

3  
2016/155

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## Z OBSAHU:

Trendy v indikaci vybraných laboratorních metod všeobecnými praktickými lékaři Seifert B. et al.

Potenciální zdroje ftalátů a bisfenolu A a jejich význam u metabolických onemocnění Mráz M. et al.

Chirurgická léčba poranění nervů dolních končetin Kaiser R.

Ambulantní parenterální antibiotická terapie (OPAT) Štefan M., Holub M.

Fekální inkontinence – závažný medicínský a společenský problém Ihnát P. et al.

Vezikoureterální reflux u dětí: stále mnoho nezodpovězených otázek Zieg J.

Hyponatremie u dětí: od patofyziologie k léčbě Zieg J.

Role inkretinů v energetickém metabolismu a změnách hmotnosti po zanechání kouření Pánková A.

# Návštěva Slovenské lékařské společnosti v Praze

Dne 30. května 2016 navštívila vedení ČLS JEP, z.s. delegace partnerské Slovenské lékařské společnosti za účelem pracovního jednání o další spolupráci a vzájemných vztazích. Tradičně příjemného jednání se zúčastnili prezident SLS prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., PhD. Želmíra Mácová a JUDr. Mária Mistríková, obě z ředitelství SLS.

Jak jsme byli informováni, od únorového volebního sjezdu již pracuje nové prezidium zvolené pro funkční období 2016 – 2019 ve složení:

## **Prezident:**

prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., Dr.h.c., MHA  
Urologická klinika UNB L. Déreza, Bratislava

## **Vědecký sekretář:**

prof. MUDr. Marián Bernadič, CSc.  
Ústav patologie a klinické fyziologie LF UK

## **I. viceprezident:**

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP  
V. Interná klinika LF UK a UNB Bratislava

## **II. viceprezident:**

prof. MUDr. Ján Danko, PhD.  
Gynekologicko-pôrodnická klinika UNM, Martin

## **Členové prezidia**

**prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.**

I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB, Bratislava

**prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.**

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice

**prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD.**

ÚFKEF a ÚZE SZU, Bratislava

**prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.**

Klinika infektologie UNLP, Košice

**doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MHA**

Klinika detí a dorastu, Klinika pneumologie a ftizeologie, Centrum pre diagnostiku a liečbu primárnych imunodeficientných stavov JLF UK, UNM, Martin

**prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc., Čestný prezident SLS**

Klinika TarCh UNB, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

**m. prof. MUDr. Peter Pružinec, CSc.**

Katedra klinické imunologie a alergologie SZU, Bratislava

**prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc., DrSc.**

Kardiologická klinika NŮSCH, Bratislava

**prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP**

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

**MUDr. Irina Šebová, CSc., MPH**

Detská otorinolaryngologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

**prof. MUDr. Mária Šimaljaková, PhD.**

Dermatovenerologická klinika UNB, Bratislava



Zleva: prof. Breza, prof. Blahoš, prof. Svačina



Zleva: ředitelka Eva Ponocná, ředitelka dr. Mácová, dr. Mistríková

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUcí REDAKTOR

**MUDr. Petr Sucharda, CSc.**

III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

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

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.  
Ústav biofyziky 1. LF UK  
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,  
Ústřední vojenská nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní  
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber  
Ordinace praktického lékaře pro dospělé  
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.  
II. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.  
Osteocentrum LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

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

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH  
Kancelář WHO v ČR  
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Farmakologický ústav 2. LF UK  
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA  
Klinika dětské a dospělé ortopedie  
a traumatologie 2. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.  
Ústav klinické biochemie a laboratorní  
diagnostiky 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## OBSAH

Sucharda P. Slovo úvodem .....	5
<b>Původní práce</b>	
Seifert B. Trendy v Indikaci vybraných laboratorních metod všeobecnými praktickými lékaři .....	6
Mráz M. Potenciální zdroje ftalátů a bisfenolu A a jejich význam u metabolických onemocnění .....	11
<b>Přehledové články</b>	
Kaiser R. Chirurgická léčba poranění nervů dolních končetin .....	16
Štefan M. Ambulantní parenterální antibiotická terapie (OPAT) .....	21
Ihnát P. Fekální inkontinence .....	25
Zieg J. Vezikoureterální reflux u dětí: stále mnoho nezodpovězených otázek .....	31
Zieg J. Hyponatremie u dětí: od patofyziologie k léčbě .....	35
Pánková A. Role inkretinů v energetickém metabolismu a změnách hmotnosti po zanechání kouření .....	41
Kinkorová J. Biobanky – evropská infrastruktura .....	44
Kinkorová J. Mezinárodní kongres HandsOn: Biobanks 2015 .....	47
<b>Dějiny lékařství</b>	
Chrastina J. Chirurgové a neurochirurgové jako laureáti Nobelovy ceny .....	49
Jirásek V. Příspěvek do diskuse – Plénies .....	53
<b>Recenze</b>	
Hrnčíř Z. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob (Zaražil, Horák, Karásek) .....	20
Goetz P. Genetika v klinické praxi II (Brdička, Didden) .....	54
<b>Osobní zprávy</b> .....	55
<b>Aktuality</b> .....	58

## CONTENTS

Sucharda P. Editorial .....	5
<b>Original articles</b>	
Seifert B. et al. Trends in indication of selected laboratory methods by general practitioners .....	6
Mráz M. et al. Potential sources of phthalates and bisphenol A and their significance in the development of metabolic diseases .....	11
<b>Review articles</b>	
Kaiser R. Surgical treatment of lower extremity peripheral nerve injuries .....	16
Štefan M. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) .....	21
Ihnát P. et al. Faecal incontinence – serious medical and social issue .....	25
Zieg J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered .....	31
Zieg J. Hyponatremia in children: from pathophysiology to therapy .....	35
Pánková A. Role of incretins in energy metabolism and weight changes after smoking cessation .....	41
Kinkorová J. Biobanks – European infrastructure .....	44
Kinkorová J. Kongres International congress HandsOn: Biobanks 2015 .....	47
<b>History of medicine</b>	
Chrastina J. et al. Surgeons and neurosurgeons as Nobel prize winners .....	49
Jirásek V. Contribution to discussion of Plénies .....	53
<b>Reviews</b>	
Hrnčíř Z. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob (Zaražil, Horák, Karásek) .....	20
Goetz P. Genetika v klinické praxi II (Brdička, Didden) .....	54
<b>Personal News</b> .....	55
<b>News</b> .....	58

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2016

### ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych)

Registraci získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

**Redaktor:**  
Mgr. Martin Čermák

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

**Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.**  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

**Výroba a tisk**  
Ocean Design

**Inzerce:** ČLS JEP, z. s.  
Sokolská 31, 120 00 Praha 2  
tel.: +420 224 266 223  
e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz); [czma@cls.cz](mailto:czma@cls.cz)

**V ČR rozšiřuje:** Nakladatelství Olympia, s. r. o.  
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

**V SR:** Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA  
Infolinka: 0800 188 826, [www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)  
Email: [info@ipredplatne.sk](mailto:info@ipredplatne.sk), [objednavky@ipredplatne.sk](mailto:objednavky@ipredplatne.sk)

**Vychází:** 8krát ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 800,00 Kč,  
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805, e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz)

Rukopis byl předán do výroby 13. 5. 2016.  
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 published in the Journal of Czech  
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně 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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

**Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:**  
[www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny)

# Slovo úvodem

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 5

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

tímto číslem splácíme větší část dluhů předcházející redakce. V minulém roce byla přijata řada článků, které však z kapacitních důvodů nebyly otištěny. Vzhledem k tomu, že redakční radou byla domluvena témata prvních dvou letošních čísel, zařazujeme větší část těchto prací právě nyní; zbytek pak naleznete v čísle následujícím.

Jsem osobně velmi rád, že většina takto „postižených“ autorů projevila pochopení a velkou trpělivost a že někteří z nich nám mezitím zaslali i další texty. Vážíme si zájmu každého autora, i když samozřejmě některé články otištěny být nemohou a jiné jen po zásadním přepracování.

Věřím, že práce otištěné v tomto čísle Časopisu lékařů českých přinášejí na jedné straně přehledně uspořádané informace o tématech, která nejsou dostatečně známá, přitom by měla být součástí obecného klinického povědomí (ambulantní parenterální aplikace antibiotik, možnosti léčby fekální inkontinence, léčba poranění nervů dolních končetin), na straně druhé relativní novinky sice patofyziologické, ale s dopady do kliniky (inkretiny a zanechání kouření, možný vliv ftalátů přítomných v našem životním prostředí).

**Petr Sucharda**

# Trendy v indikaci vybraných laboratorních metod všeobecnými praktickými lékaři

<sup>1</sup>Bohumil Seifert, <sup>1</sup>Jana Vojtíšková, <sup>2</sup>Zdeněk Vitásek

<sup>1</sup>Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK v Praze

<sup>2</sup>Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, Mladá Boleslav

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 6–10

## SOUHRN

Indikace laboratorních metod v ordinaci všeobecného praktického lékaře (VPL) je významně ovlivněna doporučenými diagnostickými a terapeutickými postupy v případě kurativy, resp. příslušnými vyhláškami v případě preventivních prohlídek. Regulace vytváří tlak na racionalizaci vyžádaných vyšetření. V oblasti prevence, diagnostiky i sledování pacientů se stále více uplatňuje laboratorní testování v místě poskytování péče (POCT – point of care testing).

Autoři prostřednictvím dat Zaměstnanecké pojišťovny Škoda hledali odpověď na otázku, jaké jsou trendy v indikaci laboratorních metod všeobecnými praktickými lékaři a jejich nákladovosti, jaké jsou nejčastější metody indikované v primární péči a jaké jsou trendy ve využívání metod POCT praktickými lékaři.

Náklady v segmentu všeobecných praktických lékařů na biochemická vyšetření zůstávají dlouhodobě stabilní a ukazují na racionální chování PL. Nejčastější biochemické metody indikované VPL jsou glykemie, ALT a AST. Z nákladných biochemických metod jsou nejčastěji VPL indikovány stanovení PSA, troponinu a tumormarkerů. Počet ordinací provádějících vyšetření v POCT režimu a podíl POCT metod na laboratorních vyšetřeních narůstá. Více než polovina vyšetření INR a téměř polovina vyšetření CRP je vykázána v POCT režimu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

laboratorní metody, klinická biochemie, všeobecný praktický lékař, primární péče, POCT

## SUMMARY

**Seifert B., Vojtíšková J., Vitásek Z. Trends in indication of selected laboratory methods by general practitioners**

The indication of laboratory methods in general practice is significantly influenced by practical guidelines and protocols for preventive care. The financial regulation pushes on rationalisation of the use of laboratory methods. Point of care testing is more and more important in prevention, diagnostics and follow up in primary care settings.

Based on the data available from Škoda Insurance Company authors aimed to describe trends in induction and cost of laboratory methods, the most frequent methods used in primary care and trends in the use of POCT methods within general practice.

The expenditures for laboratory methods in general practice are stable for a long term and suggest a rational behaviour of general practitioners. The most frequently indicated methods in general practice are glycaemia, ALT and AST. From expensive methods the most frequent are PSA, troponin and tumormarkers. The number of general practices performing POCT methods and also the number of POCT examinations increase. More than one half of INR examinations and nearly half of all CRP examinations are performed in POCT regime.

## KEYWORDS

laboratory methods, clinical biochemistry, general practitioner, primary care, POCT

## ÚVOD

Laboratoř a její služby jsou pro medicínu nepostradatelné. Laboratorní testování je využíváno pro prevenci, diagnostiku i kontrolu efektu a bezpečnosti léčby (1) a směřuje do něj 3–5 % nákladů na zdravotní péči v České republice. Laboratoř je referenčním a konzultačním centrem, případně obchodním partnerem při výkonech u cizinců, v pracovnělékařské péči nebo nad rámec úhrady. Respekt všeobecných praktických lékařů (VPL) k významu laboratorních metod byl v roce 2008 vyjádřen vydáním Doporučeného postupu pro VPL Laboratorní metody (2), který spolupráci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie připravil tým vedený prof. Tomášem Zimou. Členem autorského kolektivu byli i autoři sdělení.

Indikace laboratorních metod v ordinaci všeobecného praktického lékaře je významně ovlivněna doporučenými

diagnostickými a terapeutickými postupy v případě kurativy, resp. příslušnými vyhláškami v případě preventivních prohlídek. Na rozdíl od nemocničního prostředí, kde narůstá počet a rozsah dalších potřebných vyšetření ke stanovení diagnózy, v primární péči v diagnostickém procesu dominují anamnéza a fyzikální vyšetření. Dalším krokem je obvykle laboratorní vyšetření. Regulace vytváří tlak na racionalizaci vyžádaných vyšetření. Praktičtí lékaři volí tradičně laboratorní vyšetření tak, aby pozitivní, resp. negativní prediktivní hodnota vyšetření byla co nejvyšší. Přesto je z perspektivy primární péče zřejmé, že řada vyšetření, včetně laboratorních, se dělá zbytečně, a to jen pro jistotu nebo opakovaně. Toto tvrzení podporují i experimentální práce (3). Zvláštní kapitolou jsou laboratorní vyšetření ve spojení s preventivními prohlídkami, kde provádění metod, nebo dokonce programů obsahujících laboratorní vyšetření nad

rámec definovaný vyhláškou není klinicky ani ekonomicky efektivní a mělo by být řešeno pouze přímou úhradou. Ovšem i preventivní testování za přímou úhradu přináší problémy s následnou interpretací výsledku, vyvolává zbytečnou indukci další péče a ztěžuje klinické rozhodování, které nelze opřít o doporučené postupy, atd.

Vztah praktického lékaře a laboratoří dnes ovlivňuje řada kvalitativních aspektů, jejichž výstupem je míra spokojenosti s poskytovanými službami. Praktičtí lékaři si dnes obvykle mohou vybírat laboratoře, které se nejvíce blíží představám o optimální spolupráci. Za standard lze považovat kvalitu a její interní a externí kontrolu, analytickou spolehlivost a cenu. Dále elektronickou komunikaci s dodáním výsledků týž den, lehce dostupnou informační a konzultační službu, historický přehled výsledků daného pacienta, zprostředkování laboratorních vyšetření, jež laboratoř sama neprovádí, nabídku následného vyšetření při nejasném či překvapivém výsledku, poskytnutí odběrového materiálu, zaškolení sestry atd. Dalšími službami jsou individualizované laboratorní soubory (prevence, jaterní soubory, metabolická kontrola), informace o nově zaváděných metodách a možnostech diagnostiky, informace o cenách, komentáře abnormálních výsledků složitějších, případně nově zavedených metod.

V oblasti prevence, diagnostiky i sledování pacientů se stále více uplatňuje laboratorní testování v místě poskytování péče (POCT – point of care testing). V posledních letech došlo k výraznému nárůstu POCT metod zejména v USA, Austrálii a Německu (4), ale i v dalších zemích, mezi které patří Česká republika. Nabídka metod dostupných v této modalitě neustále roste. Okamžitá dostupnost výsledku zvyšuje kvalitu konzultace, compliance a přináší jasný klinický benefit např. v případě CRP, INR, glykemie nebo vyšetření glykovaného hemoglobinu. Přes výhody POCT metod je nezbytné hodnotit jejich spolehlivost, přesnost a cenu. Používání POCT metod je podmíněno prováděním kontroly kvality, dokumentací výsledků a edukací personálu. POCT testování vyžaduje nákup techniky s dlouhodobou návratností investice, opakované náklady spojené s nákupem vyšetřovacích kitů a externí kontrolou kvality. Pro ordinaci se jedná o investici maximálně ekonomicky neutrální, která ovšem zvyšuje image ordinace. POCT metody snižují nepřímé náklady; např. opakované návštěvy lékařů, cesty za vyšetřením atd.

## CÍLE A METODIKA

Autoři si na základě poznatků shrnutých v úvodní stati položili následující otázky:

1. Jaké jsou trendy v indukci vybraných laboratorních metod a jejich nákladovosti z hlediska primární péče?
2. Které biochemické metody jsou nejčastěji indikovány praktickými lékaři?
3. Jaké jsou trendy ve využívání POCT metod praktickými lékaři?

Data a informace k zodpovězení daných otázek mají zdravotní pojišťovny. Autoři se obrátili na Zaměstnanecskou pojišťovnu Škoda, která disponuje relativně stabilizovaným

a statisticky dostatečně silným souborem klientů a dostupnými přehlednými daty. Její vedení bylo ochotno tato data poskytnout. Vybraná laboratorní vyšetření s bodovými hodnotami (přepočtená na koruny) byla identifikována podle příslušných úhradových kódů. V této studii jsme se zaměřili na laboratorní metody s převahou metod odbornosti 801. Studie zachycuje vývoj od roku 2001, v některých aspektech vývoj v posledních 4 letech.

## VÝSLEDKY

Počet pojištěnců ZP Škoda ve sledovaném období činil 116 284 v roce 2001 a 139 164 k 1. 1. 2014.

Vyšetření metodami klinické biochemie tvořila v letech 2010–2013 22 % podílu celkových nákladů VPL na indukovanou péči. V tomto období nebyl zachycen změnový trend.

Všeobecní praktičtí lékaři se podíleli od roku 2001 19 % na celkové indukci biochemických vyšetření ve zdravotnickém systému. Graf 1 ukazuje trendy v podílu jednotlivých segmentů zdravotní péče na indukci biochemických metod. Od roku 2001 do roku 2014 poklesl podíl objemu bodů (vyjádřených v Kč) za vyšetření indukovaná nemocnicemi v odbornosti 801 na celkovém objemu indukované péče v odbornosti 801 o 8 %, podíl indukce ambulantních specialistů v odbornosti 801 vzrostl ze 4 % na 12 %, přičemž podíl všeobecných praktických lékařů se prakticky nezměnil: 21 % v roce 2001, resp. 22 % v roce 2014.

Podíl indukce praktických lékařů na celkové indukci v odbornosti 801



**Graf 1** Trendy v podílu segmentů lékařské péče na celkové indukci vyšetření klinické biochemie

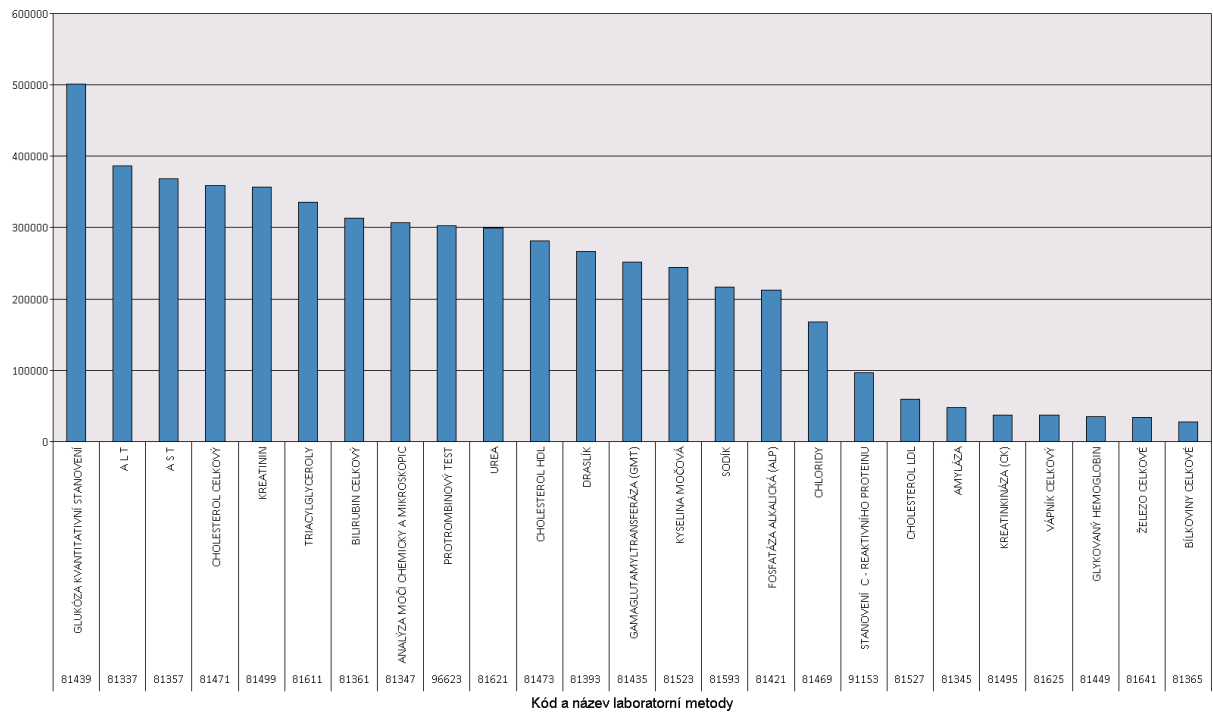
SPE = ambulantní specialisté, PDO = všeobecní praktičtí lékaři, PDE = praktičtí lékaři pro děti a dorost, OST = ostatní lékaři, NEM = nemocniční lékaři, GYN = gynekologové,

Graf 2 přináší 25 nejčastěji indikovaných biochemických vyšetření VPL, v pořadí v první desítku: glykemie, ALT, AST, celkový cholesterol, kreatinin, triacylglyceroly, celkový bilirubin, moč+sediment, urea a HDL cholesterol.

Graf 3 ukazuje srovnání požadovaných laboratorních výkonů v 5letých intervalech, v letech 2003, 2008 a 2013. Obecně je zřetelný celkový nárůst výkonů a výrazný nárůst četnosti vyšetření CRP, glykovaného hemoglobinu a HDL cholesterolu v posledních letech.

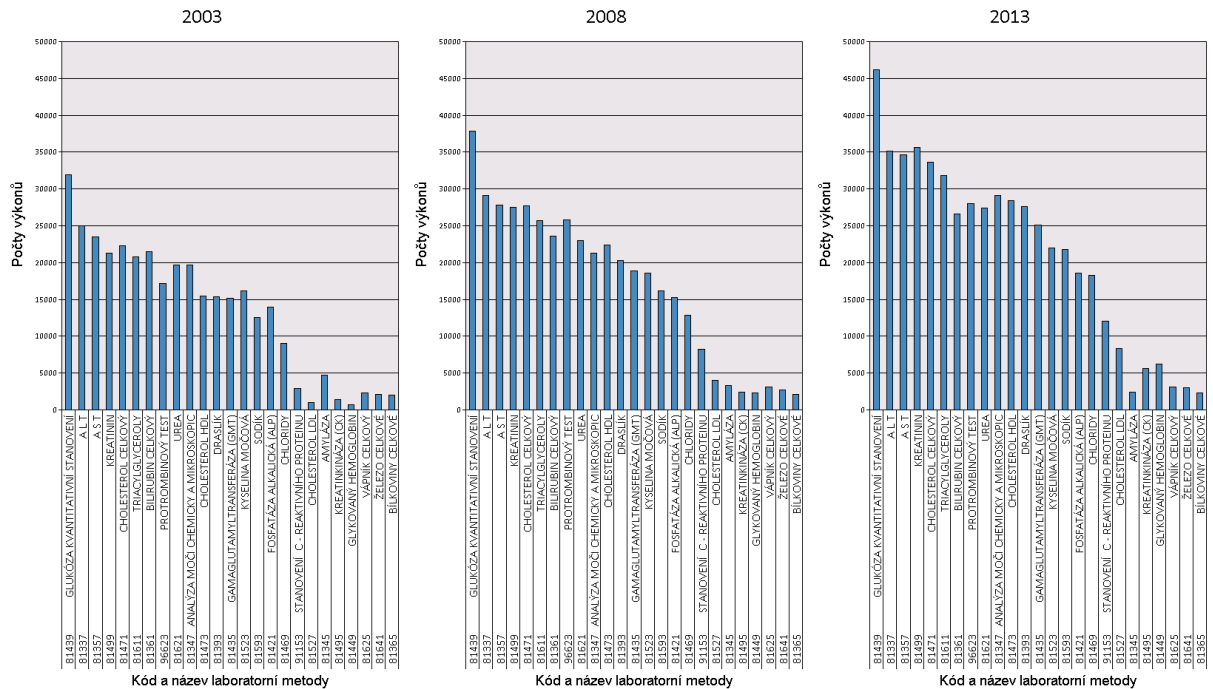
Mezi dražšími biochemickými metodami je nejčastější vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA, 393 Kč), troponinu (486 Kč), tumormarkerů (494 Kč), homocysteinu

## TOP 25 nejčastěji indikovaných laboratorních metod praktickými lékaři od roku 2001



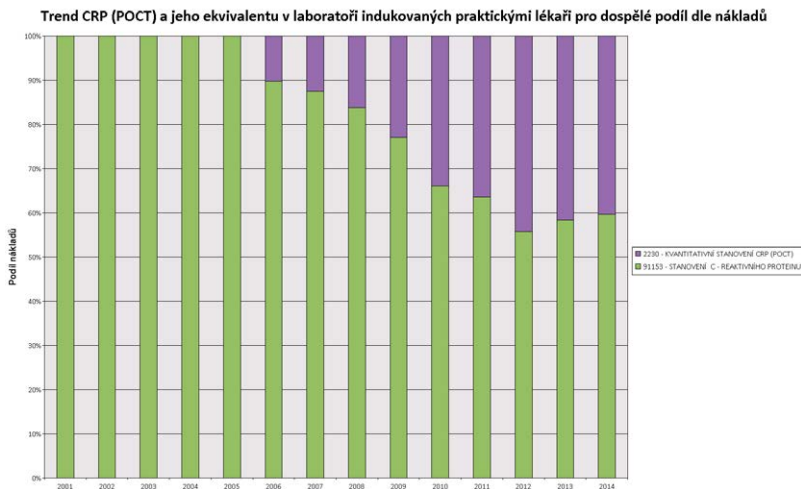
**Graf 2** 25 vyšetření klinické biochemie nejčastěji indikovaných všeobecnými praktickými lékaři

## TOP 25 nejčastěji indikovaných laboratorních metod praktickými lékaři po 5ti letech



**Graf 3** Trendy ve vyšetřeních klinické biochemie nejčastěji indikovaných VPL





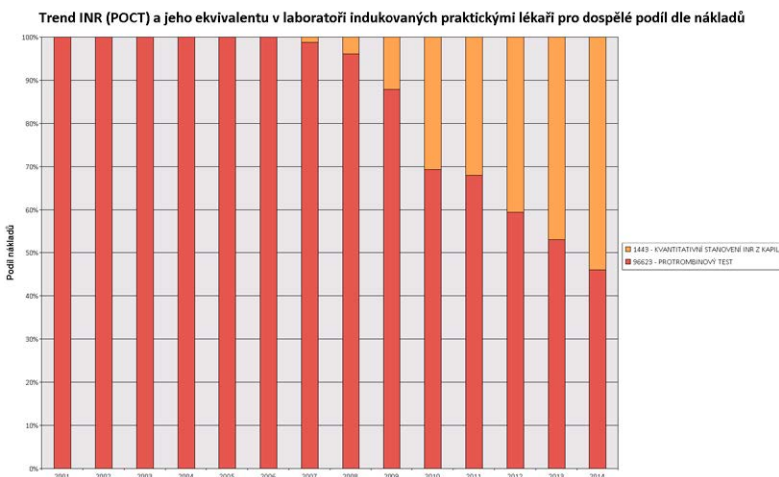
**Graf 4** Trend v indikaci CRP: laboratoř vs. POCT

(478 Kč), 25-hydroxyvitaminu D (1452 Kč) a natriuretických peptidů (852 Kč). PSA, tumormarkery a troponin vykazují zhruba trojnásobný růst četnosti ve srovnání let 2006 a 2013; homocystein, natriuretické polypeptidy a 25-hydroxyvitamin D rostou strměji, ale absolutní počty vyšetření nejsou vysoké.

