postmarketing surveillance in New Zealand. *Drug Safety* 2012; 35(1): 33–43.

38. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, Van Tosh A, Gaffney M, Yunis C, Arteaga C, Borer JS. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am J Ther.* 2013; 20(3): 235–246.

39. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

40. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014; 129(1): 28–41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961. Epub 2013 Dec 9.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Alexandra Kmeťová

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky

1. LF UK a VFN

Karlovo náměstí 32, 121 08 Praha

e-mail: alexandra.kmetova@lf1.cuni.cz

PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

ČERVEN 2014

26. června

15. komplexní terapie psychóz v praxi – dny Ireny Strossové

Místo: Opava

Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP Opava

ZÁŘÍ 2014

3. září

Večer Oddělení plastické chirurgie

10. září

Večer Zdravotnické záchranné služby Plzeňského kraje

19. září

Povinný kurz specializačního vzdělávání v urologii ONKOUROLOGIE II a kurz celoživotního vzdělávání na téma karcinomu prostaty, nádory varlat a penisu

Místo: Praha 5

Pořadatel: Urologická klinika 2. LF UK, Praha a Urologická klinika LF UK, Plzeň

pod záštitou České urologické společnosti ČLS JEP a České akademie urologie

24. září

Večer Psychiatrické kliniky

Místo: Plzeň

Pořadatel: Spolek lékařů Plzeň ČLS JEP

Příspěvek k dějinám farmakologie (období raného římského císařství)

Drahomíra Tesařová

Vysoká škola zdravotnictva a sociální práce sv. Alžbety v Bratislave, n. o. (detašované pracoviště Praha)

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 158–161

SOUHRN

Článek je příspěvkem k dějinám farmakologie v období raného římského císařství. Vybírá především texty psané latinsky, a to díla Aulua Cornelia Celsa, Scribonia Largi a Plinia Staršího. Charakterizuje jejich strukturu a přínos k dějinám medicíny. Uvádí příklady některých receptů a léčiv v originále i v českém překladu.

KLÍČOVÁ SLOVA

farmakologie – dějiny farmakologie – Aulus Cornelius Celsus – Scribonius Largus – Plinius Starší (Maior) – Pedanios Dioskoridés – Galénos

SUMMARY

Tesařová D. Contribution to the history of pharmacology (The early Roman empire)

This article is a contribution to the history of pharmacology in the early Roman empire. It contains texts mainly written in Latin: the works of Aulus Cornelius Celsus, Scribonius Largus and Plinius Maior (Pliny the Elder). It describes their structure and contributions to

the history of medicine and gives examples of some prescriptions and drugs in the original language and in Czech.

KEYWORDS

pharmacology – the history of pharmacology – Aulus Cornelius Celsus – Scribonius Largus – Plinius Maior (Pliny the Elder) – Pedanios Dioskoridés – Galénos

V období raného římského císařství, v 1. století n. l., vznikají některá latinská díla věnovaná „té části medicíny, která bojuje spíše léky“ (1). Na těchto spisech můžeme tedy sledovat snahu římských autorů shrnout veškeré poznatky o léčivých látkách jak z říše rostlinné, tak i říše živočišné, jež byly v této době dostupné, a postavit studium těchto látek na systematickou základnu. Můžeme tak sledovat počátky farmakologie v období raného římského císařství. Postupně se zmíníme o Aulu Corneliu Celsovi, Scriboniu Largovi a Pliniovi Starším.

Aulus Cornelius Celsus je třetí římský encyklopedista, jehož dílo se zachovalo ve zlomcích. Po vzoru svých předchůdců - encyklopedistů M. Porcia Catona a M. Terentia Varrona - zpracoval dílo o medicíně, vojenském umění, rétorice, filozofii a právnictví. Z tohoto souboru nazvaného *Artes* (Vědy) se ovšem zachovala část *De medicina* (O lékařství) o osmi knihách, která vyšla v roce 25 n. l. a která představuje nejvýznamnější zachované latinské dílo o medicíně.

Části medicíny, která bojuje spíše léky, věnuje Aulus Cornelius Celsus ve svém spise *De medicina* (O lékařství) z osmi knih knihy dvě, a to pátou a šestou. Zmiňuje se o auto-

rech, kteří se tomuto oboru věnovali jako jeho předchůdci – o Erasistratovi, empiricích, Hérofilovi, ale i o Asklepiadovi, jenž obrátil svoji pozornost z důvodu, že léky neprospívají žaludku, ke změně způsobu stravování: „...et cum omnia fere medicamenta stomachum laedant malique suci sint, ad ipsius victus rationem potius omnem curam suam transtulit (Cels. De med. V, 2) – protože téměř všechny léky škodí žaludku a špatné jsou šťávy, přenesl svoje léčení na způsob samotné stravy (2). Celsus ovšem názor Asklepiadův nesdílí. Považuje farmacii za součást medicíny, již nelze oddělit, a zdůrazňuje, že léky mají v mnohých případech svoji nenahraditelnou úlohu.

V páté knize mluví Celsus o léčích na nemoci postihující celé tělo, jako např. na vředy, strumu, onemocnění jater či močové obtíže (3):

„Adversus urinae difficultatem piperis longi, castorei, murrae, galbani, papaveris lacrimae, croci, costi unciae singulae; styracis, resinae terebenthinae pondo sextantes, melabsinthi cyathus. Ex quibus ad magnitudinem fabae Aegyptiae et mane et cenato dari debet.“ (Cels. De med. V, 24, 16).

- Proti obtížím při močení po jedné unci dlouhého pepře, bobroviny, myrhy, galbanu, tekutiny z máku, šafránu a kostu (zázvoru); dvě unce sturače a terebinthové pryskyřice, odměrku rozinkového vína. Směs z těchto látek v množství ve velikosti egyptského bobu se má podávat ráno a po jídle.

V šesté knize přechází autor spisu *De medicina* (O lékařství) na onemocnění nebo úrazy jednotlivých částí těla, počínaje od hlavy (oči, uši, ústa, zuby aj.) až k prstům (4):

„Solent etiam carbunculi ex inflammatione nasci, nonnumquam in ipsis oculis, nonnumquam in palpebris, et in his ipsis modo ab interiore modo ab exteriori. – In hoc casu ... cibus minuendus, lac potui dandum, ut acria quae laeserunt leniantur. ... Atque hic quoque Nilei collyrium optimum est: si tamen carbunculus in exteriori palpebrae parte est, ad cataplasmata aptissimum est lini semen ex mulso coctum; aut si id non est, triticici farina eodem modo cocta.” (Cels. De med. VI, 6, 10).

- Obvykle také vznikají ze zánětu karbunkuly, někdy na samotných očích, někdy na očních víčkách, na nich hned na vnitřní straně, hned na vnější. – V tomto případě je třeba ... omezit jídlo a dávat k pití mléko, aby se zmírnilo ostré, které škodí. ... Zde je také nejlepší nilská oční mast: jestliže je karbunkul přesto na vnější části víčka, ke kašovitému obkladu je nevhodnější uvařené lhné semeno s medovinou; nebo jestliže není, pšeničná mouka uvařená stejným způsobem.

Autor podává přehled o lécích jednoduchých i složených (*compositiones*) i o protijedech (*antidotes*) a popisuje často velmi komplikované recepty.

Nejsystematičtější a nejucelenější farmakologický spis však napsal **Scribonius Largus** pod názvem *Compositiones* (O sestavování léků).

Scribonius Largus byl zřejmě propuštěncem učeného muže, který získal vzdělání v medicíně za císaře Tiberia (5). Narodil se na Sicílii a lékařskému řemeslu se naučil od ostrovních helénistických praktických lékařů. Stal se dvorním lékařem a průvodcem císaře Claudia na jeho tažení do Británie. V letech mezi lety 44 a 48 n.l. napsal knihu *Compositiones* (O sestavování léků), knihu receptů, v níž shrnul lidové léčivé prostředky užívané v tehdejší době. Toto dílo obsahuje 271 návodů k přípravě léků určených k terapii nejrozličnějších chorobných stavů od bolestí hlavy až po dnu, přičemž byla u všech uváděna prokázaná účinnost. Autorova zmínka v úvodním věnování prokurátoru C. Iuliu Callistovi, jenž měl na starost knihy, o svých lékařských spisech latinských („*scripta mea Latina medicinalia*“ – 6) vedla některé badatele k domněnce, že vedle latinské verze existovala původně i verze řecká, že dílo bylo nejprve napsáno řecky a později bylo přeloženo do latiny (7).

Scribonius Largus ve svém spise vyjmenovává léky na choroby *a capite ad calcem*, od hlavy k patě, což byl v antice oblíbený systém klasifikace. Začíná recepty na bolesti hlavy, mastmi na ztenčení jizev, mastmi na oči, poraněné uši, dále popisuje léčbu krvácení z nosu, polypů, bolestí zubů, krvácení dásní a rakoviny v ústech (8):

„Ad fluorem gingivarum ... prosunt eis lentisci folia arida contusa et cribrata tenuiter perforato cribro; ...“ (Scribon. Comp. LXI).

- Ke krvácení dásní ... prospívají rozdrcené suché listy lentišku, proseté přes jemné sítko; ...

Dále pokračuje zmínkami o angíně, strumě, krvácení z tepny či z plic, o tvrdnutí jater, o poranění ledvin a kamelech v ledvinách (9):

„Ad renum tumorem et exulcerationem, etiam si sanguinolentam urinam facient: rosae aridae foliorum, papperis nigri seminis, nucleorum pineorum paria pondera contunduntur seorsum et in unum miscentur; inde datur quantum nux iuglandis ex passis cyathis duobus et aquae cyathis tribus.“ (Scribon. Comp. CXLIII).

- Ke zduření a poranění ledvin a také jestliže vylučují moč s krví: stejné váhy listů suché růže, semene černého pepře a jader borovic se rozdrtí odděleně a potom se smíchá v jedno; potom se přidá stejně tolik vlažského ořechu se dvěma odměrkami rozinkového vína a třemi odměrkami vody.

Autor charakterizuje protijedy při uštknutí hadem a radí, co dělat proti jedovatým látkám ze živé i neživé přírody, např. proti opiu, bolehlavu a jiným jedovatým rostlinám, španělským mouchám, sádře apod. (10):

„Gypso poto stomachus venterque dolore vasto urgentur, frigidus sudor subsequitur, oculi sanguinolenti conspiciuntur, urina alba redditur, concrescit in aliqua parte ventris quod potum est et tactu quasi saxum percipitur. Adiuvari autem debent, qui his malis vexantur, cinere lixivii a sarmentis facta quam plurima pota, item aqua thymium aut origanum decoctum habente.“ (Scribon. Comp. CLXXXII).

- Po vypití sádry je jícen i žaludek svírán nesmírnou bolestí, následuje ledový pot, oči se podlévají krví, je vylučována bílá moč, na některé straně žaludku se zvětšuje to, co bylo vypito a co na dotyk vypadá jako kámen. Léčit ty, kteří jsou postiženi tímto neduhem, je třeba nápojem z vyluhovaného popela z větviček révy. Tohoto nápoje je třeba co nejvíce vypít. Stejně je možné léčit vodou z odvaru tymiánu a oregána.

Scribonius Largus zakončuje své dílo *Compositiones* (O sestavování léků) popisem různých druhů hojivých náplastí na rány po kousnutí, popáleninách, omrzlinách, náplastí na svrab, lepru aj. a doporučením různých zábalů zmírňujících bolesti. Jeho spis excerpoval a hojně a zcela zjevně využil v 5. století Marcellus Empiricus z Bordeaux ve své knize *De medicamentis* (O lécích). K dějinám farmakologie ve starověkém Římě přispěl také **Gaius Plinius Secundus**, autor rozsáhlé encyklopedie věd a umění v 37 knihách *Naturalis historia* (Přírodověda).

Dílo začíná kosmogonií, pokračuje zeměpisem, naukou o člověku, pak následuje botanika a hospodářství, lékařství samo o sobě a nerosty v životě i v umění. Je věnováno císaři Vespasiánovi a jeho synu Titovi. Autor přečetl množství knih – podle svých slov asi 2000 svazků, učinil si z nich výpisky a své výtahy zkombinoval do nové knihy.

Lékařství jsou věnovány knihy XXIV až XXXII. Podobně jako Cato chce Plinius poskytnout tradiční římskou medicínu. Obsah jednotlivých knih nemá ovšem logickou návaznost. V knize XXIX se Plinius zmiňuje o lékařství u Řeků, zároveň však dodává, že římská důstojnost nepraktikuje toto řecké umění a že málokterí ze ctihodných Římanů minulosti se jím zabývali (11). U Římanů byl pro tento obor menší zájem, i když se tito snaží o vše užitečné a baží po všem, co je ctnostné (12). Různá povaha léků a množství předpisů a pokynů jej však přivedla k nutnosti povědět něco více o lékařském umění samotném (13).

Plinius přebírá znalosti Řeků a popisuje řadu bylin, jejich jména i jejich účinné působení, např. (14): „*Linosostis sive parthenium Mercurii inventum est. Ideo apud Graecos Hermu poan multi vocant eam, apud nos omnes*

Mercurialem. ...Hippocrates miris laudibus in mulierum usum praedicavit has, ...Ille eas vulvae cum melle vel rosaceo vel lirino vel irino admovit, item ad ciendos menses secundasque.“ (Plin. Nat. hist. XXV, 18, 38-40).

- Bylinu Linozostis anebo Parthenion objevil Hermés (Merkur) bůh. Řekové jí říkali Hermupoa, Římané Mercurialis. ...Hippokratés mluví chvalně o užitečnosti této byliny v ženských věcech, ...Hippokratés předpisoval přikládat také ty byliny na dělohu se silicí růžovou, kosatcovou nebo liliovou, dále k podpoře menstruace a u druhého porodu.

„Psyllion alii cynoidea, alii crastallion, alii Sicelicon, alii cynomyiam apellant, ...Vis ad refrigerandum et discutendum ingens. Semen in usu. Fronti inponitur in dolore et temporibus ex aceto et rosaceo aut posca; ad cetera inlinitur.“ (Plin. Nat. hist. XXV, 90, 140).

- Bylina nazývaná Psyllion, podle jiných Cynoides, též Crastallion, též Sicelicon, též Cynomyia (druh jitrocele), ... Má mocnou sílu chladicí a rozháněcí. Semena se užívá k léčení. Příkládá se na čelo při bolesti a na spánky, rozpuštěná v octě a v růžovém oleji nebo v octové vodě; proti ostatním bolestem se vtírá.

Popisu léčivých rostlin jsou věnovány knihy XXIV, XXV, XXVI a XXVII. V knize XXVII se dozvídáme také o rostlinách jedovatých, které mohou sloužit jako protijedy (15):

„Constat omnium venerorum occisimum esse aconitum et tactis quoque genitalibus femini sexus animalium eodem die inferre mortem. ... Hoc quoque tamen in usus humanae salutis vertere scorpionum ictibus adversari experiendo datum in vino calido. ..., sola haec pugna est, ..., duo venena in homine conmoriantur, ut homo supersit.“ (Plin. Nat. hist. XXVII, 2, 4-5).

- Je známo, že nejprudší ze všech jedů je oměj šalounek a že jestliže se dotkne rodidel živočichů ženského pohlaví, téhož dne způsobuje smrt. ... Přesto i tento se obrací ve prospěch lidského zdraví tím, že podle zkušenosti podaný v horkém víně pomáhá při bodnutí štírů. ..., takový to je boj, ..., dva jedy v člověku působí proti sobě, takže člověk přežívá.

Množství rostlin v přírodě se Pliniovi jeví jako dílo bohů nebo aspoň božích řízení (16).

Při popisu léčivých prostředků však autor nedodrží systém chorob „od hlavy k patě“, jak jsme jej našli u Scribonia Larga. Knihy na sebe nenavazují; pouze v knize XXVII jsou rostliny řazeny abecedně. Ve srovnání se Scriboniem však Plinius zaznamenává i různé mýty, pověry i osudy historických osobností.

V dalších knihách se autor zmiňuje o tom, jaká jsou léčiva živočišného původu a co je prospěšné k léčbě ze zvířat a živočichů, dokonce i z lidského těla (17):

„Aures purgat fel pecudis cum melle, canini lactis instillatio sedat dolorem, gravitatem adeps cum absinthio et oleo vetere, item adeps anserinus; ... Utuntur et per se ovis formicarum, ...“ (Plin. Nat. hist. XXIX, 39, 133).

- Uši čistí dobytčí žluč s medem, dávky po kapkách psího mléka tiší bolest, těhotenství prospívá lůj s pelyňkem a starým olejem, rovněž husí sádlo; ... Užívají se sama o sobě i mravenčí vejce, ...

Léčiva ze živé přírody doplňují také účinky léčivých vod a minerálů (18):

„Quae in Baiano Posidiana vocantur, nomine accepto a Claudii Caesaris liberto, ... Iam generatim nervis prosunt pedibusve aut coxendicibus, aliae luxatis fractisve, inaniunt alvos, sanant vulnera, capiti, auribus privatim medentur, ...“ (Plin. Nat. hist. XXXI, 2-3, 5-6).

- A ty v Bajích se nazývají Posidianské vody, jméno dostaly podle propuštěnce císaře Claudia, ... Všeobecně prospívají nervům, nohám nebo kyčlím, jiné vykloubeninám nebo zlomeninám, uvolňují dutiny, léčí rány, léčí hlavu a uši, ...

„Salis natura ... est ... in medendo vero mordens, adurens, repurgens, extenuans, dissolvens, stomacho tantum inutilis, praeterquam ad excitandam aviditatem. Adversus serpentium morsus cum origano, melle, hysopo, ... auxiliatur, ...“ (Plin. Nat. hist. XXXI, 45, 98).

- Povaha soli je ... však při léčení kousavá, pálivá, čistící, zmírňující, uvolňující, pouze škodící žaludku, kromě toho slouží k povzbuzení vášně. Proti kousnutí hady pomáhá s oregánem, medem a ysopem, ...

Plinius shromáždil bohatý materiál a zachoval množství cenných zpráv, z nichž se převážná část ztratila. Jeho dílo však zůstává kompilační, nesoustavné a z hlediska dějin medicíny nepředstavuje nic významného. Přesto bylo dílo hojně opisováno a výtahy z kapitol o medicíně pod názvem *Medicina Plinii* (Lékařství Pliniovo), které vznikly ve 4. stol., měly velký význam pro uchování vědomostí ve středověku a staly se v této době velmi oblíbenými.

Vedle latinských spisů vznikla v době římské i díla lékařů řeckých, zabývající se léčivými látkami. Autorem jednoho z nich je **Pedanios Dioskoridés**, který působil jako řecký lékař v Neronově armádě.

Pedanios Dioskoridés napsal řecký spis *Peri hylés iatrikés*, známý též pod latinským názvem *De materia medica* (O léčivých látkách), který podle autorovy předmluvy vznikl z potřeby nějakého učení o lécích, které by s celou lékařskou vědou bylo spojeno a které by všem jejím součástí prokazovalo tu nejučinnější pomoc (19).

Dílo o pěti knihách obsahuje přehled léčiv ze živé i neživé přírody, z říše rostlinné, ale i živočišné a nerostné. Popisuje místo, kde se léčiva vyskytují; u rostliny uvádí její vzhled, všechna užívaná jména, technologii sběru i její léčebné účinky.

Dioskoridés seznámil své čtenáře asi se 600 různými rostlinnými druhy. Většinu z nich identifikoval v roce 1857 Ch. Daubeny (tabulka je otištěna v Guntherově vydání anglického překladu, New York 1959 - 20). O Dioskoridovy poznatky se v hojně míře opírali také antičtí lékaři pozdější, např. **Galénos**, který popsal celkem 473 léčivých látek rostlinného, živočišného i minerálního původu (21).

V tomto článku jsme se pokusili ukázat snahy především latinských autorů v 1. stol. n. l. vytvořit ucelený systém léčivých látek pocházejících z rostlin, živočichů i minerálů. Zásluhou Scribonia Larga vznikl systém popisu léčiv na choroby *a capite ad calcem*, od hlavy k patě, který ovlivnil farmakologické příručky v několika dalších staletích. Díky uvedeným autorům byly rovněž zachovány a shrnuty všechny poznatky Řeků, které prostřednictvím děl těchto autorů byly předávány dalším generacím až do středověku.

Aulus Cornelius Celsus - římský spisovatel z 1. století n. l., encyklopedista, autor spisu o lékařství

Scribonius Largus - římský lékař z 1. století n. l., působil u dvora císaře Claudia, autor sbírky receptů

Gaius Plinius Secundus - významný římský úředník a spisovatel z 1. století n. l., autor encyklopedie o přírodě

Pedanios Dioskoridés z Anazarby - řecký lékař druhé poloviny 1. století n. l., významný antický botanik a farmakolog, autor první zachované soustavné práce o léčivých rostlinách

Galénos – řecký lékař 2. století n. l. nejslavnější lékař římské doby císařské, autor děl z anatomie, farmakologie aj.

Zkratky

Cels. De med. Aulus Cornelius Celsus De medicina
Scribon. Comp. Scribonius Largus Compositiones
Plin. Nat. hist. Gaius Plinius Secundus Naturalis historia

Prameny a literatura

1. A. Corneli Celsi quae supersunt. Lipsiae et Berolini: Teubner 1915.
2. Originál citujeme z knihy A. Corneli Celsi quae supersunt. Lipsiae et Berolini: Teubner 1915; český překlad je vlastní.
3. viz pozn. 2.
4. viz pozn. 2.
5. Scribonius Largus. Compositiones. Leipzig: Teubner 1983. Praefatio S. Sconocchia, s. 5.
6. Scribonius Largus. Compositiones, s. 5.
7. **Wellmann M.** Zur Geschichte der Medizin im Altertum. Hermes 1912; 47: 1-2.
8. K latinskému originálu z výše citované knihy Scribonia Larga uvádíme překlad vlastní. Český překlad tohoto spisu neexistuje; dílo bylo přeloženo pouze částečně do němčiny: Rinne F. Das Rezeptbuch des Scribonius Largus, zum ersten Male teilweise ins Deutsche übersetzt und mit pharmakologischem Kommentar versehen. Historische Studien aus dem Pharmakologischen Institute der Kaiserlichen Universität Dorpat. Halle 1896.
9. viz pozn. 8.
10. viz pozn. 8.
11. Plin. Nat. hist. XXIX, 8, 17 - Solam hanc artium Graecarum nondum exercet Romana gravitas; in tanto fructu paucissimi Quiritium attigere,... Jediným tímto z řeckých umění se nezabývá římská důstojnost; tohoto plodu se dotkli jen málokterí z Římanů,... Originál je citován z knihy Pline l'Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“, 1962. Kniha XXIX; český překlad je vlastní.
12. Plin. Nat. hist. XXV, 2, 4 - Minus hoc quam par erat nostri celebravere, omnium utilitatum et virtutum rapacissimi,... Menším zájmem jsme se v tomto oboru vyznamenali my, Římané, ač se přímo dereme po všem užitečném a bažíme po všem, co je ctnostné. Originál

- citujeme z knihy PLINE L' ANCIEN. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“, 1974. Kniha XXV, a český překlad z knihy PLINIUS STARŠÍ. Kapitoly o přírodě. Přel. František Němeček. Praha: Svoboda, 1974.
13. Plin. Nat. hist. XXIX, 1, 1 - Naturae remediorum atque multitudo instantium ac praeteritorum plura de ipsa medendi arte cogunt dicere,... Povaha léků a množství současných i minulých receptů nutí říci více o samotném lékařském umění,... Originál je citován z knihy Pline l'Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“, 1962. Kniha XXIX; český překlad je vlastní.
 14. Originál citujeme z knihy Pline l'Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“ 1974. Kniha XXV, a český překlad z knihy Plinius Starší. Kapitoly o přírodě. Přel. František Němeček. Praha: Svoboda 1974.
 15. Originál citujeme z knihy Pline l'Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“ 1959. Kniha XXVII. Český překlad je vlastní.
 16. Plin. Nat. hist. XXVII, 1, 2 - Nunc vero deorum fuisse eam [sc. munificentiam naturae]apparet aut certe divinam,... Nyní se nám tato věc jeví jako dílo bohů nebo aspoň božího řízení, ...Citát z knihy Pline l'Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“ 1959. Kniha XXVII. Český překlad F. Němečka.
 17. Originál je citován z knihy Pline l'Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“ 1962. Kniha XXIX; český překlad je vlastní.
 18. Originál je citován z knihy Pline l' Ancien. Histoire naturelle. Paris: Societé d'edition „Les belles lettres“ 1972. Kniha XXXI; český překlad je vlastní.
 19. Pedanios Dioscorides Anazarbeus. De materia medica. Lipsiae: Officina libraria car. Cnoblochii 1829.
 20. Encyklopedie antiky. Praha: Academia 1973; 150.
 21. **Porter R.** Největší dobrodini lidstva. Přel. J. Hořejší. Praha: Prostor 2001; 102.