Počet ordinací VPL vykazujících pojišťovně alespoň 1 POCT metodu se ve srovnání let 2006 a 2010 zdvojnásobil a do roku 2014 ztrojnásobil. Počty v ordinacích VPL vykázaných POCT výkonů u pojištěnců ZP Škoda každoročně stoupají; od roku 2005 vyšetření CRP, od roku 2006 INR, od roku 2006 stanovení glykemie a od roku 2011 stanovení glykovaného hemoglobinu.

Podíl vyšetření CRP v POCT režimu na všech vyšetřeních, včetně laboratorních postupně narůstá od roku 2006, až v letech 2012–2014 zůstává za hranicí 40 % (graf 4). Podobně narůstá od roku 2007 podíl stanovení INR v POCT režimu, až v roce 2014 dosahuje více než poloviny všech vyšetření (graf 5).

Od roku 2012 stoupá podíl vyšetření glykovaného hemoglobinu v POCT režimu oproti laboratornímu režimu, ale i tak nedosahuje v roce 2014 (absolutní počty za 1. polovinu roku) ani 3 % (graf 6).



**Graf 5** Trend v indikaci INR : laboratoř vs. POCT

Od roku 2006 se podíl POCT glykemie na celkovém počtu pojišťovně vykázaných vyšetření pohybuje okolo 10 %.

## DISKUSE

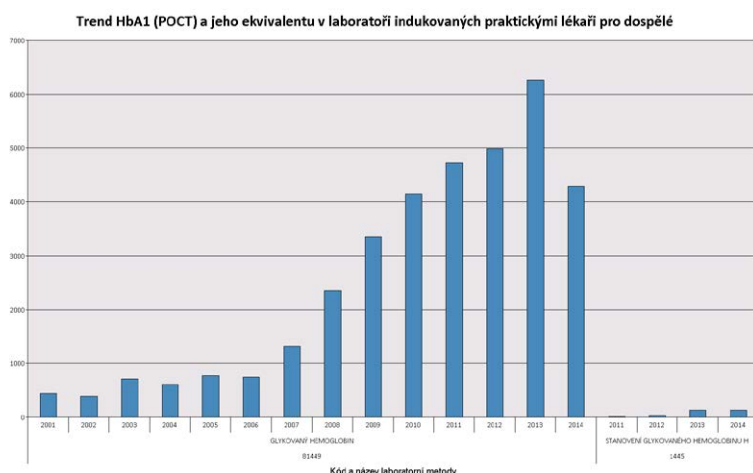
Studie vychází z dat jedné zdravotní pojišťovny, která je orientovaná regionálně a pokrývá zhruba 1,2–1,3 % české populace. Vzorek vykazuje statistickou spolehlivost z hlediska své velikosti a složení, nicméně regionální charakter působení pojišťovny může oslabovat výpovědní hodnotu dat pro celý segment všeobecných praktických lékařů v České republice. Autoři porovnávali některá data, např. nejčastěji indikovaná vyšetření nebo trendy v používání POCT metod, s vlastními místními, sice prezentovanými, ale nepublikovanými průzkumy mezi VPL

a konstatovali vysokou míru shody.

Stabilní podíl nákladů na biochemická vyšetření z celkových nákladů indukované péče VPL i podíl tohoto segmentu na celkové indukci biochemických metod ve zdravotním systému ukazuje na dodržování racionální postupů všeobecnými praktickými lékaři (5). V posledních 6 letech díky rezidenčnímu programu přišlo do oboru mnoho mladých praktických lékařů, kteří si mohli přinést do praxí návyk extenzivní indikace laboratorních vyšetření z nemocničního prostředí. Data pojišťovny naznačují, že mladí lékaři spíše převzali racionální chování svých VPL školitelů.

Nejčastěji indikovaná laboratorní vyšetření (nejlevnější glykemie 11 Kč, nejdražší HDL cholesterol 42 Kč) jsou součástí preventivních, předoperačních, dispenzárních, případně diferenciativně diagnostických šetření. Růst celkového počtu výkonů může odrážet celkové navýšení kvality péče, vyšší návštěvnost preventivních prohlídek, vyšší počet předoperačních vyšetření a vyšší compliance k dispenzární péči. Otázkou je přínos vysoké frekvence paralelní indikace obou jaterních transamináz (AST, ALT), ale jedná se o běžný požadavek při specialistou indikovaných nebo předoperačních vyšetřeních. Rozdílné četnosti vyšetření cholesterolu, triglyceridů a HDL cholesterolu lze vysvětlit různými přístupy VPL v rámci prevence a kontroly efektivity specifické léčby (statiny, fibráty, eventuálně jejich kombinace). LDL má vysokou četnost indikací (stanoven výpočtem podle Friedewaldovy rovnice). Laboratoře stanovují hodnoty minerálů současně, ale z kliniky vyplývá nejčastější požadavek na stanovení hladiny draslíku.

Nárůst četnosti sledování některých parametrů (např. vyšetření glykovaného hemoglobinu, HDL cholesterolu) je pravděpodobně způsoben adherencí VPL k vydaným doporučeným postupům Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze 2014 (6), Dyslipidemie 2012 (7), Prevence kardiovaskulárních onemocnění 2009 (8), Diabetes mellitus 2013



**Graf 6** Trend v indikaci glykovaného hemoglobinu – laboratoř vs. POCT

(9). Autoři nemohou hodnotit, zda jsou vzhledem k požadavkům prevence a k epidemiologii těchto sledovaných onemocnění absolutní počty vyšetření dostatečné, protože nemají k dispozici vyšetření provedená u specialistů. Doporučením neodpovídá absence vyšetření mikroalbuminurie. Nízký počet vykazuje vyšetření natriuretických peptidů.

Přestože PSA není uznáván jako screeningový test pro karcinom prostaty, z dat vyplývá, že je všeobecnými praktickými lékaři indikován. Počet testů odpovídá vyšetření u zhruba 10 % mužů nad 50 let v rámci prevence ve dvouletých intervalech. Absolutní počty vyšetření troponinu, tumormarkerů, homocysteinu resp. 25-hydroxyvitaminu D indikovaných praktickými lékaři zůstávají i přes nárůst malé. Poslední tři jmenované metody jsou v primární péči často indikovány na doporučení specialistů nebo na naléhání pacientů samotných.

POCT metody rostou dle očekávání, i když ještě nedosahují rozšíření jako v primární péči v Německu, kde je více než 20 % laboratorních vyšetření zajišťováno těmito metodami. CRP je nejrozšířenější POCT metoda s vysokým přínosem pro klinické rozhodování v akutních situacích. Graf 3 ukazuje absolutní nárůst vyšetření CRP během 10 let, graf 4 pak nárůst procentuálního podílu CRP v režimu POCT podle nákladů. Počet ordinací vybavených přístrojem na stanovení CRP stále stoupá a metoda se stává standardní.

Ve všeobecné praxi zaznamenáváme rostoucí počty pacientů indikovaných k warfarinaci, jejíž řízení je ponecháno na lékařích primární péče. Dostupnost moderních antikoagulačních přípravků, jejichž podávání nevyžaduje kontrolu protrombinového času, se zatím neprojevuje, naopak je zjevný nárůst vyšetření INR v POCT režimu.

S převzetím části diabetiků 2. typu do péče všeobecných praktických lékařů lze předpokládat nárůst vyšetření glykovaného hemoglobinu v POCT režimu, nicméně tento prozatím není výrazný. Pro bližší rozbor zjištění nemají autoři k dispozici potřebné údaje o podílu diabetiků 2. typu v péči smluvních VPL.

## ZÁVĚR

1. Podíl nákladů na biochemická vyšetření v segmentu všeobecných praktických lékařů zůstává dlouhodobě stabilní.

2. Nejčastější biochemické metody indikované VPL jsou glykemie, ALT a AST. Jedná se o metody v ceně do 20 Kč. Mezi nejčastěji používané nákladné biochemické metody v ordinaci VPL patří stanovení PSA, troponinu a tumormarkerů.

3. Počet vyšetření klíčových laboratorních parametrů pro hodnocení metabolických onemocnění a kardiovaskulárního rizika roste. K vyhodnocení, zda to odpovídá požadavkům prevence a sledování těchto stavů u praktických lékařů, nejsou data z této studie dostatečná.

4. Počet ordinací provádějících vyšetření v POCT režimu a podíl POCT metod na laboratorních vyšetřeních narůstá. Více než polovina vyšetření INR a téměř polovina vyšetření CRP je vykázána v režimu POCT.

## Poděkování

Autoři děkují ředitelce ZP Škoda Ing. Darině Ulmanové, MBA, za poskytnutí dat a souhlas s jejich užitím pro studii.

## Prohlášení o střetu zájmů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. Zima T a kol. Laboratorní diagnostika (3. vydání). Galén, Praha, 2013.
2. Zima T, Springer D, Seifert B a kol. Laboratorní metody, část 1. Biochemické metody. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP, 2008, www.svl.cz
3. Bruthans J. Duplicitní předoperační laboratorní vyšetření a možnost úsporu pomocí systému eHealth. nf.vse.cz/files/useruploads/ws\_bruthans.pdf
4. Junker R, Schleich H, Lupp PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(33): 561–567.
5. Vojtišková J. Racionální indikace laboratorních metod. Lékařské listy 2009; 13: 15–21.
6. Karen I, Filipovský J. Arteriální hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP, 2014, www.svl.cz
7. Brát J, Česka R, Herber O. Dyslipidemie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP, 2012, www.svl.cz
8. Býma S, Hradec J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP, 2013, www.svl.cz
9. Karen I, Svačina I, Škrha J. Diabetes mellitus. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP, 2013, www.svl.cz

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.**

Ústav všeobecného lékařství  
1. lékařské fakulty UK v Praze  
Albertov 7, 128 00 Praha 2  
Tel.: 224 917 479

e-mail: bohumil.seifert@lf1.cuni.cz

# Potenciální zdroje ftalátů a bisfenolu A a jejich význam u metabolických onemocnění

<sup>1</sup>Miloš Mráz, <sup>1</sup>Štěpán Svačina, <sup>1</sup>Eva Kotrlíková, <sup>1</sup>Roman Piecha, <sup>2</sup>Karel Vrbík, <sup>2</sup>Jana Pavloušková, <sup>1</sup>Zdeňka Lacinová, <sup>2</sup>Adam Vavrouš, <sup>3</sup>Dana Müllerová, <sup>4</sup>Dagmar Matějková, <sup>1</sup>Jarmila Křížová

<sup>1</sup>3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Státní zdravotní ústav, Praha

<sup>3</sup>Ústav hygieny a preventivní medicíny LF UK v Plzni

<sup>4</sup>1. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 11–15

## SOUHRN

Stále přibývá důkazů, že na rozvoji významných složek metabolického syndromu (obezity, diabetu mellitu 2. typu, arteriální hypertenze a dyslipidemie) se kromě tradičních rizikových faktorů (změny výživy, úbytek pohybové aktivity a genetika) podílejí organické látky z prostředí, nazývané obvykle organické polutanty či endokrinní disruptory. Tyto chemické látky se vyskytují v obalech, nátěrových hmotách, tzv. zpomalovačích hoření, výfukových plynech, hnojivech, ale i nejrůznějších předmětech denní potřeby. Mezi jejich nejznámější představitelé patří ftaláty, používané především jako změkčovadla plastů, a bisfenol A.

Cílem následujícího článku je podat základní informace o vztahu mezi uvedenými látkami a metabolickými onemocněními a poukázat na jejich možné zdroje. Na základě analýzy materiálů používaných při parenterální výživě a exkrece uvedených látek močí u pacientů na dlouhodobé parenterální výživě se domníváme, že zdravotnické materiály jsou dnes bezpečné a pravděpodobnější je zdroj látek v domácím prostředí. Dle dalších našich analýz je nejpravděpodobnějším zdrojem používání kosmetických produktů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

endokrinní disruptory, ftaláty, bisfenol A, obezita, diabetes mellitus 2. typu

## SUMMARY

**Mráz M., Svačina Š., Kotrlíková E., Piecha R., Vrbík K., Pavloušková J., Lacinová Z., Vavrouš A., Müllerová D., Matějková D., Křížová J. Potential sources of phthalates and bisphenol A and their significance in the development of metabolic diseases**

Nowadays, there is increasing evidence showing that the development of the metabolic syndrome combining obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and dyslipidemia involves except of traditional risk factors (overnutrition, lack of physical activity, genetic predisposition) also the effect of environmental organic substances called organic pollutants or endocrine disruptors. These chemicals can be found in plastic covers, paints, flame retardants, exhaust gases, fertilizers as well as diverse daily utensils. Phthalates, used primarily as plasticizers, and bisphenol A, are among the most wide-spread members of this group.

The aim of this article is to provide a basic overview of the relationship between phthalates and bisphenol A and the etiopathogenesis of the metabolic syndrome and to highlight their potential sources. According to the analysis of materials used for parenteral nutrition and urinary excretion of phthalate metabolites and bisphenol A in subjects on long-term parenteral nutrition we suppose that currently used medical materials are safe with respect to the exposure to both phthalates and bisphenol A and that home environment, especially cosmetic products, might constitute a more probable source of these substances.

## KEYWORDS

endocrine disruptors, phthalates, bisphenol A, obesity, type 2 diabetes mellitus

## ÚVOD

Rostoucí prevalence obezity a k ní přidružených komplikací zahrnujících diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenzi, dyslipidemii a další onemocnění představuje v současnosti celosvětově jeden z nejpálčivějších zdravotních problémů (1). Jeho důležitost ještě více zdůrazňuje fakt, že uvedený cluster nemocí je spojený s významným nárůstem kardiovaskulární morbidity a mortality se všemi z toho plynoucími individuálními i socioekonomickými důsledky (2, 3). V současné době se ukazuje, že kromě tradičních faktorů, jako jsou genetická predispozice k ukládání tělesného tuku,

nadměrný příjem energeticky bohatých potravin a snížená fyzická aktivita, se na etiopatogenezi obezity a diabetes mellitus 2. typu mohou podílet i další, méně známé mechanismy jako změny střevní mikroflóry, epigenetické faktory nebo vliv chemických látek z vnějšího prostředí (4–6). Tyto chemické látky, označované jako endokrinní disruptory, se vyskytují ve většině předmětů denní potřeby a nacházejí též rozsáhlé uplatnění jako součást obalové technologie především v potravinářském průmyslu (7). Mezi jejich nejběžnější představitelé patří látky ze skupiny průmyslových změkčovadel, zahrnující rozličné deriváty ftalátů a bisfenol A (7, 8). Cílem následujícího článku je podat základní pře-

hled o vztahu mezi uvedenými endokrinními disruptory a vznikem obezity, diabetu mellitu 2. typu a souvisejících komplikací, analyzovat materiály používané ve zdravotnictví a zároveň upozornit na možné zdroje ftalátů a bisfenolu A.

Výskyt obezity a přidružených onemocnění v poslední době rapidně stoupá. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v roce 2013 celosvětově postiženo diabetem 347 milionů lidí (9). Od roku 1980 do roku 2011 se prevalence obezity ve světě zdvojnásobila, přičemž u dětí a adolescentů do 19. roku věku dokonce došlo k jejímu zvýšení na trojnásobek (10). Důvody pro tak rychlý nárůst nejsou zcela zřejmé, i když nadměrný energetický příjem a sedavý způsob života představují nepochybně hlavní rizikové faktory. Pro existenci alternativních mechanismů podílejících se na etiopatogenezi obezity svědčí například i fakt, že v posledních desetiletích došlo ke zvýšení hmotnosti též u domácích a laboratorních zvířat, což nejde zcela přičítat změnám v příjmu potravy nebo fyzické aktivitě (7). Zatímco zavedení syntetických chemických látek do běžného života vedlo k radikálnímu zlepšení jeho kvality, v poslední době se začíná objevovat čím dál více údajů o jejich potenciálních nežádoucích účincích včetně zasahování do endokrinních a metabolických dějů, čímž mohou přispívat k aktuální explozi metabolických onemocnění asociovaných s obezitou (11).

### ENDOKRINNÍ DISRUPTORY

Endokrinní disruptory jsou definované jako exogenní látky, které mění funkci endokrinního systému, což vede k nežádoucím zdravotním dopadům na individuální organismus nebo jeho potomstvo (7). Endokrinní disruptory mohou interferovat se syntézou, sekrecí, transportem a eliminací nejrůznějších hormonů a stejně tak mohou napodobovat jejich funkce. Do skupiny endokrinních disruptorů patří široká škála chemických látek včetně pesticidů, změkčovačů, zpomalovačů hoření, nátěrových hmot, těžkých kovů, průmyslových rozpouštědel a substancí uplatňujících se při výrobě plastů a dalšího spotřebního zboží (12). Vzhledem k jejich všeobecnému rozšíření jsou jejich působení vystavené prakticky všechny lidské populace (13).

Některé endokrinní disruptory se vyznačují dlouhým poločasem rozkladu, jsou obtížně metabolizovatelné a vzhledem ke své lipofilní povaze mohou být roky ukládány v tukové tkáni (jako např. pesticidy, dioxiny nebo těžké kovy) (14). Ovšem i substance, které jsou z organismu rychle vylučovány, ale ze své podstaty jsou přítomné ve většině předmětů denní potřeby, jako např. bisfenol A, mohou mít za následek závažné zdravotní komplikace, obzvláště v případech působení v průběhu ontogeneticky důležitých vývojových etap (především intrauterinně) (12).

Hypotéza, že zvýšená prevalence obezity by mohla být spojená s vlivem endokrinních disruptorů, byla první zformulována Baillieovou-Hamiltonovou v roce 2002 (15). Exogenní substance zvyšující riziko vzniku obezity byly nazvány obezogeny. Od té doby byla identifikována řada potenciálních obezogenů, přičemž mezi nejvýznamnější kandidáty patří ftaláty a bisfenol A (7, 8, 16–18).

### FTALÁTY

Ftaláty, dialkyl- nebo arylestery kyseliny 1,2-benzen-dikarboxylové (ftalové) nacházejí rozsáhlé uplatnění především při výrobě spotřebního zboží a obalové technologie

(19). Nižší ftaláty se využívají primárně jako rozpouštědla v parfémtech. Např. diethylftalát (DEP) se vyskytuje v deodorantech, šampónech, mýdlech a tělových mléčcích, zatímco dibutylftalát (DBP) se používá v lacích na vlasy a nehty, ale i v adhezivech, fixativech, detergentech, insekticidech a jině. Vysokomolekulární ftaláty, jako di-2-ethylhexylftalát (DEHP) a benzylbutylftalát (BzBP) se přidávají jako změkčovače plastů k PVC (polyvinylchlorid), čímž mu dodávají vyšší elasticitu, trvanlivost a termostabilitu (20). Ftaláty se jako běžné součásti domácího prostředí vyskytují taktéž např. v podlahových krytinách z měkčeného PVC nebo plastových součástech aut (21).

Vzhledem k tomu, že ftaláty nejsou v daných produktech pevně chemicky vázány, mohou se z nich lehce uvolnit a dostat se do vzduchu nebo přímo kontaminovat okolní prostředí včetně potravin. Hlavní expoziční cesty proto zahrnují jejich požití v potravě či vodě, vdechnutí a vstřebání kůží (obvykle z kosmetických přípravků). Ftaláty jsou také schopny procházet placentární bariérou. Jejich biologický poločas je relativně krátký, jelikož jsou rychle metabolizovány hydrolýzou na bioaktivní monoestery, které jsou vylučovány převážně močí, a to buď volně, nebo ve formě glukuronidů. Monoestery ftalátů bývají dále postupně oxidovány, přičemž vzniklé sekundární produkty jsou taktéž vylučovány močí (22–25).

Díky své všudypřítomnosti dosahuje expozice ftalátům značného rozsahu – např. ve studii z roku 2004 byly v USA metabolity ftalátů detekovány v moči u 75 % obecné populace (26). Ftaláty, klasifikované jako endokrinní disruptory či modulátory, jsou schopné ovlivňovat endogenní produkci hormonů, jako je testosteron, FSH (folikuly stimulující hormon) nebo inzulinu podobný růstový faktor 3 (IGF-3), čímž mohou způsobit narušení funkčního a strukturálního vývoje mužských pohlavních znaků, případně vést až k infertilitě (27).

V první epidemiologické studii, zabývající se vztahem mezi ftaláty, obezitou a diabetem 2. typu, byly koncentrace čtyř ftalátových monoesterů v moči (monobenzylftalát [MBzP], mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát [OH-MEHP], mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát [oxo-MEHP] a monoethylftalát [MEP]) asociovány s větším obvodem pasu, přičemž nárůst jejich koncentrací z 10. na 90. percentil vedl ke zvětšení obvodu pasu o 3,9–7,8 cm. Obdobně byly vysoké močové hladiny tří ze sledovaných metabolitů (mono-n-butylftalát [MnBP], MBzP a MEP) spojené se sníženou citlivostí k inzulinu (28). V jiné práci prokázali Hatch et al. pozitivní korelaci mezi některými metabolity ftalátů v moči (MBzP, OH-MEHP, oxo-MEHP, MEP a MnBP), hodnotou BMI a obvodem pasu v mužské populaci, zatímco u žen byl tento vztah přítomen jenom u MEP, přičemž močové koncentrace mono(2-ethylhexyl)ftalátu (MEHP) naopak korelovaly s BMI negativně (29). Další průřezové studie potvrdily pozitivní asociaci mezi koncentracemi některých ftalátů v moči i seru (DEHP, MEP) a výskytem diabetu 2. typu (30–32). Ukázaly taktéž, že u žen dosahují močové hladiny ftalátů vyšších hodnot než u mužů, zatímco u sérových koncentrací žádné pohlavní rozdíly patrné nebyly (22). Důvod pro tento rozdíl zatím není zřejmý, i když může souviset s vyšším používáním produktů obsahujících ftaláty ženami než muži (33). Za hlavní mechanismus, kterým by ftaláty mohly zasahovat do etiopatogeneze obezity a diabetu 2. typu, je považována jejich potenciální interakce s receptory PPAR $\alpha$  a  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor), které se podílejí na

regulaci adipocytární diferenciace a produkce adipokinů, jakož i na dalších procesech asociovaných s metabolismem glukózy a lipidů (34, 35).