ADRESA PRO KORESPONDENCI

PhDr. Drahomíra Tesařová, CSc.
Kafkova 593/35, 160 00 Praha 6
e-mail: te.drahomira@seznam.cz

PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

ZÁŘÍ 2014

21. až 23. září
Symposium klinické biochemie 2014
Místo: Pardubice
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie

26. až 27. 9. 2014
XXI. Brněnské dny praktického lékařství
Místo: Brno
Pořadatel: Česká gerontologická a geriatrická společnost ČLS JEP

29. září až 3. října
Kurz hypnózy pro lékaře a klinické psychology
Místo: Kroměříž
Pořadatel: Sekce pro hypnózu Psychiatrické společnosti ČLS JEP, Sekce pro hypnózu České psychoterapeutické společnosti ČLS JEP

ŘÍJEN 2014

1. října
Večer Otorinolaryngologické kliniky
8. října
Večer Kliniky pneumologie a fteziologie
15. října
Večer Onkologické a radioterapeutické kliniky
Místo: Plzeň
Pořadatel: Spolek lékařů Plzeň ČLS JEP

Kolorektální karcinom (část 2)

6.–7. prosince 2013, Praha

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

následující text navazuje na abstrakta z 2. národního kongresu o kolorektálním karcinomu a 4. postgraduálního kurzu Společnosti pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP, která byla publikována v předchozím čísle. Ve druhé části jsou shrnuta abstrakta zaměřená na diagnostiku, molekulární genetiku, dispenzarizaci a využití digestivní endoskopie a miniinvazivních metod v léčbě kolorektálního karcinomu. V části diagnostiky jsou příspěvky zaměřeny na pohled radiologa i chirurga, kdy u karcinomu rekta je preferováno EUS pro časnější stadia a magnetická rezonance (MR) pro stadia pokročilejší. PET-CT má nezastupitelnou roli v diagnostice metastazujících nádorů a napomáhá určit případnou resektabilitu jaterních metastáz. V sekci o molekulární genetice jsou sdělení zaměřena na funkční genetické a epigenetické aspekty DNA oprav, testování mikroRNA, volné nádorové DNA (ctDNA) a dále cirkulujících nádorových buněk (CTCs) u pacientů s jaterními metastázami KRK. Praktické využití molekulárně-genetických metod leží v rutinním testování molekulárních prediktorů cílené onkologické léčby KRK (KRAS a NRAS geny). Pohled endoskopisty lze shrnout do konstatování, že v diagnostice KRK je kolonoskopie stále zlatou metodou, nicméně musí být prováděna na nejvyšší úrovni kvality s využitím do-

stupných klasifikací (Kudo) i respektem k dosud přehlíženým patologiím (pilovité léze). Alternativními metodami mohou být virtuální kolonoskopie, případně kapslová kolonoskopie. Obě metody se zatím rutinně ve screeningu nepoužívají a jsou zatím ve fázi studií (včetně právě probíhajícího kapslového projektu v ČR). Kolonoskopie má dominantní úlohu také v terapii kolorektální neoplazie. Nejčastěji je využívána metoda endoskopické mukozální resekce (EMR), eventuálně endoskopická submukozální disekce (ESD). Obě tyto metody by měly být prováděny ve specializovaných centrech, s cílem redukovat počet komplikací. V případě selhání EMR/ESD je indikováno operační řešení. Poslední část abstrakt se týká úlohy praktického lékaře, který je nejen významným článkem ve screeningu KRK, ale také registruje jedince s vysokým rizikem tohoto onemocnění (pacienti s rodinnou či osobní anamnézou KRK), u kterých je spolupráce s gastroenterology nezbytností.

Věřím, že publikovaná abstrakta budou přínosem ve vaší klinické praxi.

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
předseda organizačního výboru kongresu
předseda Společnosti pro gastrointestinální
onkologii ČLS JEP

DIAGNOSTIKA

T, N a M diagnostika karcinomu rekta

Bohatá Š.

Radiologická klinika FN, Brno

Předoperační vyšetření je pro stanovení optimální léčby karcinomu rekta klíčové a je důležitým faktorem při rozhodování o neoadjuvantní léčbě a také determinuje prognózu.

Endoanální ultrazvukové vyšetření (EUS) je používáno především pro T staging, magnetická rezonance (MR) je důležitá pro hodnocení především cirkumferentního okraje a mezorektální invaze, která je významným prognostickým faktorem a předurčuje vhodnou chirurgickou léčbu, je použitelná také pro detekci lokální rekurence. Výpočetní tomografie (CT) hrudníku, břicha a pánve je používána především k hodnocení vzdálených metastáz.

Cílem sdělení je demonstrovat výhody a naopak nedostatky jednotlivých modalit při stagingu karcinomu rekta a navrhnout optimální postup. CT vyšetření je široce dostupné a rychlé, nicméně není metodou volby při hodnocení vrstev rektální stěny, tedy při T stagingu se příliš neuplatňuje. Je schopno detekovat pokročilá stadia choroby s přesností 80–90 %, nicméně při zahrnutí nižších stadií tato hodnota klesá dle některých studií až na 53 %. Hodnocení uzlinové invaze pak je založeno zejména na měření velikosti uzlin, posouzení morfologie a syčení a přesnost CT zde dosahuje 54–70 %.

U MR, co se týče muscularis propria invaze, je udávána podobná senzitivita jako EUS, specifita EUS (86 %) je pak významně vyšší

než MR (69 %). Co se týče invaze do perirektální tkáně, senzitivita EUS (90 %) je významně vyšší než CT (79 %) a MR (82 %), specifity jsou srovnatelné. MR však nemůže odlišit T1 a T2 stadium a zcela spolehlivě odlišit T2 a časně T3 stadium, zejména není možné odlišit samotnou infiltraci tumorem od desmoplastické reakce. N staging založený pouze na hodnocení velikosti lymfatických uzlin je neuspokojivý, s udávanou přesností jen 43–85 %. Mikrometastázy se totiž mohou objevit i v normálně velkých uzlinách, morfologická kritéria samotná mají proto nízkou výpovědní hodnotu. Pokud ale posuzujeme i intenzitu signálu a kontury, lze dosáhnout senzitivity 85 % a specifity až 97 %.

Závěrem: Nejpřesnější metodou pro hodnocení invaze do rektální stěny je zejména u nižších stadií EUS, pak MR, nicméně přesný staging radiální invaze tumoru a postižení mezorektální facie a lymfatických uzlin je pomocí moderních MR technik. Hodnocení vzdálených metastáz pak náleží CT, v případě diferenciálně diagnostických rozpaků u jaterních ložisek lze využít i MR s použitím hepatospecifických kontrastních látek a v případě drobných ložisek pod 1 cm velikosti je vhodné použít kontrastního ultrazvukového vyšetření.

Chirurg a T+N diagnostika karcinomu rekta

Kala Z.

Chirurgická klinika FN, Brno

Zlatým standardem lokálního stagingu karcinomu rekta je TRUS a MR. TRUS má nezastupitelné postavení při hodnocení nádorů Tis a T1.

MR je dnes zásadním vyšetřením lokálního stagingu. Její význam je zejména dán tím, že na rozdíl od CT umí stanovit vztah nádorové tkáně

k fascia recti, provazce obalující perirektální měkké tkáně – zejména uzliny a tuk a vyjádřit ji v milimetrech. Vzdálenost k cirkumferentnímu radiálnímu okraji (CRM) se vyjadřuje v milimetrech. Při bezpečné vzdálenosti (1 mm a více) je riziko lokální recidivy 12 % oproti 28 % riziku lokální recidivy u vzdálenosti menší.

MR má význam i při detekci lokálně-regionálních uzlinových metastáz.

V současnosti nabývají některé ukazatele detekovatelné na MR i významu prognostického. Jde zejména o hodnocení extramurálního šíření nádoru v milimetrech od zevního longitudinálního okraje muscularis propria od zevní hranice nádoru, tzv. EMD.

Na základě maximální invaze nádoru vně zevní hranice muscularis propria byla vypracována i MR kritéria hodnocení T3 tumorů do čtyř podskupin: T3a, T3b, T3c a T3d. Ukazuje se, že toto rozdělení má velký prognostický význam – nádory v podskupinách T3a a T3b mají významně lepší prognózu než nádory T3c a T3d.

Dalším prognostickým ukazatelem je i invaze do cév, zejména EMVI, extramural venous invasion. Pacienti s detekovatelnou žilní invazí na MR mají významně horší prognózu a také významně riziko synchronního jaterního metastazování.

Speciálně se na MRI hodnotí distální nádory rekta – zde má klíčový význam vztah nádorové infiltrace ke svěračům (hodnotí se infiltrace intersfinkterického prostoru, infiltrace zevního svěrače) a k musculus levator.

Pro prognózu má zásadní význam stagingové hodnocení MRI po proběhlé neoadjuvantní léčbě (viz níže) tzv. restaging.

Klíčový význam v rámci lokálního stagingu nemetastatického karcinomu rekta má MR.

Především na jejím základě se v prostředí multidisciplinární onkologické indikační komise stanovuje, zda je indikována primární chirurgická léčba nebo léčba neoadjuvantní. V rámci neoadjuvantní léčby se zvažuje radiochemoterapie, radioterapie krátkodobá, nově se v indikovaných případech zvažuje i systémová chemo(bio)terapie.

MR hraje i zásadní roli pro volbu chirurgického zákroku. Zvažuje se lokální výkon (TEM) či standardní resekce: nízká přední resekce s partiální či totální mezorektální excizí (TME) nebo abdominoperineální amputace rekta.

Ve speciálních případech je na základě MR a klinického vyšetření indikována extrasfinkterická resekce či extralevatorová amputace rekta. Výjimečně indikovanými zákroky jsou multiorgánové resekce či tzv. exenterace malé pánve.

PET/CT v M diagnostice kolorektálního karcinomu

Votrubová J.

Radiodiagnostické oddělení Thomayerova nemocnice, Praha

Diagnostika metastazujícího kolorektálního karcinomu (CRC) pomocí FDG-PET je dle dnešní medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM) zařazena do skupiny indikací vhodných pro toto metabolické vyšetření. Zvýšený metabolismus glukózy ve většině buněk primárního a sekundárního karcinomu tlustého střeva je dobře využitelný pro vyšetření postižených pacientů pozitronovou emisní tomografií (PET) pomocí radiofarmaka ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG). Hybridní vyšetřovací modalita kombinující PET s výpočetní tomografií (CT) zvyšuje na podkladě přidané morfologicko-anatomické informace specifitu a celkovou přesnost velmi senzitivního funkčního vyšetření PET. Vyšší senzitivitu dosahuje FDG-PET/CT díky zobrazení drobných plicních a jaterních metastáz na CT skenech, které jsou velikostí pod hranici prostorové rozlišovací schopnosti PET.

Vzhledem k mohutnému rozvoji chirurgických (záchovné resekce střeva, resekce jaterních a plicních metastáz) i nechirurgických technik (TACE, RFA) se indikace k FDG-PET/CT rozšiřují. Hybridní vyšetření je využíváno pro ověření počtu a topografie ložisek nádoru před zvažovanými výkony a pro ověření účinnosti terapie po vlastním výkonu. Je tak možné spolehlivě odhalit pacienty vhodné pro radikální léčbu a vyléčit pacienty s rozsáhlým nádorovým postižením pro léčbu paliativní.

Neocenitelnou výhodou FDG-PET/CT vyšetření ve stagingu kolorektálního karcinomu je možnost provedení dvou vyšetření v jednom

sezení, neinvazivita a standardní velký rozsah snímání od báze lební po proximální polovinu stehen.

Nevýhodou tohoto vyšetření je určitá radiační zátěž pacienta, která se významně snižuje použitím vysoce citlivých moderních skenerů, využitím dostupných skenovacích i rekonstrukčních algoritmů a správnou přípravou pacienta před vyšetřením.

Chirurg a M diagnostika karcinomu rekta

Kala Z.

Chirurgická klinika FN, Brno

Metastazující karcinom rekta je příkladem onemocnění, kde se nelze řídit jednoduchými léčebnými schémata. V současnosti je přijímán všeobecně jako konsenzus individualizovaný přístup každého pacienta ve IV. stadiu za účasti všech relevantních odborníků onkologické indikační komise na základě pečlivého stagingového vyšetření pomocí nejmodernějších zobrazovacích metod.

Důležitá je přítomnost chirurga nejen při vstupním stagingu, kdy se metastazující karcinom rekta rozděluje na primárně resekabilní, resekabilní po konverzní léčbě a nikdy neresekabilní, ale i v průběhu reevaluace, která by měla probíhat každé 3 měsíce onkologické léčby, a to i ve skupině nikdy neresekabilních nálezů.

V posledním desetiletí došlo díky pokroku v zobrazovacích metodách k výraznému zpřesnění stagingu metastazujícího karcinomu konečnicku. Jde zejména o rutinní užívání torakoabdominálního CT při pátrání po vzdálených orgánových metastázách. Nejčastěji metastázy postihují játra. V případě potřeby je CT vyšetření doplněno vyšetřením pomocí MR. Výrazný pokrok byl zaznamenán v rozlišení malých jaterních lézí menších než 1 cm pomocí UZ vyšetření s kontrastní látkou CEUS. PET a PET/CT se užívá k detekci viabilní nádorové tkáně, zejména při vylučování podezření na konvenčních zobrazovacích metodách skrytých metastáz.

V případě synchronního metastazujícího karcinomu konečnicku je třeba došetřit i nález na rektu, pomocí transrektální ultrasonografie a magnetické rezonance rekta a pánve.

U metastazujícího karcinomu konečnicku nejprve zhodnotíme, zda jsou nemocní schopni agresivního onkologického a onkochirurgického přístupu či zda jsou vzhledem ke svému stavu kandidáty paliativní a symptomatické léčby.

U kandidátů agresivní léčby se u metachronního metastazujícího karcinomu konečnicku zabýváme jen resekabilitou metastáz. U synchronního metastazujícího karcinomu rekta je situace složitější – hodnotíme resekabilitu primárního nádoru rekta dle MR (cirkumferentní okraj) a resekabilitu dceřiných nádorů (na CT dutiny břišní a hrudníku).

Postižené s nejčastějšími orgánovými metastázami jater pak rozdělujeme do tří skupin – na pacienty primárně resekabilní – na pacienty resekabilní po neoadjuvantní konverzní léčbě – a na pacienty „nikdy neresekabilní“ (většinou s mnohočetnými metastázami ve více orgánech).

Velké části pacientů ve IV. stadiu onemocnění schopných agresivní léčby lze v současnosti pomoci a zajistit velmi dobrou šanci na delší přežívání. Tato šance je velká především u pacientů, kterým se podaří metastázy (u synchronního karcinomu rekta samozřejmě nejen metastázy, ale i primární nádor!) radikálně odstranit chirurgickou cestou. Díky pokroku v hrudní chirurgii a zejména jaterní chirurgii se staly tyto náročné operace pro nemocné relativně bezpečné s nízkou letalitou a akceptovatelnou morbiditou. U resekčních výkonů na játrech se preferují neanatomické resekce. Výjimkou však nejsou ani indikace k rozsáhlým anatomickým resekcím jater u biologicky mladých pacientů s příznivou biologií nádoru. Obecně platí, že z osmi jaterních segmentů je z funkčního hlediska nutné zachovat minimálně 20 % jaterního parenchymu, tj. cca dva jaterní segmenty (pozn.: Transplantace jater není v současnosti léčebnou metodou u metastazujícího KRK!). V případě hepatopatie (která může být dána i dlouhodobou chemoterapií) procento nutného minimálního množství jaterní tkáně stoupá na 30–40 %.

Při řešení případů metastatického karcinomu rekta se prohlubuje spolupráce všech zúčastněných odborníků z onkologické komise. Případně operační léčbě ve většině případů (výjimkou je například primárně resekabilní metachronní solitární jaterní metastáza) předchází léčba v podobě systémové chemoterapie, často i v kombinaci s biologickou léčbou.

ABSTRAKTA

Primární resekabilita jaterních metastáz není vysoká a pohybuje se okolo 20 %. Příčinou neresekability není jen neodstranitelnost všech metastatických ložisek (částečné odstranění metastáz karcinomu rekta, tzv. debulking není účinný!), ale i nemožnost zachovat dostatečné množství funkčního jaterního parenchymu.

Díky stále účinnějším látkám a lékům lze u značné části pacientů postižených metastázami dosáhnout zmenšení dceřiných nádorů. To pak umožní následné chirurgické odstranění metastáz, které byly před léčbou původně neodstranitelné, s možností zachování dostatečného množství funkčního jaterního parenchymu. Léčebná odpověď na chemo- či chemobioterapie je hodnocena na zobrazovacích metodách podle různých kritérií (např. kritéria RECIST). Příznivá léčebná odpověď je v současnosti až u 30 % nemocných. Tato příznivá odpověď je i důležitým prognostickým kritériem. U metastatických ložisek okolo 1 cm je třeba počítat s možností vymizení metastázy na zobrazovacích metodách (missing metastases). Proto je nutné v těchto případech neoadjuvanci vždy pečlivě zvážit a eventuálně velmi dobře definovat lokalizaci metastáz v rámci segmentálního uspořádání jater. Délka neoadjuvantní chemoterapie by neměla překročit v ideálním případě pět sérií chemoterapie z důvodů toxicity a nárůstu možných pooperačních komplikací při následné chirurgické léčbě.

Pokud dojde k sekundární resekabilitě, hovoříme o konverzní léčbě. Pacienti resekovaní až po této konverzní léčbě mají přibližně stejnou šanci na pětileté přežití jako pacienti, kteří byli resekovatelní primárně. Pětileté přežití po resekcí R0 resekci se pohybuje okolo 40 % (u solitární metastázy metachronního karcinomu rekta až 60 %).

Resekabilitu lze zvýšit i některými speciálními intervenčně radiologickými metodami (předoperační embolizace větve v. portae k dosažení hypertrofie po resekcí ponechané části jater či kombinace chirurgické resekce s lokální destrukcí malé metastázy velikosti do 2 cm pomocí RFA – radio frekvenční ablace).

MOLEKULÁRNÍ GENETIKA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU: SOUČASNOST A BUDOUCNOST

Funkční genetické a epigenetické aspekty DNA oprav v kolorektální karcinogeneze

Vodička P.¹, Slyšková J.², Štětina R.³, Vodičková L.⁷, Procházka P.¹, Levý M.⁴, Vymetálková V.², Pardini B.⁵, Bielik L.¹, Schneiderová M.⁶, Liška V.⁷, Naccarati A.⁵, Kumar R.⁸

¹ÚEM AV ČR v. v. i., Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK, Praha

³Oddělení toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

⁴Oddělení chirurgie Thomayerovy nemocnice, Praha

⁵Human Genetics Foundation, Torino, Italy

⁶1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁷Biomedicínské centrum LF UK, Plzeň

⁸Dept. Molec. Genet. Epidemiol., German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Mechanismy DNA opravy jsou kritickými mechanismy při udržování univerzální genomové stability a integrity a zajištění buněčných funkcí. Defekty v mechanismech DNA oprav zvyšují pravděpodobnost vzniku poškození DNA působením endogenních a exogenních vlivů, které vedou k následné akumulaci mutací v genomu a vývoji celé řady onemocnění. Jedinci s defektní opravou DNA vykazují významně zvýšené riziko rozvoje řady chronických onemocnění, především maligních. Individuální kapacita DNA reparace je ovlivňována řadou komplexních faktorů, jako jsou genomové varianty, genomové exprese, stabilita genomových produktů, účinky inhibitorů či stimulatorů a faktory životního stylu a prostředí. Stanovování DNA reparační kapacity pomocí funkčních testů tudíž představuje integrovaný marker, syntetizující vlivy výše uvedených faktorů. Funkční testy DNA opravy odrážejí kapacitu organismu vyrovnat se s chronickou expozicí celé řadě genotoxických látek v životním prostředí a ve stravě a mohou být rovněž využity jako prediktivní biomarker nádorové terapie.

V posledních letech jsme pak vyvinuli funkční testy pro stanovení nukleotidové (NER) a báze (BER) excizní reparace v lidských pevných tkáních. V našich studiích jsme rovněž zkoumali kapacitu BER u zdravých osob, profesionálně exponovaných potenciálním chemickým karcinogenům. Velmi zajímavým výsledkem byla inverzní korelace BER kapacity s poškozením DNA a pozitivní korelace mezi BER opravou a mírou expozice. V protikladu s výsledky u zdravých jedinců kapacity oprav BER a NER byly významně nižší (spolu s významně vyšší hladinou poškození DNA) u pacientů s nově diagnostikovaným kolorektálním karcinomem ve srovnání s pacienty zdravými. Velmi zajímavým fenoménem je zvýšení kapacity DNA opravy k hodnotám srovnatelným se skupinou kontrolní u pacientů s ukončenou chemoterapeutickou léčbou. V naší další studii jsme pak porovnávali kapacity DNA oprav BER a NER v periferních lymfocytech, nádorové tkáni a zdravé střevní sliznice u 70 pacientů se sporadickým karcinomem tlustého střeva a konečníku. Lymfocyty v porovnání s nádorovou tkání opravují poškození DNA cestou BER a NER méně efektivně než nádorová tkáň a zdravá sliznice. Definování genetických a genotypických faktorů onemocnění jsme tudíž rozšířili o DNA reparační funkční charakteristiky, a to jak na systémové (periferní krev), tak lokální (vlastní nádor) úrovni. V budoucnu bude zapotřebí se zaměřit na studie DNA reparačních kapacit s důrazem na vznik onemocnění, jeho průběh a prognózu v souvislosti s interakcemi mezi prostředím a genetickou složkou.

Podpořeno granty CZ GA CR: GA P304/10/1286, GA P304/12/1585 a IGA MZCR 14329.

MikroRNA v molekulární patologii kolorektálního karcinomu a jejich translace do klinické onkologie

Slabý O.

Masarykův onkologický ústav, Brno; Středoevropský technologický institut MU, Brno

MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující RNA dlouhé 18–25 nukleotidů, které post-transkripčně regulují genomovou expresi v průběhu rozličných buněčných procesů jako jsou apoptóza nebo diferenciace, ale také maligní transformace. Změny v expresních profilech miRNA byly opakovaně pozorovány u většiny solidních nádorů včetně kolorektálního karcinomu. Mechanistické studie prokázaly v nádorové buňce schopnost jednotlivých miRNA vykazovat funkci nádorových supresorů a onkogenů. Nejnovější pozorování navíc popisují potenciál jedné miRNA vykazovat v závislosti na kontextu jak funkci nádorového supresoru tak onkogenu. Tato pozorování zásadním způsobem rozšířila koncept molekulární patogeneze kolorektálního karcinomu a naznačila potenciál miRNA nejen jako diagnostických biomarkerů, ale také jako terapeutických cílů. Specifické expresní profily miRNA byly u pacientů s kolorektálním karcinomem úspěšně využity ke stanovení prognózy nebo k predikci léčebné odpovědi na vybrané terapeutické režimy. Přítomnost miRNA byla prokázána v krevním séru a plazmě, kde vykazovaly nejen vysokou míru stability, ale u kolorektálního karcinomu rovněž velice dobré analytické vlastnosti. V současné době je kromě možného diagnostického využití cirkulujících miRNA intenzivně studován jejich původ a příčiny jejich extrémně vysoké stability. MiRNA jsou také velice slibnými terapeutickými cíli, přičemž první protinádorová terapie na bázi miRNA vstoupila do klinického hodnocení začátkem roku 2013. Sdělení shrnuje novinky z oblasti biogeneze a funkce miRNA, význam miRNA v nádorové biologii a jejich zapojení do hlavních znaků maligního nádoru. V kontextu našich výsledků bude dále diskutována schopnost vybraných miRNA složit jako tkáňové biomarkery (prognostické a prediktivní), sérové biomarkery (diagnostické) a potenciální terapeutické cíle u kolorektálního karcinomu.