## BISFENOL A

Bisfenol A (2,2'-bis(4-hydroxyfenyl)propan) je jednou z nejrozšířenějších umělých chemických substancí ve světě. Poprvé byl syntetizován již koncem 19. století jako potenciální syntetický estrogen a i když byla jeho estrogenní aktivita potvrzena, v praxi se místo něj uplatnil diethylstilbestrol, jehož estrogenní účinky byly mnohem silnější (36). Vzhledem ke své tepelné odolnosti a schopnosti dodat umělohmotným materiálům elasticitu se BPA začal v 50. letech 20. století využívat při výrobě plastů, přičemž v současnosti se používá hlavně v produkci polykarbonátů a epoxidových pryskyřic (37). BPA je možno najít hlavně v plastových lahvách a obalech na jídlo, což vysvětluje, proč má většina lidí měřitelné hladiny BPA v moči nebo séru (38, 39).

I když je hlavní pozornost v souvislosti s potenciální toxicitou BPA zaměřena na jeho vliv na pohlavní vývoj a reprodukční zdraví, recentní výsledky poukazují na jeho možnou roli i při rozvoji obezity a diabetu 2. typu. Zatímco akutní expozice malou dávkou BPA vedla u myši k poklesu glykemie a zvýšení inzulinemie, chronické působení mělo za následek hyperinzulinemii a sníženou inzulinovou senzitivitu v periferních tkáních včetně jater, tukové tkáně a kosterního svalu, patrně obzvláště u zvířat, kterým byl BPA aplikován podkožní injekcí nebo jej požíla perorálně (40). V průběhu chronické expozice ovlivňoval BPA prostřednictvím přímého efektu na regulační struktury v CNS i energetickou homeostázu, což mělo za následek snížení jak příjmu energie, tak jejího výdeje (41).

V lidských adipocytech vedlo působení BPA ke snížení produkce metabolicky příznivě působícího adipokinu adiponektinu a ke zvýšené diferenciaci a akumulaci lipidů v buňkách, což mělo za následek rozvoj inzulinové rezistence (42, 43). Extrapolace uvedených údajů na lidskou populaci však zůstává obtížná, zvláště proto, že klinické údaje u lidí jsou zatím značně omezené a nekonzistentní (18, 44–47).

## FTALÁTY A BISFENOL A V ČESKÉ REPUBLICCE

Na našich pracovištích jsme recentně provedli několik analýz koncentrací ftalátů a bisfenolu A v moči a séru rozličných skupin probandů: zdravých jedinců, obézních osob, diabetiků 2. typu, pacientů s arteriální hypertenzí, dyslipidemií a nemocných na parenterální výživě. V pilotní studii zdravých jedinců jsme prokázali vyšší hladiny monoethylftalátů v moči v souvislosti s používáním kosmetických produktů (48). V další studii byla přítomnost diabetu 2. typu spojena s vyššími močovými koncentracemi čtyř ftalátových metabolitů (mono(3-karboxypropyl)ftalátu [cx-MBP], mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalátu [cx-MEHP], OH-MEHP, oxo-MEHP) nezávisle na výskytu arteriální hypertenze či dyslipidemie, což naznačuje možnou kauzální souvislost mezi těmito metabolity, inzulinovou rezistencí a dysfunkcí beta-buněk (49). Je zajímavé, že v podskupině obézních pacientů postupujících 2 týdny redukční diety došlo k poklesu močových koncentrací jenom u jednoho metabolitu (MnBP), přičemž však jeho hladiny neměly žádný vztah ke sledovaným antropometrickým, biochemickým a hormonálním parametrům. Stejně tak se nepodařilo prokázat žádnou

asociaci mezi koncentracemi sledovaných ftalátů či bisfenolu A a expresí vybraných genů podílejících se na metabolických regulacích v podkožní tukové tkáni (50).

K významné expozici umělým hmotám nepochybně dochází ve zdravotnictví. Proto jsme vybrali k analýze skupinu pacientů s opakovaným kontaktem se zdravotnickým materiálem typu kanyl a vaků. Hladiny ftalátů a BPA byly hodnoceny u skupiny pacientů na parenterální výživě, a to jednak v nemocničním, jednak v domácím prostředí. Původní předpoklad o vyšší expozici ftaláty v důsledku používání plastových vaků na parenterální výživu stejně jako plastových kanyl a spojovacích hadiček několika výrobců však nebyl potvrzen laboratorní analýzou ve Státním zdravotním ústavu – přítomnost ftalátů či bisfenolu A nebyla prokázána v žádném z testovaných vaků (vaky Nutriflex, B.

**Tab. 1** Metabolity ftalátů u pacientů na nemocniční a domácí parenterální výživě (PEN). Data jsou vyjádřena jako průměr ±SD nebo medián (IQR). Statistická signifikance byla stanovena pomocí nepárového t-testu nebo Mannova-Whitneyho Rank Sum testu.

	Nemocniční parenterální výživa	Domácí parenterální výživa	P
N	7	4	NA
Věk (roky)	63,7 ± 12,7	54,3 ± 15,5	0,299
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 7,1	22,9 ± 1,6	0,230
Diabetes mellitus 2. typu	2 (28,6 %)	0 (0 %)	
Arteriální hypertenze	6 (85,7 %)	2 (50 %)	
Dyslipidemie	2 (28,6 %)	0 (0 %)	
BPA	8,9 ± 4,5	18,2 ± 13,0	0,181
MEP	19,0 ± 15,6	94,1 ± 60,0	0,010
MiBP	5,0 (1,9)	21,1 (39,5)	0,476
MnBP	15,7 (15,4)	27,80 (88,5)	0,648
OH-MEHP	11,5 (103,5)	6,0 (4,7)	0,610
oxo-MEHP	47,0 ± 58,6	4,6 ± 2,0	0,197
cx-MEHP	64,7 (251,8)	51,3 (34,0)	0,762
OH-MMeOP	37,5 ± 22,5	32,8 ± 28,5	0,769
MEHP	5,2 (40,5)	2,9 (68,0)	0,714
oxo-MMeOP	< LOQ	7,9 ± 5,7	NA
x-MBP	< LOQ	< LOQ	NA
MBzP	< LOQ	< LOQ	NA
cx-MMeHP	< LOQ	< LOQ	NA
cx-MPHxP	< LOQ	< LOQ	NA
OH-MPHP	< LOQ	< LOQ	NA
oxo-MPHP	< LOQ	< LOQ	NA

Pozn.: BMI = body mass index; BPA = bisfenol A; MEP = monoethylftalát; MiBP = monoizobutylftalát; MnBP = mono-n-butylftalát; OH-MEHP = mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát; oxo-MEHP = mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát; cx-MEHP = mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát; OH-MMeOP = mono(4-methyl-7-hydroxyoctyl)ftalát; MEHP = mono(2-ethylhexyl)ftalát; oxo-MMeOP = mono(4-methyl-7-oxooctyl)ftalát; cx-MBP = mono(3-karboxypropyl)ftalát; MBzP = monobenzylftalát; cx-MMeHP = mono(4-methyl-7-karboxyheptyl)ftalát; cx-MPHxP = mono(2-propyl-6-karboxyhexyl)ftalát; OH-MPHP = mono(2-propyl-6-hydroxyheptyl)ftalát; oxo-MPHP = mono(2-propyl-6-oxoheptyl)ftalát; <LOQ = pod detekčním limitem; NA = nehodnotitelné

Braun; Oliclinomel, Baxter; Smofkabiven, Fresenius Kabi) ani v plastovém spotřebním materiálu (infuzní sady Intrafix Primeline, B. Braun). Dnes užívané materiály lze tedy hodnotit jako bezpečné. Obě skupiny se v zastoupení ftalátů v moči prakticky nelišily, kromě významně vyšších hodnot dvou metabolitů (MEP a mono(4-methyl-7-oxooctyl)ftalát [oxo-MMeOP]) u pacientů na domácí parenterální výživě, a to i přes tendenci k nižší hmotnosti a absenci přítomnosti diabetu 2. typu v této skupině (viz tab. 1). To svědčí pro možnou expozici pacientů jiným faktorům v domácím prostředí než v nemocnici. Perorální příjem pacientů byl s ohledem na diagnózu malý a definovaný. Jako nejpravděpodobnější zdroj se znovu jeví hlavně kosmetické přípravky a krémy, což je s ohledem na naši výše uvedenou studii (48) pravděpodobnější než jiné domácí zdroje.

## ZÁVĚR

I když epidemiologických důkazů o přímém spojení mezi endokrinními disruptory, jako jsou ftaláty či bisfenol A, a rozvojem metabolického syndromu, obezity a diabetes mellitus 2. typu v poslední době přibývá, vzhledem k jejich častému výskytu v okolním prostředí a komplexnosti jejich působení se jednoznačnou kauzální souvislost zatím prokázat nepodařilo. Statistický významný vztah byl u našich pacientů nalezen jen vzhledem k diabetu 2. typu.

Rozsáhlejší prospektivní studie v kontrolovaném prostředí by mohly pomoci rozřešit tuto otázku a případně nastínit nové přístupy v prevenci a léčbě trvajících pandemie obezity a diabetu mellitu. Z našich výsledků vyplývá, že nejpravděpodobnějším zdrojem vysokých koncentrací ftalátů a bisfenolu A mohou být některé kosmetické přípravky. Za důležitý poznatek považujeme zjištění, že umělé hmoty používané v infuzních vacích a kanylách pro parenterální výživu jsou bezpečné a neobsahují sledované látky

## Seznam použitých zkratk

<b>AA</b>	kyselina arachidonová, 20:4n-6
<b>BPA</b>	bisfenol A
<b>BzBP</b>	benzylbutylftalát
<b>cx-MBP</b>	mono(3-karboxypropyl)ftalát
<b>cx-MEHP</b>	mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát
<b>cx-MMeHP</b>	mono(4-methyl-7-karboxyheptyl)ftalát
<b>cx-MPHxP</b>	mono(2-propyl-6-karboxyhexyl)ftalát
<b>DBP</b>	dibutylftalát
<b>DEHP</b>	di(2-ethylhexyl)ftalát
<b>DEP</b>	diethylftalát
<b>MBzP</b>	monobenzylftalát
<b>MEHP</b>	mono(2-ethylhexyl)ftalát
<b>MEP</b>	monoethylftalát
<b>MiBP</b>	monoizobutylftalát
<b>MnBP</b>	mono-n-butylftalát
<b>OH-MEHP</b>	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát
<b>OH-MMeOP</b>	mono(4-methyl-7-hydroxyoctyl)ftalát
<b>OH-MPHP</b>	mono(2-propyl-6-hydroxyheptyl)ftalát
<b>oxo-MEHP</b>	mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát
<b>oxo-MMeOP</b>	mono(4-methyl-7-oxooctyl)ftalát
<b>oxo-MPHP</b>	mono(2-propyl-6-oxo-heptyl)ftalát
<b>PPAR</b>	peroxisome proliferator-activated receptor
<b>PVC</b>	polyvinylchlorid

## Literatura

- O'Rahilly S.** Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997; 314: 955–959.
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T.** Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207–223.
- Reaven G.** Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
- Bluher M.** Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 241–250.
- Sweeney TE, Morton JM.** The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg* 2013; 148: 563–569.
- Biemann R, Navarrete Santos A, Navarrete Santos A et al.** Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417: 747–752.
- Chevalier N, Fenichel P.** Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2015; 41: 107–115.
- De Coster S, van Larebeke N.** Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 713696.
- Diabetes Fact Sheet.** WHO, 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.** National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31–40.
- Neel BA, Sargis RM.** The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011; 60: 1838–1848.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC et al.** Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293–342.
- Rousselle C, Ormsby JN, Schaefer B et al.** Meeting report: international workshop on endocrine disruptors: exposure and potential impact on consumers health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013; 65: 7–11.
- Casals-Casas C, Feige JN, Desvergne B.** Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(suppl. 6): S53–S61.
- Baillie-Hamilton PF.** Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 185–192.
- Chevalier N, Fenichel P.** Bisphenol A: targeting metabolic tissues. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16(4): 299–309.
- Kuo CC, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A.** Environmental chemicals and type 2 diabetes: an updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 831–849.
- Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA.** Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 779–789.
- Rahman M, Brazel CS.** The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges. *Prog Polym Sci* 2004; 29: 1223–1248.
- Serrano SE, Karr CJ, Seixas NS et al.** Dietary phthalate exposure in pregnant women and the impact of consumer practices. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 6193–6215.
- Weschler CJ, Nazaroff WW.** Semivolatile organic compounds in indoor environments. *Atmospheric Environment* 2008; 42: 9018–9040.
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA et al.** Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U. S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 331–338.
- Silva MJ, Malek NA, Hodge CC et al.** Improved quantitative detection of 11 urinary phthalate metabolites in humans using liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 789: 393–404.
- Silva MJ, Slakman AR, Reidy JA et al.** Analysis of human urine for fifteen phthalate metabolites using automated solid-phase extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 805: 161–167.
- Silva MJ, Samandar E, Preau JL jr. et al.** Quantification of 22 phthalate

- metabolites in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 860: 106–112.
- 26. Hauser R, Meeker JD, Park S et al.** Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1734–1740.
- 27. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T.** Assessing exposure to phthalates – The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7–31.
- 28. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD et al.** Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U. S. males. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 876–882.
- 29. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM et al.** Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environ Health* 2008; 7: 27.
- 30. James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD et al.** Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2008. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1307–1313.
- 31. Lind PM, Zethelius B, Lind L.** Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly. *Diabetes Care* 2012; 35: 1519–1524.
- 32. Svensson K, Hernandez-Ramirez RU, Burguete-Garcia A et al.** Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ Res* 2011; 111: 792–796.
- 33. Parlett LE, Calafat AM, Swan SH.** Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013; 23: 197–206.
- 34. Janesick A, Blumberg B.** Minireview: PPAR $\gamma$  as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 127: 4–8.
- 35. Kahn BB, McGraw TE.** Rosiglitazone, PPAR $\gamma$ , and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 2667–2669.
- 36. Rubin BS.** Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 127: 27–34.
- 37. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C et al.** Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009; 30: 75–95.
- 38. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL.** Exposure of the U. S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 39–44.
- 39. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M et al.** Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24: 139–177.
- 40. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C et al.** The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 106–112.
- 41. Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E et al.** Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One* 2012; 7: e33814.
- 42. Kidani T, Kamei S, Miyawaki J et al.** Bisphenol A downregulates Akt signaling and inhibits adiponectin production and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 834–843.
- 43. Masuno H, Iwanami J, Kidani T et al.** Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci* 2005; 84: 319–327.
- 44. Ning G, Bi Y, Wang T et al.** Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults: a cross-sectional analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 368–374.
- 45. Shankar A, Teppala S.** Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3822–3826.
- 46. Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK.** Urinary bisphenol A and type-2 diabetes in U. S. adults: data from NHANES 2003–2008. *PLoS One* 2011; 6: e26868.
- 47. Kim K, Park H.** Association between urinary concentrations of bisphenol A and type 2 diabetes in Korean adults: a population-based cross-sectional study. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 467–471.
- 48. Müllerová D, Matějková D, Kovářová K et al.** Predictors of urinary phthalate metabolites in Czech healthy normal body weight adults. FANTOM study. *Biomarkers – v recenzním řízení.*
- 49. Piecha R, Svačina S, Malý M et al.** Urine level of phthalate metabolites and bisphenol A in relation to main metabolic syndrome components: dyslipidaemia, hypertension and type 2 diabetes (pilot study). *Centr Eur J Public Health – v recenzním řízení.*
- 50. Lacinová Z, Svačina S, Haluzík M.** The relationship of phthalates, their metabolites and bisphenol A with metabolic changes and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of metabolic genes in patients with obesity. Zasláno do tisku. and coagulation test results in 1-month-old infants. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 205–207.
- 51. Kalousova M, Novotny L, Zima T, Braun M, Vitek L.** Decreased levels of advanced glycation end-products in patients with Gilbert syndrome. *Cell Mol Biol* 2005; 51: 387–392.
- 52. Lanone S, Bloc S, Foresti R et al.** Bilirubin decreases nos2 expression via inhibition of NAD(P)H oxidase: implications for protection against endotoxic shock in rats. *FASEB J* 2005; 19: 1890–1892.
- 53. Wallner M, Marculescu R, Doberer D, Wolzt M, Wagner O, Vitek L et al.** Protection from age-related increase in lipid biomarkers and inflammation contributes to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome. *Clin Sci* 2013; 125: 257–264.
- 54. Mazzone GL, Rigato I, Tiribelli C.** Unconjugated bilirubin modulates nitric oxide production via iNOS regulation. *Biosci Trends* 2010; 4: 244–248.
- 55. Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ et al.** Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration. *J Immunol* 2005; 174: 3709–3718.
- 56. Stoekius M, Erat A, Fujikawa T et al.** Essential roles of Raf/Extracellular signal-Regulated Kinase/Mitogen-activated Protein Kinase pathway, YY1, and Ca<sup>2+</sup> influx in growth arrest of human vascular smooth muscle cells by bilirubin. *J Biol Chem* 2012; 287: 15418–15426.
- 57. Cesaratto L, Calligaris SD, Vascotto C et al.** Bilirubin-induced cell toxicity involves PTEN activation through an APE1/Ref-1-dependent pathway. *J Mol Med* 2007; 85: 1099–1112.
- 58. Mazzone GL, Rigato I, Ostrow JD, Tiribelli C.** Bilirubin effect on endothelial adhesion molecules expression is mediated by the NF-kappaB signaling pathway. *Biosci Trends* 2009; 3: 151–157.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Miloš Mráz, Ph.D.**

3. interní klinika – klinika endokrinologie  
a metabolismu 1. lékařské fakulty UK  
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
Tel.: 224 962 884  
e-mail: milos.mraz@vfn.cz

# Chirurgická léčba poranění nervů dolních končetin

Radek Kaiser

Ústav klinických neurooborů, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 16–20

## SOUHRN

Poranění periferních nervů dolních končetin není časté. Dominují trakční poranění n. peroneus v oblasti kolene či iatrogenní úrazy pánevních nervů při nitrobršních operacích. Ostrá poranění jsou vyjma válečnou chirurgií vzácná.

Indikace k operační revizi se řídí obecnými pravidly chirurgie nervů. Ostrá poranění mají být ošetřena co nejdříve, ideálně do 72 hodin. Zavřená léze se indikují k operaci při denervačním syndromu trvajícím alespoň 3 měsíce. Nejlepších výsledků je dosaženo při revizích do 6 měsíců od vzniku poranění. Iritací syndromy vzniklé útlakem úlomky či jizvením po zlomeninách nebo iatrogenně (svorky, cement, šrouby apod.) lze revidovat i později. Kruciólní je však včasné vyšetření na specializovaném neurochirurgickém pracovišti.

## KLÍČOVÁ SLOVA

poranění nervu, neurolyza, sutura nervu

## SUMMARY

### Kaiser R. Surgical treatment of lower extremity peripheral nerve injuries

Peripheral nerve injuries of the lower extremities are not frequent. The most common are traction injury of the peroneal nerve at the knee level or iatrogenic trauma of the pelvic nerves during abdominal surgery. Civil sharp injuries are rare.

Indications for surgical revision follow the general rules of nerve surgery. Sharp injury should be treated as soon as possible, ideally within 72 hours. Closed lesions are indicated for surgery if a complete denervation remains unchanged three months after the injury. Best results can be achieved within six months from the injury. Irritations caused by bone fragments or scarring or by iatrogenic injury (clamps, cement, screws, etc.) may be revised later. However, the most important is early clinical examination in a specialized neurosurgical department.

## KEYWORDS

peripheral nerve injury, neurolysis, nerve suture

## ÚVOD

Poranění nervů dolních končetin je relativně vzácné. Je to dáno jak mechanismem úrazu (suicidální pokusy, řezná či bodná poranění jsou typická pro horní končetiny), tak i jejich většinou hlubokým uložením, což je činí odolnějšími vůči vnějším vlivům. Vedle ostrých poranění se však stále setkáváme se zavřenými (typicky n. peroneus při distorzi kolene) nebo iatrogenními úrazy (vysoké léze nervů při operacích kyčle či nitrobršních výkonech). Tyto úrazy si tedy i přes svou malou četnost zaslouží pozornost ošetřujícího lékaře, protože jejich velkou část lze při neúspěchu konzervativní léčby úspěšně řešit chirurgicky. Nelze zároveň zapomenout na medicínsko-legislativní problémy iatrogenních poranění.

Ačkoli se velká část zavřených trakčních poranění upraví spontánně, stále existují léze, které operační revizi vyžadují. Tu je ideální provést při trvajícím úplném denervačním syndromu (klinicky i elektrofyziologicky) mezi třetím a šestým měsícem po vzniku léze (1). Parciální denervaci nebo iritační syndrom z útlaku nervu (klípem, dlahou, stehem apod.) lze řešit i později (2). Důležité je tedy poranění nervu nejen zaregistrovat, ale též odeslat pacienta k detailnímu neurologickému vyšetření. Neurolog by poté měl při trvajícím neuropatii doporučit vyšetření na specializovaném neurochirurgickém pracovišti.

Cílem přehledu je upozornit na danou problematiku a představit světové, ale i místní zkušenosti s chirurgickou terapií těchto poranění. Popis diagnostiky přesahuje rámec tohoto přehledu. Navíc byl již v české literatuře opakovaně publikován (3–5).

## PLEXUS LUMBOSACRALIS

Na rozdíl od pažní nervové pleteně je poranění lumbosakrální pleteně vzácné. Vyskytuje se při velmi těžkých poraněních pánve, typicky s dislokací sakroiliakálního kloubu nebo při zlomeninách křížové kosti. Typickým nálezem je trakční poranění, v případech transforaminálních zlomenin sakra může dojít ke kompresi rami ventrales míšních kořenů (6, 7). Ruptura nervových elementů cauda equina je vzácnější a vyskytuje se u rozsáhlých dislokací či transverzálních zlomenin křížové kosti (7) nebo iatrogenně při resekci tumorů sakra (8).

Neurologické komplikace se vyskytují ve 30–46 % případů nestabilních zlomenin pánve a u více než poloviny zlomenin křížové kosti. Až polovina těchto pacientů má trvalé těžké postižení, nejčastěji z poranění kořenů L5 a S1 (7).

## LÉČBA

Lang et al. publikovali soubor deseti chirurgicky řešených pacientů, u devíti byla příčinou poranění zlomenina pánve a v posledním případě šlo o iatrogenní poranění. Ve většině případů došlo k postižení v oblasti cauda equina. Vždy se podařilo obnovit proximální hybnost s možností stoje a chůze. Autoři doporučují přemostění proximálního pahýlu kořene kaudy v oblasti durálního vaku s distálnější partií nervu pomocí nervových štěpů. Pokud toto není možné, lze alespoň provést neurotizaci n. femoralis a větvi pro m. iliopsoas pomocí dolních interkostálních nervů v případě postižení plexus lumbalis, resp. rekonstrukci nn. glutei pomocí n. femoralis u postižení plexus sacralis. Cílem výkonu je vždy



obnova funkce proximálního svalstva – *mm. glutei*, *m. iliopsoas* a *m. quadriceps femoris* (6).

Reinervaci lze očekávat až do 18 měsíců od rekonstrukce, distální hybnost je však vzhledem k dlouhé reinervační dráze u dospělých neobnovitelná. U dětí lze očekávat i návrat funkce nohy. (7)

Postižení ostatních pánevních nervů – *n. iliohypogastricus*, *ilioinguinalis*, *genitofemoralis* či *cutaneus femoris lateralis* – je taktéž vzácné a týká se zejména tříselné hernioplastiky, apendektomie či abdominoplastiky. Klinicky se jejich poranění projevuje bolestí v oblasti hypogastria, třísla, šourku nebo zevní plochy stehna. Terapeuticky se uplatňuje hlavně odstranění neuromu se zanořením proximálního pahýlu do svalu (8, 9).

## NERVUS GLUTEUS SUPERIOR ET INFERIOR

Nervy inervují *mm. glutei* a *m. tensor fasciae latae*. Klinicky se léze projevuje oslabením extenze a abdukce kyčle. Porucha se projevuje při stožení na jedné dolní končetině a při chůzi, kdy dochází k poklesu pánve na zdravé straně, protože ji abduktory stejné končetiny neudrží v horizontálním postavení (Trendelenburgovo znamení) (10).

Poranění nervu je nejčastěji způsobeno iatrogenně. Dolní větev je zranitelná při laterálním přístupu na kyčel, k poranění větve pro *m. tensor fasciae latae* dochází u anterolaterálního nebo čistě předního přístupu (11). Subklinická elektrofyziologická léze jednoho či obou *nn. glutei* byla popsána až u 77 % pacientů po TEP kyčle bez ohledu na typ přístupu (12). Léze nervu byla popsána i po zavádění iliosakrálních šroubů (13). Velká část symptomů odezní do roku od kyčelní artroplastiky (10).

## NERVUS CUTANEUS FEMORIS LATERALIS

Neuropatie nervu, *meralgia paresthetica*, se projevuje paresteziemi a bolestmi laterální (3/4 případů) či ventrolaterální (1/4) plochy stehna. Ty jsou typicky zesíleny delším stojem či chůzí, naopak ustupují vsedě. Vyvolána může být nošením těsných kalhot či opasků, působením bezpečnostního pásu v autě nebo kompresí naléhajícím břichem při výrazné obezitě či v těhotenství. Iatrogenně může vznikat při přístupech ke kyčli (neurapraxie byla popsána až u 80 % pacientů po TEP kyčle) nebo při páteřních operacích (až ve 12 % – nejspíše tlakem způsobeným podložkou) (14).

### LÉČBA

Diagnosticky lze využít nervovou blokádu aplikovanou cca 1 cm mediokaudálně od *spina iliaca anterior superior*. Ta může být dlouhodobě terapeuticky efektivní až v 80 % případů (14). Metodou volby je po selhání konzervativní léčby prostá neurolyza. V jediné komparativní studii byl zjištěn návrat symptomů ve všech případech (po 1 až 9 měsících). Naopak všichni pacienti měli okamžitý a trvalý efekt po resekcii nervu (15).

## NERVUS FEMORALIS

Poranění *n. femoralis* (NF) způsobí parézu flexe kyčle (*m. iliopsoas*) a extenze kolene (*m. quadriceps femoris*) projevující se při chůzi a zejména při chůzi do schodů či při vstávání ze sedu. Kromě toho dochází k senzitivnímu výpadku ventromediální plochy stehna a mediální plochy lýtky v inervační zóně *n. saphenus* (16).

Nejčastěji jsou popisována penetrující traumata v oblasti třísla a iatrogenní poranění při hernioplastikách či při endoprotézách kyčle. Při krvácení do *m. iliopsoas* u hemofiliků je riziko postižení NF až 37%. V břišní chirurgii je rizikové používání kruhových retraktorů, jež mohou nerv utlačovat proti pánevní stěně. Při jejich nepoužívání u abdominální hysterektomie klesla incidence poranění NF ze 7,5 % na 0,7 %. Byla popsána jednoznačná souvislost mezi lézí NF a polohováním při gynekologických a urologických výkonech s končetinou v semiflexi, abdukci a zevní rotaci. Taková pozice se tedy u delších výkonů nedoporučuje. Rizikové jsou operace tříselné kýly, zejména revizní výkony. V případech TEP kyčle je riziko léze NF velmi nízké (do 1 %). Nerv může být poraněn i při femorální svodné anestezii nebo punkci *a. Femoralis* (16).

### LÉČBA

Největší publikovaný soubor čítá 89 poranění NF. Nejčastěji se jednalo o iatrogenní poranění, zlomeniny kyčle či pánve, střelná poranění a lacerace. Z iatrogenních zranění se jednalo o hernioplastiky, endoprotézy kyčle, vaskulární operace a angiografie, gynekologické výkony, laparoskopické operace a apendektomie. 49 % nervů bylo ošetřeno pouhou exoneurolyzou při zachovalém vedení nervu se 100% úpravou. Devět nervů (10 %) v úrovni pánve bylo ošetřeno suturou *end-to-end* s funkční úpravou v 8 případech (89 %). 10 ze 13 stehenních úseků a 12 ze 23 pánevních úseků NF, které byly ošetřeny suturou s pomocí štěpu, bylo úspěšných (tvořily dohromady 41 % případů, funkční úprava v 61 %) (17). Campbell et al. popsali funkční úpravu při nervovém transferu distálního pahýlu NF pomocí *n. Obturatorius* (18).

## NERVUS OBTURATORIUS

Poranění *n. obturatorius* (NO) se projevuje postižením addukce kyčle a senzitivity vnitřní plochy stehna a kolene. Týká se zejména gynekologických a urologických operací. Riziko představují disekce lymfatických uzlin nebo rozsáhlé retroperitoneální výkony v oblasti fossa obturatoria. Většina poranění je lehčího typu, přerušení je raritní. Byla popsána zranění po kleštovém porodu, obturatorové kýle, při endometrióze (19), oboustranné postižení nervu při oboustranné ovariectomii, přerušení nervu při aortofemorálním bypassu (20) nebo komprese nervu v těhotenství (21). Rizikové bývají radikální prostatektomie, vzácně i TEP kyčle (22). Pooperační neuropatie se vyskytuje až u 1,9 % žen po rozsáhlém pánevním operačním výkonu, přičemž až ve 40 % případů je postiženým právě NO (23).

Na rozdíl od urologických a gynekologických laparoskopických výkonů je poranění NO v břišní chirurgii raritní. Při laparoskopické inguinální hernioplastice dochází k poranění nervů ve zhruba 1 % případů a typicky bývá postižen *n. genitofemoralis* či *n. cutaneus femoris lateralis*. Jedním z faktorů, který snižuje riziko nervového traumatu, je použití fibrinového lepidla k fixaci sítky během hernioplastiky (24) na rozdíl od klípů, které mohou způsobit kompresi NO (2).

### LÉČBA

Při rozpoznání přerušení nervu během výkonu je jedinou možnou léčbou přímá rekonstrukce *end-to-end* v jedné době. Takový postup umožňuje částečný návrat funkce již za zhruba 6 měsíců. Vzhledem k nepříliš snadné mobilizovatelnosti nervu může být sutura obtížná a nerv je možno rekonstruovat pomocí štěpu (22, 25). Trakční pora-

nění vzniklé přílišným tahem rozvěračů nebo kompresí je rozpoznáno až po výkonu. Takové případy většinou dobře reagují na konzervativní léčbu. Nepoznané přetnutí nervu během výkonu je vzácné. V situaci pozdní revize byla popsána neurotizace NO větvi z *n. femoralis*. Výhodou je, že není nutné preparovat v jizvách oba pahýly nervu a zkrácení reinervační dráhy. Výkon lze provést i při nenalezení proximálního pahýlu (22).

Největší soubor pacientů publikovali Kitagawa et al., kteří během 36 let operovali šest případů: ženu po císařském řezu a muže po resekci ganglia (v obou případech přerušeni zjizveného nervu a zanoření pahýlu do svalu s ústupem kruté bolesti), ženu po pelvické lymfadenektomii (vytětí neuromu v kontinuitě, rekonstrukce štěpem z *n. suralis*, za 20 měsíců síla addukce 3/5), dva pacienty s tumorem nervu a ženu po cystektomii s přetětím nervu (sutura *end-to-end*, 6 měsíců po výkonu síla addukce 3/5). Operace prováděli vesměs transabdominálním přístupem. Možný je však i přístup retroperitoneální tak jako u pacienta s poraněním NO klipem během laparoskopické hernioplastiky. Uvolnění z klípu a neurolyza vedly k ústupu bolestí a návratu motorické funkce (25). Byla popsána i laparoskopická neurolyza nervu po jeho předchozím poškození při pánevní lymfadenektomii (26).

### NERVUS ISCHIADICUS

Léze *n. ischiadicus* (NI) se klinicky projevují senzoryckými poruchami, paresteziemi či bolestí v inervační zóně nervu, poruchou flexe kolene a akrálních pohybů (27). Porucha citlivosti planty může vést ke vzniku špatně hojitelných dekubitů nezřídka s nutností amputace nohy, porucha vazomotoriky může vést k výkyvům krevního tlaku při vertikalizaci (28). Vzhledem k funkční flexi kyčle a extenzi kolene má pacient i při vysoké lézi NI zachovalou schopnost chůze. Cílem operace je tedy návrat ochranné senzoryky planty a zabránění rozvoje sekundární *pes equinovarus*. Obnova flexe nohy umožní její dostatečnou funkci s použitím peroneální pásky, navíc je možno reinervovaný flexor použít k obnově extenze nohy šlachovou transpozicí (29).

Nejčastějšími příčinami jeho poranění jsou dorzální dislokace femuru při zlomeninách acetabula vyskytující se v 10–19 % (30) zlomeniny femuru, penetrující trauma včetně poranění injekcí a tržné nebo střelné rány (31). Vyskytuje se až u 4 % pánevních zlomenin (32). Zhruba stejně často je poraněn nerv v gluteální a femorální oblasti (30). Incidence lézí NI je udávána po primoimplantacích TEP kyčle v 0–4 % případů, při revizích až v 7 % (28, 33), častější je rovněž u pacientů s dysplazií kyčle (28, 30).

Je zvažováno mnoho možných příčin iatrogenního poškození – přímé trauma působené kovovým instrumentáři, nadměrný tah za nerv, ischemie nervu nebo intraneurální krvácení, tepelné poranění či komprese heterotopickou kostní tkání (27). Za příčinu až dvakrát častějšího postižení NI u žen je považována jeho vyšší vulnerabilita při změněném cévním zásobením po těhotenství (28, 33). Nerv je chráněn svaly pouze asi ve třetině své délky, zbylá část je kryta pouze řídkým vazivem a fascií. To vysvětluje velkou četnost válečných poranění tohoto nervu u vojáků ležících na břiše při úrazech úlomky granátu apod (31).

### LÉČBA

Kim et al. publikovali soubor 353 operačně řešených poranění NI, kdy polovina úrazů byla v úrovni hýždě a polo-

vina na stehně. Z gluteální oblasti však tvořila celou třetinu iatrogenní poranění injekční jehlou. Zlomenina kyčle, otevřená rána, komprese či střelná poranění tvořila zbylou část a byla zastoupena zhruba stejně. V úrovni stehna byla nejčastější střelná poranění následovaná frakturami femuru a laceracemi. Úspěšnost exoneurolyzy při zachovaném vedení nervem dosahovala 80 a 88 % pro gluteální, resp. femorální úroveň, přímé rekonstrukce v 51, resp. 71 % a rekonstrukce pomocí štěpů ve 43, resp. v 60 % případů (30).

Spontánní úprava častého trakčního poranění NI po dorzální dislokaci femuru při zlomeninách retabula je popisována zhruba u 60 % případů (27). Ve válečné chirurgii jsou nejčastější střelná a tržné-zhmožděná poranění NI. Největší soubor publikovali Gousheh et al., kteří operovali 648 pacientů během 8 let iránsko-irácké války. Udávají celkovou úspěšnost v 86 % u tibiální a 39 % u peroneální porce. Senzitivitu planty se podařilo obnovit v 69 % (34). Samardžić et al. publikovali 55 případů z jugoslávské války s obnovou tibiální porce v 87 % a peroneální v 53 %. Tyto výsledky změnily pohled na možnost obnovy funkce NI. Obnova takto vysoké léze byla totiž považována na základě zkušeností z 2. světové války za nemožnou (29).

Poranění tibiální porce má obecně lepší prognózu než peroneální části (27, 30, 35). V reparaci NI má tedy vždy přednost (34). První objektivní známky plantární flexe lze vidět mezi 6 a 12 měsíci po reparaci, kdežto extenze o půl roku později (30). Konečný stav lze posuzovat za 2–3 roky po operaci (30, 36).

V českém souboru se v případech zavřených lézí etiologicky uplatnila trakce a jizvení po úrazu v oblasti kyčle či stehna nebo vzniklé iatrogenně při implantaci TEP kyčle. Ve všech případech byla peroperačně zjištěna vodivost nervu a byla provedena prostá exoneurolyza. Dobrého výsledku se u peroneální porce podařilo dosáhnout u 60 % a u tibiální porce u 100 % pacientů. V případech, kdy bylo poranění řešeno suturou s nebo bez použití štěpu, bylo úpravy tibiální porce dosaženo v 75 % případů. Peroneální porce se však neobnovila nikdy (4).

### NERVUS PERONEUS

Nejčastěji postiženým nervem dolních končetin je *n. peroneus communis* v úrovni kolene. Postižením kmene nebo jeho hluboké větve vzniká obraz čapí chůze – nadměrná flexe v kyčli a koleni při kroku jako kompenzační mechanismus zamezující zakopávání při přepádávající špičce nohy vlivem obrny její dorzální flexe a převahy flexorů.

Převládají traumata uzavřená, hlavním mechanismem je trakční poranění při distorzi či luxaci kolene nebo zlomeninách fibuly s natažením nervových vláken a vznikem často neřešitelných dlouhých lézí v kontinuitě nervu zasahujících v mnoha případech až k terminálnímu větvení. Častá je rovněž komprese nervu v místě hlavičky fibuly, např. příliš těsnou sádrovou fixací, výjimkou však nejsou ani kompletní přerušování nervu při uzavřených zlomeninách kostí v oblasti kolene.

Z otevřených jsou nejběžnější iatrogenní postižení při ortopedických (stabilizace fraktur v oblasti kolene, artroskopické výkony) či chirurgických (varixy) zákrocích; střelná, řezná či bodná traumata jsou spíše vzácností. Nerv je vzhledem ke svému průběhu jedním z nejzranitelnějších periferních nervů (37). Má také specifickou mikrostrukturu, která působí menší rezistenci v tahu (38).

Poranění *n. peroneus superficialis* je raritní pro své hluboké uložení. Projevuje se obrnou everze nohy a poruchou citlivosti dorza nohy vyjma I. meziprstní štěrby. Byly popsány případy poranění po operační léčbě zlomenin tibie (39) či fibuly (40).

## LÉČBA

Dle největších souborů Kima et al. (278 traumatických lézí a 40 tumorů za 32 let) a Seidelové et al. (48 poranění za 10 let) dosahuje nejlepších výsledků prostá neurolyza při peroperačně zjištěné zachované vodivosti nervu (71–88 %). Rovněž výsledky přímé sutyry jsou velmi dobré (84 %). Ve skupině rekonstruovaných nervů je významná závislost na délce použitého štěpu. Při délce do 6 cm dochází k návratu funkce ve 44–75 % případů, při délce štěpů od 6 do 12 cm ve 13–38 %. Delší defekty mají šanci na reinervaci minimální (41, 42).

V českých podmínkách byla nejčastější příčinou poranění trakce nervu při distorzii kolene, následovaná frakturou či iatrogenními příčinami. Ve skupině pacientů po sutuře s použitím nervového štěpu bylo dosaženo 100% úspěšnosti při délce do 6 cm. Při použití délky 6–12 cm byla úspěšnost 50%, u delších dárců nebyl zaznamenán funkční efekt (3). To odpovídá i slovenským zkušenostem (43).

## NERVUS TIBIALIS

Nerv má důležitou senzitivní funkci. Její výpadek má za následek nejen dysfunkci končetiny pro poruchu lokomoce, ale necitlivost planty též vede k trofickým defektům, případně až ke vzniku osteomyelitidy. Postižení motorické složky způsobuje obrnu plantární flexe nohy a prstců a inverzi nohy. Poranění v úrovni kolene a proximálního bérce vede ke kompletní symptomatice, léze v distálnějších partiích způsobuje senzitivní deficit a poruchu flexe prstců (44).

*N. tibialis* (NT) je díky své ultrastruktuře, hlubokému uložení a absenci fixace k okolním strukturám mnohem odolnější než *n. peroneus*, To vysvětluje vzácnost trakčních poranění u tohoto nervu. Nejčastěji jsou popisována otevřená poranění (45).

## LÉČBA

Největší soubor pacientů publikovali Kim et al., kteří za 33 let operovali 38 pacientů s úrazovou lézí NT v úrovni kolene nebo bérce, přičemž pouze 16 z nich bylo řešeno suturou pomocí štěpů. Ve dvou případech byla možná sutura end-to-end a ve 20 případech byla provedena exoneurolyza při zachovaném vedení nervu. Dalších 33 případů bylo lokalizováno v úrovni kotníku. Jako nejčastější příčinou poranění NT udávají trakční poranění při zlomeninách vnitřního kotníku nebo distálního femuru. V úrovni bérce je však dominantní příčinou otevřené poranění.

Časná revize do 72 hodin od úrazu s možností sutyry end-to-end byly úspěšné ve 100 % případů ostrých poranění, zatímco řezné rány revidované opožděně nebo lacerace nervu s nálezem retrahovaných pahýlů a nutností použití štěpu měly efekt horší. U lézí na bérce byla exoneurolyza úspěšná v 95 %, sutura end-to-end ve 100 % a sutura s využitím štěpů v 94 % případů (45).

## ZÁVĚR

I přes svou malou četnost si poranění nervů dolních končetin zaslouží pozornost pro většinou výborné výsledky

chirurgické léčby. Těch však lze dosáhnout pouze při včasné revizi. U ostrých poranění ideálně do 72 hodin a u zavřených lézí mezi 3. a 6. měsícem od jejich vzniku. Iritace z útlaku po zlomeninách či iatrogenních poraněních lze řešit i později. Nejdůležitějším požadavkem je tedy nasměrování pacienta na specializované neurochirurgické pracoviště.

## Literatura

1. Haninec P, Kaiser R. Poranění periferních nervů: patofyziologie, diagnostika a léčba. I-Med 2012; 1–40.
2. Haninec P et al. Obturator nerve injury in laparoscopic inguinal hernia mesh repair. Hernia 2013; 17: 801–804.
3. Kaiser R et al. Operační léčba poranění peroneálního nervu. Cesk Slov Neurol N 2011; 74: 187–190.
4. Kaiser R et al. Operační léčba poranění nervus ischiadicus. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2012; 79: 437–441.
5. Mazanec R. Nejčastější poranění periferních nervů dolních končetin. Neurologie pro praxi 2008; 9: 18–22.
6. Lang EM et al. Surgical treatment of lumbosacral plexus injuries. J Neurosurg Spine 2004; 1: 64–71.
7. Tung TH et al. Nerve reconstruction in lumbosacral plexopathy. Case report and review of the literature. J Neurosurg 2005; 102: 86–91.
8. Haninec P, Kaiser R. Možnosti léčby neurologických následků po zlomeninách pánve a acetabula. In: Džupa V (ed.). Léčba zlomenin pánve a acetabula. Galén, Praha, 2013: 269–271.
9. Viswanathan A et al. Surgical management of the pelvic plexus and lower abdominal nerves. Neurosurgery 2009; 65: A44–A51.
10. Petchprapa CN et al. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part I. The pelvis and hip. Radiographics 2010; 30: 983–1000.
11. Khan T, Knowles D. Damage to the superior gluteal nerve during the direct lateral approach to the hip: a cadaveric study. J Arthroplast 2007; 22: 1198–1200.
12. Ramesh M et al. Damage to the superior gluteal nerve after the Hardinge approach to the hip. J Bone Joint Surg 1996; 78: 903–906.
13. Collinge C et al. Risks to the superior gluteal neurovascular bundle during percutaneous iliosacral screw insertion: an anatomical cadaver study. J Orthop Neuro 2005; 19: 96–101.
14. Cheatham SW et al. Meralgia paresthetica: a review of the literature. Int J Sports Phys Ther 2013; 8: 883–893.
15. Emamhadi M. Surgery for meralgia paresthetica: neurolysis versus nerve resection. Turk Neurosurg 2012; 22: 758–762.
16. Moore AE, Stringer MD. Iatrogenic femoral nerve injury: a systematic review. Surg Radiol Anat 2011; 33: 649–658.
17. Kim DH et al. Intrapelvic and thigh-level femoral nerve lesions: management and outcomes in 119 surgically treated cases. J Neurosurg 2004; 100: 989–996.
18. Campbell AA et al. Obturator nerve transfer as an option for femoral nerve repair: case report. Neurosurgery 2010; 66: 375.
19. Vasilev SA. Obturator nerve injury: a review of management options. Gynecol Oncol 1994; 53: 152–155.
20. Bischoff C, Schonle PW. Obturator nerve injuries during intra-abdominal surgery. Clin Neurol Neurosurg 1991; 93: 73–76.
21. Lindner A et al. Postpartales Nervus obturatorius Syndrom. Fallbericht und Übersicht über die Nervenkompressionssyndrome während Schwangerschaft und Geburt. Zentralbl Gynakol 1997; 119: 93–99.
22. Spiliopoulos K, Williams Z. Femoral branch of obturator nerve transfer for restoration of thigh adduction following iatrogenic injury. J Neurosurg 2011; 114: 1529–1533.
23. Cardosi RJ et al. Postoperative neuropathies after major pelvic surgery. Obstet Gynecol 2002; 100: 240–244.
24. Sákra L et al. Pporanění periferních nervů při laparoskopických operacích. Rozhl chir 2011; 90: 244–249.
25. Kitagawa R et al. Surgical management of obturator nerve lesions. Neurosurgery 2009; 65: A24–A28.
26. Rafii A, Querleu D. Laparoscopic obturator nerve neurolysis after pelvic lymphadenectomy. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13: 17–19.
27. Issack PS, Helfet DL. Sciatic nerve injury associated with acetabular fractures. HSS J 2009; 5: 12–18.

- 28. Hurd JL et al.** Sciatic nerve palsy after primary total hip arthroplasty: a new perspective. *J Arthroplast* 2006; 21: 796–802.
- 29. Samardzic MM et al.** Missile injuries of the sciatic nerve. *Injury* 1999; 30: 15–20.
- 30. Kim DH et al.** Management and outcomes in 353 surgically treated sciatic nerve lesions. *J Neurosurg* 2004; 101: 8–17.
- 31. Patil PG, Friedman AH.** Surgical exposure of the sciatic nerve in the gluteal region: anatomic and historical comparison of two approaches. *Neurosurgery* 2005; 56: 165–171.
- 32. Džupa V et al.** Multicentrická studie pacientů s poraněním pánve: základní analýza souboru. *Acta chir orthop traumat Cech* 2009; 76: 404–409.
- 33. Pekkarinen J et al.** Recovery of sciatic nerve injuries in association with total hip arthroplasty in 27 patients. *J Arthroplast* 1999; 14: 305–311.
- 34. Gousheh J et al.** Therapeutic results of sciatic nerve repair in Iran-Iraq war casualties. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 878–886.
- 35. Matejčík V et al.** Our experience with surgical treatment of ischial nerve injuries. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 462–466.
- 36. Stejskal L, Metelka M.** Úrazové poškození n. ischiadicus. *Rozhl chir* 1974; 53: 793–802.
- 37. Zvěřina E, Stejskal L.** Poranění periferních nervů. *Avicenum, Praha*, 1979.
- 38. Prasad AR et al.** Zone of traction injury of the common peroneal nerve. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 302–306.
- 39. Gary JL, Sciadini MF.** Injury to the anterior tibial system during percutaneous plating of a proximal tibial fracture. *Orthopedics* 2012; 35: e1125–e1128.
- 40. Halm JA, Schepers T.** Damage to the superficial peroneal nerve in operative treatment of fibula fractures: straight to the bone? Case report and review of the literature. *J Foot Ankle Surg* 2012; 51: 684–686.
- 41. Seidel JA et al.** Surgical treatment of traumatic peroneal nerve lesions. *Neurosurgery* 2008; 62: 664–673.
- 42. Kim DH et al.** Management and outcomes in 318 operative common peroneal nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center. *Neurosurgery* 2004; 54: 1421–1428.
- 43. Matejčík V et al.** Surgical treatment of injuries of nervus fibularis. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 361–364.
- 44. Kaiser R, Haninec P.** Operační léčba syndromu tarzálního tunelu. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75: 351–353.
- 45. Kim DH et al.** Surgical management and results of 135 tibial nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center. *Neurosurgery* 2003; 53: 1114–1124.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

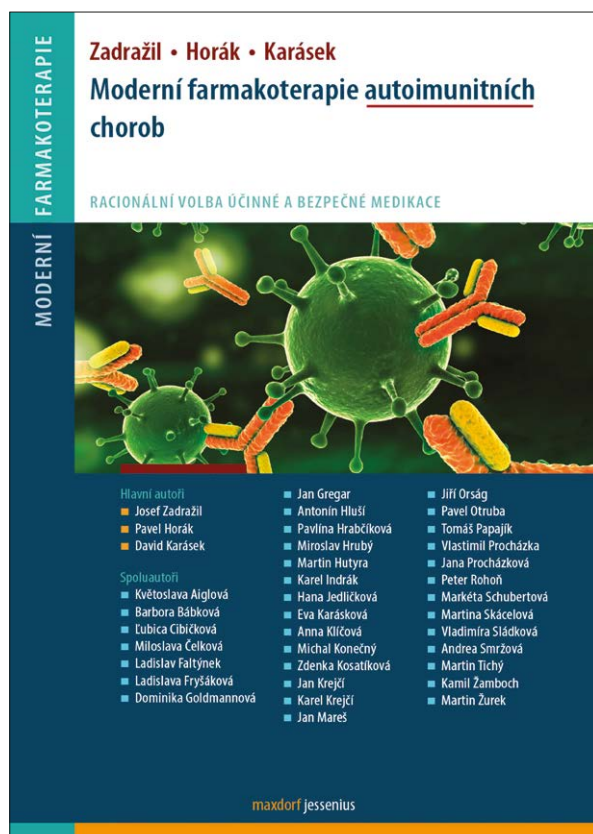
**MUDr. Radek Kaiser, Ph.D.**

Ústav klinických neurooborů  
Neurochirurgická a neuroonkologická klinika  
1. LF UK a ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
Tel.: 973 202 954  
e-mail: radek.kaiser@uvn.cz

## RECENZE

### Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob

Josef Zadražil, Pavel Horák, David Karásek a kol. Maxdorf, Praha, 2015, 529 s., ISBN 978-80-7345-445-6



Autoimunitní choroby prostupují celou klinickou medicínou a ve variabilní míře se s nimi setkává každý léčící lékař, ale především specialisté interních oborů, dermatologové a neurologové, neopomenutelně pak také praktičtí lékaři v systematické primární péči. V konkrétních situacích nemusí být snadné zorientovat se ad hoc v diagnostice, a zejména v terapii založené v maximální možné míře na principu 3E (evidence, expertise, exchange). A právě takto pohotová pomoc v rozhodování o terapii u pacienta, kterého máme právě v ordinaci, je výchozím bodem publikace o moderní farmakoterapii autoimunitních chorob.