Výzkum byl podpořen granty IGA MZ ČR NT13549–4/2012, NT138604/2012, NT-13547–04/2012, NT13514–4/2012.

Význam mezioborové spolupráce při vyšetřování volné nádorové DNA (cftDNA) u kolorektálních lézí

Benešová L.

CEGES; Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac výzkumný ústav, Praha

Volná nebo také cirkulující tumorová (cft) DNA je v současné době velmi slibným markerem pro neinvazivní vyšetřování pacientů s nádorovým onemocněním, a to především v souvislosti s diagnostikou, predikcí nebo sledováním odpovědi na léčbu či časným záchytem rekurence. Jde o krátké fragmenty DNA, které se volně vyskytují v periferní krvi a jejich hladina je u pacientů s nádorovým onemocněním zvýšena (převážně u pokročilých stadií). V předchozí studii jsme ve spolupráci se dvěma klinickými pracovišti na souboru 200 pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) zavedli kompletní metodiku vyšetřování cftDNA od odběru, zpracování a transportu vzorků, přes izolaci cftDNA až po její detekci a vyhodnocení. Na cftDNA pozitivních pacientech, kteří podstoupili chirurgickou a/nebo chemoterapeutickou léčbu, jsme pak ukázali význam jejího průběžného follow-upu, a to především při záchytu rekurence onemocnění a sledování účinku léčby. Následně jsme navázali spolupráci s dalšími třemi pracovišti a zpracovali více než 100 nových vzorků. V této přednášce bude popsán celý postup vyšetření cftDNA s hlavním zaměřením na klinickou část, a to zejména výběr pacientů, způsob odběru vzorků a manipulaci s nimi a důležitost spolupráce endoskopisty nebo chirurga, patologa a molekulárního genetika. Dále bude nastíněn dosavadní stav všech projektů (počty odebraných, vyšetřených a cftDNA pozitivních vzorků) a ukázány hlavní směry využití cftDNA u pacientů s CRC.

Podpořeno grantem IGA MZ NT 13660.

Rutinní testování molekulárních prediktorů cílené onkologické léčby kolorektálního karcinomu

Varěček T.

Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň

Vznik kolorektálního karcinomu je vícestupňový proces zasahující různé signální dráhy. Z molekulárně genetického hlediska zahrnuje chromozomální přestavby, mutace, epigenetické změny.

Z klinického hlediska patří mezi nejvýznamnější dráhy MAPK a PI3K/Akt/mTOR, které jsou aktivované prostřednictvím Tyr kinázového EGFR. Na tento receptor může být cílena terapie monoklonálními protilátkami (MAbs). Tyto MAbs působí jednak jako inhibitory nasednutí ligandů na EGFR, popř. jejich dimerizace, dále prostřednictvím na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (ADCC) a také pomocí internalizace vázaného receptoru.

EGFR je overexprimována v nezanedbatelném procentu mKRK. Tato skutečnost vedla k úspěšné myšlence, cílit na pacienty s overexpresí biologickou terapií MAbs, konkrétně nejprve cetuximab a posléze panitumumab.

Postupem času bylo zjištěno, že i pacienti bez exprese EGFR mají benefit z léčby MAbs. Příčiny tohoto jevu jsou nejasné. Částečně může jít o artefakt IHC. Dalším vysvětlením může být vliv zvýšené exprese ligandů, konkrétně AREG a EREG. Během klinických studií se také ukázalo, že řada pacientů s expresí EGFR (a také bez exprese) je na léčbu rezistentní. Tato skutečnost vedla k hledání příčin tohoto jevu a bylo zjištěno, že terapie je neúčinná, jestliže v některé ze signálních drah dojde v důsledku somatické mutace ke ztrátě schopnosti reagovat na řídicí podněty.

Aktivační somatické mutace a také další alterace byly detekovány v obou hlavních signálních drahách ovlivňovaných EGFR, MAPK a PI3K/Akt/mTOR.

U MAPK dráhy jsou mutovány produkty genů rodiny RAS (KRAS/NRAS u mKRK). Tyto proteiny se účastní přenosu signálu z EGFR na další proteiny MAPK dráhy. Aktivační mutace těchto genů způsobí ztrátu GTP-ázové aktivity a aktivaci proteinu nezávislé na funkčním stavu EGFR. Aktivační mutace V600E genu BRAF stimuluje fosforylaci na T599 a/nebo S602 a protein zůstává v permanentně aktivním stavu.

U PI3K/Akt/mTOR dráhy jsou mutace nalézány v genu PIK3CA, který využívá ATP k fosforylaci fosfatidylinositolů. Alterován je též gen PTEN, který kóduje fosfatázu, která se účastní regulace buněčného cyklu, inhibuje růst a dělení buněk. Ztráta funkce proteinu PTEN (ztráta

exprese) vede k zvýšení koncentrace PIP-3 a v důsledku toho k aktivaci PI3K/Akt/mTOR dráhy.

V těchto signálních drahách jsou nalézány i další změny, např. overexprese (Amphiregulin – AREG a epieregulin – EREG) či mutace (vzácně) a amplifikace EGFR.

V současné době jsou v ČR standardně vyšetřované jediné dva geny – KRAS a NRAS. Pacienti s prokázanou mutací neodpovídají na léčbu antiEGFR MAbs. Vyšetřují se mutace v kodonech 12, 13, 61 a dále kodony 59, 117 a 146.

Další alterované geny mají nejistý prediktivní význam pro antiEGFR terapii:

- BRAF – negativní prognostický význam, nejasný prediktivní,
- PIK3CA – mutace v exonu 20 – možná rezistence,
- ztráta exprese PTEN – možná rezistence,
- mutace EGFR – není známo,
- amplifikace EGFR – není známo, možná senzitivita amplifikovaných EGFR,
- zvýšená exprese AREG/EREG – senzitivita.

Pokud se jedná o predikce dalších cílených terapeutik, tak pro nízkomolekulární inhibitory ostatních členů MAPK a PI3K/Akt/mTOR dráhy v současné době nejsou k dispozici jasné výstupy a stále probíhají klinické studie. Pokud jde o cílené inhibitory ostatních drah bez rutinně vyšetřovaného molekulárního markeru, pak jako nadějně se jeví např. varianty VEGFA a VEGFR u léčby antiVEGF.

Analýzy používané v prediktivní diagnostice zahrnují kombinace následujících metod:

- izolace DNA – většinou kolonky nebo paramagnetické partikule
- PCR a její varianty – real-time PCR, alel specifická PCR
- hybridizace – ve formě reverzního systému
- sekvenování – klasické „Sangerovo“ a „next generation“

Kombinace těchto metod má rozdílnou analytickou senzitivitu a také rozdílné množství výstupních informací. Některé metody mají při vyšší senzitivě omezený panel testovaných mutací (real-time, reverzní hybridizace). Testování jednotlivých mutací v genech pak zachycuje vždy pouze větší či menší část změn (mutací), které jsou přítomné – zůstává část netestovaná a tím i nezachycená část pacientů, kteří nevykazují predikovanou léčebnou odpověď z důvodu, že „jejich“ mutace nebyla testována. Jiné metody jsou omezeny méně, získávají informaci z celého analyzovaného úseku DNA, mají však nižší analytickou citlivost (klasické sekvenování). V současné době pak začínají být dostupné metody, které při dostatečné analytické senzitivě získávají velmi komplexní informaci („next generation“ sekvenování).

Cirkulující nádorové buňky (CTCs) u pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu

Pešta M.¹, Fichtl J.², Kulda V.³, Topolčan O.⁴, Třeška V.²

¹LF UK, Plzeň

²Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Ústav lékařské chemie a biochemie LF UK, Plzeň

⁴II. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

V ČR patří kolorektální karcinom mezi nejčastěji se vyskytující nádorové onemocnění. Jde o nejčastější nádorové onemocnění po karcinomu plic u mužů a u žen po karcinomu prsu. Plzeňský kraj má smutnou prioritu, má ze všech krajů v ČR největší výskyt tohoto nádorového onemocnění. Po operativním odstranění kolorektálního karcinomu a adjuvantní terapii jsou častou příčinou úmrtí vzniklé metastázy. Nejčastějším místem metastazování kolorektálního karcinomu jsou játra (jaterní metastázy kolorektálního karcinomu – JMCRK).

Jedinou radikální léčbou těchto metastáz s dobrými dlouhodobými výsledky je léčba chirurgická, resekce. V dalším průběhu tohoto onemocnění dochází často k opětovnému vzniku metastáz, vlivem mikrometastáz vzniklých v játrech již v době resekce. Zároveň mohou mít vliv na rekurenci JMCRK metastatické buňky uvolněné vlivem operačního postupu.

Cílem projektu bylo zjistit, jak často se cirkulující nádorové buňky vyskytují v krevní cirkulaci pacientů s JMCRK, zda během operačního postupu resekce jaterních metastáz může dojít k uvolnění nádorových

ABSTRAKTA

buněk do krevní cirkulace krve. Zároveň zjistit informace o délce přežívání těchto buněk. Zjištěné výsledky by mohly mít vliv na případnou úpravu operačního postupu.

Přestože operační postup je prováděn tak, aby nedošlo k uvolnění nádorových buněk i dalších elementů (způsobujících například různé typy embolií) do krevního oběhu, může k tomu docházet. Schéma výzkumu bylo následující:

Skupina pacientů: 14 pacientů s resekci jaterních metastáz, s parciální a celkovou resekci jaterního laloku, bez omezení věku. Sled odběrů: 1. odběr předoperačně, 2. během operace – po odstranění 3 ml plné krve náběr 7,5 ml, odběr z centrálu, 3. těsně po operaci, 4. 2 dny po operaci, 5. 7 dní po operaci.

Odběr: 7,5 ml plné krve do speciálních zkumavek (AdnaCollect Blood Collection Tubes). Odebraná krev je skladována při 4–8 °C a zpracována do 24 hodin.

Analýza byla provedena soupravou firmy AdnaGen: AdnaTest ColonCancerSelect + AdnaTest ColonCancerDetect.

Byla provedena kvalitativní a kvantitativní analýza genů GA733–2, CEA, EGFR, B-actin (housekeeping gen) genů exprimovaných v zachycených buňkách před a po výkonu a analyzována souvislost exprese výše uvedených genů s rozsahem a charakterem chirurgického výkonu.

Závěr: Detekovali jsme CTCs pouze u menšiny pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu, u tří ze 14 (21 %) pacientů. U jednoho z jedenácti (9 %) pacientů bylo zaznamenáno dlouhodobé (z hlediska studie) přežívání CTC – tento pacient neměl před operací CHT. U jednoho z jedenácti (9 %) pacientů byla zaznamenána přítomnost CTC během operace – další přítomnost CTC u tohoto pacienta nebyla zaznamenána. U každého z pacientů u kterých byla detekována přítomnost CTC byla zachycena pomocí jiného „nádorového rysu“ – argument podporující názor o heterogenitě CTC. Přítomnost CTCs byla zjištěna u pacientů bez chemoterapie, ale také u pacientů léčených chemoterapií po primární operaci. Stanovení ukazují, že chirurgický zákrok může způsobit přítomnost CTCs v krevní cirkulaci.

POKROKY DIGESTIVNÍ ENDOSKOPIE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ KOLOREKTÁLNÍCH NEOPLAZIÍ

Kudova klasifikace – je čas na změnu?

Vítek P., Mikoviny Kajzlíková I.

Beskydské gastrocentrum, Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

Ostravská Univerzita v Ostravě

Znalost histologického charakteru léze již během endoskopického vyšetření („virtuální histologie“) přináší endoskopistům zásadní informace. Umožňuje totiž ponechat nenádorové léze bez léčby a naopak zvolit adekvátní terapeutickou strategii u lézí s pokročilými neoplastickými změnami. V minulých letech proto bylo do praxe zavedeno několik metod, které odhad histologického charakteru léze umožňují. Jedná se

o především zvětšovací chromoendoskopii, elektronickou (optickou) chromoendoskopii a konfokální laserovou endomikroskopii.

V oblasti zvětšovací chromoendoskopie se v praxi nejvíce uplatnila Kudova klasifikace, která popisuje takzvaný pit pattern (vzor jamek, odpovídají ústí kolonických krypt). Kudova klasifikace rozlišuje celkem sedm typů pit pattern I, II, III, IIII, IV, VI a Vn. Z nich typ I odpovídá normální sliznici, typ II hyperplastické lézi, ostatní typy jsou pak neoplastické. Nejpokročilejší neoplastické změny zahrnují pit pattern IIII a VI, pit pattern Vn je pak jednoznačnou známkou invazivního karcinomu. Jednotlivé typy pit pattern z Kudovy klasifikace jsou znázorněny na obrázku 1.

Kudova klasifikace předpokládá použití zvětšovacího endoskopu, v praxi se ale běžně používají endoskopy s vysokým rozlišením bez optického zoomu. Nezbytné je použití barviva, které se aplikuje na sliznici, obvykle se používá 0,1% roztok indigokarmínu. Vzhledem k časové náročnosti chromoendoskopie byly vyvinuty techniky elektronické (optické) chromoendoskopie, které zlepšují viditelnost především vaskulárních struktur sliznice s pomocí optického filtru či úpravou digitálního obrazu (NBI firmy Olympus, i-Scan firmy Pentax a FICE firmy Fujinon). Nejvíce prací bylo doposud publikováno s technologií NBI, při které se na rozdíl od vzoru jamek hodnotí především cévní struktury. U neoplastických lézí s vývojem dysplazie narůstá denzita cév i jejich šířka (vascular pattern). Přesnost určení neoplastického charakteru léze je při používání NBI a hodnocení vascular pattern obdobná jako při užití chromoendoskopie s analýzou pit pattern. Obdobných výsledků bylo dosaženo i u technologie i-Scan. Senzitivita a specifita pro rozlišení neoplastické a non-neoplastické léze se u metod elektronické chromoendoskopie pohybují nad 90 %.

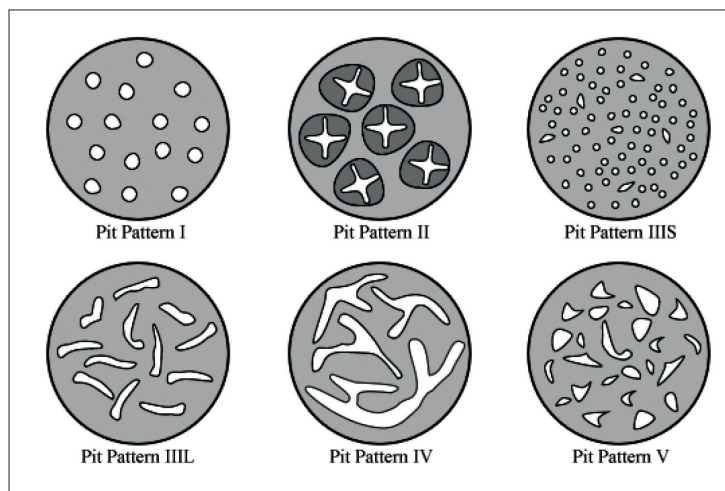
Za účelem standardizace hodnocení náležejí vypracovala skupina expertů z Japonska, USA a Evropy v roce 2010 NBI international colorectal endoscopic (NICE) klasifikaci pro hodnocení kolorektálních neoplazií. NICE klasifikace byla vytvořena pro použití u endoskopů s vysokým rozlišením bez zvětšení při dostatečném přiblížení. V rámci NICE klasifikace se hodnotí tři charakteristiky léze: barva, mikrovaskulární struktura a vzhled povrchu. Pro zjednodušení byly léze rozděleny do tří kategorií (Typ 1 – hyperplastická léze, Typ 2 – adenom či karcinom s povrchovou submukózní invazí a Typ 3 – karcinom s hlubokou submukózní invazí). Přesná charakteristika jednotlivých typů je uvedena v tabulce 1.

Ve studii, která přímo porovnávala zvětšovací chromokolonoskopii vůči zvětšovací NBI endoskopii, byla zvětšovací chromokolonoskopie přesnější především u lézí s výraznějšími nepravidelnostmi povrchu. Obě metody nejsou zaměnitelné, ale mohou se doplňovat především v odhadu přítomnosti submukózní invaze před endoskopickou léčbou.

V posledních letech je zvýšená pozornost věnována problematice pilovitých lézí (hlavně sesilních serrated adenomů), které mohou být prekurzory kolorektálního karcinomu především v proximálním tračníku. V souvislosti s jejich charakteristikou metodami zvětšovací chromokolonoskopie je z původní Kudovy klasifikace vyčleňován samostatný subtyp vzoru jamek – pit pattern II-O (open shape – otevřeného tvaru), který je odlišný od klasického typu II dle Kudovy klasifikace. Molekulární analýza u lézí s pit pattern II-O prokázala vysokou četnost BRAF mutace a CIMP.

Tab. 1 NICE klasifikace

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Barva	stejná nebo světlejší než okolní sliznice	hnědší než okolní sliznice (nutné potvrdit, že příčinou jsou cévní struktury)	tmavě hnědá oproti okolní sliznici, někdy s bělavými okrsky
Cévy	žádné nebo izolované, běžící napříč lézí	hnědé širší cévy, obklopené bělavými strukturami (pits-jamky)	oblasti s narušením průběhu či absencí cév
Vzor povrchu	tmavé nebo bělavé skvrny stejné velikosti nebo absence vzoru	oválné, tubulární nebo větvené bílé struktury, obklopené hnědými cévami	oblasti s nepravidelným nebo chybějícím vzorem
Histologický ekvivalent	hyperplastická léze	adenom, intramukózní karcinom, výjimečně povrchová submukózní invaze	karcinom s hlubokou submukózní invazí



Obr. 1 Schematické znázornění původní Kudovy klasifikace

Povrchový vzhled léze je jednou z řady faktorů, které endoskopista před případnou resekci zvažuje. Významným dalším parametrem je především přítomnost elevace léze při submukózní injekci (lifting sign), případně přítomnost ulcerace. Rozhodující pro další postup u konkrétního nemocného však nadále zůstává histopatologické zhodnocení kompletního resekátu.

Nové možnosti kapslové kolonoskopie

Suchánek Š.¹, Májek O.², Voška M.¹, Grega T.¹, Zavoral M.¹

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

²Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Kapslová kolonoskopie je nová, minimálně invazivní metoda vyšetření tlustého střeva. Ve srovnání s optickou kolonoskopií není nutná intubace a insuflace střeva, které jsou pacientem vnímány negativně. Může tudíž významně zvýšit adheřenci ke screeningu.

V ČR probíhá v současné době studie, jejímž cílem je porovnat účinnosti nové generace kolonické kapsle a kolonoskopie v detekci polypů a karcinomů kolon a zhodnocení možnosti využití kapsle v programu screeningu kolorektálního karcinomu v ČR. Tato multicentrická (ÚVN Praha, IKEM Praha, GEP Praha, FN Hradec Králové), prospektivní, cross over studie zahrnující 232 asymptomatických jedinců starších 50 let. Mezi sledované veličiny patří počet pacientů s polypy velikosti < 6 mm, ≥ 6 mm, resp. ≥ 10 mm. Dalšími parametry jsou stupeň střevní přípravy, tolerance vyšetření nemocnými a komplikace vyšetření kolonickou kapslí.

Dosud bylo ve studii vyšetřeno celkem 139 jedinců ve všech endoskopických centrech, do dalšího zpracování dat bylo zařazeno 119 pacientů. Průměrná senzitivita kolonické kapsle v detekci polypů byla 83 % (67 % pro polypy ≥ 6 mm a rovněž 67 % pro polypy ≥ 10 mm). Průměrná specifita činila 83 % (64 % pro polypy ≥ 6 mm a 93 % pro polypy ≥ 10 mm). Senzitivita a specifita v detekci adenomů byly u kapsle 86 % respektive 62 %, (75 % resp. 63 % pro adenomy ≥ 6 mm). Karcinom byl identifikován kolonickou kapslí i na kolonoskopii.

Celková střevní příprava byla v případě kapslové kolonoskopie adekvátní u 81 % pacientů. Bylo zaznamenána vyšší senzitivitu kolonické kapsle v detekci polypů u pacientů s adekvátní střevní přípravou. Dosud byly dokumentovány čtyři mírné nežádoucí účinky spojené s oběma vyšetřovacími metodami.

Tato studie, která má jako první v souboru pouze screeningovou populaci, ukázala srovnatelné výsledky, jako dosud publikované zahraniční studie. Průměrná senzitivita v detekci polypů odpovídá jiným neinvazivním screeningovým metodám.

Práce byla podpořena granty IGA MZ č. 1154 a PRVOUK-P27/LF1/1.

Kvalita koloskopie

Kopáčová M.

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Koloskopie je endoskopické vyšetření tračnicku. Název pochází z řečtiny (colon-scopeo). Tak jako všechny endoskopické techniky prošlo i vyšetření tračnicku výrazným kvalitativním vývojem a v dnešní době pracujeme nejen se sofistikovanou technikou, ale řada požadavků je kladena i na kvalitu naší práce a způsob provedení endoskopického výkonu. Pankoloskopie s dosažením céka a v optimálním případě intubací terminálního ilea je v nyní zlatým standardem vyšetření tračnicku.

Cílem koloskopie je dokonalá vizualizace celé sliznice tračnicku. Zde hraje dominantní roli očista střeva – dělená příprava se stala již standardem, poslední dávka očistného přípravku musí být podána cca 4 hodiny před výkonem, aby bylo dokonale přehledné dno céka a ascendens. U nemocných, kde jsme pro špatnou přípravu neuspěli, volíme intenzifikovaný režim. Přípravu hodnotíme písmeny A až D (modifikovaná Bostonská škála), kde písmenem A označujeme vynikající přípravu s dokonale čistou sliznicí, písmenem B tekutinu v lumen,

kteřou lze bez problému odsát, nebo obsah, který lze opláchnout a odsát, písmenem C přípravu, při které není dokonalá vizualizace sliznice pro zbytky stolice a písmenem D formovanou stolicí v lumen, pro kterou nelze vyšetření provést či dokončit. Screeningová koloskopie je prováděna pouze při přípravě A či B, při nedostatečné přípravě pacienta přeojednáváme na novou screeningovou koloskopii. Jako samozřejmost dnes používáme velkokapacitní oplach, krouživým pohybem konce endoskopu obhlédneme celou plochu sliznice, snažíme se nahlédnout za řasy, využíváme symeticon či dimeticon. Názory na využití butylskopolaminu se různí (viz recentní studie Cortheo, de Browera a další), ale obecně se přikláníme k názoru, že u tračnicku s výraznějšími spasmy jeho aplikace pomáhá při diagnostické i terapeutické koloskopii. V indikovaných případech nám pomáhá endoskopie ve vodní imerzi. CO₂ insuflace umožňuje snazší provedení výkonu s menší analgosedací a s větším komfortem pro nemocného. Nezapomínejme na vyšetření análního kanálu a anokutálního přechodu. Po odběru biopsie z tumoru je nutno vzít nové klíčky na další odběry (část patologické tkáně může zůstat v kleštičkách a spojit se s dalším vzorkem). Pozor na zavádění endoskopu v ohbí tračnicku („walking stick handle“ fenomen), v oblasti ohybu střeva pomůže k dalšímu zavedení stahovat a odsávat. Při endoskopii zavádíme endoskop zlehka, nikdy neuvádíme násilí a je nutné vědět, kdy přestat (ukončit výkon). Nikdy nečistíme ucpaný kanál endoskopu zavedeného v pacientovi!! Hrozí riziko perforace tračnicku. Pokud chceme dělat terapeutické výkony, musíme nejprve ovládat řešení jejich komplikací (stavění krvácení, klipování).