Jednotlivá autoimunitní onemocnění jsou prezentována didakticky velmi efektivní formou, tj. „klinické repetitorium/klasifikace – prognóza – terapie“, vždy s doplněním o reference zásadního významu a s výstižnou tabelární i obrazovou dokumentací. Celkem 6 internistických kapitol (nefrologie, revmatologie, endokrinologie, gastroenterologie, hematologie a kardiologie) je rozšířeno o autoimunitní onemocnění v neurologii a dermatologii, přílohu o mechanismech účinku vybraných látek užívaných v jejich léčbě a navíc o lékovou přílohu, seznam zkratk a rejstřík pro rychlou orientaci.

Trojici hlavních autorů a kolektivu 34 spoluautorů se podařilo didakticky efektivně a na relativně malé ploše předložit poznatky o současné úrovni farmakoterapie autoimunitních onemocnění tak, že jsou validním základem pro aktuální rozhodování. Publikace není referenční učebnicí, ale pohotovým pomocníkem, který by neměl chybět v příruční knihovničce žádné ordinace, ve které se rozhoduje o léčebném postupu a jeho modifikacích u pacientů s klinicky vyjádřenou autoimunitou.

**prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.**

# Ambulantní parenterální antibiotická terapie (OPAT)

Marek Štefan, Michal Holub

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 21–24

## SOUHRN

Antibiotika aplikovaná parenterální cestou jsou tradičně používána k léčbě hospitalizovaných pacientů s různými bakteriálními infekcemi. V západní Evropě a USA je od 90. let 20. století patrný trend poskytování parenterální antibiotické terapie také ambulantně (outpatient parenteral antimicrobial therapy [OPAT]). Parenterální aplikaci je v tomto kontextu intravenózní podávání. Autor má osobní zkušenosti s ambulantní parenterální antibiotickou terapií ve Velké Británii a v tomto článku poskytne přehled o této u nás zatím minimálně využívané modalitě.

## KLÍČOVÁ SLOVA

ambulantní léčba, intravenózní antibiotika, celulitida, infekce kostí a kloubů

## SUMMARY

**Štefan M., Holub M. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT)**

Traditionally, parenteral (i. e. intravenous) antimicrobial therapy has been used in inpatients with various bacterial infections. In recent decades there has been growing experience with outpatient parenteral antimicrobial therapy, mainly in the USA and western Europe. This article provides basic information on OPAT, based on available literature and the author's experience on running OPAT service in the UK.

## KEYWORDS

ambulatory care, intravenous antibiotics, cellulitis, bone and joint infection

## ÚVOD

Podávání různých léků parenterální cestou v ambulancích či stacionářích je poměrně rozšířené již desítky let. Jde například o léčbu cytostatiky, podávání krevních transfuzí, aplikaci parenterální výživy atd. První zmínky o ambulantní parenterální antibiotické terapii jsou ze 70. let 20. století, kdy šlo o léčbu plicních infekcí u dětí trpících cystickou fibrózou (1). Od 90. let 20. století dochází k významnému rozšíření zejména v USA, Velké Británii a Austrálii. Přibližně od začátku 21. století se OPAT (*outpatient parenteral antimicrobial therapy*) začíná uplatňovat i v jiných zemích světa, zejména v Japonsku, Singapuru, Novém Zélandu a Itálii (2). V České republice není tato modalita formálně zavedena, v některých specializacích je však tradičně využívána ambulantní intramuskulární aplikace penicilinových antibiotik například u streptokokových infekcí nebo intravenózní aplikace ceftriaxonu ve 2. a 3. fázi lymeské borreliózy.

## INTRAVENÓZNÍ ANTIBIOTICKÁ TERAPIE OBECNĚ

Obecně je parenterální antibiotická terapie indikována ve třech situacích. Předně jde o nutnost dosáhnout adekvátní koncentrace antibiotika v omezeně přístupném kompartmentu (např. u infekční endokarditidy, infekcí centrálního nervového systému, kostí a kloubů). Dále je indikována v případě absence adekvátního antibiotika v perorální formě (např. u infekce rezistentní gramnegativní bakterii). Nakonec jde o situace, kdy je u pacienta s akutní infekcí zahájena léčba infekce parenterálním antibiotikem za hospitalizace a po stabilizaci stavu je pacient propuštěn na terapii perorálním antibiotikem (např. pneumonie, pyelonefritida).

OPAT lze využít zejména v prvních dvou zmíněných situacích, výjimečně lze ve třetí situaci zkrátit hospitalizační fázi převedením pacienta na několik dní do OPAT režimu a až poté nasadit perorální antibiotikum. Ve všech případech musí být pacient klinicky stabilní. Je nutné zajistit kvalitní žilní vstup, spolehlivý transport, vhodné prostory, vyškolený personál a systém řešení komplikací v mimopracovní době ambulance.

## ŽILNÍ VSTUP

V praxi lze pro ambulantní parenterální antibiotickou léčbu využít různé druhy žilních vstupů. Nejjednodušší je použití jednorázové žilní kanyly (tzv. křídélka, která se vždy po aplikaci antibiotika odstraní). Další možností je periferní žilní kanyla ponechaná in situ několik dní. V tomto případě pacient podepisuje informovaný souhlas se zavedením kanyly a je poučen o možných rizicích (dislokace kanyly, krvácení, flebitida, kanylová sepse atd.). Při podrobném poučení a dodržení základních bezpečnostních opatření je riziko komplikací minimální, respektive stejné jako u hospitalizovaných pacientů. V případě dlouhodobé antibiotické léčby lze využít periferně zaváděný centrální žilní katétr (*peripherally inserted central line* [PICC]) nebo tzv. *midline*. Charakteristika jednotlivých typů žilních vstupů je uvedena v tab. 1.

## MÍSTO POSKYTNUTÍ ANTIBIOTICKÉ TERAPIE

Antibiotika lze v rámci OPAT modalit podávat ve zdravotnickém zařízení (na lůžkovém oddělení, v ambulanci, na akutním příjmu, ve stacionáři, v rámci hemodialýzy atd.) nebo v domácích podmínkách (např. sestrou domácí péče, školeným příbuzným či pacientem). Je zajímavé, že v případě aplikace antibiotik pacientem či příbuzným nebyla prokázá-

**Tab. 1** OPAT: žilní přístup

Typ kanyly	Délka zavedení	Charakteristika
Jednorázová žilní kanyla (křídélko)	po dobu aplikace antibiotika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nutnost denního zavádění</li> <li>• minimální riziko infekce či krvácení</li> </ul>
Periferní žilní kanyla	dny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• není nutnost denního zavádění</li> <li>• riziko dislokace, krvácení, flebitidy a kanylové sepse</li> </ul>
Midline: katétr delší než periferní kanyla, který je zavedený do některé ze žil na paži, konec dosahuje do axily	cca 2 týdny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nižší frekvence rekanylace</li> <li>• menší riziko infekce</li> <li>• může zavádět sestra</li> </ul>
PICC: periferně zavedený centrální žilní katétr, konec dosahuje do horní duté žíly	měsíce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vhodné u pacientů s dlouhodobou antibiotickou léčbou</li> <li>• většinou zavádí lékař</li> </ul>
Centrální žilní katétr, tunelizovaný centrální žilní katétr, hemodialyzační katétr, port	týdny až roky	<ul style="list-style-type: none"> <li>• většinou zavedený z jiné indikace</li> <li>• pro aplikaci antibiotik lze využít</li> </ul>

na vyšší frekvence kanylových infekcí ve srovnání s aplikací školeným zdravotníkem (3). V různých zemích světa jsou preferovány různé přístupy. Například v Austrálii a stále více i v USA je častěji využívána domácí antibiotická terapie (tzv. *hospital in the home*). Naproti tomu ve Velké Británii převažuje aplikace antibiotik v ambulancích zdravotnických zařízení.

hem dne bez většího omezení svých běžných aktivit. Zdaleka nejvyužívanějším, nejpraktičtějším a nejbezpečnějším způsobem je však aplikace antibiotika jednou denně v ambulanci pod dohledem školeného personálu. Přehled používaných antibiotik je uveden v tab. 2 (4).

## ZPŮSOB PODÁNÍ ANTIBIOTIKA

Antibiotika lze v závislosti na chemické stabilitě a farmakokinetice podávat v různých dávkovacích schématech (jednou denně, několikrát denně, kontinuálně pomocí pumpy, několikrát týdně). V případě kontinuální aplikace je možné využít speciální elastomerovou pumpu, která funguje na principu definovaného smršťování elastického materiálu a nevyžaduje ke svému provozu elektrickou energii. Pacient může nosit tuto pumpu přichycenou na speciálním pásu bě-

## INDIKACE A KONTRAIKACE

Nejčastější indikace jsou uvedeny v tab. 3. Ideální je pacient stabilizovaný, motivovaný a spolupracující. Důležité je i zajištění spolehlivého transportu. Mezi hlavní kontraindikace patří sepse, nemožnost zajištění transportu, nutnost hospitalizace z jiných důvodů, dekompenzované psychiatrické onemocnění, limitující orgánové postižení a nemožnost použití vhodného antibiotika. Důležitý je samozřejmě individuální přístup. Objevují se například zprávy o úspěšné léčbě intravenózních narkomanů. V tomto případě

**Tab. 2** OPAT: nejčastěji používaná antibiotika

Antibiotikum	Dávkovací schéma (i. v.)	Příklady použití	Výhody	Nevýhody
Ceftriaxon (55 % všech používaných antibiotik)	1× denně 1–2 g	infekce kůže a měkkých tkání, infekce kostí a kloubů, bakteriemie, infekce močových cest, neuroinfekce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoduché podávání</li> <li>• nízká cena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• široké spektrum</li> <li>• možnost indukce rezistence (ESBL)</li> </ul>
Teikoplanin (25 % všech používaných antibiotik)	3 nasycovací dávky 15–25 mg/kg á 24 hod., poté 3× týdně 15–25 mg/kg	infekce gram pozitivními koky rezistentními na betalaktamy (např. MRSA), alergie na betalaktamy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoduché podávání</li> <li>• méně toxický než vankomycin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nutnost monitorování hladin, riziko nefrotoxicity</li> </ul>
Daptomycin	1× denně 4–6 mg/kg	alternativa teikoplaninu či ceftriaxonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoduché podávání</li> <li>• není nutné monitorovat hladiny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vysoká cena</li> <li>• není snadno dostupný v ČR</li> </ul>
Ertapenem	1× denně 1 g	infekce způsobené rezistentními enterobakteriemi (např. ESBL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoduché podávání</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vysoká cena</li> <li>• široké spektrum</li> <li>• nepůsobí na pseudomonády a enterokoky</li> </ul>
Gentamicin Amikacin	1× denně 3–5 mg/kg 1× denně 15 mg/kg	infekce močových cest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoduché podávání</li> <li>• nízká cena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toxicita</li> <li>• monitorování hladin</li> </ul>

Pozn.: ESBL = *extended spectrum beta-lactamase*; MRSA = methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*; i. v. = intravenózně.

Tab. 3 OPAT: indikace

Diagnóza	Komentář
Infekce kůže a měkkých tkání (erysipel, celulitida, flegmóna, infikovaný bércový vřed, diabetická noha)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % všech infekcí léčených v OPAT</li> <li>• ceftriaxon, teikoplanin, daptomycin</li> <li>• někdy v kombinaci s antibiotiky podávanými p. o. (dle citlivosti např. klindamycin, ciprofloxacin)</li> </ul>
Infekce kostí a kloubů	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 % všech infekcí léčených v OPAT</li> <li>• nejčastěji používaná ATB – viz výše</li> <li>• někdy kombinace s antibiotiky podávanými p. o. (dle citlivosti např. rifampicin, metronidazol, ciprofloxacin)</li> </ul>
Infekce močových cest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zejména rezistentní enterobakterie (ESBL)</li> <li>• gentamicin, amikacin, ertapenem</li> </ul>
Bakteriemie, streptokoková endokarditida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• volba antibiotika dle citlivosti</li> <li>• u endokarditidy úvodní dvoutýdenní fáze léčby vždy za hospitalizace, dále možno ambulantně léčit jen vybrané nerizikové pacienty, vždy po konzultaci s kardiologem</li> </ul>
Lymeská borelióza 2. a 3. stadia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ideální indikace</li> <li>• pacienti jsou většinou klinicky stabilní a dobře spolupracující</li> </ul>
Meningitida, mozkový absces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jen u stabilních pacientů, analogie s léčbou endokarditidy (viz výše)</li> <li>• ceftriaxon, v případě mozkového abscesu často v kombinaci s metronidazolem p. o.</li> </ul>
Pneumonie, intraabdominální infekce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vybraní pacienti</li> </ul>
Leishmanióza, aspergilóza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vzácnější indikace</li> <li>• amfotericin B</li> </ul>

Pozn.: ESBL = *extended spectrum beta-lactamase*; ATB = antibiotika, p. o. = perorálně.

je zásadní motivace pacienta a použití speciální „pečeti“, kterou se uzavře žilní katétr po každé aplikaci antibiotika s cílem znemožnit zneužití katétru k podání nelegální drogy (5). Některá pracoviště léčí ambulantně stabilní pacienty s infekční endokarditidou a meningitidou, tedy infekcemi, které si intuitivně spojujeme s nutností přísného klidu na lůžku za hospitalizace.

## KOMPLIKACE

Nutnost akutní hospitalizace se uvádí u 6–8 % pacientů. Celková frekvence komplikací je asi 25 %. Jde nejčastěji o problémy se žilním vstupem (dislokace a neprůchodnost, infekce, krvácení, trombóza atd.) a nežádoucí účinky antibiotické terapie (alergická reakce, renální a jaterní poškození, cytopenie, klostridiová infekce atd.). Frekvence klostridiové infekce je překvapivě nízká (< 0,5 %). Je nutné počítat také s progresí infekce či s možností hospitalizace kvůli nesouvisejícímu onemocnění (6, 7).

## VÝHODY

Ambulantní parenterální antibiotická léčba má mnohé výhody. Z hlediska organizace péče o pacienty v nemocnici umožňuje uvolnit lůžkovou kapacitu pro pacienty, kteří hospitalizaci nezbytně potřebují. U stabilního pacienta, který má infekci vyžadující parenterální antibiotickou léčbu, je možné se hospitalizaci zcela vyhnout nebo případnou hospitalizaci zkrátit.

Ve Velké Británii je přibližně 10 % všech hospitalizovaných pacientů léčeno intravenózně podávanými antibiotiky. Z nich asi 16 % je léčeno pro infekce kůže a měkkých tkání, přitom až 30 % z těchto nemocných je možno léčit ambulantně se srovnatelným výsledkem. Tímto lze také ušetřit nemalé finanční prostředky, dle některých center stojí 1 kúra léčby OPAT jen asi 40 % nákladů léčby stejného onemocnění za

hospitalizace. V průběhu 10letého provozu OPAT v Glasgow bylo ušetřeno 39 tisíc lůžkodnů (6, 7).

Pacientovi přináší ambulantní léčba zároveň možnost léčit se převážně v domácích podmínkách, a to se všemi výhodami (méně stresu, domácí strava, soukromí). Někteří pacienti mohou dokonce pokračovat ve studijních či pracovních povinnostech. Pacient také přebírá větší míru zodpovědnosti za své zdraví, je motivovanější a méně závislý na zdravotnících.

Z hlediska správné antibiotické praxe je důležité, že ambulance OPAT je ve většině zemí vedena infektology, což umožňuje erudované řízení antibiotické léčby. Eliminací nutnosti hospitalizace dochází ke snížení výskytu nozokomiálních nákaz.

## NEVÝHODY

Ambulantní parenterální antibiotická léčba má i své nevýhody. Převedením léčby do ambulantní složky je omezena možnost kontinuálního sledování pacienta. Zjištění případných nežádoucích účinků je tedy závislé hlavně na perfektní spolupráci pacienta a jeho nejbližších se zdravotníky. Z tohoto důvodu je nezbytné pacientovi zajistit nepřetržitou dostupnost zdravotnického zařízení (většinou jde o lůžkovou infekční oddělení, při kterém je ambulance OPAT zřízena).

Další nevýhodou je omezené množství antibiotik, která lze podávat 1× denně (což je zdaleka nejčastější frekvence podávání v rámci OPAT). Proto se u léčby některých infekcí (např. infekce kůže a měkkých tkání) nelze vyhnout použití antibiotika se zbytečně širokým spektrem (např. ceftriaxon), ačkoli u hospitalizovaného pacienta by bylo možné použít krystalický penicilin (eventuálně oxacilin) s relativně úzkým spektrem účinku. Použití ceftriaxonu je přitom rizikové z hlediska selekce rezistentních bakterií (např. enterobakterií produkujících širokospektrou betalaktamázu označovanou ESBL [*extended spectrum beta-lactamase*]), význam tohoto jevu u ambulantních pacientů je však zatím nejasný.

**Tab. 4** OPAT: zásady péče o pacienty

Aspekt péče o pacienta	Komentář
Klinické vyšetření lékařem	<ul style="list-style-type: none"> <li>denně vitální funkce, klinické vyšetření</li> <li>zápis do dokumentace</li> </ul>
Kontrola funkce žilní kanyly/katétru	<ul style="list-style-type: none"> <li>denně</li> <li>důraz na včasné rozpoznání flebitidy</li> </ul>
Laboratorní monitorování	<ul style="list-style-type: none"> <li>individuální</li> <li>nejméně 1x týdně</li> <li>krvný obraz, renální a jaterní ukazatele, CRP</li> <li>pozor: leukopenie a cholestatická jaterní léze po ceftriaxonu, renální insuficience po teikoplaninu a aminoglykosidech, myozitida po daptomycinu</li> </ul>
Ambulantní kontrola	<ul style="list-style-type: none"> <li>minimálně 1x po ukončení terapie</li> </ul>
Mezioborová spolupráce	<ul style="list-style-type: none"> <li>dle diagnózy (ortopedie, chirurgie, urologie neurologie, kardiologie, mikrobiologie)</li> </ul>

## PRAKTICKÝ PROVOZ OPAT AMBULANCE VE VELKÉ BRITÁNII

Ve Velké Británii je ambulance OPAT většinou součástí infekčního oddělení. Jde o autonomní jednotku s vlastním středním zdravotnickým a lékařským personálem. Denně je možné ošetřit 20 a více pacientů. O indikaci léčby a o volbě antibiotika rozhoduje vedoucí lékař. K rozhodnutí o léčbě jsou nemocní odesíláni lékaři různých odborností, nejčastěji jde o praktické lékaře, internisty, lékaře akutních příjmů, chirurgy a ortopedy. V neposlední řadě tvoří klienty ambulance OPAT pacienti infekčního oddělení, kteří jsou do této ambulance odesíláni k dokončení parenterální antibiotické léčby, pokud je jejich celkový stav natolik dobrý, že umožňuje propuštění.

Nejčastějšími diagnózami jsou infekce kůže a měkkých tkání, osteomyelitidy, spondylodiscitidy a infekce močových cest. Pacient musí být adekvátně monitorován, základní schéma ukazuje tab. 4. Hlavním přínosem OPAT v podmínkách britského zdravotnictví je uvolnění kapacity značně přetížených lůžkových oddělení a akutních příjmů. Například relativně stabilní pacient s erysipelem dolní končetiny, který se dostaví na akutní interní příjem, dostane první dávku antibiotika (ceftriaxonu) na místě, odchází domů a na další dávku antibiotika se dostaví druhý den do ambulance OPAT.

## POTENCIÁL VYUŽITÍ OPAT V ČESKÉ REPUBLICE

Ambulantní podávání parenterálních antibiotik není v České republice formálně zavedeno. Důvodů je mnoho, zejména obavy ze ztráty přímého dohledu nad pacientem a nezkušenost s organizací tohoto modelu. Přesto má tato léčebná modalita velký potenciál a hlavně ve velkých městech se v budoucnu nejspíše široce uplatní.

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice v Praze je první pracoviště v ČR, kde formální program OPAT s podporou vedení nemocnice funguje. Zatím jsme úspěšně léčili více než sto pacientů. Žilní přístup je realizován formou jednorázového křídélka či periferní žilní kanyly. Pacient se zavedenou žilní kanylou podepisuje informovaný souhlas a je důkladně poučen o možných rizicích. Nejčastějšími diagnózami jsou neuroborrelióza, bakteriemie, spondylodiscitida a infekce močových cest. Z antibiotik dominuje použití ceftriaxonu a aminoglykosidů. Ambulance OPAT je využívána i k intramuskulární aplikaci penicilinových antibiotik.

## ZÁVĚR

Ve článku byly shrnuty základní poznatky o ambulantní parenterální antibiotické terapii (OPAT) s důrazem na praktické informace, které pomáhají lépe osvětlit tento moderní a perspektivní přístup k podávání systémové antibiotické terapie.

## PODĚKOVÁNÍ

MUDr. Aleš Chrdle poskytl velmi cenné připomínky k obsahu rukopisu, za což mu autoři srdečně děkují.

## Seznam použitých zkratk

<b>ATB</b>	antibiotika
<b>CRP</b>	C-reaktivní protein
<b>ESBL</b>	<i>extended spectrum beta lactamase</i>
<b>MRSA</b>	methicilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>OPAT</b>	<i>outpatient parenteral antibiotic therapy</i>
<b>PICC</b>	<i>peripherally inserted central line</i>

## Literatura

- Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1974; 54: 358–360.
- Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: Principles and practice. *Eur J Inter Med* 2013; 24: 617–623.
- Chapman AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy. *BMJ* 2013; 346: f1585.
- Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines. Clin Infect Dis* 2004; 38: 1651–1672.
- Ho J et al. Safe and successful treatment of intravenous drug users with a peripherally inserted central catheter in an outpatient parenteral antibiotic treatment service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2641–2644.
- Barr DA, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) and the general physician. *Clin Med* 2013; 13: 495–499.
- Barr DA et al. OPAT in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 407–413.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Marek Štefan**

Klinika infekčních nemocí 1. lékařské fakulty UK  
a Ústřední vojenské nemocnice  
– Vojenské fakultní nemocnice Praha  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
Tel.: 775 192 792  
e-mail: marekstefan@centrum.cz



# Fekální inkontinence – závažný medicínský a společenský problém

<sup>1</sup>Peter Ihnát, <sup>2</sup>Radka Kozáková, <sup>1</sup>Petr Vávra, <sup>1</sup>Anton Pelikán, <sup>1</sup>Pavel Zonča

<sup>1</sup>Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup>Katedra ošetřovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 25–30

## SOUHRN

Fekální inkontinence představuje onemocnění s vysokou prevalencí (> 2 % celkové populace) a velmi závažným dopadem na kvalitu života postiženého jedince i lidí v jeho okolí. Princiální roli při diagnostice fekální inkontinence a při poskytování léčebné péče pacientům postiženým inkontinencí hrají praktičtí lékaři, gastroenterologové i chirurgové. Poměrně nízká úroveň poskytované péče je však mimo jiné důsledkem nedostatečné znalosti problematiky fekální inkontinence a minimálního tréninku lékařů zaměřeného na její diagnostiku a léčbu.