Indikátory kvality endoskopie jsou dosažení céka (%) a adenoma (polyp) detection rate (optimálně při vysouvacím čase 10 min) – poměr počtu pacientů, u kterých je zachycen adenom (polyp), vůči celkovému počtu koloskopií v procentech. Vysouvací čas se hodnotí od opuštění céka do vysunutí přístroje z rekta, stopky se zastavují při odběru biopsií a dalších případných výkonech. Parametrem kvality pracoviště je samozřejmě i procento komplikací při diagnostických a terapeutických výkonech. Dalším kritériem je procento intervalových lézí.

Nejedná se ale jen o kvalitu vlastní endoskopie, ale celého výkonu, komplexní. Je nutno znát a posoudit indikace a kontraindikace, nemocnému vysvětlit výkon a podepsat s ním kvalitní informovaný souhlas. Tam, kde je to potřebné, podat ATB profylaxi, zeptat se na antikoagulancia, antiagregancia, na rodinnou anamnézu kolorektálního karcinomu. Zajistit adekvátní analgosedaci a komfort nemocného. Je nutný dohled po výkonu. Do kvality výkonu nepochybně zahrnujeme i kvalitu dokumentace (stručná a výstižná zpráva se všemi náležitostmi, foto/videodokumentace, doporučení a další postup) a kvalitu očisty endoskopů včetně její evidence a ověřování formou stěrů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

ABSTRAKTA

Pilovité léze tračníku

Tachecí I.¹, Kamarádová K.²

¹II. interní gastroenterologická klinika FN, Hradec Králové
²Fingerlandův ústav patologie FN, Hradec Králové

Mnoho let byly definovány dva hlavní typy benigních epiteliálních lézí kolorekta: adenomy a hyperplastické polypy. Adenomy byly identifikovány jako zřejmé prekurzory kolorektálního karcinomu, hyperplastické polypy byly považovány za léze neškodné, s nulovým maligním potenciálem. Vzhledem k narůstajícímu množství důkazů o morfologické, molekulárně genetické i klinické heterogenitě skupiny tzv. „hyperplastických polypů“ byl vypracován koncept pilovitých lézí, umožňující diferencovaný diagnostický i terapeutický přístup. Diagnostická kritéria nejsou přesto stále ještě sjednocena a všeobecně akceptována, což často vede k nejasnostem a omylům. Definice pilovitých lézí tračníku je založena na jejich morfologii v mikroskopickém obraze s charakteristickým pilovitým uspořádáním epitelu krypt. Pilovité léze jsou v podstatě vytvářeny klonální proliferací epiteliálních buněk s genetickými alteracemi genů KRAS a BRAF. Typická morfologie je důsledkem poruchy apoptózy a migrace buněk na povrch krypt, která vede k jejich retenci a tvorbě pilovitých struktur.

Z klinického pohledu je zásadní maligní potenciál některých pilovitých lézí. Bylo prokázáno, že klasické adenomy nejsou s největší pravděpodobností prekurzory částí sporadických kolorektálních karcinomů s vysokým (MSI-H) či nízkým (MSI-L) stupněm mikrosatelitové nestability, vzhledem k nálezům mutace genu BRAF a hypermetylace CpG ostrůvků (CIMP) v těchto karcinomech (nejsou typické pro adenomy). Prekurzory těchto převážně pravostranných karcinomů (tvorících podle některých autorů až 30 %) jsou pilovité léze. Některá data prokazují u těchto lézí urychlenou karcinogenezi (CIMP-pathway) v porovnání s nádorovou transformací na základě chromozomální či mikrosatelitové nestability.

V současné době zahrnuje revidovaná nomenklatura pilovitých lézí hyperplastické polypy, tradiční pilovité adenomy, sesilní pilovité léze/adenomy a podle některých autorů také tzv. smíšené léze.

Nejčastější pilovité léze jsou hyperplastické polypy (80 %). Jedná se o většinou drobné (menší než 5 mm), přisedlé polypy lokalizované v oblasti rektosigmatu. Mikroskopicky nacházíme pilovité uspořádání proximální poloviny krypt, buňky jsou typicky bez dysplazie. Také změny architektury krypt, typické pro další pilovité léze, nejsou přítomny. Hyperplastické polypy jsou většinou pokládány za léze s nulovým maligním potenciálem, v případě nálezu lézí větších (než 10 mm) či pravostranných, měly by být kompletně odstraněny. Otázkou zůstává, zda se v těchto případech nejedná spíše o sesilní pilovité léze chybě diagnostikované jako hyperplastické polypy. Specifická je situace u takzvané hyperplastické polypózy, kde je asociace s kolorektálním karcinomech zjevná.

Nejproblématičtější je druhá nejčastější pilovitá léze (15 %) – sesilní pilovitá léze. Makroskopicky nalézáme nejčastěji ploché, mapovité léze, větší než 5 mm, častěji pravostranné s nadprodukcí hlenu (kryté tzv. hlenovou čepečkou). Vzhledem k těmto charakteristikám existuje u sesilních pilovitých lézí významně vyšší riziko jejich přehlédnutí v průběhu endoskopie a zároveň představují jeden z rizikových faktorů vzniku takzvaných intervalových karcinomů (karcinomy, které vzniknou 3–5 let po dispenzární pankolonoskopii s odstraněním všech nalezených polypů.). Histologická diagnostika je zároveň při klíčkové biopsii vzhledem k výskytu charakteristických znaků pilovitě léze při bázi krypt (pilovité uspořádání distální třetiny epitelu krypt, dilatace a rozšíření báze krypt do T nebo L, pseudoinvaze pod muscularis mucosae) obtížná a vede často k desinterpretaci léze jako hyperplastického polypu. Vzhledem k tomu je všeobecně doporučováno provádět kompletní endoskopickou resekci těchto lézí (EMR či ESD) s jejich vyšetřením erudovaným patologem. Při resekci léze po částech a vzhledem k jejímu často neostrému ohraničení vůči normální sliznici v bílém světle se doporučuje používat endoskopy s vysokým rozlišením, chromoendoskopii/narrow band imaging a okraje resekce dále ošetřit argonovou plazmakoagulací. V případě pochybnosti stran kompletnosti snesení léze, je nutné ji ověřit časnější kontrolní endoskopií. V nomenklatuře těchto lézí panuje stále ještě poměrně významná míra neshody mezi pathology. Otázkou

je, zda tyto léze nazývat termínem sesilní pilovitá léze či sesilní pilovitý adenom. Léze je definována pouze na základě změn architektury krypt a přítomnost dysplazie byla považována za diagnostický nález pro takzvanou smíšenou lézi (kombinace pilovitě léze s adenomem či tradičním pilovitým adenomem). Na druhou stranu byla v recentních publikacích popsána existence takzvané pilovité dysplazie s odlišnými histopatologickými charakteristikami od standardní adenomové dysplazie. Zda se oba typy dysplazie také liší ve svém biologickém chování, nebylo prozatím prokázáno.

Poslední a raritní (1–5 %) pilovitou lézí je tradiční pilovitý adenom. Nachází se s mírnou převahou v levém tračníku (60 %). Jedná se o přisedlé nebo stopkaté polypy s vilózní strukturou. Vzhledem k jejich morfologii připomínající adenom (včetně přítomnosti dysplazie), nečiní jejich diagnostika větší problémy.

Také v našem souboru koloskopii tvoří pilovité léze menšinu identifikovaných lézí. Mezi roky 2005 a 2009 jsme na endoskopickém pracovišti 2. interní gastroenterologické kliniky provedli celkem 12 144 koloskopii a identifikovali 15 444 polypů a plochých lézí. Sesilních pilovitých lézí a tradičních pilovitých adenomů (histologicky potvrzených) bylo pouhých 156 (1 %), což je výrazně méně než podíl adenomových (6124: 40 %) a hyperplastických polypů (3562: 23 %).

Vzhledem k nárůstu zkušeností s pilovitými lézemi mezi endoskopisty a pathology i vzhledem k odlišnému přístupu k pravostranným polypům a plochým lézím v posledních letech se ale v našem souboru v čase procento diagnostikovaných nehyperplastických pilovitých lézí významně zvyšuje (mezi roky 2005–2009 cca 6krát).

Z praktického hlediska je zásadní doporučení endoskopické dispenzarizace těchto lézí. I přes pokrok v klasifikaci a diagnostice neoplastických i non-neoplastických lézí tračníku v posledních letech, neexistuje v oblasti pilovitých lézí dosud všeobecně akceptovaný přístup. Na našem pracovišti se v dispenzarizaci přikláníme k doporučenému postupu publikovanému Rexem a spoluautory v loňském roce.

Práce byla podpořena grantem IGA: NT11524–5/2010.

STATE OF THE ART LECTURE

Může virtuální kolonoskopie nahradit kolonoskopii optickou?

Válek V.

LF a FN MU, Brno

Technika vyšetření: Virtuální kolonoskopie je vlastně vyšetření břicha výpočetní tomografií. K vyšetření je nutný multidetektorový přístroj (nejméně 16-spirální CT přístroj) a speciální program, pomocí kterého provádíme vlastní virtuální kolonoskopii, což je vlastně 3D rekonstrukce tlustého střeva z 2D velmi tenkých řezů. Vlastní vyšetření skládá z dvou sad 2D obrázků, kterých je několik set až 2000. Vyšetření provádíme protokolem „low dose technique“, při kterém se využívá RTG záření o nízké energii (efektivní dávka 3–8 mSv). Metoda virtuální kolonoskopie je neinvazivní, bezbolestná. Výkon se provádí po standardní přípravě (stejně jako kolonoskopie nebo dvojkontrastní irrigografie). Vyšetření můžeme kompletně archivovat.

Po přípravě pacienta a nafouknutí tlustého střeva vyžaduje vlastní VCT dobu skenování dobu okolo 20 sekund za jednu akvizici (vyšetření se provádí na zádech a břiše). Tedy nemocný stráví ve skeneru asi 3 minuty. Typicky celé vyšetření od uložení na CT stůl zabere přibližně 15 minut. Analgosedace se nepoužívá. Vlastní generace obrázků trvá opět asi 10 minut. Doba hodnocení vyšetření radiologem je variabilní. Ve studii ACRIN se doba hodnocení pohybovala v rozmezí v rozmezí 19–25 minut (19 minut pro základní 2D prohlížení snímků a 25 minut pro základní 3D prohlížení snímků).

Vlastní snímky i virtuální kolonoskopii většinou nezávisle hodnotí několik lékařů, což zvyšuje objektivitu vyšetření (senzitivitu, specifitu i přesnost) a výrazně omezuje pravděpodobnost ovlivnění nálezu chybou lékaře. Radiolog proto musí projít speciálním kvalitním a přísným tréninkovým programem. Interpretace VCT je proto časově náročná. Nutnost prohlédnout velký počet obrázků vede k únavě a vysokému

riziku percepční chyby. To snižuje kvalitu, přesnost a spolehlivost tohoto vyšetření. Rozdíly ve spolehlivosti hodnocení výsledku vyšetření mezi jednotlivými lékaři i pracovišti dosahuje u polypů větších než 10 mm až 25 % ve velikosti. Tato omezení částečně řeší CAD – počítačové vyhodnocování snímků a rozpoznání patologických nálezů. CAD má potenciál zkrátit dobu interpretaci VCT a snížit variabilitu přesnosti a spolehlivosti nálezů. K dispozici řada komerčních CAD systémů a některé jsou schválené FDA.

Indikace: Hlavní indikací VCT je vyšetření pacientů s karcinomem tlustého střeva, který významně obturuje lumen střeva. Vyšetření umožňuje simultánní předoperační staging nádoru a kontrolu proximálního tračníku a vyloučení synchronizovaných nádorů. VCT je samozřejmě indikované u nemocných s neúplnou kolonoskopií. Význam vyšetření pro screening kolorektálního karcinomu není jasný. V roce 2008 aktualizované doporučení American Cancer Society, the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, a American College of Radiology definovalo VCT jako metodu vhodnou pro screening polypů větších než 6 mm v intervalu jednu za 5 let. Byť je další výhodou možnost náhodné diagnosticky patologických procesů v dutině břišní, zůstává nevýhodou vyšetření radiační zátěží. Pro diagnostiku polypů menších jak 10 mm je VCT horší než optická kolonoskopie. Probíhající screening v USA pak neprokázal zásadní benefit či finanční přínos VCT jako screeningové metody.

Přesnost metody: VCT je srovnávána v řadě studií s optickou kolonoskopií. Senzitivita a specifita pro detekci všech polypů se mezi studii pohybuje v poměrně širokém spektru a snižuje se s klesající velikostí polypů. Dřívější studie, které používaly 2D zobrazení a nepoužívaly značení tekutiny a stolice kontrastem měly nízkou senzitivitu a specifitu pro detekci polypů. Studie shrnující vyšetření 1233 asymptomatických dospělých (bylo použito značení stolice a tekutin, vyšetření bylo prováděno ve 2D a 3D zobrazením, bylo hodnoceno zkušenými radiology), prokázala senzitivitu a specifitu 94 % a 96 % pro polypy 10 mm a větší a 89 % a 80 % pro polypy 6 mm a větší. Negativní prediktivní hodnota VCT byla více než 99 % pro adenomatózní polypy o velikosti 8 mm a více. V nerandomizované studii s pacienty, kteří podstoupili buď kolonoskopii (3120 pacientů) nebo VCT (3163 pacientů), byl záchyt pokročilých nádorů podobný ve skupině VCT (3,2 %) a kolonoskopie (3,4 %). Tato studie prokázala 90 % senzitivitu a 86 % specifitu pro identifikaci adenomů větších než 10 mm a 78 % senzitivitu a 88 % specifitu u lézí větších než 6 mm. U polypů větších než 10 mm byla pozitivní prediktivní hodnota u pacienta 23 % a negativní prediktivní hodnota 99 %. Senzitivita u polypů větších než 6 mm byla u pacienta 78 %. Navíc ve srovnání s kolonoskopií především jako předoperační vyšetření VCT přesněji lokalizuje polohu léze v tlustém střevě.

Při vyšetření VCT se u asymptomatických jedinců nálezy mimo tlusté střevo vyskytují v 6–8 %. Ve studii ACRIN mělo 16 % pacientů nález mimo tlusté střevo, který vyžadoval další vyšetření. K těmto nálezům patřily především karcinomy mimo tlusté střevo, aneuryzma břišní aorty, adenomy nadledvin, ložiska v plíci a ledvinách, postižení vaječníků, jater a sleziny. Kim et al. identifikoval u 3120 asymptomatických pacientů vyšetřených VCT 241 nálezů mimo tlusté střevo (7,7 %). V osmi případech se jednalo o maligní proces (0,3 %).

Komplikace a rizika VCT: U VCT se komplikace vyskytují pouze zřídka. Potenciální komplikace souvisejí především s přípravou nemocného před vyšetřením, s insuflací tlustého střeva a radiační zátěží. Perforace střeva je vzácná a běžnější u symptomatických pacientů, kteří u kterých není použita automatická nízkotlaková insuflace oxidu uhličitého. Burling et al. měl u souboru 17 067 vyšetření VCT 9 perforací (0,08 %). V jiné studii z 11 870 vyšetření prováděných v jedenácti zařízeních bylo sedm perforací (0,06 %). Mezinárodní pracovní skupina pro virtuální kolonoskopie neměla hlášeny žádné perforace u provedených více než 11 000 screeningových VCT vyšetření a jednu perforaci u 22 000 screeningových a diagnostických vyšetření (0,005 %). Vyšší radiační zátěž se týká především oběžních nemocných, u kterých je VCT prováděna opakovaně. Radiační dávka je podle některých studií srovnatelná se zátěží u dvojkontrastní irrigografie. Podle odhadů výpočtu celoživotního rizika rakoviny při typické VCT u 50letého muže, který podstoupí VCT se toto riziko zvyšuje o 0,14 %. Protokolem s „low-dose“ CT se dá ale tato dávka výrazně snížit.

Virtuální kolonoskopie a včasný záchyt polypů: Až 80 % kolorektálních karcinomů vzniká z adenomů tlustého střeva. Maligní transformace těchto polypů trvá 10–15 roků. Přitom je známo, že polyp < 5 mm má malé riziko maligní transformace (< 0,01 %). Proto je pro časnou detekci kolorektálního karcinomu důležité zobrazit všechny polypy než 5 mm. Při virtuální kolonoskopii můžeme zobrazit polyp ze všech stran vyšetřit lze střevo i za stenózou. K hodnocení využíváme různé typy programů, z nichž některé mají funkci tzv. „CAD“, tedy automatické vyhodnocení vyšetření včetně automatické detekce polypů „počítačovým programem“ (CAD = Computer-aided detection). Kombinace virtuální kolonoskopie, hodnocení 2D CT vyšetření a využití CAD umožňuje v současné době dosáhnout senzitivitu pro diagnostiku lézí v tlustém střevě > 6 mm 96 %, pro léze > 10 mm okolo 99 %. Navíc při vlastním CT vyšetření, i když použijeme protokol low doze (nízká dávka), vyšetříme alespoň orientačně uzliny v dutině břišní a v retroperitoneu a stejně tak zachytíme parenchymové orgány. V případech podezření na patologický proces můžeme doplnit plnohodnotné CT vyšetření břicha i s intravenózním podáním kontrastní látky.

Mapa pracovišť v ČR: V současné době je v ČR 37 pracovišť, na kterých lze provést virtuální kolonoskopii. Část těchto pracovišť prošla auditem Radiologické společnosti a jsou uvedeny na mapě pracovišť, která je pro veřejnost dostupná na www.crs.cz v kolonce mapa přístrojů VZT. Informace o přípravě nemocných a o vlastním vyšetření lze též získat na adrese <http://www.fnbrno.cz/nemocnice-bohucice/radiologicka-klinika/informace-pro-pacienty/t2221>. Ročně se v ČR provede okolo 3000 vyšetření virtuální kolonoskopii.

Závěry: VCT je dnes plně standardizovaná metoda vyšetření tlustého střeva. Její spolehlivost a přesnost se zvyšuje s velikostí polypů. U polypů větších než 10 mm jsou výsledky plně srovnatelné a optickou kolonoskopií. Kvalitu vyšetření zvyšuje použití MDCT s nejméně 64 řadami detektorů, značení stolice perorálním kontrastem, hodnocení 2D i 3D obrazů s využitím plně automatického software (CAD) a plnění střeva automatickým insuflátorem s využitím oxidu uhličitého. Nicméně, detekce polypů menších než 10 mm a plochých polypů je horší než při optické kolonoskopii. VCT se dnes dává přednost před dvojkontrastní irrigografií.

MINIINVAZIVNÍ METODY V LÉČBĚ ČASNÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Konvenční endoskopická resekce

Pekárek B.

Národní onkologický ústav, Bratislava, SR

Endoskopická resekcia sa za posledných 20 rokov stala jedným zo štandardných postupov v terapii premaligných i včasných maligných lézií tráviaceho traktu. Veľmi významný je jej diagnostický prínos, pretože nám umožňuje nielen odstránenie, ale aj histologické zhodnotenie lézie a rozhodnutie o ďalšom postupe. Konvenčnou nazývame endoskopickú resekciu pomocou endoskopickéj slučky. Konvenčná ER má viacero modifikácií. Napriek preferencii endoskopických resekcii s možnosťou nasávania do cylindra v pažeráku, ev. žalúdku, je v našich podmienkach v hrubom čreve väčšinou používaná najjednoduchšia z techník bez nutnosti sliznicu nadvíhovať prídavnými inštrumentármi či nasávať do nástavca. Pôvod tejto opatrnosti je v rozdielnej hrúbke steny hrubého čreva oproti pažeráku a žalúdku, i hrúbke a tuhosti lamina muscularis propria. V pažeráku lamina muscularis propria odoláva nasatiu do pseudopolypu nad ligačným krúžkom, a preto je v tejto lokalite bezpečná endoskopická resekcia s ligátorom aj bez úvodného podpichu. Toto si však v hrubom čreve (snáď s výnimkou rekta) dovoliť nemôžeme. Z techník používajúcich štandardne prvotné nasávanie do nástavca či kanálu endoskopu našla širšie uplatnenie len takzvaná studená polypektómia, ktorú môžeme realizovať u drobných lézií (do 7 mm) nezhubného vzhľadu, spravidla 0-IIa a 0-Is. Technika „studenej polypektómie“ spočíva vo vytvorení pseudopolypu pri nasatí do kanálu na cca 5 s a následnom odstránení pripravenou slučkou rezom bez použitia elektrochirurgickej jednotky. Technika je rýchla a u malých lézií do 7 mm bezpečná. Slučka

ABSTRAKTA

musí byť pripravená v pracovnom kanáli, lebo vytvorený pseudopolyp veľmi rýchlo zmizne. Lézie do 20 mm (podľa charakteru a uloženia) sú zväčša odstrániteľné klasickou konvenčnou ER s použitím elektrochirurgickej jednotky jedným rezom s možnosťou dobrého posúdenia laterálneho i vertikálneho okraja. Pokiaľ je lézia odstraňovaná po častiach, túto výhodu strácame. Pri tuhších léziách, ako sú neuroendokrinné tumory, môže byť zložitá aj pri drobnej lézii do 1cm udržať patologicky posúditelný bezpečný okraj a je potrebné zvážiť inú techniku odstránenia. Pred odstránením lézie je vždy na mieste endoskopické zhodnotenie vzhľadu. Dôležitá je i palpácia, pričom do 7 cm v rekte máme možnosť palpovať priamo prstom (či je lézia mäkká a pohyblivá voči stene), inak je možná palpácia inštrumentárnu (zväčša zavretými kliešťami). Je samozrejme, že rozpadavú, tvrdú alebo ulcerovanú léziu pokladáme za malignu. Pri hodnotení lézií sa používa štandardne Parížska klasifikácia, ktorá nám podľa typu lézie takisto napovedá o pravdepodobnosti karcinómu v lézii i možnostiach odstránenia. LST (laterally spreading tumors = do strán rastúce lézie) ešte navyše rozdeľujeme na granulárne a negranulárne. Tieto ďalej delíme na granulárne homogénne a granulárne zmiešané. Negranulárne zas delíme na elevované, pseudovklesnuté. Negranulárne pseudovklesnuté lézie sú väčšinou karcinómami, navyše majú vo svojej biologickej podstate fibrózu submukózy, a preto je na mieste zvážiť inú techniku odstránenia ako konvenčnú EMR. Naopak homogénne granulárne lézie majú veľmi nízku pravdepodobnosť výskytu karcinómu v lézii. Zväčšovacia endoskopia s chromodiagnostikou alebo NBI nám umožňujú i zhodnotenie pit pattern a povrchovej vaskulatúry lézie, čo je pre nás posledným vodídlom k suspozícii histologického záveru pred výkonom. U podozrivých a rizikových lézií s vkleslinou, mechanických prejavmi v okolitej sliznici pri lézii, pit pattern V alebo nepravidelnou či roztrúsenou vaskulatúrou môže byť prínosom EUS s využitím minisondy, ev. transrektálnej sonografie, ak je lézia v jej dosahu. Pokiaľ léziu pokladáme za odstrániteľnú, nebioptujeme ju zbytočne a už vôbec nie necieleno. Je dávno dokázané, že necielené biopsie sa nemôžu porovnávať z endoskopickým hodnotením. Príkladom je štúdia Galandiuka a kolektívu zverejnená už v 80. rokoch 20. storočia, pričom pri posúdení 1400 polypov pri endoskopicko palpácii prišlo k chybe pri posúdení malignej lézie len u 9 % lézií, naopak u necielených biopsií až 39 %. Je potrebné si uvedomiť, že biopsia samotná je nedostatočná a iba kompletná excízia umožní presné histologické zhodnotenie. Léziu bioptujeme len vtedy, ak výsledok histologického zhodnotenia môže zmeniť prístup pričom odoberáme len 1–2 biopsie z endoskopicky suspektného miesta, v ideálnom prípade na okraj lézie. Biopsizácia môže následným hojením spôsobiť neskorší „non-lifting sign.“ Čo sa týcha technickej stránky prevedenia konvenčnej EMR, okraje lézie v hrubom čreve nie je zväčša potrebné označovať pred výkonom, keďže sú spravidla dobre diferencovateľné aj počas výkonu. Podpich realizujeme najčastejšie najprv z aborálnej strany, aby neprišlo k schovaniu lézie za vytvorený vankuš, pričom je možné realizovať podpich aj cez léziu. Je možné použiť celú škálu roztokov od fyziologického, cez dextrózu, glycerol, hydroxy-propyl-metyl-celulózu a mnohé ďalšie až po kyselinu hyalurónovú, ktorá je najdrahšia. Fyziologický roztok má nevýhodu v jeho rýchlosti – niekoľko minútovom vstrebaní. V našich podmienkach je všeobecne dostupným použitie niektorých z plazmaexpanderov, ktoré vydržia v submukóze mnohonásobne dlhšie ako fyziologický roztok a sú použiteľné pri predpoklade dlhšieho výkonu. Roztoky na podpich dopĺňame farbivom, u nás najčastejšie patentovou modrou. Léziu je zväčša vhodné rotáciou endoskopu na pozíciu 5–6 v pohľade endoskopistu. Pri väčších léziách je na mieste zvážiť umiestnenie prvého rez na koniec s obtiažnejším dosahom. V rekte a colon ascendens máme počas výkonu využiť možnosť práce v inverzii. Pokiaľ nám práca v inverzii umožní oveľa lepší prístup počas zložitej EMR po častiach aj v iných častiach čreva (najmä sigme či colon descendens), je na mieste i použitie gastroskopu, ktorý nám umožní prácu v inverzii aj v tejto lokalite. Pri piecemeal EMR býva výhodou použitie monofilamentnej slučky a počas výkonu nadväzovať jeden rez na druhý, pričom začínať treba určite od okraja lézie (aj v prípade že hlavný nodulus či polypózna masa nie je v dosahu prvého rezu). Pred samotným začiatkom výkonu je na mieste pacienta položiť tak, aby lézia bola na opačnej strane ako hladina tekutiny. Zabezpečíme si tak lepší a dlhší prehľad pri prípadnom masívnom krvácaní, rovnako i to, že pri prípadnej perforácii nám obsah nemusí do nej zatiecť a máme šancu

ju bezpečnejšie zatvoriť. Krvácanie počas ER hodnotíme ako komplikáciu len v tom prípade, že ju nedokážeme vyriešiť endoskopicky, čo je zriedkavé. Oneskorené krvácanie sa udáva v prípade rozsiahlejších EMR zväčša 5–7 %. Perforácie sa pri konvenčnej ER vyskytujú do 0,5 %. Po piecemeal ER je vhodná kontrola jazvy po 3–12 mesiacoch, i ďalšia následná kontrola po roku. Je na mieste spomenúť najmä štúdiu autorov z nemocnice vo Vítkoviciach a Frýdku–Místku, ktorí dokázali vysoký výskyt lokálnej reziduálnej neoplazie (LRN) po odstránení LST i ošetrení argón-plazma koaguláciou (APC). Vzhľadom na obvykle nevýrazné zmeny v oblasti jazvy pri LRN i zmenu okolitej sliznice pri ošetrení APC býva výhodné rozsah LRN označiť koagulačnými značkami pred vlastným ošetrením.