Autoři překládají ucelený up-to-date přehled problematiky fekální inkontinence se zaměřením se na definici, prevalenci, závažnost, důsledky onemocnění, patofyziologii, diagnostiku a léčbu. Detailní zhodnocení anatomického a fyziologického stavu pacienta je nezbytným předpokladem pro stanovení správné příčiny vzniku inkontinence a pro následný výběr nejvhodnějšího terapeutického postupu. Široké spektrum dostupných léčebných modalit v léčbě fekální inkontinence zahrnuje konzervativní léčbu (úprava životního stylu, dietní režim, farmakologické přípravky, absorpční pomůcky), biofeedback i chirurgické intervence (augmentace svěračů, rekonstrukce svěračů, stimulace sakrálního nervu, náhrada svěračů a diverse stolice). Prostřednictvím aplikace vhodného léčebného postupu může mnoho pacientů dosáhnout výrazného zlepšení symptomů inkontinence a zlepšení kvality života. Včasná diagnóza fekální inkontinence navíc vede k prevenci vzniku komplikací, které by dále zhoršovaly kvalitu života nemocného.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**anální inkontinence – definice, prevalence, patofyziologie, diagnostika, léčebný management; kvalita života; rizikové faktory**

## SUMMARY

**Ihnát P., Kozáková R., Vávra P., Pelikán A., Zonča P. Faecal incontinence – serious medical and social issue**

Faecal incontinence presents gastrointestinal disorder with high prevalence (more than 2% of population) and serious impact on the quality of life. General practitioners, gastroenterologists and colorectal surgeons play the principal role in screening, diagnostics and providing health care to patients who suffer from faecal incontinence. Insufficient knowledge about faecal incontinence and minimal training aimed at its diagnostics and therapy lead to the low quality of provided health care.

Authors offer comprehensive up-to-date review focused on faecal incontinence – its definition, prevalence, seriousness, consequences, pathophysiology, diagnostics and management. Detailed anatomical and physiological assessment of each patient is fundamental in determining correct cause of faecal incontinence and consequent selection of the most appropriate therapeutic modality.

Broad spectrum of available therapeutic options comprises conservative management (lifestyle modification, diet, medications, and absorbent tools), biofeedback and surgical interventions (sphincter augmentation, sphincter reconstruction, sacral nerve stimulation, sphincter substitution and stools diversion). Application of the most appropriate treatment can lead in majority of patients to significant improvement in faecal incontinence and quality of life. Early diagnosis prevents possible complications, which would possibly deteriorate patient's quality of life.

## KEYWORDS

**anal incontinence – definition, prevalence, pathophysiology, diagnostics, therapeutic modalities; quality of life; risk factors**

## ÚVOD

V rámci nemocí gastrointestinálního traktu patří fekální inkontinence (FI) mezi nejvíce opomíjená a nejhůře léčená onemocnění, a to nejen ze strany praktických lékařů, ale i specialistů zaměřených na gastroenterologii (1, 2). FI přitom představuje poruchu s doslova devastujícím efektem na kvalitu života postiženého, což obvykle vede k jeho sociální izolaci, případně umístění do domova pro seniory (2–4).

FI je často nepoznaným onemocněním, protože většina postižených se cítí být zahanbena a svému lékaři se s problémem nesvěří. Léčebný management FI, resp. jeho kvalita, je obecně na velmi nízké úrovni – obvykle se omezuje na před-

pis hygienických pomůcek (pleny, vložky, tampony). Mezi hlavní důvody nízké úrovně poskytované léčebné péče patří nedostatečná znalost problematiky inkontinence a minimální trénink lékařů zaměřený na její diagnostiku a léčbu (4).

Jaký je tedy současný stav medicínských poznatků o FI, její prevalence, závažnosti, etiopatogenezi a vlivu na kvalitu života postižených osob?

## DEFINICE

Pod pojmem inkontinence rozumíme ztrátu kontroly nad procesem defekace (schopnost vnímat, zadržovat a evakuovat

střevní obsah), což vede k nechtěnému nebo předčasnému odchodu stolice (5). Pro exaktní vymezení problematiky je třeba rozlišovat mezi anální a fekální inkontinencí. Anální inkontinence představuje obecnější pojem, který zahrnuje mimovolný únik stolice či plynů přes řitní otvor (anus). Fekální inkontinence je užší pojem vymezený jenom pro mimovolný únik stolice přes anus (6).

Je zřejmé, že i samotný nekontrolovaný únik plynů může být poměrně stresujícím symptomem. Únik plynů by však neměl být považován za inkontinenci, protože je velmi obtížné určit, kdy je únik plynů již „abnormální“ (7). Fekální inkontinence je proto definována jako opakovaný nekontrolovaný únik tekuté či formované stolice u osob starších 3 let objevující se jednou za měsíc nebo častěji (2).

### Podle závažnosti fekální inkontinence jsou obvykle rozlišovány tři stupně inkontinence:

1. stupeň (lehká inkontinence se špiněním prádla);
2. stupeň (mimovolný únik tekuté stolice);
3. stupeň (těžká inkontinence, kdy dochází k úniku tekuté i tuhé stolice).

Z patofyziologického hlediska je rozlišována **primární FI** (idiopatická inkontinence pravděpodobně na podkladě denervace svalstva pánevního dna) a **sekundární FI** (inkontinence jako důsledek jiné patologie – viz níže, stať *Patofyziologie*). FI představuje syndrom, který může mít mnoho různých příčin. Je proto vždy potřeba pečlivě zhodnotit nemocného na základě anamnézy, klinického vyšetření a výsledků jednotlivých diagnostických modalit (viz níže, stať *Diagnostika*), abychom identifikovali kauzální příčinu FI a na tuto následně zaměřili léčebné úsilí.

## PREVALENCE

Podle dostupných epidemiologických studií se odhady prevalence FI pohybují v rozmezí od 2,2 do 16,8 % (8–14). Variabilita údajů v jednotlivých epidemiologických studiích může být způsobena rozdílnými definicemi inkontinence, odlišnými způsoby zjišťování inkontinence a různými technikami výběru populačních vzorků ke zkoumání (3, 15). Navíc je třeba vzít do úvahy skutečnost, že jen asi 10–20 % postižených osob se se svojí poruchou svěří ošetřujícímu lékaři (4, 5).

V Evropě a Severní Americe je prevalence FI odhadována minimálně na 2 % populace, přičemž výskyt syndromu stoupá na cca 10 % u osob starších 65 let (14, 16–18), a dokonce na 50 % u obyvatel domovů pro seniory (19–21). Vyšší výskyt inkontinence bývá pozorován u některých nemocí – pacienti s neurologickými poruchami (sclerosis multiplex, Parkinsonova nemoc, cévní mozkové příhody), míšním poraněním, systémovou sklerózou, amyloidózou, syndromem dráždivého tračníku ad. (1, 4, 22). Tato onemocnění obvykle negativně ovlivňují mobilitu pacientů, schopnost vykonávat

běžné aktivity nebo způsobují chronický průjem (23). Pro kontinenci je podstatné, aby byl každý jedinec motivován „udržovat“ ji. Proto je FI velmi častá u geriatrických pacientů trpících pokročilým poškozením kognitivních funkcí (demencí).

Mnoho osob postižených inkontinencí věří, že FI je prostým důsledkem procesu stárnutí, a proto musí být tolerována. Experti se však shodují v názoru, že v žádném věku nelze považovat příznaky FI za normální, resp. adekvátní stáří pacienta (23, 24).

## ZÁVAŽNOST A DŮSLEDKY FI

FI představuje devastující nefatální onemocnění, které vede ke známkám těžkého zahanbení, anxiozity, depresí, emočního strádání a sociální izolace. Pacienti s FI popisují svůj stav jako život v ohraničeném světě připomínajícím pobyt ve vězení (25, 26). FI má obvykle navíc devastující efekt nejen na kvalitu života postiženého, ale i příbuzných a osob, které o postiženého pečují.

Většina postižených své příznaky disimuluje, snaží se onemocnění utajit a nehlásí je ošetřujícímu lékaři. Z těchto důvodů označil Johanson FI velmi výstižně jako *silent affliction* (tiché utrpení) (4). FI je obvykle asociována s vyšší morbiditou a celkově horší zdravotní kondicí. Pacienti v domovech pro seniory trpící FI mají prokazatelně vyšší výskyt infekcí močových cest, dekubitů a zvýšenou mortalitu (22).

Symptomatologie může u jednotlivých pacientů dosahovat různé intenzity, resp. stupně závažnosti. Z toho vyplývá potřeba klasifikace a standardizace závažnosti postižení. Nejčastěji využívaným skórovacím systémem je *Cleveland Clinic Incontinence Score* (viz tab. 1), který prostřednictvím 5 jednoduchých dotazů klasifikuje závažnost FI (0 bodů znamená perfektní kontinenci, 20 bodů totální inkontinenci).

Vliv FI na kvalitu života postiženého je objektivně měřen a hodnocen pomocí standardizovaných dotazníků. Je možné použít obecné dotazníky kvality života (např. *Medical Outcomes Survey Short-Form SF-36*, *Quality of Well-Being Scale* či *Sickness-Impact Profile*) nebo specifické dotazníky zaměřené na kvalitu života pacientů s FI. Ze specifických dotazníků je nejznámější a nejčastěji využívaná tzv. Rockwoodova škála (Fecal Incontinence Quality of Life Scale: [www.fascrs.org/physicians/Fecal\\_Incontinence\\_Quality\\_of\\_Life\\_Scale](http://www.fascrs.org/physicians/Fecal_Incontinence_Quality_of_Life_Scale)). Měření kvality života představuje nejen možnost objektivního měření negativního vlivu FI na kvalitu života, ale i hodnocení efektu jednotlivých terapeutických modalit v léčbě FI (25, 26).

Zdravotní péče o pacienty s FI je velmi nákladná vzhledem k potřebě velkého množství ošetřovatelských pomůcek a obvykle mnohaletému trvání postižení. Náklady na zdravotní péči o pacienty s FI jsou přibližně o 55 % vyšší než náklady na kontinentní pacienty (6, 15). Vysoké náklady jsou navíc navýšeny zvýšenou morbiditou pacientů a častými opakovanými hospitalizacemi, resp. nutností umístění

Tab. 1 Cleveland Clinic Incontinence Score

Frekvence inkontinence	Nikdy	< 1× měsíčně	> 1× měsíčně	> 1× týdně	denně
Jak často vám unikne tuhá stolice?	0	1	2	3	4
Jak často vám unikne tekutá stolice?	0	1	2	3	4
Jak často vám uniknou plyny?	0	1	2	3	4
Jak často musíte nosit vložku nebo plenu?	0	1	2	3	4
Jak často musíte měnit svůj životní styl kvůli inkontinenci?	0	1	2	3	4

pacientů do ošetrovatelských ústavů. Celkové roční náklady na nemocné s FI jsou v USA odhadovány na cca 11 miliard dolarů (6, 15). Dodatečné náklady na zdravotní péči byly vyčísleny na více než 9000 USD ročně na jednoho inkontinentního pacienta (22).

## PATOFYZIOLOGIE

Pro udržení kontinence je potřebná funkčnost a neuromuskulární integrita jednotlivých komponent anorekta i pánevního dna. K narušení kontinentního mechanismu může dojít v důsledku širokého spektra různých obtíží: poruch oslabujících muskulaturu pánevního dna nebo análních svěračů, zhoršujících senzitivitu a *compliance* rektu, alterujících objem či konzistenci stolice; eventuálně se může jednat o poruchy kognitivních funkcí (24, 27).

Mezi prokázané rizikové faktory vzniku FI patří tekutá konzistence stolice, ženské pohlaví, pokročilý věk, multiparita, neurologické poranění, trauma a celkově špatná zdravotní kondice. Mezi rizikové faktory je možné zařadit i chronickou obstrukční plicní nemoc, obezitu, kouření, močovou inkontinenci nebo bariatrický chirurgický zákrok (6, 7, 28).

Pokročilý věk představuje jeden z nejvíce signifikantních rizikových faktorů pro vznik FI. Korelace stoupajícího výskytu inkontinence s narůstajícím věkem je připisována především ochabování svaloviny pánevního dna a snižujícímu se klidovému tonu vnitřního svěrače. (4, 24, 28). Boyle et al. ve své studii publikovali pokles klidového tonu análního svěrače ročně o 0,5 mmHg a pokles o 3 mmHg s každým porodem (29).

I když je kontinence udržována především funkčním anorektálním neuromuskulárním aparátem, poměrně často je FI diagnostikována u pacientů s dobře fungujícím anorektem. Urychlený kolonický transit time, resp. chronický průjem představuje velmi významný rizikový faktor vzniku inkontinence. Onemocnění, jež ovlivňují konzistenci stolice a rychlost přísunu stolice do rektu, proto mohou vést k závažné FI (28, 30). Pacienti se syndromem dráždivého tračníku mají rovněž větší pravděpodobnost vzniku FI. Management pacientů s chronickými průjmy je proto potřeba v první řadě zaměřit na korekci konzistence stolice (2, 3).

U seniorů se závažnými komorbiditami (zejména pokud jsou imobilní a mají zhoršené kognitivní funkce), jsou často pozorovány známky tzv. paradoxní inkontinence (inkontinence z přetékání). U těchto osob dochází v důsledku úporné obstipace (rektum je vyplněno velkým objemem impaktované stolice) k obtékání tekuté stolice kolem impaktované stolice. To se klinicky projevuje jako pseudoprůjem se známkami inkontinence. Impaktovaná stolice v rektu totiž snižuje tonus vnitřního análního svěrače a umožňuje tak únik stolice přes anální kanál (24).

Obezita představuje další rizikový faktor působící pravděpodobně prostřednictvím zvýšeného intraabdominálního tlaku a ochabování pánevního dna. Prevalence FI u obézních jedinců je udávána o 50 % vyšší než u neobézních. Redukce hmotnosti prokazatelně vede k redukci četnosti a závažnosti FI (4, 23, 28).

Negativní efekt na kontinenci stolice má i kouření, jak prokázali Bharucha et al. Pravděpodobným mechanismem je přímé působení nikotinu na kolonický *transit time* (jeho urychlení) a ovlivnění (snižování) rektální *compliance* (30).

Parita, resp. těhotenství je jedním z nejčastěji udávaných rizikových faktorů FI v odborné literatuře. Nejsou však

dostupná relevantní data o tom, které ženy (s jakým typem porodu) mají vyšší riziko vzniku FI. I když lze logicky očekávat vyšší prevalenci inkontinence u žen po vaginálním porodu (předpokládaná etiopatogeneze prostřednictvím evokované neuropatie nervus pudendalis s následným ochabnutím pánevního dna), nebyl doposud prokázán benefit císařského řezu oproti vaginálnímu porodu z hlediska rizika vzniku inkontinence (6, 23, 28). Provedení epiziotomie je prokázaným rizikovým faktorem vzniku FI v důsledku poranění análních sfinkterů (1, 29).

Sekundární FI se poměrně často vyskytuje jako důsledek poškození análních svěračů (např. u Crohnovy choroby), neurologických poruch (úrazy míchy, cévní mozkové příhody, Parkinsonova choroba), viscerální neuropatie (diabetes mellitus) nebo u dysfunkcí pánevního dna (prolaps rektu, rektokéla).

Často je popisován vznik FI v souvislosti s chirurgickými zákroky. Dostupné studie udávají vznik FI u 8–10 % pacientů po laterální sfinkterotomii v léčbě análních fisurací a u 18–52 % pacientů po fistulotomiích v léčbě hlubokých chronických perianálních píštělí. Zřídka je však zaregistrována FI (v důsledku poranění sfinkterů) i po radikálních operacích hemeroidů nebo po jiných drobných anorektálních operacích (23, 27, 32). Nízké resekcční výkony na rektu pro karcinom rektu se zachováním svěračů mají velmi často (u 50–80 % pacientů) závažné funkční důsledky, které se souhrnně označují jako LARS (*low anterior resection syndrome*). Tento syndrom zahrnuje problémy s evakuací stolice, časté vyprazdňování, urgence a především FI. Velmi signifikantní rizikovým faktorem vzniku LARS a FI je také proběhlá radioterapie malé pánve pro karcinom rektu, prostaty či cervixu uteru (33, 34).

## DIAGNOSTIKA

Detailní zhodnocení anatomického a fyziologického stavu pánve a tlustého střeva je nezbytným předpokladem pro stanovení správné příčiny vzniku inkontinence a následný výběr nejvhodnějšího terapeutického postupu (32). V atmosféře vzájemné důvěry musejí být pacienti detailně dotazováni na jednotlivé aspekty FI (frekvence, množství a typ úniku stolice, příznaky urgencye, vliv na kvalitu života, resp. nutnost alterace životního stylu). Je potřeba prozkoumat chronickou medikaci pacienta i jeho dietní zvyky. Na základě detailní anamnézy je potom stanovena diagnóza a závažnost FI (7).

Při fyzikálním vyšetření perinea je vyhodnocována přítomnost stolice, známky kožní iritace, resp. perianální dermatitidy, přítomnost jizev, deformit, marisků, hemeroidů nebo fisury. Při zapnutí břišního lisu je sledován případný pokles perinea, prolaps rektu, descensus, resp. prolaps vagíny a uteru. Digitální vyšetření per rectum nabízí cenné informace o síle (tlakovém tonu) análních svěračů v klidu i při úsilném zapnutí svěračů. Digitální vyšetření rovněž umožňuje verifikovat přítomnost análního spasmu, fisurace, nádoru, solitárního vředu nebo rektokély (22, 27, 35). U starších pacientů je na začátku vyšetřovacího algoritmu potřeba vyloučit těžkou chronickou obstipací, kdy je tlusté střevo a rektum vyplněno tuhou stolicí a pacient má známky tzv. inkontinence z přetékání. Rektum přeplněné stolicí lze vyloučit pomocí digitálního vyšetření a nativního snímku břicha (22, 35).

V rámci komplexního vyšetření pacientů s FI je doporučováno provedení endoskopického vyšetření kolorekta

(rektoskopie, kolonoskopie), endoanálního ultrazvuku, ano-rektální manometrie, defekografie a neurofyziologických vyšetření (elektromyografie pánevního dna a testování terminální motorické latence pudendálního nervu). Není však nutné vykonávat všechna tato vyšetření u všech pacientů s FI. Racionálním kritériem pro výše uvedená vyšetření je FI nereagující na konzervativní terapii (2, 27).

Endoskopické vyšetření (rektoskopie a kolonoskopie) by mělo být provedeno k vyšetření sliznic kolorekta a pro identifikaci případných nálezů kolitidy, proktitidy, nádorů, střevní ischemie či jiných střevních abnormalit (22, 35).

Anorektální manometrie poskytuje informace o funkci anorekta a také potvrzuje diagnózu FI. Je prováděna s cílem objektivního vyhodnocení síly a funkce análních svěračů, rektální senzitivity a anorektálních reflexů. Objektivně měří sílu análních svěračů v klidovém stavu (podmíněno funkcí vnitřního sfinkteru), při usilovném zapnutí (podmíněno funkcí zevního sfinkteru a *m. puborectalis*) nebo při defekačním manévru (27, 36). Měření rektální senzitivity a compliance umožňuje diagnostikovat např. inkontinenci z přetékání při snížené compliance rekta (zvýšená tuhost stěn rekta v důsledku idiopatických střevních zánětů nebo po ozařování pánve) (5, 35, 36).

Endoanální ultrazvuk představuje zlatý standard pro posouzení morfologie vnitřního i zevního análního svěrače. Umožňuje identifikovat poranění sfinkterů ve formě trhlin, jizev nebo atrofie a tím i stanovit indikaci případného chirurgického řešení např. formou sfinkteroplastiky (5, 6, 27). Kvalita a výtěžnost ultrazvukového vyšetření je však vysoce závislá na zkušenostech lékaře.

Defekografie (standardní nebo s využitím magnetické rezonance) umožňuje dynamické zobrazení procesu defekace. Pomocí defekografie lze identifikovat vnitřní rektální prolaps (rektální intususcepce), rektokélu či enterokélu, které mohou vést k vývoji sekundární FI. Vyšetření je však u pacientů s FI využíváno jen poměrně zřídka, protože je obtížné, resp. často nemožné, aby inkontinentní pacient zadržel kontrastní kaši v rektu (5, 6, 35).

Neurofyziologické vyšetření (elektromyografie pánevního dna a testování terminální motorické latence pudendálního nervu) měří funkčnost a neuromuskulární integritu anorekta; umožňuje odlišení neurogenní léze od svalové. Využití těchto vyšetření v diagnostickém algoritmu FI je však velmi kontroverzní – nedávné studie nepotvrdily jejich přínos, proto je Americká gastroenterologická asociace nedoporučuje používat při vyšetřování pacientů s FI (2, 6, 35, 37).

Jelikož je FI velmi často (u 25–50 % pacientů) asociována s močovou inkontinencí a gynekologickým prolapsem, mělo by být u všech pacientů provedeno rovněž vyšetření urologické i gynekologické. Při nálezů kombinovaných vad pánevního dna je pak ideální multidisciplinární přístup k pacientům (5, 27).

### MANAGEMENT LÉČBY FEKÁLNÍ INKONTINENCE A JEJÍ MOŽNOSTI

V průběhu posledních 20 let bylo vyvinuto několik nových léčebných modalit, které představují pokrok v léčbě pacientů s FI. I když doposud neexistuje žádná „záračná léčba“, v současnosti dostupné metody mohou signifikantně zlepšit příznaky u většiny pacientů. Léčebné modalitě variiují od konzervativního postupu přes biofeedback až po chirurgickou intervenci. Iniciální přístup je však u všech typů FI

stejný – konzervativní terapie zahrnuje úpravu životního stylu, dietní režim, používání farmakologických přípravků a absorpčních pomůcek.

### KONZERVATIVNÍ TERAPIE

Již zavedení jednoduchých režimových opatření často vede k významnému zmírnění příznaků FI. Cílem konzervativní terapie je upravit konzistenci stolice, kolonický *transit time*, funkci svěračů a senzitivitu anorekta. Pacientům je doporučováno zanechat kouření a snížit hmotnost v případě, že trpí obezitou či nadváhou (4, 6, 24). Dietní režim musí být upraven tak, aby byl redukován obsah alkoholu, kofeinu a rafinovaných cukrů. Je doporučována dieta bohatá na obsah vlákniny, vhodné je podávání doplňků obsahujících fermentovatelnou vlákninu – např. psyllium (3, 5).

Pohybová terapie a cvičení se jeví jako přínosné v redukci epizod FI. Zvýšená fyzická aktivita totiž zlepšuje mobilitu pacientů, zlepšuje dostupnost a využívání toalet a může vést k redukcii hmotnosti (6, 38). Studie provedená v pečovatelských domovech potvrdila, že zavedením strukturovaného programu denních fyzických aktivit u seniorů, společně se zvýšeným příjmem tekutin, došlo k významné redukcii epizod a závažnosti FI (38).

Průjmy jsou často nežádoucím efektem různých léků. Polypragmázie je navíc velmi běžným jevem zejména u starších pacientů. Je proto nutná důkladná revize a úprava chronické medikace se snahou o identifikaci léčiv, jež by mohla přispívat ke zhoršování FI (výčet léků, u kterých průjem patří k možným vedlejším účinkům, ovšem přesahuje rámec tohoto přehledového článku) (3, 27).

Nevyhnutelnou součástí konzervativního managementu FI je i péče o perineální kůži prostřednictvím zvýšené anální hygieny, aplikace ochranných mastí a krémů. Používání absorpčních pomůcek (pleny, vložky) je běžnou a nedílnou součástí péče (4, 5). Nevýhodou absorpčních pomůcek typu plen či vložek je ovšem často přítomný nepříjemný zápach a dráždění kůže stolicí.

Anální tampony se v konzervativním managementu FI jeví jako velmi efektivní řešení. Jsou dostupné v různých tvarech a velikostech, limitem jejich použití je však cena (nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami v ČR). Další limitací používání análních tamponů je skutečnost, že je řada pacientů špatně toleruje (3, 5). Nedávné systémové review z Cochraneovy databáze konstatovalo, že tolerance análních tamponů limituje jejich využití, pokud však jsou tolerovány, jsou velmi efektivní v managementu FI (39).

Pro každého jedince je jednodušší kontrolovat formovanou stolicí než průjmovitou. Proto jsou v rámci konzervativní terapie podávány různé léčivé přípravky modifikující stolicí (např. loperamid, kodein, lomotil). U nejčastěji využívaného léčiva – loperamidu – je jeho pozitivní efekt na zmírnění FI připisován nejen zahušťováním stolice, ale i účinku na zvyšování klidového tonu análního svěrače (3, 27, 32).