Endoskopická submukózná disekce v colon a rektu

Urban O.

Centrum péče o zažívací trakt, Ostrava-Vítkovice; LF, Ostravská Univerzita v Ostravě

Endoskopická submukózná disekce (ESD) je endoskopická technika určená ke snesení povrchových lézí trávicí trubice řezem v submukóze diatermickým nožem. ESD je používána k resekci velkých (zpravidla > 20 mm) přisedlých nebo plochých lézí en bloc.

Potřebné vybavení: Diatermický nůž, injektor, roztok pro sm injekci, průhledný nástavec, coagrasper.

Provedení:

- označení okraje léze,
- submukózní injekce po obvodu léze,
- cirkulární incize,
- sm injekce pod lézi,
- submukózní disekce,
- vybavení léze a ošetření spodiny.

Metoda ESD byla popsána japonskými autory na přelomu tisíciletí. Je standardně používána k léčbě dysplazie a časného karcinomu jícnu a žaludku. V posledních letech je stále častěji používána také v colon a rektu. V roce 2008 provádělo kolorektální ESD celkem 198 japonských endoskopických center. Z Japonska se metoda rozšiřuje na západní polokouli. V České republice byla první ESD provedena v roce 2005.

K ESD v rektu a levém tračniku používáme často gastroskop, v pravém colon nejlépe pediatrický kolonoskop. Důvodem je větší flexibilita těchto endoskopů. Vždy používáme průhledný nástavec („cap“) pomocí kterého lze dosáhnout trakce parciálně odklopeného slizničního laloku a lepší expozice submukózní vrstvy. Standardem je insuflace CO₂ místo obvyklého atmosférického vzduchu. CO₂ se vstřebává asi 150krát rychleji než vzduch, což zvyšuje toleranci dlouhých výkonů pacientem a snižuje diskomfort v případě mikroperforace. Způsob analgosedace se řídí délkou plánovaného výkonu a zvyklostmi pracoviště. Označení okraje léze se provádí například jehlovým nožem nebo některým z nástrojů pro ESD. Po liftingu sliznice v okolí léze je provedena cirkulární incize vůči rektu. Japonští endoskopisté používají v colon nejčastěji hook-knife. Následuje injekce pod lézi a submukózní disekce pomocí laterálně směřujících řezů zpravidla stejným nástrojem. K prevenci perforace je nůž v průběhu řezu udržován v maximálně tangenciálním postavení vůči stěně trávicí trubice. Jednotlivé nože mají různé operační vlastnosti a vyžadují různá nastavení elektrochirurgické jednotky (tab. 1).

Postavení ESD v colon a rektu není v roce 2013 jednoznačné. Japonská pracovní skupina pro standardizaci kolorektální ESD definovala následující indikační kritéria: Léze typu LST podtyp NG velikosti ≥ 20 mm, léze se submukózní fibrózou, sporadické léze v terénu ulcerózní kolitidy a lokální recidiva po EMR.

Metoda ESD v colon je srovnávána s metodou EPMP (endoscopic piecemeal mucosal resection). Obě metody jsou určeny pro endoskopickou léčbu přisedlých nebo plochých lézí velikosti > 20mm. Hlavní výhodou EPMP je snadná technická proveditelnost, nevýhodami jsou výskyt lokální reziduální neoplazie (LRN) ve 2–21 % a nemožnost posoudit R0 resekci při histologického vyšetření. LRN může být zdrojem invazivního karcinomu, zejména pokud nemocný neakceptuje endoskopické kontroly. Hlavní výhodou ESD je možnost en bloc resekce v 84–94 % a výskyt lokální reziduální neoplazie pouze v 0–2, 8 % případů. Nevýhodami

Tab. 1 Některé nástroje k ESD a jejich charakteristiky

Knífe	Výrobce	Výhoda	Nevýhoda
IT	OLYMPUS KD-612Q	bezpečný snadný longitudinální řez z distálního konce proximálně	laterální řez vyžaduje „twisting“ endoskopu. řez proto někdy neprobíhá pod zrakovou kontrolou.
IT 2	OLYMPUS KD-611L	jako IT lepší koagulace	jako IT
IT nano	OLYMPUS	jako IT menší keramická kulička	jako IT
Flex	OLYMPUS KD-630L	nejsnadnější ovládnání, flexibilita	malá efektivita ve vazivové tkáni
Hook	OLYMPUS KD-620LR	snadná disekce směrem do lumen, bezpečný	disekce po velmi malých částech
Triangle tip (TT)	OLYMPUS KD-640L	jako hook, ale disekce všemi směry bez potřeby rotace	incize široká a ne zcela rovná
Dual	OLYMPUS KD-650L	dvě fixní délky nože	
Flush	FUJIFILM DK2618JN 10-30	kombinace nože a sprejové kanyly různé délky a dva typy zakončení	
Hybrid	ERBE	kombinace nože a injektoru	vysoká cena zařízení, složitý
Needle	OLYMPUS KD-10Q-D1	řez všemi směry, „ostrý“ řez	snadno perforuje, náročný na kontrolu řezu

jsou výskyt perforace v 1, 4–10 % a dlouhý operační čas. Perforace jsou většinou uzavřeny endoskopicky klipy.

Při provádění ESD je potřeba zvážit, že stěna kolon je ve srovnání s žaludkem významně tenčí. Kolonoskop se hůře ovládá a prostor k provedení výkonu je omezený. Snazší je ESD v extraperitoneálně uloženém rektu.

Závěrem lze konstatovat, že metoda ESD v colon a rektu má definované indikace. V České republice je dostupná na 3–4 pracovištích. Jedná se o jeden z nejobtížnějších výkonů terapeutické digestivní endoskopie. Vyžaduje dobře trénovaného endoskopistu a kvalitní vybavení. Zásadní je mezioborová spolupráce s chirurgem, patologem a onkologem.

Komplikace konvenční endoskopické resekcce a endoskopické submukózní disekce

Cyrany J.¹, Kopáčová M.²

¹II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²LF UK a FN, Hradec Králové

Komplikace koloskopických výkonů představují široké spektrum pre-, intra-, postprocedurálních a odložených příhod, které jsou různé závažnosti. Toto sdělení je zaměřeno pouze na komplikace bezprostředně související s odstraňováním časně kolorektální neoplazie převážně typu laterally spreading tumor metodami konvenční endoskopické resekcce (CER) a endoskopické submukózní disekce (ESD). Intraprocedurální krvácení je většinou efektivně ošetřeno již během výkonu a za komplikaci je považujeme jen tehdy, pokud si vynutí emergentní operaci, příjem na jednotku intenzivní péče nebo převod krevních derivátů. Podobně intraprocedurální perforace je často efektivně ošetřena při výkonu. Naproti tomu perforace manifestovaná až po výkonu prakticky vždy vyžaduje chirurgické řešení. Nekompletní odstranění neoplazie je buď rozpoznáno při výkonu, a pak je indikací k operaci ve druhé době, nebo představuje zdroj rekurence, která musí být rozpoznána v rámci kontrolních endoskopických vyšetření a je většinou řešena endoskopicky (méně často chirurgicky). Možnou závažnou komplikací je diseminace karcinomu s hlubokou submukózní invazí. Správné zhodnocení histologických parametrů patologem (hloubka invaze, stupeň diferenciace,

přítomnost angioinvasze a perineurálního šíření, nepostižené resekční okraje) je závislé na kvalitě resekátu. Jen tak můžeme odhadnout individuální riziko lymfatického postižení a vážit ho proti riziku operačního výkonu u konkrétního pacienta.

Výskyt komplikací: Volba terapeutické strategie (CER versus ESD) i způsob a kvalita provedení těchto výkonů se velmi liší geograficky (východ versus západ) i mezi jednotlivými pracovišti a endoskopisty. S vědomím této heterogenity musíme hodnotit také výsledky prezentované v literatuře.

CER: Dle Burgesse riziko intraprocedurálního krvácení při CER stoupá s velikostí léze, s charakterem 0-IIa+Is dle Pařížské klasifikace, vilózní komponentou a nízkým objemem prováděných výkonů. Klinicky významné odložené krvácení se objevuje v 6–7 % a je častější u lézí, které krvácely již při výkonu a které byly lokalizovány v pravém tračniku. Frekvence perforací při CER nepřesahuje 2 % dle studie Masciho.

Riziko inkompletního odstranění léze při CER je odhadováno na 11 % a je vyšší u lézí již dříve ošetřovaných a lézí v oblasti ileocekální chlopně. Riziko rekurence stoupá s velikostí léze.

ESD: Repici ve svém přehledu shrnuje poznatky z 22 převážně asijských studií zabývajících se ESD v kolorektu a konstatuje incidenci odloženého krvácení 2 % a perforace 4 %. Většina těchto komplikací byla ale vyřešena endoskopicky, emergentní operace musela být indikována jen v 1 % případů a to pro perforaci. Ve 12 % nebylo možné dosáhnout kompletní resekcce, ve dvou evropských studiích to bylo až 35 %. Chirurgický výkon ve druhé době byl nutný u 2 % pacientů. Pokud byla resekcce označena za kompletní (RO), byla rekurence v průměrně dvoletém sledování prakticky vyloučena (0,07 %).

CER vs. ESD: Výsledky a komplikace CER a ESD srovnává v multicentrické prospektivní nerandomizované studii Nakajima: rizika odloženého krvácení nebyla rozdílná (CER 1,7 % ESD 2,2 %), procento perforací bylo vyšší v ESD skupině (CER 0,8 % ESD 2,0 %), většina komplikací byla ale zvládnuta endoskopicky, potřeba emergentní chirurgie byla v obou skupinách nízká (0,1 % CER a 0,2 % u ESD).

Prevence a terapie komplikací: Obecnou prevencí komplikací je dobrá příprava tračníku, správná volba typu endoskopu, jeho příslušenství (distální nástavec) a instrumentária, vhodná je insuflace oxidem uhličitým. Videodokumentace všech invazivních výkonů je důležitým nástrojem pro zpětnou vazbu pokud ke komplikaci dojde. Optimálním způsobem registrace komplikací je strukturovaná endoskopická databáze.

ABSTRAKTA

Perforace: Prevence perforace spočívá ve správném endoskopickém zhodnocení rizika hlubší submukózní invaze (velikost léze, laterally spreading tumor negranulárního typu nebo s dominantním nodulem, pit-pattern V, kvalita lifting-sign) a případně v použití endosonografie. Vysoké riziko perforace mají léze po předchozím odběru biopsií nebo po předchozí endoskopické terapii. Riziko perforace pak z velké části určuje technika vlastního výkonu – více u ESD než u CER, kde je základem přiměřená submukózní injekce a zohlednění anatomie tračnicku (haustra).

Pneumoperitoneum či kapnoperitoneum vzniklé při perforaci do volné dutiny břišní je často vhodné vzhledem k diskomfortu pacienta drénovat za sterilních kautel pomocí flexily a stříkačky s tekutinou plnicí roli ventilu. K uzavěru defektu můžeme využít buď klasických hemostatických klipů, kombinace klipů a odpojitelné kličky nebo klipů typu over-the-scope. Některé z těchto technik vyžadují znovuzavedení endoskopu (over-the-scope klip) nebo výměnu za dvoukanalový přístroj (klipy + odpojitelná klička). I při technické úspěšnosti endoskopického uzavěru je nutné pacienta pečlivě sledovat stran známek peritoneálního dráždění a léčit systémovými antibiotiky. Postprocedurální perforaci ve většině případů není možné řešit endoskopicky. Jen část perforací směřuje do volné peritoneální dutiny – rektum je uloženo z větší části extraperitoneálně, vzestupný a sestupný tračník je částečně uložen retroperitoneálně, i při výkonech v ostatních částech tračnicku může dojít k perforaci v místě úponu mezocolon. Základem je včasná diagnostika této komplikace a její odlišení od hyperkoagulačního syndromu. Při významném klinickém podezření se nespokojíme s nálezem na nativním snímku břicha, ale provádíme počítačovou tomografii. Včasná diagnostika minimalizuje kontaminaci peritoneální dutiny a zlepšuje tak operační výsledky (možnost primární anastomózy) a snižuje riziko pooperačních komplikací.

Krvácení: Při stavění krvácení používáme nejčastěji koagulační metody. Během ESD je to vlastní disekční nástroj (nůž) v nastavení pro koagulaci u cév menšího kalibru, větší cévy je nutné koagulovat nástrojem s možností úchopu (kleště typu coagrasper nebo hot-biopsy). Na spodně defektu po slizniční resekci je použití koagulační sondy (typu bipolární sondy) limitované vzhledem k riziku perforace při tlaku sondy do spodiny. K redukci intenzity krvácení je možné použít opich směsí s adrenalinem (limitováno v aborálním rektu, kde může dojít k významnému systémovému působení). Z mechanických technik používáme standardních hemostatických klipů, jen při významném jinak nestavitelném krvácení je možné použít za cenu nového zavedení endoskopu i klip typu over-the-scope. Spíše u krvácení z více drobnějších zdrojů lze zvážit použití sprejového hemostatika. Při selhání endoskopické terapie je možné se pokusit o angiografickou intervenci (i když s vysokým rizikem ischemického postižení části tračnicku), jinak nemocného musíme indikovat k urgentní chirurgické revizi. Paralelně s úsilím o zástavu krvácení musíme hradit ztráty krevními deriváty. Riziko odloženého krvácení lze snížit profylaktickým ošetřením cév na spodině nebo uzavěrem slizničních defektů po výkonu. S cílem minimalizovat krvácení po výkonech byla publikována doporučení podávání protisrážlivé terapie. Je nutné zohlednit individuální riziko vysazení protisrážlivé terapie u konkrétního pacienta. Antiagregancia a warfarin vysazujeme před výkonem 5 dní, perorální inhibitory 48 hodin a nízkomolekulární heparin 8 hodin.

Reziduální neoplazie: Riziko reziduální neoplazie je nižší při použití ESD než při použití CER. Při použití CER je základním pravidlem snaha o systematické odstranění adenomové tkáně kličkou do zdravých okrajů. Reziduální neoplastická tkáň na spodině či v okrajích musí být aktivně vyhledávána a odstraněna, případně ošetřena argonovou plazmakoaagulací. Nezbytné je endoskopické sledování po výkonu (2 a 6 měsíců) a v indikovaných případech značení místa tetovází.

Závěr: CER i ESD jsou efektivní techniky k odstranění časné kolorektální neoplazie s přijatelným rizikem komplikací. Nejvýznamnějšími komplikacemi těchto výkonů jsou odložené významné krvácení, postprocedurální perforace a systémový rozsev u karcinomu s hlubokou submukózní invazí. Velká část komplikací může být efektivně řešena endoskopicky. Frekvence komplikací endoskopické léčby časné kolorektální neoplazie je důležitým parametrem kvality endoskopisty i endoskopického centra – je totiž důležitou složkou efektivity digestivní endoskopie v boji s kolorektálním karcinodem.

Možnosti chirurgické a další léčby po selhání ESD/EMR

Örhalmi J.¹, Urban O.²

¹Chirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Vítkovická Nemocnice, Ostrava

Endoskopické metody v současnosti dokážou nalézat neoplazie v jejich časných stádiích.

Rozpoznání malignity a její správná diagnostika má rozhodující vliv na další terapeutický postup a prognózu pacienta.

Riziko lymfatických metastáz je v případě slizniční neoplazie v kolorektu 0 %, při postižení submukózy se zvyšuje na 3–18 %. U T2 nádorů je riziko již 12–28 % a u T3 nádorů 36–79 %. Časné neoplazie až do stadia sm1–sm2 lze radikálně řešit endoskopicky metodami EMR, nebo EMD. Při nepříznivých formách a pokročilejších stádiích mohou být endoskopické metody nedostatečné. Stejně tak i při přítomné lymfangoinvazi. V případě selhání endoskopických metod je nutné zvolit optimální postup vhodný pro daného pacienta. Zde je nutná spolupráce gastroenterologa, chirurga, patologa a onkologa. PO zvážení celkového stavu pacienta a možných rizik operačního řešení, které lze předběžně stanovit pomocí skórovacích algoritmů P-POSSUM a Cr POSSUM je určen další postup. Při T1 tumoru bez lymfangoinvaze je metodou volby transanální endoskopická mikrochirurgie – TEM, nebo transanální miniinvasivní chirurgie – TAMIS. Výkon lze provést radikálně s minimální morbiditou ve srovnání s resekčním výkonem. I při vyšším výskytu lokálních recidiv je pětileté přežívání srovnatelné s resekčními výkony. Resekční výkony jsou indikovány pro vyšší stadia nádorového onemocnění, ale jsou zatíženy vyšší pooperační morbiditou – 19–30 % a nezanedbatelnou zodenní pooperační letalitou 0,9–3 %. Nutno vzít v potaz i zhoršenou kvalitu života při zhoršené kontinenci pro stolicí, nebo při provedení amputačního výkonu s trvalou kolostomií. Při přítomné lymfangoinvazi a vyšších stádiích – T2 je indikovaný resekční výkon, protože riziko možné recidivy a lymfatického postižení je již vyšší, než předpokládaná pooperační morbidita. V případě vysoce rizikových pacientů, nebo u pacientů odmítajících operační řešení lze i zde zvolit lokální terapii v kombinaci s neoadjuvantní chemoradioterapií. I zde pak lze dosáhnout velmi dobrých výsledků.

Optimální postup je nutné nastavit na konkrétního pacienta v operaci s gastroenterologem, patologem a onkologem a samozřejmě s pacientem. Lze tak vytěžit maximum z miniinvasivních technik při zachování nižšího rizika pooperačních komplikací a zároveň při uspokojivém riziku možné lokoregionální recidivy. Při vzniku recidivy lze pak postupovat principem salvage surgery opět multidisciplinárně.

CO BY MĚL PRAKTICKÝ LÉKAŘ VĚDĚT O DISPENZARIZACI PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM

Vysokorizikové skupiny kolorektálního karcinomu a jejich dispenzarizace

Frič P.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN a Vojenské fakultní nemocnice, Praha

Úvod: Vysokorizikové skupiny kolorektálního karcinomu (KRK) zahrnují 20–25 % všech nemocných s touto chorobou. Tito nemocní vyžadují dlouhodobé odborné sledování (dispenzarizaci), na němž se podílí řada lékařských oborů. Dispenzarizace (surveillance, follow-up) je tzv. terciární prevence a tento termín je třeba odlišovat od screeningu, což je metoda sekundární prevence u bezpříznakových osob, které jsou nositelem nízkorizikového faktoru, jímž je v případě KRK věk nad 50 let u obou pohlaví. Cílem dispenzarizace je zjistit riziko, zhodnotit jeho závažnost a léčit se stejnými výstupy jako u sekundární prevence, tj. snížit morbiditu, mortalitu a zlepšit kvalitu života.

Tab. 1 Vysokorizikové skupiny KRK

familiární adenomová polypóza (FAP)
MUTYH asociovaná polypóza (MAP)
hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom I, II)
adenom/KRK v rodinné anamnéze
adenom/KRK v osobní anamnéze
idiopatický střevní zánět (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc) v osobní anamnéze

Vysoké riziko je způsobenou vrozenou a dědičnou změnou genomu (obě adenomové polypózy, Lynchův syndrom nebo nutností dlouhodobého sledování prekancerózy (některé adenomy, idiopatický střevní zánět) nebo KRK samotného.

Úloha praktického lékaře

Praktický lékař má v dispenzarizaci KRK specifickou a významnou úlohu podobně jako ve screeningu. Tato úloha má tři složky:

1. **Podrobná rodinná a osobní anamnéza** u všech osob, u nichž má podezření na nádor střeva.

Při podezření na tuto diagnózu u osoby do 50 let se pravděpodobnost familiární (hereditární) etiologie zvyšuje.

Ve všech případech podezření na KRK má anamnéza praktického lékaře obsahovat podrobnou osobní anamnézu pacienta a rodinnou anamnézu jeho příbuzných 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti) i 2. stupně (prarodiče, strýčkové a tety) zaměřenou na výskyt karcinomu kolorekta i jiných lokalizací a jeho prekanceróz.

Výstup této činnosti: Praktický lékař může jako první vyslovit podezření na některou z vysokorizikových forem KRK.

2. **Časné příznaky KRK:** Není jím pouze enteroragie a laboratorní nález mikrocytové anémie. Patří k nim dále: nedávná změna vyprazdňovacího rytmu střeva ve smyslu zácpy nebo střídání zácpy a průjmů, úbytek tělesné hmotnosti a dalších příznaků anemického syndromu, např. námahové dušnosti. Symptomy KRK se rovněž liší podle lokalizace a také v tomto směru je třeba anamnézy využít.

Příznaky KRK: pravý tračník – anémie, úbytek tělesné hmotnosti, někdy hmatná rezistence; levý tračník – poruchy pasáže, enteroragie; konečník – hlen s krví, tenesmy.

Bolest při KRK je vzácným příznakem u mladých osob s FAP.

3. Praktický lékař má být spojovacím článkem mezi pacientem a jednotlivými specialisty, kteří mají v programu vyhrazeny dílčí úkoly a zároveň monitorem doporučeného časového plnění jednotlivých částí dispenzárního programu.

Poznámky k vysokorizikovým formám KRK: Pro stanovení stupně rizika a intervalů dispenzárních kontrol ve všech skupinách má zásadní význam kvalita první kolonoskopie, dokonale čisté střevo a pečlivá aspekce střevní sliznice při zpětném postupu kolonoskopem.

Familiární adenomová polypóza (FAP): Je způsobena mutacemi APC genu (adenoma polyposis gen) lokalizovaného na 5. chromozomu. Tento gen je regulátorem homeostázy kolonocyty: buněčné proliferace, migrace, diferenciacie a apoptózy. Dědí se autozomálně dominantně. Postižený jedinec se rodí s jednou mutací (germinativní) od jednoho z rodičů. Mutace spočívá v tom, že předčasně končí transkripce příslušné DNA, takže generovaný protein je neúplný, zkrácený a nefunkční. Fenotypem tohoto stavu jsou benigní adenomy, které se manifestují nejčastěji mezi 10.–16. rokem (nejdříve v levém tračníku – nejčastěji v sigmoideu). Adenomy jsou často asymptomatické. Karcinogeneze (maligní zvrát) začíná poškozením normálního genu (tzv. somatické alely) od druhého rodiče. K tomu dochází nejčastěji mezi 30.–40. rokem a to ve 100 %. Presymptomatická diagnóza FAP je proto nezbytností.

Sedmdesát pět procent nemocných FAP má v rodinné anamnéze polypy a/nebo KRK u příbuzných ve věku do 40 let.

Výskyt FAP v různých populacích se významně liší (1 : 5000 až 1 : 30000). Rozeznávají se dvě formy: FAP: klasická (> 100 adenomů, pravidelné postižení rektosigmoidea) a atenuovaná (20–100 adenomů, více v pravém tračníku, maligní zvrát přibližně o 10 let později).

Dispenzární program má tři části: 1. genetická konzultace, 2. genetické testování (určení mutace), 3. endoskopická dispenzarizace: kolonoskopie, sigmoidoskopie v intervalu 1 roku od 10–12 let s odstraněním všech polypů (> 10 mm), pokud není indikováno bezprostřední chirurgické řešení.

MUTYH–asociovaná polypóza: Je způsobena mut-Y-homologem na 1. chromozomu. Tento gen kóduje enzym MYH glykosilázu, která opravuje chyby při replikaci DNA. Jeho mutace působí hromadění chybných sekvencí DNA a při postižení signální dráhy APC genu dochází k tvorbě adenomů. Tato polypóza se dědí autozomálně recesivně. Rodinná anamnéza je většinou negativní. Nemocní jsou symptomatictí od věku 45 let výše. Kolorektální adenomy jsou v počtu 10–100, někdy i více a až u 20 % se zjistí také adenomy duodena. Na tuto polypózu je možno pomýšlet při adenomové polypóze s negativní mutací APC-genu. V takovém případě je vhodné doporučit genetické testování mutací MYH-genu.

Hereditární nepolypózní KRK (HNPCK), synonymum Lynchův syndrom(LS): Tento syndrom je způsoben vrozenými mutacemi genů (tzv. mismatch repair genů MMR), které řídí syntézu enzymů opravujících chyby při replikaci DNA. Tento jev se označuje jako mikrosatelitní nestabilita (MSI). Tyto mutace jsou časté, ale významně nejčastější jsou mutace hMLH1 a hMSH2, které se vyskytují u 90 % nemocných Lynchovým syndromem. Tento se dělí na Lynchův syndrom I (familiární karcinom kolorekta) a Lynchův syndrom II (HNPCK se vyskytuje společně s jinými karcinomy gastrointestinálními i dalších lokalizací).

Klinická kritéria LS se označují jako Amsterdamská kritéria II: 1. tři příbuzní postižení karcinomem (KRK, tenké střevo, endometrium, močovod, ledvinová pánvička a jiné), 2. jeden nemocný je příbuzným 1. stupně dvou jiných nemocných, 3. karcinom postihuje dvě nebo více generací, 4. diagnostika KRK ve věku pod 50 let u jednoho nebo více příbuzných, 5. FAP je vyloučena u všech postižených.

Dispenzární program má tři části podobně jako u FAP: 1. genetická konzultace, 2. genetické testování mutací MMR genů, 3. endoskopická dispenzarizace. Tato se provádí u osob s genetickou nebo klinickou diagnózou LS a u osob s podezřením na LS. Její náplní jsou kolonoskopie v 1–2letém intervalu od 20–25 let věku nebo od věku o 10 let nižšího, než je věk nejmladšího pacienta s KRK v LS-rodině. Cílem je časná terapie KRK a adenomů.

Adenom/KRK v rodinné anamnéze: Tato skupina je početná. Relativní riziko (RR) činí 1,5–4,2 podle příbuzenského stupně.

Při nález jednoho příbuzného 1. stupně s KRK nebo adenomem ve věku pod 60 let nebo dvou příbuzných 1. stupně s KRK bez věkové hranice se doporučuje kolonoskopie od 40 let věku v 5letém intervalu nebo od věku nižšího o 10let než je věk nemocného s časnějším KRK nebo adenomem.

Při nález jednoho příbuzného 1. stupně s KR–CA nebo adenomem ve věku nad 60 let nebo dvou příbuzných 2. stupně se doporučuje test na okultní krvácení ve stolici (TOKS) od 40 let věku.

Při nález jednoho příbuzného 2. stupně nebo jakéhokoliv počtu příbuzných 3. stupně se doporučuje TOKS od 50 let věku (tj. program průměrného rizika).

Adenom v osobní anamnéze: Doporučené postupy zohledňují v této situaci míru rizika, kterou jednotliví autoři posuzují rozdílně. Hlavní doporučení lze shrnout do těchto bodů:

Nemocní s jedním nebo dvěma adenomy do 10 mm v průměru a s lehkou dysplazií mají mít další kolonoskopii za 5 let. Přesnější určení termínu závisí na dalších údajích (nález při předchozích endoskopiích, rodinná anamnéza).

Pacienti s 3–4 adenomy nebo s jakýmkoliv adenomem 10 a více mm, vilózní strukturou nebo těžkou dysplazií mají mít kontrolní kolonoskopii za 3 roky za předpokladu, že adenomy byly odstraněny úplně. Jestliže kontrolní kolonoskopie prokáže jen 1–2 tubulární adenomy s lehkou dysplazií, může být interval další endoskopie prodloužen na 5 let.

Odstanění více než pěti adenomů do 10 mm nebo jednoho adenomu více než 20 mm vyžaduje kontrolní kolonoskopii za 1 rok. Při

ABSTRAKTA

odstranění více než 10 adenomů je třeba uvážit možnost familiární formy KR-CA (FAP, HNPCK).

Přisedlé polypy odstraněné piece-meal technikou vyžadují kontrolní kolonoskopii v krátkých intervalech (2–6 měsíců) k ověření úplnosti výkonu; další sledování po jejím dosažení závisí na úvaze endoskopisty.

Intenzivnější dispenzarizace se doporučuje při rodinné anamnéze vzbuzující podezření na HNPCC.

Pacienti s malými hyperplastickými polypy rekta nevyžadují zvláštní dispenzární program. Výjimkou jsou pacienti se syndromem hyperplastické polypózy.

KRK v osobní anamnéze: Dispenzarizace sleduje detekci časných recidiv primárního nádoru ve fázi umožňující kurativní výkon a detekci metachronních nádorů (adenomu, karcinomu).

U nemocných s KR-CA se doporučuje v perioperačním období diagnostika a terapie všech synchronních polypů. U neobstrukčních nádorů lze obojí provést předoperační kolonoskopií. U obstrukčních nádorů se doporučuje předoperační diagnostika změn nad zúžením CT-kolonografií a pooperační kolonoskopická polypektomie do 3–6 měsíců po chirurgickém výkonu, pokud nejsou přítomny neresekovatelné metastázy.

Po kurativní resekci karcinomu tračnicku nebo rekta se doporučuje kolonoskopie za 1 rok po chirurgickém výkonu (popř. za 1 rok po pooperačním odstranění synchronních polypů).

Jestliže je tato normální, doporučuje se interval 3 let před další kolonoskopií a v případě normálního nálezu je vhodná další endoskopie za 5 let.

Kratší intervaly kolonoskopií po endoskopickém vyšetření za 1 rok jsou nutné při HNPCK a jestliže takový postup vyžadují zjištěné adenomy.

Po nízké přední resekci rekta se doporučují během 2–3 roků po výkonu opakované rektoskopie (rigidní nebo flexibilní) nebo rektální endosonografie v intervalu 3–6 měsíců k zjištění lokální recidivy, která je významně častější než po resekci karcinomu tračnicku. Tato vyšetření jsou nad rámec výše uvedených kolonoskopií doporučených k detekci metachronních lézí.

Idiopatický střevní zánět (ulcerózní kolitida (UK), Crohnova nemoc (CN)) v osobní anamnéze: Identifikace rizikových nemocných ISZ vyžaduje dispenzární program k časné diagnostice nádorového procesu. Nejvýznamnější marker souběžného nebo pozdějšího KR-CA při ISZ je dysplazie, tj. nádorová přeměna epitelu bez postižení slizniční proprie.

Dispenzarizace se doporučuje při UK s postižením levé poloviny kolon nebo s pankolitidou a při CN s postižením alespoň jedné třetiny tračnicku. U všech nemocných s ISZ je indikována 8 let od objevení příznaků ileokoloskopie k určení aktuálního rozsahu zánětlivých změn. Dispenzarizace se zahajuje 8–10 roků trvání příznaků u nemocných s postižením více než poloviny tračnicku, 15 let u ostatních. Základní metodou dispenzární kolonoskopie jsou etážové biopsie ze všech čtyř kvadrantů střevní sliznice celého tračnicku v intervalu 10 cm a histologické vyšetření všech biopsií. Při první negativní kolonoskopii se vyšetření opakuje v intervalu 1–2 let. Při negativitě této druhé kolonoskopie je možné interval rozšířit až na 3 roky. Po 20 letech trvání choroby se interval opět zkracuje na 1–2 roky. Kolonoskopie se provádějí v klidové fázi bez aktivního zánětu a reaktivních změn, které mohou interferovat s histologickým hodnocením dysplazie.

Nález těžké dysplazie (HGD) nebo multifokální lehké dysplazie (LGD) je indikací k profylaktické proktokolektomii. Při neurčité dysplazii se doporučuje druhé čtení a opakování kolonoskopie za 3–6 měsíců. Podobně se postupuje při nálezu jednoho plochého ložiska LGD. Při nálezu ploché nebo vyvýšené léze bez ohraničení k okolí (DALM) se doporučuje proktokolektomie, neboť karcinom je přítomen až u poloviny nemocných s tímto nálezem. Při lézi podobné adenomu (ALM) se doporučuje kompletní resekce včetně báze a vícečetné biopsie okolní sliznice. Při negativní dysplazii v této lokalizaci následují další kolonoskopie v intervalu 6 měsíců, při pozitivní dysplazii chirurgická terapie.

Dispenzarizace nemocných ISZ dovoluje časnější diagnózu a lepší prognózu asociovaného KR-CA, snižuje jeho riziko a je přijatelná v poměrech náklady – účinek.

Závěr: Dispenzární programy jsou v praxi využívány nedostatečně často a jsou různě modifikovány co do obsahu i frekvence dispenzárních kontrol. Jejich standardizace a široká aplikace může významně

zlepšit ukazatele efektivity dispenzárních programů (náklady – účinek i náklady – užitek).

Včasná diagnostika nádorů kolorekta z perspektivy primární péče – strategie a kapacity

Seifert B.¹, Dušek L.², Májek O.²

¹ LF UK, Praha

² Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Východisko: V České republice je organizován program screeningu kolorektálního karcinomu (KRK) od roku 2000 v současné metodice, uvedené ve Věstníku MZ ČR č. 01/2009 (s. 20–23): Standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů kolorekta v ČR. Změna byla zavedena s cílem oživit stagnující program, ve kterém účast nepřesáhla 20 % a jehož efektivita nebyla uspokojivá. Nová metodika, kromě každoročního testování ve věkovém intervalu 50–55 let, uvedení imunochemických testů a screeningové kolonoskopie jako volby v 55 letech, zapojila do screeningu testem na okultní krvácení ve stolici (TOKS) vedle všeobecných praktických lékařů (VPL) také ambulantní gynekology (AG).

Adherenci občanů k preventivním programům a preventivním i dispenzárním prohlídkám zvyšuje jejich zvani; poštou, elektronicky, telefonicky nebo prostřednictvím krátké textové zprávy. Nejvyšší účast ve screeningových onkologických programech dosahují země, které organizují „cilené zvani“ z občanských nebo pojištěneckých registrů.

Předmětem sdělení je hodnocení kapacit a hledání strategií po předpokládaném efektu zavedení adresného zvani ve screeningu KRK.

Metodika: Informace o aktivitách poskytovatelů primární péče v rámci screeningu kolorektálního karcinomu jsou získávány přes pojišťovny, které předávají vybrané kódy Národnímu referenčnímu centru, které je agreguje a k centrálnímu vyhodnocení poskytuje Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (IBA MU). Na základě analýz a předpokladů, vypracovaných IBA MU, autoři sdělení hodnotí kapacity pro rozvoj českého screeningu KRK a zvažují strategie pro jeho optimalizaci v podmínkách adresného zvani.

Výstupy screeningu po roce 2009: Od roku 2010 je patrná stagnace, která naznačuje, že oportunní program dosáhl svého limitu, který nebude překročen bez zavedení adresného zvani. Současné pokrytí je 25 % cílové populace nad 50 let, resp. zhruba 30 % v mezinárodně srovnatelné skupině 60–69 let. Ke zvýšení pokrytí došlo ve všech okresech ČR, nicméně variabilita přetrvává. V roce 2011 sice došlo k nárůstu screeningových kolonoskopií (4235), ale celkový podíl kolonoskopií na screeningových intervencích klesl o 0,5 %. Z toho vyplývá, že pro rozvoj screeningu v ČR je perspektivní spíše program dvoustupňový, s úvodním TOKS.

Pozitivita TOKS roste od roku 2007 napříč regiony, v důsledku postupného, od roku 2012 již jednoznačného přechodu na používání imunochemických testů s vyšší citlivostí. V roce 2011 činila průměrná míra pozitivit 6,7 %.

Co můžeme očekávat ve screeningu v ČR: Do konce roku 2013 očekáváme zavedení adresného zvani. Podle zahraničních zkušeností lze očekávat efekt navýšení účasti ve screeningu o 10–30 %. Zároveň lze předpokládat další nárůst pozitivit TOKS při používání citlivějších imunochemických testů, s cut-off 75–100 ng/ml. Vyšší počet a vyšší pozitivita TOKS znamenají více odeslaných osob na kolonoskopické vyšetření.

Teoretické 30 % navýšení TOKS znamená pokrytí zhruba 35 %. Za této situace se v ČR navýší počet kolonoskopií o 9671 ročně, tj. o 4 %. Třináctiprocentní pozitivita TOKS se dá zhruba očekávat při cut-off 75 ng/ml.

Při 30 % navýšení a 13 % pozitivitě by byl požadavek 90 000 preventivních kolonoskopií ročně, tj. trojnásobný nárůst preventivních kolonoskopií a o 40 % nárůst kolonoskopií vůbec.

V každém centru by pak bylo potřeba provést o tři kolonoskopické výkony denně navíc. Přitom již dnes dochází k prodlužování čekací doby na kolonoskopii nad 6 týdnů, což je obecně považováno za hranici udržení compliance pacientů s pozitivním TOKS.

Varianty řešení: Věkové omezení screeningu se nejví pro českou populaci jako vhodné. Navýšení kapacit anglosaským způsobem (en-

doskopující sestry) je v ČR neprůchodné a výchova nových gastroenterologů je zdoluhavý proces.

Situace je výzvou jak pro lékaře primární péče, tak pro gastroenterology. Možnosti jsou v optimalizaci indikací ke kolonoskopii u symptomatických pacientů v nízkém riziku (např. funkční poruchy u mladších osob) a v racionalizaci dispenzarizace pacientů po kolonoskopii. Studie z primární péče prokázaly, že hodnocení podle příznaků má omezenou spolehlivost, a to včetně příznaků, které hodnotíme jako alarmující. Do budoucna bude třeba hledat spolehlivější markery pro stanovení priorit k výběru pacientů pro včasnou kolonoskopii. Podle literárních údajů se slibně jeví kombinace imunochemického TOKS a fekální M2-pyruvát kinázy.

Podle analýzy více než 100 závěrů kolonoskopických vyšetření s biopsií byl interval pro kontrolní vyšetření ve více jak polovině případů kratší (v řádech let), než odpovídá současným doporučením.

Závěr: Z uvedeného vyplývá, že efekt zavádění adresného zvaní je třeba pečlivě monitorovat. Do budoucna je třeba volit TOKS a jeho cut-off s ohledem na kapacity, zajištění kvality a bezpečí. Při dispenzarizaci kolonoskopovaných osob je třeba dodržovat doporučení. Edukace VPL v oblasti gastroenterologie musí zohlednit potřebu optimalizace indikací k endoskopii.

Kolonoskopie: dispenzarizace pacientů po endoskopické terapii, trendy a strategie

Suchánek Š., Seifert B., Frič P., Zavoral M.¹

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

²Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Kolorektální karcinom (KRK) je druhé nejčastější nádorové onemocnění, jehož výskyt stoupá zejména v rozvinutých zemích. V roce 2010 byl v ČR KRK diagnostikován u 8265 osob a 3991 pacientů na tuto

malignitu zemřelo. Přestože je v posledních letech pozorován pozitivní trend snižování mortality (možný vliv 13 let trvajícího screeningového programu), tak i nadále je KRK diagnostikován v pokročilých stádiích. Predikce na rok 2013 předpokládají záchyt 2222 pacientů ve stadiu III a 2177 pacientů ve stadiu IV, což představuje 25,4 %, resp. 25,3 % ze všech pacientů s diagnózou KRK.

Je známou skutečností, že KRK je nádor dobře ovlivnitelný prevencí. Primární prevence spočívá v úpravě životosprávy a jídelníčku. Sekundární prevence je zaměřena buď na vyhledávání a časnou diagnostiku onemocnění u bezpříznakových jedinců starších 50 let (screening, depistáž), nebo na dlouhodobé sledování vysokorizikových skupin chorob, tedy osob s pozitivní rodinnou či osobní anamnézou kolorektální neoplazie nebo děletrvajícího nespecifického střevního zánětu (dispenzarizace, surveillance, follow-up). Osobní anamnézou se rozumí stav po operaci pro KRK nebo po endoskopickém odstranění adenomového polypu. Surveillance probíhá formou dispenzárních kolonoskopií, které se provádějí v pravidelných intervalech. Jejich cílem je záchyt rekurentních adenomů, jejich odstranění, a tím přerušeni kancerogeneze KRK.

Intervaly dispenzárních kolonoskopií vychází z odborných doporučení. V roce 2010 byla publikována obsáhlá Evropská guidelines pro screening a diagnostiku KRK, vypracovaná na základě principu evidence based medicine. Součástí těchto doporučení je i schéma intervalů dispenzárních kolonoskopií, které bylo adaptováno pro účely této studie. Pacienti jsou zde rozděleni (dle počtu, velikosti a histopatologické charakteristiky adenomových polypů) do tří skupin určující míru rizika (nízké, střední a vysoké riziko) vzniku KRK. Klíčovými intervalem sledování jsou jeden až tři roky, během kterých je dispenzární kolonoskopie indikována u pacientů se středním (3 roky) a vysokým rizikem (1 rok).

dokončení v příštím čísle

Zdánlivá smrt někdy zachraňuje život

Nejrůznější příslušníci živočišné říše používají nestejnou strategii v boji o přežití. Malý a slabý tvor, například 1 cm dlouhý brouk, znehybní a spadne do trávy, když se k němu nešetrně přiblížíme. Stává se to za situace, kdy známé řešení „boj nebo útěk“ (fight or flight) by ho již nezachránilo. Brouk si to může dovolit, je chráněn tvrdou, chitínovou zevní kostrou, a nic se mu nestane.

Pádem se zachránil, zmizel tak z očí predátora a v trávě ho nikdo nenajde. Člověk by si podobné řešení dovolit nemohl. Spadl-li by 170 cm vysoký člověk z výšky 170 m (v poměru k situaci brouka), pád by nepřežil, jak dokazují případy parašutistů, jimž se neotevřel padák. I jiný hmyz v nebezpečí předstírá smrt. Polapíme-li motýla paví oko (*Inachis io*) nebo žlutáaska řešetlákového (*Gonepteryx rhamni*), motýl mrtvě leží na dlani, ale radostně odlétá, vyhodíme-li ho do vzduchu.

Draví ptáci a šelmy živící se menšími zvířaty tato pronásledují většinou jen tehdy, pokud prchají. Pták, i když hladoví, si nevšimne tvorů, jimiž se normálně živí, pokud jsou nehybní (ať už jsou mrtví skutečně, nebo jen zdánlivě). Nehybnost je fylogenetický starý mechanismus obrany. I člověk při hrůzném zážitku může znehybnět, ztuhnout (Lotova žena se v bibli změnila v solný sloup). Cestovatel Livingstone vyvázl za spárů lva, který se ho chystal usmrtit, tím, že upadl do stuporu, nehyb-

nosti. Lev jej pustil a začal pronásledovat jiného, pohybujícího se člověka. Známý je tzv. afektivní stupor znásilněné ženy, ztuhlost vojáka, jenž jen o vlas unikl smrti (tzv. Shell-shock). Též se hovoří o Baělzově afektivním útlumu.

V přírodě existují zejména dva typy defenzivního, obranného chování, oba na principu napodobování, imitace. Jeden spočívá v tom, že tvor napodobuje své okolí, například pakobylka vypadá jako suchá větvička. Živočich tak opticky splyne se svým okolím, zmizí z očí predátora. Tomuto typu obrany se říká krypsis.

Druhý způsob spočívá v napodobování jiného živočicha, což se nazývá mimikry. Bezbranný a pro predátora požitelný a chutný tvor (např. pro ptáka můra), svou velikostí, tvarem a zbarvením napodobuje shodně vypadajícího, ale nebezpečného živočicha (například sršně), a má z toho jednostrannou výhodu.

Ale i u člověka nacházíme mimikry. Vidíme to u některých tzv. specifických (izolovaných) fobií, kde se projevují vývojově, fylogeneticky staré obranné mechanismy a kde se uplatňuje vůlí neovládaný, vegetativní nervový systém řídicí automatické tělesné funkce.

Specifická (izolovaná) fobie (F40.2) je neurotický chorobný strach ze známého objektu, předmětu či situace.

DOPIS REDAKCI

Z řečtiny odvozená terminologie popisuje desítky těchto, většinou známých fobií (akrofobie, xenofobie, pyrofobie aj.). Postižený jedinec se dle možností vyhýbá objektům či situacím navozujícím fobické obavy. Ovšem v případě, kdy se vyhnout nelze, se rozjíždí řada vegetativních příznaků, zejména zrychlení srdečního tempa, pocení, třes, bolesti na hrudi, nauzea, pocity na omdlení.

Hlavním předmětem našeho pojednání je však jedna ze zmíněných specifických fobií, a sice fobie z poranění, v anglosaské terminologii se označuje jako Blood Injury Phobia (BIP). Je to velice častá a pro postiženého nepříjemná fobie. Pacient omdlévá či kolabuje při pohledu na krev, při odběru krve, aplikaci injekce, spatří-li zraněného apod. Totéž nastává, je-li injekce (či odběr) aplikovaná jemu.