### BIOFEEDBACK

Biofeedback je tréninková psychofyzioterapeutická metoda, která pomocí zpětné vazby pomáhá efektivně trénovat svaly pánevního dna. S biofeedbackovým přístrojem, za pomoci zkušeného fyzioterapeuta a pod vědomou kontrolou pacienti zlepšují koordinaci svalů, posilují délku a sílu svalové kontrakce. Mnoho autorů (včetně doporučení Americké gastroenterologické asociace) použití biofeedbacku v léčbě FI doporučuje, i když nejsou dostupné přesvědčivé

důkazy o nadřazenosti biofeedbacku nad konzervativní léčbou (toto bylo i závěrem systémového review z Cochraneovy databáze) (40).

Vzhledem k faktu, že biofeedback představuje bezpečnou a finančně nenáročnou terapii, většina autorů doporučuje jeho využití u všech pacientů, kteří neodpovídají na konzervativní terapii (2, 7, 24, 32). Úspěšnost terapie biofeedbackem vyžaduje dobrou motivaci pacienta, aby byl ochoten věnovat svůj čas a úsilí absolvování kompletní baterie léčebných sezení. V některých studiích byl pozitivní efekt biofeedbacku na FI pozorován až u 60–92 % pacientů (2, 5, 32, 41).

## CHIRURGICKÉ INTERVENCE

Indikace k chirurgické intervenci by měla být založena na důsledném klinickém vyšetření s cílem anatomické rekonstrukce a obnovení funkce anorekta. Chirurgické techniky pro léčbu FI je možné přehledně rozdělit do 5 kategorií: augmentace, rekonstrukce, stimulace, náhrada svěračů a diverze stolice.

### Augmentace svěračů

Do análního kanálu jsou injekčně aplikovány biologické materiály s cílem augmentace vnitřního análního svěrače a zlepšení kontinence. Výhodou těchto chirurgických postupů je jejich poměrně jednoduchá technická proveditelnost a zatíženost minimální morbiditou. Mezi používané materiály patří silikon, kolagen, syntetický hydrogel, teflon, autologní tuk a dextranomer-hyaluronová kyselina (NASHA Dx). Augmentační efekt nemusí být trvalý, proto je někdy nutná opakovaná aplikace (2, 24, 41, 42).

Speciální možností augmentace svěračů je lokální aplikace radiofrekvenční energie do vnitřního análního svěrače (tzv. metoda SECCA). Aplikovaná energie vede k remodelaci kolagenu, zvýšení tuhosti tkání a augmentaci svěrače (32, 43). Nedávné review z Cochraneovy databáze konstatovalo, že není k dispozici dostatek kvalitních dlouhodobých studií zaměřených na aplikaci biologických materiálů, tudíž není možné stanovit definitivní závěry a doporučení týkající se augmentace svěračů (42).

### Rekonstrukce

Rekonstrukce svěračů představuje tradiční chirurgický přístup k FI s prokázaným defektem sfinkterů. Nejčastěji používanou metodou je sfinkteroplastika provedena overlap technikou (konce dehiscenčního svalu jsou uvolněny, překlopeny přes sebe a suturovány). Rekonstrukce svěračů může být doplněna o plikaci levátorů (5, 32, 41).

Z krátkodobého hlediska jsou výsledky rekonstrukčních výkonů na svěračích velmi dobré (zlepšení FI u více než 70 % pacientů), avšak dlouhodobé funkční výsledky nejsou ideální. U většiny nemocných totiž dochází k postupnému zhoršování počátečního léčebného efektu (k trvalému/ dlouhodobému zlepšení FI dochází cca v 15–60 % případů). Experti se ovšem shodují v tom, že sfinkteroplastika představuje dobrou modalitu v léčebném managementu inkontinentních pacientů s defektem svěračů (5, 44).

### Stimulace

Stimulace sakrálního nervu nabízí posílení reziduální funkce anorekta bez přímé intervence do sfinkterového análního mechanismu. Do blízkosti nervových sakrálních kořenů S2–S4 je implantována stimulační elektroda, která je spojena s pulzním generátorem. Mechanismus účinku

stimulace sakrálního nervu na zlepšení anální kontinence je multifaktoriální a není zatím přesně vysvětlen (2, 5, 41).

Stimulace sakrálního nervu je vhodná pro nemocné s těžkou neurogenní inkontinencí a reziduální funkcí svěračů. Výsledky stimulace sakrálního nervu jsou velmi povzbuzivé – je dosahováno terapeutického úspěchu u 85–90 % pacientů (5, 32, 45). Velkou nevýhodou této modalit v ČR je její cena a skutečnost, že není standardně hrazena zdravotními pojišťovnami (zatím bylo v Česku aplikováno jen několik málo desítek přístrojů, které byly hrazeny z grantových prostředků).

### Náhrada svěračů

Efektivním způsobem chirurgické léčby pacientů s těžkou FI je možnost náhrady svěračů – transpozicí vhodných svalů (*m. gracilis* či *m. gluteus maximus*) nebo implantací umělého svěrače. Samotná náhrada svěračů transpozicí svalů kolem řitního kanálu nedosahuje dostatečného dlouhodobého efektu, proto je nutná kontinuální nízkofrekvenční elektrická stimulace nervu transponovaného svalu (tzv. dynamická graciloplastika) (5, 41, 45). Umělý anální svěrač je tvořen okluzivní manžetou implantovanou kolem análního kanálu a regulujícím balónkem umístěným prevezikálně, mezi nimiž je tekutina přemísťována pumpou.

Úspěšnost náhrady svěračů v léčbě FI se dle publikovaných studií pohybuje mezi 50 a 85 %. Nevýhodami metody jsou její technická náročnost a vysoké finanční náklady. Navíc je náhrada svěračů zatížena vysokou morbiditou (infekce a technické selhání bylo pozorováno u 30–50 % pacientů), což je obvykle řešitelné jen explantací cizorodého materiálu (umělého svěrače, resp. stimulatoru) (32, 46, 47).

### Diverze stolice

Derivace stolice prostřednictvím vytvoření stomie představuje definitivní způsob zvládnutí těžké FI. Obecně je možnost diverze stolice nabízená jen pacientům, u kterých selhaly jiné, výše uvedené způsoby léčby. Pacienti sice obvykle mají negativní postoj k myšlence trvalého střevního vývodu (ze zřejmých estetických, ošetrovatelských a sociálních důvodů), studie však ukazují, že kvalita života pacientů se stomií je mnohem vyšší než u pacientů s těžkou FI (48).

## ZÁVĚR

Praktičtí lékaři, gastroenterologové i chirurgové hrají principiální roli při diagnostice FI a při poskytování léčebné péče pacientům postiženým FI. Vhodným léčebným postupem může mnoho pacientů dosáhnout výrazného zlepšení symptomů FI a zlepšení kvality života. Časná diagnóza FI navíc vede k prevenci komplikací, které by dále zhoršovaly kvalitu života nemocného.

## Literatura

1. Wald A. Fecal incontinence. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8(4): 319–324.
2. Halland M, Talley NJ. Fecal incontinence: mechanisms and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 57–62.
3. Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ et al. Management of fecal incontinence in adults. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 199–206.
4. Johanson JF, Lafferty J. Epidemiology of fecal incontinence: the silent affliction. *Am J Gastroenterology* 1996; 91(1): 33–36.
5. Herold A. Incontinence. In: Herold A, Lehur PA, Matzel KE, O'Connell PR. *European Manual of Medicine: Coloproctology*. Springer 2008: 83–92.
6. Costilla VC, Foxx-Orenstein AE, Mayer AP, Crowell MD. Office-based management of fecal incontinence. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9(7): 423–433.

- 7. Bharucha AE, Wald AM.** Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(4): 786–794.
- 8. Whitehead WE, Borrud L, Goode PS et al.** Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology* 2009; 137: 512–517.
- 9. Brown HW, Wexner SD, Segall MM et al.** Accidental bowel leakage in the mature women's health study: prevalence and predictors. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1101–1108.
- 10. Santos VL, Domansky RC, Hanate C et al.** Self-reported fecal incontinence in a community-dwelling, urban population in southern Brazil. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41(1): 77–83.
- 11. Damon H, Guye O, Seigneurin A et al.** Prevalence of anal incontinence in adults and impact on quality of life. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 37–43.
- 12. Siproudhis L, Pigot F, Godeberge P et al.** Defecation disorders: a French population surgery. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 219–227.
- 13. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR et al.** Prevalence and burden of fecal incontinence: a population-based study in women. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 42–49.
- 14. Varma MG, Brown JS, Creasman JM et al.** Fecal incontinence in females older than aged 40 years: who is at risk? *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 841–851.
- 15. Dunivan GC, Heymen S, Palsson OS et al.** Fecal incontinence in primary care: prevalence, diagnosis, and health care utilization. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 493.e1–6.
- 16. Quander CR, Morris MC, Melson J et al.** Prevalence of and factors associated with fecal incontinence in a large community study of older individuals. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 908–909.
- 17. Goode PS, Burgio KL, Halli AD et al.** Prevalence and correlates of fecal incontinence in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 629–635.
- 18. Joh HK, Seong MK, Oh SW.** Fecal incontinence in elderly Koreans. *JAGS* 2010; 58: 116–121.
- 19. Saga S, Winsnes AG, Morkved S et al.** Prevalence and correlates of fecal incontinence among nursing home residents: a population-based cross-sectional study. *BMC Geriatrics* 2013; 13: 87.
- 20. Chassagne P, Landrin I, Neveu C et al.** Fecal incontinence in the institutionalized elderly: incidence, risk factors, and prognosis. *Am J Med* 1999; 106(2): 185–190.
- 21. Nelson R, Furner S, Jesudason V.** Fecal incontinence in Wisconsin nursing homes: prevalence and associations. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(10): 1226–1229.
- 22. Tariq SH, Morley JE, Prather CM.** Fecal incontinence in the elderly patient. *Am J Med* 2003; 15: 217–227.
- 23. Nelson RL.** Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S3–S7.
- 24. Wald A.** Fecal incontinence in the elderly: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2005; 22(2): 131–139.
- 25. Parés D, Vial M, Bohle B et al.** Prevalence of faecal incontinence and analysis of its impact on quality of life and mental health. *Colorectal Dis* 2011; 13(8): 899–905.
- 26. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW et al.** Fecal incontinence quality of life scale. Quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 9–17.
- 27. Rao SS.** Diagnosis and management of fecal incontinence. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8): 1585–1604.
- 28. Markland AD, Goode PS, Burgio KL et al.** Incidence and risk factors for fecal incontinence in black and white adults: a population based study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1341–1346.
- 29. Boyle DJ, Knowles CH, Murphy J et al.** The effects of age and childbirth on anal sphincter function and morphology in 999 symptomatic female patients with colorectal dysfunction. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 286–293.
- 30. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Schleck CD et al.** Bowel disturbances are the most important risk factors for late onset fecal incontinence: a population based case-control study in women. *Gastroenterology* 2010; 139: 1559–1566.
- 31. Robertson EN, Gould JC, Wald A.** Urinary and fecal incontinence after bariatric surgery. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2606–2613.
- 32. Van Koughnett JA, Wexner SD.** Current management of fecal incontinence: choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J Gastroenterol* 2013; 19(48): 9216–9230.
- 33. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S.** Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Disease* 2013; 15: 1130–1139.
- 34. Bryant CL, Junniss PJ, Knowles CH et al.** Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012; 13: e403–08.
- 35. Scott SM, Gladman MA.** Manometric, sensorimotor, and neurophysiologic evaluation of anorectal function. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 511–538.
- 36. Ihnát P, Vávra P, Guňková P et al.** 3D high resolution anorectal manometry in functional anorectal evaluation. *Rozhl Chir* 2014; 93(11): 524–529.
- 37. Barnett JL, Hasler WL, Camilleri M.** American Gastroenterological Association medical position statement on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999; 116: 732–760.
- 38. Schnelle JF, Alessi C, Simmons SF et al.** Translating clinical research into practice: a randomized controlled trial of exercise and incontinence care with nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1476–1483.
- 39. Deutekom M, Dobben A.** Plugs for containing fecal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD005086. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD005086.
- 40. Norton C, Cody J, Hosker G.** Biofeedback and/or sphincter exercises in the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002111.
- 41. Meurette G, Duchalais E, Lehur PA.** Surgical approaches to fecal incontinence in the adult. *J Visc Surg* 2014; 151: 29–39.
- 42. Maeda Y, Laurberg S, Norton C.** Perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD007959.
- 43. Muller C, Belyaev O, Deska T et al.** Fecal incontinence: an up-to-date critical overview of surgical treatment options. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 544–552.
- 44. Altomare DF, De Fazio M, Giuliani RT et al.** Sphincteroplasty for fecal incontinence in the era of sacral nerve modulation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5267–5271.
- 45. Maeda Y, Matzel K, Lundby L et al.** Postoperative issues of sacral nerve stimulation for fecal incontinence and constipation: a systematic literature review and treatment guideline. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1443–1460.
- 46. Ruiz Carmona MD, Alos Company R, Roig Vila JV et al.** Long-term results of artificial bowel sphincter for the treatment of severe faecal incontinence. Are they what we hoped for? *Colorectal Dis* 2009; 11: 831–837.
- 47. Wong WD, Congliosi SM, Spencer MP et al.** The safety and efficacy of the artificial bowel sphincter for fecal incontinence: results from a multicenter cohort study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1139–1153.
- 48. Colquhoun P, Kaiser R, Efron J et al.** Is the quality of life better in patients with colostomy than patients with fecal incontinence? *World J Surg* 2006; 30: 1925–1928.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Peter Ihnát, Ph.D., MBA**

Chirurgická klinika Lékařské fakulty OU  
a Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava  
Tel.: 777 571 880  
e-mail: peterihnat@yahoo.com

# Vezikoureterální reflux u dětí: stále mnoho nezodpovězených otázek

Jakub Zieg

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 31–34

## SOUHRN

Vezikoureterální reflux (VUR) je nejčastější vrozenou vadou uropoetického traktu v dětském věku. Za zlatý standard v diagnostice VUR se považuje vyšetření mikční cystouretrografií, sonografické metody k detekci refluxu představují alternativu, ale zatím nejsou v praxi rutinně dostupné. Statické scintigrafie se využívá při pátrání po jízvené ledvině – tzv. refluxové nefropatii (RN), a to jak vrozené, vznikající vlivem prenatálního poškození ledvin, tak získané, jež se objevuje po proběhlé akutní pyelonefritidě (APN).

Rizikovými faktory vzniku RN jsou VUR, opakované APN, dysfunkce dolních močových cest a časová prodleva v zahájení léčby febrilní močové infekce. Mezi léčebná opatření určená k prevenci recidivy APN u dětí s VUR patří profylaktické podávání antibiotik, chirurgická intervence nebo pouhá observace. Závěry studií zabývajících se léčbou dětí s VUR jsou nejednoznačné, a proto také nejsou k dispozici jednotná terapeutická doporučení.

## KLÍČOVÁ SLOVA

vezikoureterální reflux, refluxová nefropatie, infekce močových cest, děti

## SUMMARY

### Zieg J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered

Vesicoureteric reflux (VUR) is the most common congenital anomaly of the uropoetic system. The gold standard for its diagnosis is the voiding cystourethrogram. Sonographic cystourethrography is an alternative method for reflux detection, but it is still not used routinely. Static scintigraphy enables us to diagnose renal scarring – reflux nephropathy (RN). While congenital RN is a result of prenatal kidney injury, acquired RN results from pyelonephritis-induced renal damage. Risk factors for RN include VUR, recurrent APN, lower urinary tract dysfunction and delay in treatment of febrile urinary tract infection. Management of children after APN with VUR consists of antibiotic prophylaxis, surgery or surveillance only. The conclusions of performed studies are controversial, thus unified guidelines for the management of patients with VUR are not available.

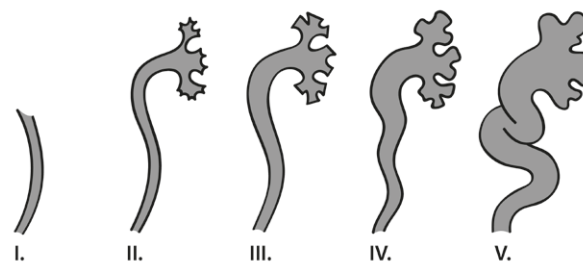
## KEYWORDS

vesicoureteric reflux, reflux nephropathy, urinary tract infections, children

## ÚVOD

Nejčastější vrozenou vadou uropoetického traktu v dětském věku je vezikoureterální reflux (VUR). Lze jej definovat jako zpětný tok moči do jednoho či obou močovodů, eventuálně do dutého systému ledviny. Za jediné vhodné vyšetření při prvotní diagnostice VUR je pokládána mikční cystouretrografie (MCUG). Reflux nejčastěji diagnostikujeme po proběhlých infekcích močových cest (IMC). VUR se dělí podle mezinárodní klasifikace do 5 stupňů (1) (viz obr. 1). Zatímco VUR 1. stupně představuje reflux moči pouze do distální části ureteru, VUR 5. stupně označuje reflux dilatovaným močovodem do výrazně rozšířené pánvičky i kalichů. Pokud se VUR zobrazuje již při plnění močového měchýře kontrastní látkou, hovoříme o pasivním refluxu, aktivní reflux je patrný až při mikci.

Zatímco příčinou primárního VUR je vrozená insuficience ureterovezikálního spojení, sekundární VUR vzniká při patologických změnách močových cest souvisejících se zvýšením intravezikálního tlaku – např. neurogení měchýř, subvezikální obstrukce močových cest. Víme již několik desetiletí, že přítomnost VUR je rizikovým faktorem pro vznik febrilní IMC i pro jízvené renálního parenchymu, tedy trvalého poškození parenchymu ledvin, tzv. refluxové nefropatie (RN). Riziko vzniku RN je přímo úměrné závažnosti VUR (2).



Obr. 1 Klasifikace VUR dle závažnosti podle *The International Classification of Vesicoureteral Reflux* (obrázek podle předlohy vytvořila MUDr. Lucie Gonsorčíková, Ph.D.) (1)

## EPIDEMIOLOGIE

Přesná incidence VUR není známa, jelikož nelze z etických důvodů vzhledem k povaze vyšetření provádět MCUG zdravým dětem. Prevalence VUR u dětí po prodělané febrilní IMC je udáváná v rozmezí 30–45 % (3). Studie uvádějí vyšší výskyt VUR v bělošské populaci ve srovnání s populací černošskou. Je známa také genetická predispozice pro VUR u sourozenců dětí s VUR. Obecně se udává riziko 30–40 % pro sourozence pacienta s refluxem, v případě jednovaječ-

ných dvojčat je riziko ještě vyšší (80 %). V posledních letech probíhá intenzivní výzkum genetické podstaty VUR; předpokládá se značná genetická heterogenita, pouze u sedmi evropských rodin byl zmapován lokus zodpovědný za VUR v oblasti chromosomu 1 (4). U dětí s VUR byl popsán i častější výskyt dalších anomálií močového traktu (5).

### DIAGNOSTIKA VEZIKOURETERÁLNÍHO REFLUXU A REFLUXOVÉ NEFROPATIE

MCUG slouží k zobrazení přesné anatomie uropoetického traktu. Výhodou tohoto vyšetření je přesné zobrazení dutého systému ledviny, močovodů, močového měchýře i uretry. Mezi nevýhody MCUG patří nutnost katetrizace měchýře a expozice ionizujícímu záření, a proto by měla být indikace MCUG u dítěte vždy pečlivě zvážena. Dříve se toto vyšetření provádělo s odstupem několika týdnů po APN, aby se předešlo falešně pozitivním výsledkům při detekci VUR. Posléze se však ukázalo, že pacienti mohou podstoupit MCUG již v rámci hospitalizace dítěte s APN se zaléčenou infekcí a negativní močovou kulturou. Doporučený postup provedení MCUG u dětí byl publikován v časopisu *Česká radiologie* (6).

Novou metodou pro diagnostiku VUR představuje mikční sonografie. Pacientovi se intravezikálně podá kontrastní látka a VUR se detekuje ultrazvukovou sondou. Výhodou mikční sonografie je, že toto vyšetření není spojeno s expozicí rentgenovému záření. V rukách zkušeného radiologa je mikční sonografie vyšetřením s vysokou senzitivitou i specifitou, ale zatím se v České republice rutinně nevyužívá.

Své místo ve vyšetřování VUR mají rovněž radionuklidové metody: rozlišujeme přímou a nepřímou MCUG. Zatímco přímá MCUG probíhá podobně jako klasická rentgenová cystografie, kdy se intravezikálně podává značený radionuklid – nejčastěji  $^{99m}\text{Tc}$ -merkaptotriacetyltriglycin ( $^{99m}\text{TcMAG3}$ ), nepřímá MCUG je součástí dynamické scintigrafie a močový měchýř se plní fyziologicky. Nepřímou MCUG lze provést pouze u dětí starších 2–3 let, jež jsou schopny regulovat dobu provedení mikce. K vyšetření není nutné zavádět močový katetr, ale musíme brát v úvahu nižší senzitivitu při detekci VUR 1. a 2. stupně a pasivního VUR. Izotopová vyšetření nejsou vhodná k primární diagnostice VUR, jelikož neposkytují dostatečnou informaci o přesné morfologii vývodních močových cest. Radionuklidovou MCUG tedy využíváme spíše pro kontrolu u dětí s již diagnostikovaným VUR.

K ozřejmění jizvení ledvin, refluxové nefropatie, provádíme statickou scintigrafii. Dítěti se aplikuje  $^{99m}\text{Tc}$ -dimerkaptosucinát ( $^{99m}\text{TcDMSA}$ ), který je vylučován a zadržován buňkami proximálního tubulu. Toto vyšetření nám umožňuje zobrazit renální parenchymové poškození, navíc získáváme informaci o stranové funkci ledvin. DMSA tedy můžeme využít v diagnostice APN přímo v době onemocnění, ale i k průkazu RN, kdy se vyšetření provádí s odstupem alespoň 6 měsíců od proběhlé infekce. RN se obvykle objevuje u pacientů s VUR po proběhlé APN, nicméně rovněž víme, že se může vyskytovat po proběhlé febrilní IMC bez přítomnosti VUR a také že RN nalézáme u pacientů s VUR bez APN v anamnéze. RN považujeme za kongenitální v případech, kdy jizvení ledvin vzniká prenatálně a dítě se narodí již s poškozenými ledvinami. Získanou formu RN nacházíme v souvislosti s poškozením ledvin po proběhlé APN. Kongenitální RN je častější u chlapců, postnatální poškození ledvin jizvením vidáme častěji u dívek. Vzhledem k tomu, že DMSA neodliší jizvy vzniklé prenatálně od poškození způsobeného APN,

může být u některých pacientů obtížné určit, zda je jejich postižení vrozené, nebo získané (7).

### KOMPLIKACE REFLUXOVÉ NEFROPATIE

Komplikace RN jsou dobře známé, nemáme však k dispozici přesná data o jejich četnosti v populaci. Podle výroční zprávy *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* představuje RN čtvrtou nejčastější příčinou chronického onemocnění ledvin u dětí (8). I v dalších epidemiologických studiích byl prokázán vliv RN na sníženou funkci ledvin. Vyšší riziko poruchy funkce ledvin mají především pacienti s oboustranným jizvením ledvin. U pacientů s RN se také častěji objevuje nález mikroalbuminurie a proteinurie v rámci poškození ledvin.

RN je dále spojena s vyšším výskytem fokálně segmentální glomerulosklerózy, jejíž patogenese není doposud zcela jasná. Příčinou je pravděpodobně glomerulární hyperfiltrace v kombinaci s imunologickým poškozením ledvin.

Za možný následek jizvení ledvin je považována rovněž hypertenze. Některé studie prokázaly vyšší výskyt hypertenze u dětí (17–30 %) i dospělých (34–38 %), jiné práce ale vyšší incidenci hypertenze u dětí s RN nezjistily. Vzhledem k rozdílným závěrům je k určení rizika hypertenze zapotřebí provést další klinické studie s dlouhodobým sledováním (7, 9).

### PŘÍSTUP K PACIENTŮM S VEZIKOURETERÁLNÍM REFLUXEM

V případech primárního VUR víme, že antirefluxní mechanismy dozrávají v čase a že velká část dětí z refluxu "vyrostе". Reflux nižšího (1.–2.) stupně vymizí dříve než dilatující VUR (3.–5. stupně). Rozsáhlá studie, do níž bylo zařazeno 735 dětí, ukázala, že medián doby potřebné k vymizení refluxu u dětí s nižším stupněm VUR byl 38 měsíců, u dětí s VUR 3. stupně 98 měsíců a u pacientů s VUR 4. a 5. stupně 156 měsíců (10).