Isaac M. Marks (Marks IM. Fear, Phobias and Rituals. Oxford: Univ. Press 1987) uvádí, že někteří tito fobikové jsou doslova ochotni raději zemřít, než dostat život zachraňující žilní vpich nebo podstoupit operaci. Tito pacienti nechodí do kina, nemohou-li dostat krajní sedadlo. Objeví-li se totiž na plátně neočekávaně krev nebo to, co s ní souvisí, musí sklonit hlavu co nejnižší k podlaze, a zmírnit tak pokles krevního zásobení mozku a zabránit případné mdlobě.

V souvislosti s BIP ovšem nemluvíme o lidech, kteří z náboženských důvodů odmítají krevní transfuzi a jsou ochotni přihlížet, jak jejich krvácející dítě umírá. Oproti ostatním specifickým fobiím se fobie z poranění projevuje svými vegetativními (útrobními) příznaky odlišně, a lze říci zrádně.

Zatímco u ostatních specifických fobií nastává co reakce na příslušný stimulus trvající tachykardie (zrychlení srdečního tepu), u BIP se počáteční tachykardie rychle mění v pravý opak, v bradykardii, zpomalení srdečního tempa. To vede k poklesu krevního tlaku, zblednutí a často ke ztrátě vědomí, mdlobě. Funkce vegetativního systému se dostává do oblasti patofyziologie, pacient by někdy spíše než psychiatra potřeboval kardiologa. Rozbíhá se tzv. vazovagální kolaps, který přes srdeční arytmií, synkopu a asystolii může končit smrtí. Tento průběh naštěstí nastává jen zřídka.

Existuje celá řada příbuzných fenoménů, které mohou navázat na vazovagální kolaps či jinou formu vaskulární disturbance v souvislosti s nějakou formou stresového zážitku. Tzv. voodoo smrt (Voodoo death, Voodoo anxiety) je většinou považována za následek vazovagálního kolapsu a může být buď rychlá nebo opožděná.

Často jde o tzv. voodoo spell, něco jako prokletí, úrknutí šamanem či medicinmanem. Zde ovšem oběť musí patřit do téhož etnicko-kulturního okruhu. Stejně navozená smrt ale může nastat i v případě nevědomého požití masa tabuizovaného zvířete, o čemž se dotýčný dozví dodatečně. Vaskulární smrt představuje i děletrvající ledvinová vazokonstrikce navozená stresem, tzv. war nephritis u vojáků. Různé kletby a časové výzvy na boží soud mají asi podobný mechanismus.

Na vazovagální kolaps u člověka při pohledu na krev ovšem lze pohlížet také z vývojového hlediska. Mdloba vlastně

představuje deceptivní (klamající) signál o zdánlivé smrti, což spolu s bledostí a nehybností má za úkol odvrátit pozornost případného agresora jiným směrem.

U lidí vyšších společenských vrstev i vědomě předstíraná mdloba byla v jiné době všeobecně akceptovaným řešením situací, z nichž nebylo úniku. Takováto mdloba měla i svá přesná pravidla hry, též její ukončení muselo být rychlé, například použití čichacích solí.

Na úrovni živočišné říše ovšem předstírání smrti má jednoznačný význam jako život zachraňující manévr. Lze zopakovat, že zblednutí a mdloba u člověka při pouhém pohledu na krev, a to dříve, než je sám zraněn, má několičkovou funkci. Má zabránit tomu, aby se jedinec sám ocitl v podobném stavu poranění, kdy by ztrácel krev. Jde o nevědomou identifikaci s obětí (tam, kde již ke zranění došlo pokles krevního tlaku zpomaluje krvácení).

Tato obrana typu mimikry vysílá deceptivní, klamný signál potenciálnímu útočníkovi ve snaze jej odvést od agrese vůči „mrtvole“ (viz hladovějící dravý pták). Vzpomínka na naši vlastní „kolektivní“ minulost nám může připomenout tvrdost života některých našich předků.

Všemi obdivovaná vojenská jízda, kavalérie, husaři, dragouni, huláni apod. představovala identifikační vzor a ideál nejen pro selské chasníčky a synky ze šlechtických rodin, ale i umělce (malíř Mikoláš Aleš vytvořil stovky kreseb a maleb koní a lze říci, že byl fascinován jejich krásou). Vždyť i řecká mytologie zanechala křížence koně a člověka – kentaury.

Ano, v míru sklízela kavalérie při parádách a přehlídkách obdiv žen a závist mužů. V boji na tom ale byla jízda hůře než pěchota. Zatímco pěšák se mohl skrýt za vyčnívající pařez či kámen, kavalerista se musel srazit s nepřítelem a začít s ním šavlovat. A zde šlo o život. Porazil-li kavalerista postupně v boji dva nepřátelské jezdce, byl značně vyčerpan a měl již jen malou naději, že porazí třetího, případně odpočetého protivníka.

Dostal-li však při pohledu na usekávané hlavy a údy vazovagální kolaps, mohlo to pro něj být výhodné. Omdlel-li a spadl z koně, mohl přežít – pokud nebyl koněm udupán nebo pádem vážně zraněn. Večer pak mohl patřit k oněm šťastlivcům, kteří s vědomím pomíjivosti života pili a radovali se se ženami. Zde tedy BIP nejen, že zachovala život jedinci, ale případně mu umožnila zanechat své gamety v lůně obdivujících krasavic.

Na příkladu BIP jsme se snažili ukázat, že defenzivní strategie typu mimikry, tak běžná u různých úrovní života na Zemi, může stát i na pozadí některých, na první pohled jednoznačně psychiatrických fenoménů.

George O. Křížek
Washington, USA

Léčba v psychiatrii z pohledu léčby závislosti na tabáku

Ostrava, 10. až 13. října 2013

Druhý kongres Léčba v psychiatrii probíhal v Ostravském hotelu Clarion od 10. do 13. října 2013. Jeho hlavním posláním bylo představit návrh nových Doporučení psychiatrické péče a zahájit diskuzi o jejich definitivním znění. Dosud poslední verze těchto doporučení byla vydána roku 2010.

Přednáškový program trval plně 3 dny a probíhal souběžně ve třech přednáškových sálech. Celkem se kongresu zúčastnilo téměř 500 lékařů, sester a vystavovatelů. Zahajovací přednáška profesora Siegfrieda Kaspera z Univerzity ve Vídni s názvem „Guidelines for depression: are they useful in clinical practice?“ byla zajímavým zamyšlením nad použitelností odborných doporučení pro klinickou praxi a zdůrazňovala kromě nezbytného přístupu založeného na důkazech i zkušenosti a empatický přístup zdravotníků. Celkem zaznělo 112 přednášek z různých oblastí psychiatrie a psychoterapie a jako lékaře-psychoterapeuta mne velmi potěšil právě počet sympozií jednotlivých psychoterapeutických směrů. Pro bližší zájemce o konferenci je možné získat další informace o kongresu na adrese www.lecbavpsychiatrii2013.cz, kde jsou i abstrakta všech příspěvků (budou také zveřejněny v časopisu Česká a slovenská psychiatrie).

Problematika léčby závislosti na tabáku s psychickými poruchami úzce souvisí. Diagnóza závislosti na tabáku je zařazena mezi psychická onemocnění jak v rámci Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), tak amerického systému DSM-IV. Je také nejčastější komorbiditou, vážící se k psychickým onemocněním. Dle literárních údajů kouří téměř 90 % pacientů se schizofrenií či se závislostí na ilegálních látkách, 70 % pacientů s bipolární afektivní poruchou či závislostí na alkoholu a více než 50 % pacientů s depresivní poruchou, tj. v průměru více než dvojnásobně proti populaci. Navíc jsou tito pacienti v průměru více závislí a kouří průměrně více cigaret denně než osoby bez psychických obtíží.

V mnoha zemích (mj. US, UK, Austrálie, Dánsko, Francie) proto byla již dříve publikována specifická doporučení pro léčbu závislosti na tabáku u pacientů s psychickými poruchami. V České republice byla po dlouhou dobu léčba závislosti na tabáku/nikotinu zanedbávána, v posledních letech však dochází k mírnému obratu, mnoho zařízení psychiatrické či adiktologické péče se jí snaží řešit např. v rámci svých vnitřních předpisů, ačkoliv v rámci zákona 379/2009 mají tato zařízení zvláštní výjimku ze zákazu kouření. Také do dosud platných doporučení psychiatrické péče III byla kapitola o léčbě závislosti na tabáku poprvé v historii zařazena.

Zdá se, že se „ledy pohnuly“, diskuze o tomto tématu již nejsou tabu a přímým zájemcům o odvykání kouření není již většinou tato možnost odírána. Její rutinní nabízení a intervenování zaměřené na závislost na tabáku v rámci psychiatrické péče však bohužel stále není běžným standardem. Odrazem je i počet příspěvků zabývajících se touto problematikou v rámci konference. Hlavním tématem bylo odvykání kouření pouze u jediného příspěvku z celkového počtu 112, které na konferenci zazněly (Štěpánková L. Off-label indikace bupropionu a vareniklinu v rámci léčby závislosti na tabáku). Pouze okrajově bylo bohužel téma zmiňováno v průběhu dvou nejvíce se nabízejících bloků – Vodítka léčebné péče: závislost na návykových látkách a Vodítka léčebné péče: životní styl.

Kapitola léčba závislosti na tabáku nebyla pro nově připravovaná doporučení inovována, což možná opravdu nebylo nezbytné – nové možnosti léčby z oblasti farmakoterapie (antinikotinové vakcíny a blokátory D3 receptorů) jsou stále ve fázi klinického testování, k zásadním změnám v oblasti psychobehaviorálního přístupu také nedošlo. V mezidobí však bylo publikováno mnoho nových informací, např. potvrzujících účinnost a bezpečnost použití vareniklinu při odvykání kouření u pacientů s depresí i z dalších oblastí léčby (farmakogenetiky, souběžné léčby závislosti na tabáku a dalších závislostí), které by jistě stály za zmínku. Především však je již bez diskuze fakt, že tato léčba má být psychiatrickým pacientům nabízena, a to bez obav, že by se jejich základní onemocnění zhoršilo – právě naopak. Stejně tak by mělo být nekuřácké prostředí jasně standardem i v psychiatrii, neboť je prokazatelným benefitem jak pro pacienty, tak pro personál.

Doufejme, že téma dostane prostor v rámci dalších konferencí psychiatricko-psychologicky zaměřených i v dalších budoucích doporučeních psychiatrické péče.

MUDr. Lenka Štěpánková, Ph.D.

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky
1. LF UK a VFN Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
e-mail: lenkastepankova@seznam.cz

Zirmův olomoucký diskuzní den

Olomouc, 9. listopadu 2013

V sobotu 9. listopadu 2013 se v prostorách Právnické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci uskutečnil 4. Zirmův olomoucký diskuzní den, který pořádala Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc (LF UP a FNOL) pod vedením prof. MUDr. Jiřího Řeháka, CSc., FEBO. Odborné akce určené především ambulantním oftalmologům se letos zúčastnilo 270 lékařů z České republiky i ze Slovenska.

Každý ze tří bloků byl moderován specialistou v dané oblasti z týmu lékařů Oční kliniky LF UP a FNOL. Na začátku bloku panelisté uvedli dané téma soubornými referáty, po nichž byla téměř celá hodina věnována diskuzi, rozebírání minikazuistik a reakcím na dotazy z auditoria. Ke všem tématům a jejich úskalím se také mohli vyjádřit všichni účastníci během četných hlasování, která probíhala v diskuzních částech bloků.

První blok, moderovaný MUDr. Martou Karhanovou, FEBO, byl věnován operacím strabismu u dospělých pacientů. Postupně jsme probrali možnosti prevence pooperační diplopie, využití prizmat (optických hranolů v brýlových sklech posunujících obraz k potlačení diplopie), současného řešení strabismu a refrakční vady (možnosti odstranění brýlí operací) a nové metody při operacích strabismu.

Prim. MUDr. Klára Marešová, Ph.D. se ujala organizace druhého bloku, který se zabýval sekundárními glaukomy (vybranými typy zeleného zákalu se známou vyvolávající příčinou). Přední české specialistky na glaukom (prim. MUDr. Ivana Liehneová (bývalá prezidentka České glaukomové společnosti – ČGS), doc. MUDr. Eva Růžičková, CSc. (prezidentka ČGS) a doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO (předsedkyně České oftalmologické společnosti)) a prezidentka Slovenské glaukomové společnosti prim. MUDr. Erika Vodrážková prezentovaly svoje zkušenosti s léčbou těchto komplikovaných onemocnění vedoucím někdy i přes razantní léčbu ke slepotě. Představitelky ČGS také uctily památku nedávno zesnulého prof. MUDr. Svatopluka Řeháka, DrSc. (emeritního děkana Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, dřívějšího předsedy České oftalmologické společnosti a čestného člena České glaukomové společnosti).

Tématem třetího bloku vedeného MUDr. Pavlínou Hrabčíkovou byla problematika chlamydiových infekcí. MUDr. Jan Krásný (Oční klinika FNKV, Praha) se věnoval očnímu postižení u chlamydiových infekcí. Opakovaně zdůraznil nedostatečnost lokální léčby a nezbytnost celkové antibiotické léčby po adekvátně dlouhou dobu. Doc. MUDr. Zuzana Hlinomazová, Ph.D. (Evropská oční klinika Lexum, Praha) velmi podrobně rozebrala komplikovanou diferenciální diagnostiku očních chlamydiových infekcí, v níž je kromě anamnézy a klinického vyšetření velmi důležitá i laboratorní detekce bakteriální DNA metodou PCR, popř. i kultivace k verifikaci jiné bakteriální infekce. Zajímavou přednášku týkající se chronické únavy a chronického únavového syndromu přednesl doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc. (primář Oddělení alergologie a klinické imunologie FNOL). Při hledání etiologie chronického únavového syndromu (CFS, z anglického chronic fatigue syndrome) je mimo jiné nutné vyloučit i chlamydiovou infekci. Odkázal na Vermaulenovu práci dokládající příznivý vliv terapie azitromycinem na ústup subjektivních potíží 58 z 99 pacientů s CFS. CFS představuje chorobný stav jednoznačně multidisciplinární povahy. Dominantní roli v péči o nemocného by podle názoru pana docenta měl mít praktický lékař koordinující komplexní vyšetření pacienta a kontrolující komplexnost léčby, která by měla být zaměřena na ovlivnění objektivně zjištěných odchylek.

V předvečer odborného programu probíhaly tradičně kurzy vedené zkušenými optometry na téma „Stanovení subjektivní refrakce“, v nichž se mladí oftalmologové mohli zdokonalit ve správném určení síly brýlových skel. Diskuzní den ukončila svým vystoupením doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO, která ocenila jeho vzrůstající odbornou kvalitu při zachování praktičnosti doporučení pro naši každodenní práci.

MUDr. Petr Mičák

Oční klinika LF UP a FNOL
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: mlcakpetr@seznam.cz



Organizační výbor a panelisté (zleva): doc. MUDr. Zuzana Hlinomazová, Ph.D. (Evropská oční klinika Lexum, Praha), prim. MUDr. Ivana Liehneová (Oční oddělení Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem), MUDr. Pavlína Hrabčíková (vedoucí lékařka rohovkové poradny, Oční klinika LF UP a FNOL), prim. MUDr. Klára Marešová, Ph.D. (vedoucí lékařka glaukomové poradny, Oční klinika LF UP a FNOL); v zadu MUDr. Klára Samková (Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha), MUDr. Kristina Vodičková, Ph.D. (Oční klinika Neovize, Brno), v zadu doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO (předsedkyně České oftalmologické společnosti, Privátní oční klinika JL, Praha), doc. MUDr. Eva Růžičková, CSc. (prezidentka České glaukomové společnosti, Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha), MUDr. Jan Krásný (Oční klinika 3. LF UK a FNKV, Praha), MUDr. Marta Karhanová, FEBO (Oční klinika LF UP a FNOL), prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO (předseda Oční kliniky LF UP a FNOL)

Profesor Vratislav Schreiber devadesátiletý

Úctyhodného věku 90 let se koncem června dožívá profesor MUDr. Vratislav Schreiber, DrSc., nejvýznamnější žák profesora Josefa Charvátka, zakladatele III. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Vratislav Schreiber se narodil v Praze 29. června 1924. Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy začal studovat až v roce 1945 a hned se hlásil u profesora Charvátka, se kterým se poznal díky skautingu již před válkou (prof. Charvát byl mimo jiné i starostou československých junáků-skautů). Ten medika doporučil profesoru Vilému Laufbergerovi, přednostovi Fyziologického ústavu, aby získal zručnost v základním výzkumu. Ve Fyziologickém ústavu se seznámil s problematikou neurofyziologie a vypracoval zde své první práce – za studií publikoval neuvěřitelných 15 vědeckých sdělení, z toho tři dokonce ve významných vědeckých časopisech včetně „Nature“.

Po promoci v roce 1950 byl doktor Schreiber povolán na 2 roky do základní vojenské služby, ale vojna mu byla – jako mnoha dalším – mimořádně prodloužena o další 3 roky. I tak se mu dařilo trochu vědecky pracovat a se svou pozdější ženou Olgou napsal a v roce 1954 vydal zakladatelskou monografii „Základy pokusné endokrinologie“. V roce 1955 nastoupil jako sekundář na III. interní kliniku, v následujícím roce obhájí kandidátskou dizertaci a po 2 letech je převeden na místo vědeckého pracovníka v Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus, vedené také profesorem Charvátkem. Zda pracuje dalších více než 50 let. Habilitoval se v roce 1963 a v roce 1968 byl jmenován profesorem klinické fyziologie. Název tohoto oboru je pro něj výstižný – seznam vědeckých prací pana profesora je seznamem prací špičkového fyziologa, především experimentujícího na zvířatech, pro kterého však byla klíčová i znalost klinické medicíny. Na starších fotografiích ho vidíme u lůžka jako sekundárního lékaře, později – až do relativně nedávné minulosti – jsme ho potkávali jednou týdně na endokrinologické ambulanci.

V Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus se prof. Schreiber věnoval zejména neuroendokrinologii; zabýval se mozkovou regulací činnosti hypofýzy. Studoval vliv hypothalamu na funkci hypofýzy a v roce 1960 získal doklady pro existenci specifického hypothalamického faktoru (později nazvaného TRH), řídicího sekreci hypofyzárního tyreotropinu. To byl světově prioritní objev a kdyby se odehrál jinde nebo v jiné době, mohl být možná oceněn i Nobelovou cenou. Prof. Schreiber se stal mezinárodně známým endokrinologem, o čemž svědčí i zařazení jeho příběhu do monografie „Pioneers in Neuroendocrinology II“ (Plenum Press 1977). K jeho věhlasu přispěla i anglicky vydaná monografie „Hypothalamo-hypophysial System“. Druhým velkým Schreiberovým objevem byl objev endogenní, digitální podobné aktivity krevního séra, kterou se svými



spolupracovníky prokázal v extraktech z nadledvín (1981). Významně se též podílel na zjišťování funkcí oxidu dusnatého v endokrinních reakcích, zejména při regulaci funkce adenohipofýzy, na studiích vlivu estrogenů na hypofýzu, na studiu úlohy ceruloplasmínu a kyseliny askorbové v hypofýze a na výzkumu vlivu dopaminergních agonistů na hypofýzu. Z jeho iniciativy se v Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus začal krátce po objevu v roce 1994 studovat hormon tukové tkáně leptin. Celkem z jeho experimentální práce vyplynulo téměř 20 větších prací (monografií vlastních a kapitol v monografiích) a skoro 500 originálních časopiseckých publikací. Pracoval však za mimořádně obtížných podmínek

komunistického režimu, se kterým si přitom nikdy nezadal.

Prof. Schreiber byl odměněn dvěma státními cenami, dvěma cenami Československé endokrinologické společnosti, čestným členstvím endokrinologické společnosti a Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně, Purkyňovou medailí a dalšími cenami. K nim přibyla i cena „Česká hlava – Premium Bohemiae“ a zejména státní vyznamenání „Za zásluhy II. stupně“, udělené prezidentem republiky v roce 2003. Není divu, že je také zakládajícím členem Učené společnosti České republiky a rovněž zakládajícím členem České lékařské akademie. Vývoj po roce 1989 umožnil profesoru Schreiberovi angažovat se i v nové organizaci lékařské fakulty i české vědy. K největším zásluhám profesora Schreiberova jako vědce se přidává vzácná schopnost vědu popularizovat. Dlouhá desetiletí je členem redakční rady časopisu Vesmír, jeho hlas je pravidelně slyšet v rozhlasovém Meteoru a vydal mnoho popularizačních knih pro nejširší veřejnost. Jistě k tomu přispělo umění mluvit; vždy byl diskutérem vyhledávaným, někdy i obávaným. Profesor Schreiber však nikdy nezkazil žádnou zábavu. I po svých osmdesátinách docházel pravidelně do své laboratoře, stále měl své ambulantní pacienty. V posledních letech, kdy již méně vychází, čas tráví především doma ve své pracovně vedle spousty knih a časopisů. Přečtené časopisy posílá svým spolupracovníkům a žákům na kliniku a zaškrťává v nich ty nejzajímavější poznatky. Vypadá o mnoho mladší a přejeme mu hlavně hodně zdraví, aby ještě dlouho mohl sledovat, jakým směrem se jeho endokrinologie ubírá.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
přednosta III. interní kliniky endokrinologie
a metabolismu
MUDr. Petr Sucharda, CSc.
primář III. interní kliniky endokrinologie
a metabolismu

Doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc., sedmdesátníkem

Začátkem července oslaví své 70. narozeniny doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc., průkopník obezitologie v České republice, osobnost, která výrazně ovlivnila i mezinárodní dění na tomto poli.

Vojtěch Hainer se narodil v Praze. Jeho otec byl středoškolským profesorem, dlouhodobě ředitelem La Guardia gymnázia v Praze 7 a autorem učebnic přírodopisu a biologie pro učitelství, gymnázia a střední školy. Matka byla bankovní úřednicí.

Již ve svých 20 letech začal Vojtěch Hainer pracovat, zprvu jako pomocná vědecká síla, později jako asistent v endokrinologické laboratoři Fyziologického ústavu FVL UK pod vedením tehdy doc. MUDr. Ladislava Krulicha, CSc. Prof. Krulich, který v sedmdesátých letech 20. století jako první na světě popsal za svého pobytu v USA hormon somatostatin, svým vědeckým myšlením, vztahem ke spolupracovníkům a zapálením pro problematiku hormonální regulace předurčil odbornou dráhu Vojty Hainera. První odborné práce V. Hainera vzešlé z Krulichovy laboratoře byly publikovány v letech 1970–1972 a věnují se hormonální a metabolické odpovědi na hladovění u potkanů. První článek v zahraničním časopisu o změnách plazmatického kortikosteronu u hladovějících tyreoidektomovaných krys publikuje Hainer v *Horm Metabol Res* v roce 1972. Po sovětském potlačení pražského jara tři pracovníci endokrinologické laboratoře odešli do USA a laboratoř skončila. Dr. Hainer přešel na IV. interní kliniku, kde nepřestal spolupracovat s fyziology. V roce 1974 publikoval se spolupracovníky z Fyziologického ústavu FVL UK skripta pro mediky *Fyziologie žláz s vnitřním vyměšováním*. Na IV. interní klinice se zapojil do práce endokrinologické poradny pro Středočeský kraj (doc. František Tvaroh, MUDr. Hana Bělikovová) a podílel se na diagnostice a léčbě nejen tyreopatií, ale i hypopituitarismů, Cushingova syndromu a akromegalií. Věnoval se nejen experimentálnímu, ale i klinickým studiím o vlivu neuropřenašečů na hormonální sekreci. Toto téma se stalo i tématem jeho kandidátské práce, kterou obhájil v roce 1983 po tříletých průtazích se schvalováním uličním výborem. Od roku 1980 se na klinice soustředil na péči o pacienty s těžkou obezitou. Byl si vědom zdravotních rizik léčby těžké obezity, která byla v té době prováděna pomocí intermitentních hladovek, i když pod trvalou lékařskou a laboratorní kontrolou za hospitalizace. Proto společně s Výzkumným ústavem mlékárenským a podnikem Promil připravil pro dietní léčbu těžších obezit první československou velmi přísnou nízkenergetickou dietu Redita, která byla patentována a uvedena na trh. Současně dlouhodobě usiloval o vybudování specifické obezitologické jednotky jako centra pro diagnostiku a léčbu obezity. To se podařilo na IV. interně v roce 1988, kdy v týmu obezitologické jednotky pracovali doc. Marie Kunešová, doc. Vladimír Štich a PhDr. Blanka Čepická (jako psycholog) a v návaznosti na Oddělení zátěžové medicíny prof. Jana Pařízková a MUDr. Ing. Luboš Poušek. Oddělení mělo k dispozici vyškolené sestry, dietní sestru, hydrodenzitometrii a nepřímou kalorimetrii a osm specializovaných lůžek. V té době zahájil spolupráci s nestorem světové obezitologie prof. Albertem (Mickeyem) Stunkardem z University of



Pennsylvánia ve Filadelfii. Ten ovlivnil obdobně jako doc. Krulich další odbornou dráhu Vojty Hainera. Na obezitologické jednotce vznikla ve spolupráci s „Mickeyem“ jedinečná studie obézních identických dvojčat, která prokázala významnou roli genotypu při redukci tělesné hmotnosti. Vlivem inspirace výzkumu prof. Stunkarda publikoval později Hainer několik studií o vlivu psychobehaviorálních faktorů, zejména jídelního chování na úspěšnost redukčního režimu a na výskyt kardiometabolických rizik. Bohužel „zlatá éra“ obezitologické jednotky na IV. interně neměla dlouhého trvání. V roce 1997 bylo pracně zbudované zařízení pro hydrodenzitometrii rozebráno, jednotka přesunuta do areálu na Karlově a poté ještě do budovy Fakultní polikliniky v Klimentovské, přičemž obezitologická jednotka byla organizačně přiřčena ke III. interní klinice VFN. Samozřejmě, že neustálé přesuny pracoviště a jeho opětovné budování nepřispívají ani klinické, ani výzkumné činnosti. V roce 2002 bylo pracoviště postiženo povodní a Endokrinologický ústav díky pochopení bývalého dlouholetého ředitele prof. Stárky pootevírá novou šanci pro další rozvoj obezitologie v rámci této instituce.

Během svého působení ve funkci ředitele Endokrinologického ústavu v letech 2002–2011 se doc. Hainer snažil o zachování kontinuity pracoviště jak v klinické praxi, tak ve výzkumu. Jeho snahy o implementaci širšího klinického záběru ústavu vyšly jen částečně. Smlouvami byla kodifikována spolupráce s 1. a 3. lékařskou fakultou, IKEM a ÚPMĎ. Nebyla to klidná doba, opakované snahy o dezintegraci ústavu byly úspěšně odraženy, nicméně otázka existence ústavu a jeho působení zůstávala stále nejistá. Ústav se měl na pokyn ministerstva zdravotnictví přemístit, nejprve do pavilonu Thomayerovy nemocnice, pak byla nabídnuta nová přístavba v areálu IKEM. Doc. Hainer viděl pozitivu v možnosti přesunu ústavu do nových prostor v rámci krčského areálu, který by poskytoval nezbytnou širší návaznost jak v klinické praxi, tak ve výzkumu. Tento přesun se však nepodařilo doc. Hainerovi za doby svého ředitelování realizovat. Doc. Hainer ze zdravotních důvodů začátkem roku 2011 odstoupil z funkce ředitele, nicméně je stále lékařem, pilířem výzkumných týmů, intenzivně publikuje a přednáší doma i ve světě.

Doc. Vojtěch Hainer je opravdovým grantovým harcovníkem – je hlavním řešitelem či spoluřešitelem mnoha tuzemských i mezinárodních projektů, jejichž předmětem byla kromě zmíněných i další témata, např. hodnocení příjmu energie a nutrientů, hodnocení energetického výdeje a oxidace živin, faktory ovlivňující úspěšnost léčby obezity, weight cycling, genetické a environmentální aspekty změn hmotnosti u obezity, jídelní chování a zdravotní rizika, v poslední době pak obezita a metabolický syndrom u adolescentů či metabolické a hormonální důsledky bariatrických operací.

Výstupem je na 200 článků publikovaných v tuzemských a zahraničních odborných lékařských časopisech, z toho 131 článků je uváděných v databázi PubMed. Doc. Hainer je autorem čtyř učebnic pro lékaře a zdravotní sestry, nesmíme zapomenout na edukační materiály pro obézní pacienty. Je také hlavním autorem a editorem pěti monografií, z nichž dvě se dočkaly opakovaného vydání (Obezita. Minimum pro praxi. Triton 2001, 2003; Základy klinické obezitologie. Grada Publishing 2004, 2011) a mnohých ocenění.

Je třeba připomenout, že doc. Hainer inicioval založení Obezitologické sekce České endokrinologické společnosti JEP, ve spolupráci s prof. Jiřím Šonkou organizoval „obezitologické sedánky“ střídavě na IV. a III. interní klinice 1. LF UK a v roce 1993 se podílel na založení České obezitologické společnosti ČLS JEP (jejímž byl prvním předsedou), a to navzdory tomu, že řada kolegů zpochybňovala obezitologii jako obor a význam založení společnosti.

Doc. Hainer je neobyčejně aktivní i na mezinárodním poli, kdy od roku 1994 zastával významné funkce v International Association for the Study of Obesity (IASO) a v European Association for the Study of Obesity (EASO). Stal se prvním prezidentem EASO ze zemí střední a východní Evropy a v době svého působení ve funkci (2006–2009) přispěl k oživení činnosti odborných Task Forces (Management, Prevention a Childhood Obesity) a proti vůli některých čelných představitelů prosadil osamostatnění Evropské asociace (EASO) od Mezinárodní asociace (IASO), což přispělo k větší akceschopnosti evropské organizace. Jako prezident EASO navrhl zbudování sítě spolupracujících evropských center pro léčbu obezity. Tento jeho návrh se nakonec podařilo později

uskutečnit ve formě tzv. EASO Collaborating Centres on Obesity Management, kdy v Endokrinologickém ústavu máme takové centrum akreditováno. V době svého předsednictví inicioval vznik evropského časopisu o obezitě Obesity Facts.

Doc. Hainer se neúnavně podílel i na organizaci několika významných mezinárodních akcí. V roce 1997 byl předsedou organizačního výboru „Round Table Meeting on Obesity Management in Central and Eastern Europe“, v roce 2004 spolupředsedou 13th European Congress on Obesity, který se konal v Praze, v roce 2009 byl předsedou organizačního výboru 1. Bjornorpova symposia na zámku Štiřín a je členem organizačního výboru prestižních kongresů CODHy.

Vojta Hainer je výborný řečník a dlouholetý pedagog. Již od roku 1964 se tehdy ještě jako student začal podílet na výuce mediků FVL 1. LF UK a pravidelně zde vyučoval až do roku 2002. Od roku 1993 se podílí s doc. M. Kunešovou na organizování týdenního postgraduálního školení v obezitologii. Organizoval a vyučoval i na školeních EASO – SCOPE, přednáší v postgraduálních kurzech při IPVZ atd.

Kdo Vojtu zná, ví, že to je neobyčejně pilný a pracovitý člověk, velmi cílevědomý, který věnuje spoustu svého volného času odborné práci. Má štěstí, že je obklopen a podporován svou milovanou rodinou. Manželka Jana je zubní lékařkou, dcera Irena pracuje jako pediatr a endokrinolog na Klinice dětského a dorostového lékařství 3. LF UK a VFN a částečně se věnuje výzkumu obezity u dětí a syn Radvan se školí v gastroenterologii na IV. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze.

Milý Vojto, čilý sedmdesátníku, přejeme Ti hodně zdraví a elánu do dalších let! Ať Tě „boj“ s obezitou pořád baví a nutí Tě stále objevovat nové a nepoznané. Přejeme Ti ještě spoustu cest do dalekých krajů, které máš tak rád, a hodně kulturních zážitků. A hlavně Ti přejeme radost z Tvých blízkých, užívej si vnučat a dědečkování! Prostě vstříc novým výzvám a dobrodružstvím!

doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.
doc. MUDr. Marie Kunešová, CSc.
 Endokrinologický ústav Praha

Odešel plk. v.v. doc. MUDr. Pavel Petýrek, CSc.



Doc. MUDr. Pavel Petýrek, CSc. se narodil 18. června 1936 v Boskovicích. Po ukončení studia na 11leté střední škole v Boskovicích se rozhodl pro studium vojenské medicíny. Promoval v roce 1960 na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové. Již v průběhu studia se vyhraňovaly jeho zájmy směrem k teoretickým oborům, pracoval jako pomocná vědecká síla na katedře radiobiologie a v kontaktu s katedrou radiobiologie byl trvale i v průběhu postgraduálního školení ve Vojenské nemocnici v Jaroměři a práce hlavního lékaře u vojenského útvaru v Jičíně. Od roku 1964 působil na katedře radiobiologie Vojenského lékařského výzkumného a doškolovacího ústavu Jana Evangelisty Purkyně ve funkci asistenta. Jeho vědecká práce byla orientována hlavně na problematiku patogeneze, diagnostiky a léčby akutní nemoci z ozáření. Této tematice byla věnována i jeho kandidátská dizertační práce, na jejímž základě mu byla v roce 1974 udělena vědecká hodnost kandidáta lékařských věd pro obor biofyzika. Jeho vědecká práce se neomezovala jen na výše uvedenou problematiku, ale podílel se i na studiu vlivu zevní a vnitřní kontaminace radioaktivními látkami. V roce 1980 při oponentním řízení obhájil habilitační spis a v roce 1981 mu byl udělen pedagogický titul docenta pro obor biofyzika.

Na základě výsledků v pedagogické a vědecké činnosti byl v roce 1987 jmenován náčelníkem katedry vojenské radiobiologie Vojenské lékařské akademie Jana Evangelisty Purkyně. Tuto funkci vykonával do 31. prosince 1996. Ani po odchodu z akademie však nezůstal doma. Patřil mezi uznávané revizní lékaře Oborové zdravotní pojišťovny zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví.

Docent Petýrek byl autorem nebo spoluautorem 174 vědeckých publikací, 28 výzkumných zpráv a autorem řady studijních textů a učebnic. Od roku 1988 byl předsedou Řídící pracovní skupiny VLA JEP pro obor radiobiologie a zastával funkci předsedy komise pro obhajobu kandidátských dizertačních prací v oboru biofyzika. Dne 1. dubna 1994 byl jmenován tajemníkem Oborové rady pro teoretické lékařské obory a farmacii a hlavním odborníkem zdravotnické služby Armády České republiky pro obor radiobiologie. Za dobu jeho působení ve funkci vedoucího katedry radiobiologie dva příslušníci katedry byli jmenováni docenty pro obor radiobiologie.

Byl dlouhodobým členem České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Patřil mezi zakládající členy Společnosti pro radiobiologii a krizového plánování a déle než 10 let byl místopředsedou jejího výboru. Jako výraz uznání byl jmenován čestným členem této společnosti.

Plk. doc. MUDr. Pavel Petýrek, CSc. nás navždy opustil 2. března 2014.

prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc.
předseda Společnosti pro radiobiologii
a krizového plánování ČLS JEP

WERNER ARBER

(* 1929)

V roce 1978 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu Švýcar Werner Arber a Američané Daniel Nathans a Hamilton Othanel Smith – tři molekulární biologové, kteří se zasloužili o poznání restričních enzymů.

Prvních 16 let svého života od narození 3. června 1929 prožil Werner Arber ve vsi Gränichen u městečka Aarau, střediska severošvýcarského kantonu Aargau. V letech 1945–1949 vystudoval gymnázium ve Staré kantonální škole v Aarau, v letech 1949–1953 přírodovědu na Eidgenössische technische Hochschule v Curychu. Tam v posledním ročníku při práci na izolaci a charakterizaci radioaktivního izotopu chlóru ³⁶Cl vstoupil poprvé na pole základního výzkumu. Profesor experimentální fyziky Paul Scherrer pak doporučil jeho přijetí k postgraduálnímu studiu biofyziky na Ženevské univerzitě.

Jako výzkumný asistent pro elektronovou mikroskopii od listopadu 1953 věnoval Arber v ženevské biofyzikální laboratoři mnoho času péči o provozuschopnost vrtošivého prototypu mikroskopu přezdívaného „Arthur“ a ve volných chvílích se podílel na vývoji technik přípravy biologických vzorků pro elektronovou mikroskopii i k pronikání do tehdy ještě mladé fyziologie a genetiky bakteriofágů. Té se v laboratoři vedené Eduardem Kellenbergerem dařilo, neboť z Kalifornského technologického institutu v Pasadeně se sem vždy na léto vracel bývalý ženevský profesor experimentální fyziky a tvůrce prvního elektronového mikroskopu švýcarské výroby Jean-Jacques Weigle, nyní už pod vlivem Maxe Delbrücka molekulární biolog zkoumající bakteriofága lambda a pořizující jeho vůbec první elektronogram právě v Ženevě.

Weigleovy studie variací bakteriofágů, Luriův objev hostitelem řízené variace fágů i objev specializované transdukce Morseem a manžely Lederbergovými přitáhly Arbera od elektronové mikroskopie natrvalo k molekulární genetice. V přípravě k doktorské práci prokázal, že transdukce zprostředkovaná fágem lambda spočívá v tvorbě substitučních mutant s náhradou částí fágové DNA částí bakteriálního chromozomu, což fágové deriváty činí tak defektními, že už nejsou schopny množit se jako virus (La déficuosité du phage Lambda transducteur. Schweiz Z Pathol Bakteriologie 1957; 20: 659–665; s Crete Kellenbergerovou a Weigleem).

Po obhájení doktorské práce (Transduction des caractères Gal par le bactériophage Lambda. Arch Sci (Genève) 1958; 11: 259–338) v létě roku 1958 dostal Arber příležitost zdokonalit se v laboratorních technikách na Jihokaliifornské univerzitě v Los Angeles, kde Weigleův bývalý spolupracovník Giuseppe (Joe) Bertani před 5 lety izoloval a charakterizoval kolifága P1. Tohoto zprostředkovatele obecné transdukce použil Arber u Bertaniho ke studiu transdukce genomů profága lambda i plasmidu F. Jeho francouzská práce mezitím pronikala do anglofonního světa vědy a přinášela mu z předních laboratoří pozvání, jimž neodolal: Do Ženevy se přes Kellenbergerovo naléhání vrátil až po několikátých denních pobytech u Gunthera Stenta v Berkeley, u Joshuy Lederberga na Stanfordu a u Salvadora Lurii v Massachusettském technologickém institutu.

Počátkem roku 1960 se ujal vedení výzkumu účinků záření na mikroorganismy, podporovaného Švýcarskou národní nadací pro vědu. Směr bádání mu však bezděky určila Grete Kellenbergerová, pozorující rychlou degradaci DNA z ozářeného fága po infekci hostitelské bakterie. Arbera tento jev zaujal také, začal jej zkoumat s doktorandkou Daisy Dussoixovou a během jednoho roku zjistil, že kmenově specifická restrikce a modifikace přímo postihuje DNA, mutace však nepůsobí, a že restrikce a modifikace patří k výbroji bakteriálních kmenů a účinkují na fágovou i buněčnou DNA. Arber nálezy předběžně ohlásil na 1. mezinárodním biofyzikálním kongresu ve Stockholmu v létě 1961 (Host Specificity of the DNA of Bacteriophage Lambda. In: Internat Biophys Congr Stockholm 1961, Abstracts; s Dussoixovou) a v následujícím roce podrobně referoval, že částice bakteriofága lambda nesou hostitelskou specifickou určenou bakteriálními kmeny, v nichž jsou produkovány, že po infekci odlišného bakteriálního hostitele může být DNA fága na základě této specifické buď přijata (pak se fág množí a produkuje potomstvo), nebo odmítnuta, a že potomstvo, na něž je rodičovská fágová DNA přenesena, získává i specifickou rodičovského hostitele, kdežto potomstvo obsahující jen nově syntetizovanou DNA získává pouze specifickou nového bakteriálního hostitele (Host Specificity of DNA Produced by *Escherichia coli*. 1. Host Controlled Modification of Bacteriophage lambda. J Mol Biol 1962; 5: 18–36; s Dussoixovou, Id. 2. Control over Acceptance of DNA from Infecting Phage lambda. Ibid. 1962; 5: 37–49; s Dussoixovou). Rozšířenou verzi studie pak Arber předložil jako habilitační práci a téhož roku za ni obdržel Plantamour-Prévostovu cenu Ženevské univerzity.

Při dvouměsíční stáži u Stenta na Kalifornské univerzitě v Berkeley v roce 1963 zaujala Arbera Stentova úvaha o metylaci DNA jako možném základu modifikačního otisku. Podnítila studii, v níž Arber prokázal, že tvorba otisku v DNA vyžaduje přítomnost methioninu v živné půdě, a potvrdil, že před restrikcí chrání bakterie svou DNA poreplikací metylací nukleotidů v místech sloužících restričně-modifikačnímu systému k rozpoznávání specifické (Host Specificity of DNA Produced by *Escherichia coli*. V. The Role of Methionine in the Production of Host Specificity. J Mol Biol 1965; 11: 247–256). V roce 1965 byl Arber na ženevské univerzitě jmenován mimořádným profesorem molekulární genetiky. Rok nato se oženil a s manželkou Antoníí měl pak dcery Silvii (1968), budoucí profesorku neurobiologie, a Carolinu (1974).

Dospěl k představě, že restrikce a modifikace jsou katalyzovány specifickými restričními a modifikačními enzymy, že DNA má specifická vazebná místa pro oba typy enzymů, z nichž endonukleáza rozpoznává specifické sekvence nukleotidů, na specifických místech těchto nukleotidů štěpí DNA vniknuvších fágů a brání tak jejich množení, kdežto metyláza modifikuje DNA hostitele metylací nukleotidů, čímž ji chrání proti hostitelově vlastní endonukleáze, zatímco nemetylovaná cizí DNA je ničena. Svou teorii dvou enzymů restričně-modifikačního systému potvrdil s biofyzikem Ursem Kühnleinem izolací fágů, které se mutací na specifických rozpoznávacích místech staly rezistentními

vůči štěpení (Mutational Loss of the B-Specific Restriction in Bacteriophage fd. *Pathol Microbiol* 1967; 30: 946–952; s Kühnleinem).

V roce 1968 se Stuartem Linnem **objevil restriční endonukleázu** v bakterii *Escherichia coli* B, purifikoval ji a zjistil nezbytnost přítomnosti sulfadenozylmethioninu jako koenzymu (Host Specificity of DNA Produced by *Escherichia coli*. X. *In vitro* Restriction of Phage fd Replicative Form. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 1300–1306; s Linnem). Zanedlouho pak prokázal štěpení nemetylované DNA fágů restričními enzymy hostitelských buněk na četných místech, což brání množení fágů (DNA Modification and Restriction. *Ann Rev Biochem* 1969; 38: 467–500; s Linnem).

Přes badatelské úspěchy nebyl na Ženevské univerzitě spokojen. Zažíval tu zklamání akademickou politikou i nezájmem studentů o molekulární biologii a výzkum vůbec. Když tedy v roce 1968 dostal nabídku profesury z Basileje, opustil Ženevu a 2 roky nato a po hostování v Ústavu molekulární biologie Kalifornské univerzity v Berkeley nastoupil v roce 1971 jako řádný profesor a přednosta Ústavu molekulární biologie v novém Biocentru Basilejské univerzity.

Do té doby už molekulární biologové objevili v bakteriích stovky restričních enzymů, použitelných k identifikaci, štěpení i lepení fragmentů nukleových kyselin, což značně urychlilo biologický výzkum a biotechnologický rozvoj. Arber v roce 1977 vyslovil předpoklad dalších funkcí restričních enzymů v buňce (What is the Function of Restriction Enzymes? *Trends Biochem Sci* 1977; 2: N176–N178).

Nobelovou cenou za fyziologii nebo medicínu byli v roce 1978 „za svůj **objev restričních enzymů a jejich uplatnění v otázkách molekulární genetiky**“ poctěni Werner Arber a molekulární biologové Daniel Nathans a Hamilton Othanel Smith z Univerzity Johnse Hopkinse – Arber za objev restričních enzymů při analýze hostitelem řízené modifikace a za předpověď jejich vazby na periodické stavební prvky DNA fága k obraně buňky proti cizím genům, Smith za ověření Arberovy hypotézy purifikovaným bakteriálním restričním enzymem a za průkaz, že tento enzym štěpí DNA uprostřed určité symetrické sekvence a různé restriční enzymy rozpoznávají různé sekvence, a Nathans za průkopnické uplatňování restričních enzymů v genetice, za konstrukci první genetické mapy štěpením DNA opičího viru SV40 restričními enzymy a za vypracování příslušné metodologie pro podrobné mapování.

Dne 8. prosince 1978 měl Arber ve Stockholmu nobelovskou přednášku (Promotion and Limitation of Genetic Exchange. *Science* 1979; 205: 361–365) a 10. prosince 1978 řekl profesor Peter Reichard z Karolinského lékařsko-chirurgického institutu v prezentačním projevu, že genetika zrozená před více než 100 lety v pokusech Gregora Mendela a dospěví k poznání úlohy DNA v genetické informaci vstoupila díky objevům trojice laureátů do nové éry.

V následujících letech se Arber zaměřil na genetické systémy a jejich diverzifikaci. Objev transpozonů ho vedl k úvahám o vysvětlení výskytu rozmanitých bakteriálních

genetických kódů během evoluce genetickou výměnou při transpozici (Genesis and Natural History of IS-Mediated Transposons. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1981; 45 Pt 1: 27–43; s Iidou a Meyerem). Podílel se na rozpravách k přípravě směrnic Národních ústavů zdraví pro bezpečný výzkum rekombinantní DNA. V úvodním článku sborníku ze symposia o dopadu genetické manipulace na člověka a společnost volal po realistickém hodnocení rizik, omezených těmito směrnici na minimum (Genetic Manipulation: Impact on Man and Society. Cambridge University Press 1984; spolueditoři Illmensee, Peacock a Starlinger). Otázkám civilizačních důsledků pokroku vědy a techniky se věnuje trvale (The Impact of Science and Technology on the Civilization. *Biotech Adv* 2009; 27: 940–944).

V lednu 2011 ho papež Benedikt XVI. jako prvního protestanta v dějinách jmenoval prezidentem Pontifikální akademie věd. Ke snahám vykládat tohoto věřícího křesťana jako skeptika vůči darwinismu a vyznavače „inteligentního plánu“ se Arber sám vyjádřil zřetelně: „Stojím plně za neodarwinovskou teorií biologické evoluce a přispěl jsem k potvrzení a šíření této teorie na molekulární úrovni tak, že nyní může být zvána molekulárním darwinismem.“

Literatura

1. **Roberts R, Lindley M.** The Nobel Prizewinners 1978: Medicine. From Modest Beginnings. *Nature* 1978; 275(5682): 689–690.
2. **Arber W.** Werner Arber. In: *Les Prix Nobel 1978*. Stockholm: Almqvist and Wiksell International 1979; 175–180.
3. **Desiderio S, Boyer S.** Arber, Smith and Nathans: Nobel Laureates in Medicine and Physiology, 1978. *Johns Hopkins Med J* 1978; 143(5): ix–x.
4. **Linn S.** The 1978 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science* 1978; 202: 1069–1071.
5. **Loenen WA, Dryden DT, Raleigh EA, Wilson GG, Murray NE.** Highlights of the DNA Cutters: A Short History of the Restriction Enzymes. *Nucleic Acids Res* 2014; 42(1): 3–19.
6. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1295–1302.
7. **Pray L.** Restriction Enzymes. *Nature Education* 2008; 1(1): 38.
8. **Raju TN.** The Nobel Chronicles. 1978: Werner Arber (b 1929); Hamilton O. Smith (b 1931); Daniel Nathans (b 1928). *Lancet* 1999; 354(9189): 1567.
9. **Shampo MA, Kyle RA.** Werner Arber – Nobel Laureate. *Mayo Clin Proc* 1995; 70(10): 945.
10. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 356–357.

MUDr. Pavel Čech

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



Werner Arber
(*3. června 1929)