Indikace MCUG se v posledních letech výrazně zúžily. Zatímco Americká pediatriká akademie doporučovala v roce 1999 provádět MCUG u všech dětí ve věku od 2 měsíců do 2 let již po první atace APN, v roce 2011 již doporučovala toto vyšetření pouze u dětí s opakovanou APN nebo u pacientů s abnormálním sonografickým nálezem, dále u dětí s jinou etiologií APN než *Escherichia coli*, eventuálně u jedinců s těžkým průběhem APN (11). Tyto závěry jsme potvrdili i v retrospektivní studii provedené ve FN Motol, kdy jsme vyhodnotili data 182 dětí ve věku od 2 měsíců do 2 let po první atace APN. Zjistili jsme, že pacienti s opakovanými APN měli signifikantně vyšší výskyt VUR i dilatujícího VUR. Pokud bychom postupovali podle amerických doporučení z roku 2011, ušetřili bychom 64 dětí invazivního vyšetření MCUG (12).

Kvalitně provedené ultrazvukové vyšetření výrazně napomáhá výběru pacientů indikovaných k provedení MCUG. Evropská urologická společnost nicméně nadále doporučuje provedení MCUG u všech dětí do 2 let po první atace APN. Některá centra používají tzv. top-down přístup. K diagnostice APN využívají DMSA a u dětí s patologickým nálezem na DMSA indikují provedení MCUG. V současnosti není doporučení pro vyšetřování dětí po proděláním APN jednotné, v posledních letech se však objevuje zjevná snaha o racionální indikaci MCUG a také se klade důraz na kvalitně provedené sonografické vyšetření.



## LÉČBA

Cílem léčby pacienta s VUR je snížit výskyt IMC a bránit dalšímu poškození ledvin. Důležitá je rovněž minimalizace zátěže pro pacienta s ohledem na vyšetření i léčebná opatření. Léčba IMC by měla být včasná, jelikož prodleva v zahájení terapie může podle některých studií zvyšovat riziko tvorby jizev ledvinového parenchymu.

Mezi terapeutické intervence řadíme mimo prosté observace bakteriální profylaxi, chirurgickou intervenci a léčbu primární patologie u sekundárního VUR. Samotný sterilní VUR se již nepovažuje za rizikový faktor jizvení ledvin, a proto nevyžaduje žádnou specifickou terapii. Smyslem podávání antibiotické profylaxe je sterilizace moči jakožto prevence vzniku IMC. Obvykle podáváme úzkospektré antibiotikum v jedné dávce na noc. Děti do 2 měsíců věku užívají pouze amoxicilin kvůli riziku nežádoucích účinků ostatních antibiotik. Širokospektrá antibiotika nejsou vhodná k profylaktickému podávání vzhledem k možnému vzniku bakteriální rezistence. Dávkování antibiotik shrnuje tab. 1.

**Tab. 1** Dávkování antibiotik k profylaxi močové infekce

Antibiotikum	Dávka per os
nitrofurantoin	1–2 mg/kg
trimetoprim	2 mg/kg
trimetoprim-sulfamethoxazol	2 mg/kg trimetoprimu
amoxicilin	10 mg/kg

Mezi chirurgická řešení VUR řadíme otevřenou reimplantaci ureteru, endoskopickou reimplantaci ureteru a endoskopickou korekci VUR. Otevřená reimplantace spočívá v prodloužení intramurální části ureteru a vede v 92–98 % případů k úspěšné korekci refluxu (13). Při endoskopickém zákroku se látka aplikuje submukózně do oblasti ureterovesikální junctce za pomoci cystoskopu. V současné době se nejčastěji používá dextranomer a hyaluronová kyselina. Injekce se může aplikovat i opakovaně, její velkou výhodou je nižší invazivita v porovnání s otevřenou operací. Úspěšnost endoskopické korekce klesá se závažností refluxu a je nižší než u otevřené reimplantace, navíc recentní studie ukázaly, že u části pacientů dochází s odstupem času k rekurenci VUR (14).

Výběr správné léčby je často složitý a jednotná doporučení nemáme k dispozici. Musíme vzít v úvahu věk a pohlaví dítěte, závažnost refluxu, výskyt eventuálního jizvení ledvin, četnost močových infekcí, přítomnost urologické vady či zácpy a preference rodičů (15). Předmětem řady provedených studií bylo srovnání efektu observace, antibiotické profylaxe a chirurgického řešení VUR. Navzdory tomu, že se profylaktická antibiotická léčba používá již několik desetiletí, řada prací její efekt zpochybnila a upozornila spíše na nárůst bakteriální rezistence.

Garin et al. provedli v roce 2006 studii, do níž bylo zařazeno 236 dětí ve věku od 3 měsíců do 18 let, jež prodělaly APN. První skupina užívala profylaktická antibiotika, druhá skupina byla bez profylaxe. U 52 % dětí byl zjištěn VUR 1.–2. stupně. Po dobu sledování (12 měsíců) nebyl v obou skupinách zjištěn rozdíl ve výskytu IMC, ani v rozsahu jizvení ledvin (16). Rovněž studie Montiniho et al., které se zúčastnilo 338 dětí ve věku od 2 měsíců do 7 let, neprokázala vliv profylaxe na snížení četnosti opakování IMC u pacientů po první atace APN s VUR maximálně 2. stupně (17). Ve stejném roce publikovali Pennesi et al. práci, v níž zkoumali vliv profylaxe na recidivy IMC a vznik

renálního jizvení. 100 dětí mladších 30 měsíců s VUR 2.–4. stupně po první atace APN bylo rozděleno do dvou skupin, taktéž se srovnávalo podávání profylaxe s observací. Ani tato studie neprokázala vliv antibiotické profylaxe na snížení počtu rekurentních APN či na incidenci nového jizvení ledvin (18). Hlavní limitací některých studií byla nepřesná diagnostika IMC, např. odběr moči do sběrného sáčku (17, 18), a obtížná kontrola *compliance* s podáváním profylaxe.

Positivní vliv profylaxe byl prokázán ve studii uskutečněné roku 2009 australskou skupinou. Bylo do ní zařazeno 576 dětí, které prodělaly jednu nebo více IMC. Jedna skupina užívala profylaxi kotrimoxazolem, děti ve druhé skupině dostávaly placebo, doba sledování činila 1 rok. U 42 % dětí byl diagnostikován VUR, z toho u více než poloviny VUR 3. a vyššího stupně. 13 % dětí užívajících profylaxi mělo rekurenci IMC, zatímco ve skupině dětí, jež dostávaly placebo, byla diagnostikována IMC v 19 %. Na základě těchto výsledků by však 14 dětí muselo užívat profylaxi po dobu 1 roku, abychom zabránili jedné rekurenci IMC (19).

Efekt aktivní léčby – profylaxe i chirurgické intervence – na redukci počtu rekurentních IMC, avšak pouze u děvčat, prokázala studie Swedish reflux trial publikovaná v roce 2009, které se zúčastnilo 203 dětí ve věku 12–24 měsíců. Děti s VUR 3.–4. stupně byly rozděleny do 3 skupin: observační, profylaktickou a s endoskopickou korekcí VUR. Tato studie prokázala efekt aktivní léčby – profylaxe i chirurgické intervence – na redukci počtu rekurentních IMC, avšak pouze u děvčat. Navíc se ukázalo, že u dívek léčených profylaxi bylo zjištěno statisticky významně méně nového jizvení ledvin ve srovnání s dívkami ve skupině observační. Chlapci neprofitovali z žádné aktivní léčby. Důležitým zjištěním však bylo, že u 20 % dětí léčených endoskopickou korekcí došlo po 2 letech od výkonu k rekurenci VUR (20).

S velkými nadějemi se očekávaly výsledky studie RIVUR. Do této zatím nejrozsáhlejší randomizované placebem kontrolované dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 607 dětí ve věku 2–72 měsíců s VUR 1.–4. stupně z 19 amerických nefrologických center. Jedna skupina byla léčena profylaktickými antibiotiky, ve 2. skupině děti dostávaly placebo. 92 % účastníků tvořily dívky, 91 % dětí bylo do studie zařazeno po proděláním první IMC. Výsledky této práce ukázaly, že profylaxe statisticky významně snížila riziko rekurence IMC pouze u dětí s VUR 1.–2. stupně. U pacientů s VUR 3.–4. stupně, kteří jsou považováni právě za rizikovou skupinu, snížení rizika rekurence febrilní IMC nedosáhlo statistické významnosti. Antibiotická profylaxe byla neúčinnější u pacientů s poruchou vyprazdňování stolice a u dětí, jejichž první IMC byla APN. Incidence nového jizvení ledvin po 2 letech sledování se však mezi skupinami nelišila. Kontrolní MCUG provedená se stejným časovým odstupem ukázala vymizení VUR u 51 % dětí, snížení stupně VUR u 23 % nemocných, stacionární nález u 19 % a vyšší stupeň VUR u 9 % dětí. Zjistilo se také, že u pacientů léčených profylaxi byla vyšší incidence IMC způsobených rezistentními patogeny, což je nález konzistentní se závěry dalších studií (17–19, 21). Vzhledem k nepoměrnému zastoupení pohlaví lze výsledky této studie vztahovat pouze k dívkám.

## DYSFUNKCE DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST A VEZIKOURETERÁLNÍ REFLUX

Incidence dysfunkce dolních močových cest (DDMC) v dětském věku se pohybuje mezi 10 a 25 %. Jedná se o skupinu chorob, mezi něž patří vročené vady, ale i řada funkčních po-

ruch (22). Spojitost mezi DDMC a vznikem VUR je dlouhodobě známá. Tito pacienti mají častější IMC i navzdory profylaktické léčbě, nižší incidenci spontánního ústupu VUR v čase a v neposlední řadě je u těchto jedinců daleko méně úspěšná endoskopická korekce VUR. Pacienti se symptomy DDMC by měli být vyšetřeni urologem a dle jeho zvážení podstoupit případně doplňující vyšetření, protože u dětí se sekundárním VUR léčbu zaměřujeme na primární onemocnění (23).

Při pátrání po příčině sekundární formy VUR je nutné vyloučit poruchy vyprazdňování stolice, jež bývají často spojeny s dysfunkcí močového měchýře a mohou být příčinou přetrvávajícího sekundárního VUR i selhání léčby refluxu. Současný výskyt zácpy a dysfunkční mikce shrnuje termín dysfunkční eliminační syndrom. Předpokládaným mechanismem vzniku tohoto onemocnění je přímý vliv tlaku distendovaného rekta na zadní stěnu močového měchýře, což vede k poruše jeho vyprazdňování. Zvažuje se i nadměrná kontrakce svalů pánevního dna při zvýšené náplni rekta s následnou dyssyngií mezi sfinkterem a detruzorem či porucha relaxace zevního uretrálního sfinkteru v důsledku obstrukce (24).

## ZÁVĚR

Strategie léčby pacientů s VUR je stále diskutovaným tématem. Sterilní VUR není nutné aktivně léčit.

MCUG se podle většiny doporučení neprovádí po proděláním první nekomplikované APN způsobené *Escherichia coli* u dětí s normálním sonografickým nálezem na ledvinách. MCUG je zlatým standardem v diagnostice VUR u dětí, mikční sonografie je v rukách zkušeného radiologa vyšetřením s vysokou senzitivitou i specificitou, rutinně ale zatím využívána není.

Zatímco řada studií neprokázala efekt antibiotické profylaxe na redukcii počtu rekurentních IMC a nového jízvení ledvin, jiné práce účinek antibiotik na snížení rekurence IMC popsaly pouze u určitých skupin pacientů.

Endoskopická korekce VUR, jejíž výhodou je nižší invazivita, nahradila z velké části otevřenou operaci refluxu. Dodatečně však bylo zjištěno, že u části nemocných dochází s odstupem času k recidivě VUR. Provedené studie také neprokázaly významný vliv chirurgické intervence na snížení incidence jízvení ledvin.

DDMC je spojena s přetrváváním VUR, léčba primární příčiny má v těchto případech zásadní význam. Jednou z častých příčin DDMC u dětí je zácpa, jejíž diagnostice a terapii je třeba věnovat dostatečnou pozornost. Důležitá je racionální indikace vyšetřovacích metod bez zbytečného zatížení dítěte spolu s individuálním léčebným postupem u každého pacienta.

## Seznam použitých zkratk

<b>APN</b>	akutní pyelonefritida
<b>DDMC</b>	dysfunkce dolních močových cest
<b>IMC</b>	infekce močových cest
<b>MCUG</b>	mikční cystoureografie
<b>RN</b>	refluxová nefropatie
<b>VUR</b>	vezikoureterální reflux

## Literatura

7. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-109.

- Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005; 173: 571-574.
- Hoberman A, Charron M, Hickey RW et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195-202.
- Feather SA, Malcolm S, Woolf AS et al. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1420-1425.
- Reiterová J, Merta M. Genetické aspekty nefrologických onemocnění. *Medicina pro praxi* 2008; 5: 423-425.
- Mlynářová E. Doporučený postup pro provedení mikční cystoureografie u dětí. *Čes Radiol* 2013; 67: 263-269.
- Matoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011 Sep; 18: 348-354.
- NAPRTCS. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Annual Report 2008.
- Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108: 142-144.
- Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 981-988.
- Roberts KB, Downs SM, Finell SM et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
- Mlynářová E, Zieg J, Sorantin E. Zobrazení močového traktu u dětí s febrilní infekcí močových cest ve věku 2 - 24 měsíců v centru terciální péče v České republice: zamyšlení nad současnými postupy. *Čes Radiol* 2013; 67: 253-259.
- Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children-United States branch. *J Urol* 1992; 148: 1674-1675.
- Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol* 2010; 184: 280.
- Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2015; 385: 371-379.
- Garín EH, Olavarria F, Garcia Nieto V et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626-632.
- Montini G, Rigon L, Zucchetta P et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064-1071.
- Pennesi M, Travan L, Peratoner L et al.; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121: 1489-1494.
- Craig JC, Simpson JM, Williams GJ et al. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1748-1759.
- Brandström P, Jodal U, Sillén U et al. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 594-600.
- Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; 370: 2367-2376.
- Dítě Z. Dysfunkce dolních močových cest. *Urologické listy* 2007; 5: 42-45.
- Fast AM, Nees SN, Van Batavia JP et al. Outcomes of targeted treatment for vesicoureteral reflux in children with nonneurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2013; 190: 1028-1032.
- Elder JS, Diaz M. Vesicoureteral reflux-the role of bladder and bowel dysfunction. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 640-648.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.**

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK  
a Fakultní nemocnice Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
Tel.: 224 432 001  
e-mail: jakubzieg@hotmail.com

# Hyponatremie u dětí: od patofyziologie k léčbě

Jakub Zieg

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 35–40

## SOUHRN

Tento přehledový článek se zabývá příčinami, diagnostikou a léčbou stavů spojených s hyponatremií v dětském věku. K nadbytku volné vody a/nebo ztrátám natria může dojít z různých příčin, tudíž je pro správnou diagnostiku nezbytné pečlivě odebrat anamnézu, provést fyzikální a základní laboratorní vyšetření. Symptomatická hyponatremie může dítě přímo ohrožovat na životě, a proto vyžaduje rychlou a intenzivní léčbu. Nevhodně zvolená terapie může mít pro pacienta fatální následky.

## KLÍČOVÁ SLOVA

hyponatremie, děti, hyponatremická encefalopatie, syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, syndrom solných ztrát

## SUMMARY

### Zieg J. Hyponatremia in children: from pathophysiology to therapy

This present review analyzes the etiology, diagnostics and management of conditions associated with hyponatremia. Excess water and/or sodium wasting lead to the development of hyponatremia in children. There are diverse etiologies associated with hyponatremia, correct diagnosis is based on detailed history, physical examination and basic laboratory tests. Symptomatic hyponatremia can be a life threatening emergency and thus requires fast and vigorous management. Inappropriate treatment may cause fatal consequences.

## KEYWORDS

hyponatremia, children, hyponatremic encephalopathy, inappropriate ADH syndrome, renal salt wasting syndrome

## ÚVOD

Hyponatremie je definována jako koncentrace sérového natria < 135 mmol/l. U dětí je nejčastěji způsobena nadbytkem antidiuretického hormonu (ADH) při současně zvýšeném příjmu bezsolutové vody. Zásadní úkol lékaře spočívá v odlišení stavů vyvolaných nadbytečným příjmem vody od onemocnění spojených se ztrátami sodíku.

Ledviny jsou nejdůležitějším regulačním orgánem homeostázy natria, jehož přesuny mezi tělními kompartmenty velmi významně ovlivňují hospodaření s vodou. Sodík je hlavním extracelulárním kationtem, jeho koncentrace se v krvi udržuje v úzkém fyziologickém rozmezí řadou regulačních mechanismů. Od správného rozpoznání etiologie hyponatremie se poté odvíjí další přístup k nemocnému. Závažnou komplikací hyponatremie je rozvoj hyponatremické encefalopatie (HE) s velmi nespecifickými příznaky, jejíž nerozpoznání může vést k trvalým následkům a v nejhorším případě i k úmrtí dítěte.

## FYZIOLOGIE VODNÍHO HOSPODÁŘSTVÍ

Voda tvoří asi 60 % hmotnosti lidského těla, u novorozenců a kojenců je její zastoupení vyšší – až 75 %. Dvě třetiny objemu celkové tělesné vody jsou zastoupeny v intracelulárním prostoru, zbylá třetina se nachází v extracelulárním kompartmentu. Ledviny dospělého jedince s glomerulární filtrací (GFR) 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vyprodukují denně 144 litrů primární moči. Průměrná koncentrace natria v séru je 140 mmol/l, primární filtrát tedy obsahuje více než 20 000 mmol sodíku. V proximálním tubulu, nejdelším segmentu nefronu, se reabsorbuje 65–70 % sodíkových iontů spolu s molekula-

mi vody. Dále je asi 25 % sodíkových iontů aktivně vstřebáváno cestou Na-K-2Cl kotransportéru na apikální membráně tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky a 5 % sodíkových iontů se reabsorbuje přes NaCl kotransportér v distálním tubulu. Nakonec ve sběrném kanálku dochází k přesunu sodíkových iontů z lumen tubulu intracelulárně cestou epitelového sodíkového kanálu (ENaC).

Osmolalita moči se u zdravého jedince pohybuje mezi 50 a 1200 mmol/kg, diuréza může být poté v závislosti na příjmu tekutin u dospělých v rozmezí 500 ml až 20 l za den. U dětí se normální diuréza pohybuje od 0,5 do 3 ml/kg/hod. V případě novorozenců a kojenců považujeme za oligurii objem vylučované moči < 1 ml/kg/hod. Schopnost koncentrovat moč je daná adekvátní produkcí a uvolňováním ADH do krevního oběhu a účinky tohoto hormonu ve sběrném kanálku ledviny. ADH je produkován v paranukleárním a supraoptickém jádru hypotalamu ve formě preprohormonu, cestou nervových výběžků se dostává do neurohypofýzy, kde je ukládán, a v případě potřeby se uvolňuje do cirkulace. Hlavní účinek ADH je zprostředkovan receptory lokalizovanými na bazolaterální straně epitelových buněk sběrného kanálku. Následkem navázání ADH na receptory V2 dochází k začlenění akvaporinových kanálů do apikální membrány těchto buněk. Již malé změny sérové osmolality (1–2 %) mají vliv na uvolnění ADH. Pocit žízně se objevuje až ve druhé fázi, pokud osmolalita séra nadále stoupá.

V oblasti hypotalamu jsou specializované neurony (centrální osmoreceptory) reagující na vzestup osmolality snížením buněčného objemu. Tento proces vede k depolarizaci, která je stimulem pro excitaci buněčné membrány osmoreceptorů a následně způsobí aferentní přenos signálu do

hypotalamu. Na základě současných poznatků se tedy lze domnívat, že tyto neurony mají povahu mechanoreceptorů. Humánními i animálními studii byla potvrzena rovněž existence periferních osmoreceptorů v horní části zažívacího traktu a ve stěně cév odvádějících krev ze střev. Tyto receptory jsou schopné analyzovat osmolalitu tekutin, což vysvětluje rychlé uspokojení pocitu žízně záhy po příjmu tekutin, tedy ještě dříve, než dojde ke změně osmolality séra. K uvolnění ADH do krevního oběhu vede i řada neosmogenních stimulů, jako jsou hypotenze, hypovolemie, nauzea a nedostatek glukokortikoidů.

Baroreceptory jsou dalšími senzory, jež se účastní metabolismu natria a vody. Vysokotlaké receptory se nacházejí ve stěně velkých cév (oblouk aorty, *sinus caroticus*). Nízkotlaké receptory se vyskytují ve stěně žil velkého oběhu i plicních žil a v srdečních síních. Jedná se o mechanoreceptory, které detekují tlakové změny v cévním systému a nepřímo tak podávají informaci o intravaskulárním objemu tekutin. Pokles cirkulujícího objemu způsobí cestou baroreceptorů a jejich aferentních nervových podnětů zvýšení sekrece ADH. Naopak zvýšený cirkulující objem vede ke snížení sekrece ADH. Při poklesu krevního tlaku navíc na základě signálů z baroreceptorů dochází také k aktivaci sympatického systému a tím ke zvýšení srdečního výdeje a periferní cévní rezistence, což vede k udržení dobré perfuze vnitřních orgánů. Další baroreceptory, které však pracují nezávisle na centrální nervové soustavě, jsou lokalizovány v aferentní arteriole nefronu. Tyto receptory detekují tlak ve stěně cévy a při jeho poklesu přímo stimulují sekreci reninu. Následně se aktivuje osa renin – angiotenzin – aldosteron s cílem zabránit poklesu krevního tlaku a udržet v těle sodíkové ionty.

Regulace sekrece ADH je tedy ovlivňována osmoreceptory i baroreceptory. Při významném poklesu cirkulujícího objemu se baroreceptory stávají hlavním regulátorem sekrece ADH, jejich stimulace tak vede ke zvýšené sekreci ADH bez ohledu na informace z osmoreceptorů (1).

### DIAGNOSTIKA HYPONATREMIE

Základním úkolem pediatra je odlišit stavy se zvýšenou produkcí ADH, které bývají obvykle potencovány zvýšeným příjmem vody, od vzácněji se vyskytujících onemocnění spojených se ztrátami sodíkových iontů (2). Při hodnocení sérové koncentrace natria je vhodné stanovit současně také osmolalitu séra, abychom vyloučili translokační hyponatremii, kterou charakterizuje hyperosmolární hyponatremie, při níž dochází ke zmožnění extracelulární tekutiny v důsledku přítomnosti osmolárně aktivní látky nepřecházející volně přes buněčnou membránu. Typickým příkladem osmolárně aktivní látky je glukóza, a proto hyperglykemie v případě diabetické ketoacidózy vede ke vzniku hyponatremie (3). Dalšími osmoticky aktivními látkami schopnými navodit translokační hyponatremii jsou např. manitol, glycerol, glycin a kontrastní látky.

Při hodnocení laboratorních parametrů se můžeme setkat také s tzv. pseudohyponatremií, charakterizovanou izosmolární hyponatremií. Tento nález je typický při stanovení sérové hladiny natria metodou plamenově emisní spektrofotometrie či pomocí iontově neselektivních elektrod, kdy dochází při vysoké koncentraci bílkovin či lipidů ke snížení vodní frakce plazmy a následně pak zjišťujeme falešně nízké hladiny sérového natria. Při užití přímých iontově selektivních elektrod se pseudohyponatremie nevyskytuje (4).

Prvním krokem v diagnostice hyponatremie je pečlivě odebraná anamnéza. Soustředíme se na základní onemocnění dítěte, zhodnocení váhy a bilance tekutin. Zajímá nás objem a složení tekutin přijímaných per os, eventuálně složení infuzí či parenterální výživy a dále ztráty natria (stolicí, nazogastrickou sondou, stomií či nadměrným pocením). Velký důraz klademe na farmakologickou anamnézu, hlavně užívání diuretik bývá spojeno s výskytem hyponatremie. Jiná léčiva zase mohou vést ke vzniku syndromu neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Druhým krokem je fyzikální vyšetření se zaměřením na posouzení hydratace nemocného. Typickými klinickými známkami hypovolemie jsou oschlé sliznice, tachykardie, hypotenze a vpadlá velká fontanela u kojenců. Naopak pacienti hypervolemií obvykle mívají otoky, hypertenzi a zvýšenou náplň jugulárních žil. Určení míry hydratace může být obtížné, u některých nemocných nám pomůže změření centrálního žilního tlaku, nicméně jednoduchá přesná vyšetření nemáme k dispozici.

Dalším krokem v diagnostice hyponatremie je provedení základního laboratorního vyšetření, kdy stanovujeme sérové i močové koncentrace Na, K, kreatininu, kyseliny močové a osmolalitu ze vzorku krve i moči. Vyšetření glykemie slouží k vyloučení translokační hyponatremie. Na základě laboratorních výsledků vypočítáme hodnotu exkreční frakce natria ( $EF_{Na}$ ) podle vzorce (viz obr. 1).

$$EF_{Na} = \frac{\text{Na (moč)} \times \text{kreatinin (sérum)}}{\text{Na (sérum)} \times \text{kreatinin (moč)}}$$

**Obr. 1** Výpočet exkreční frakce natria

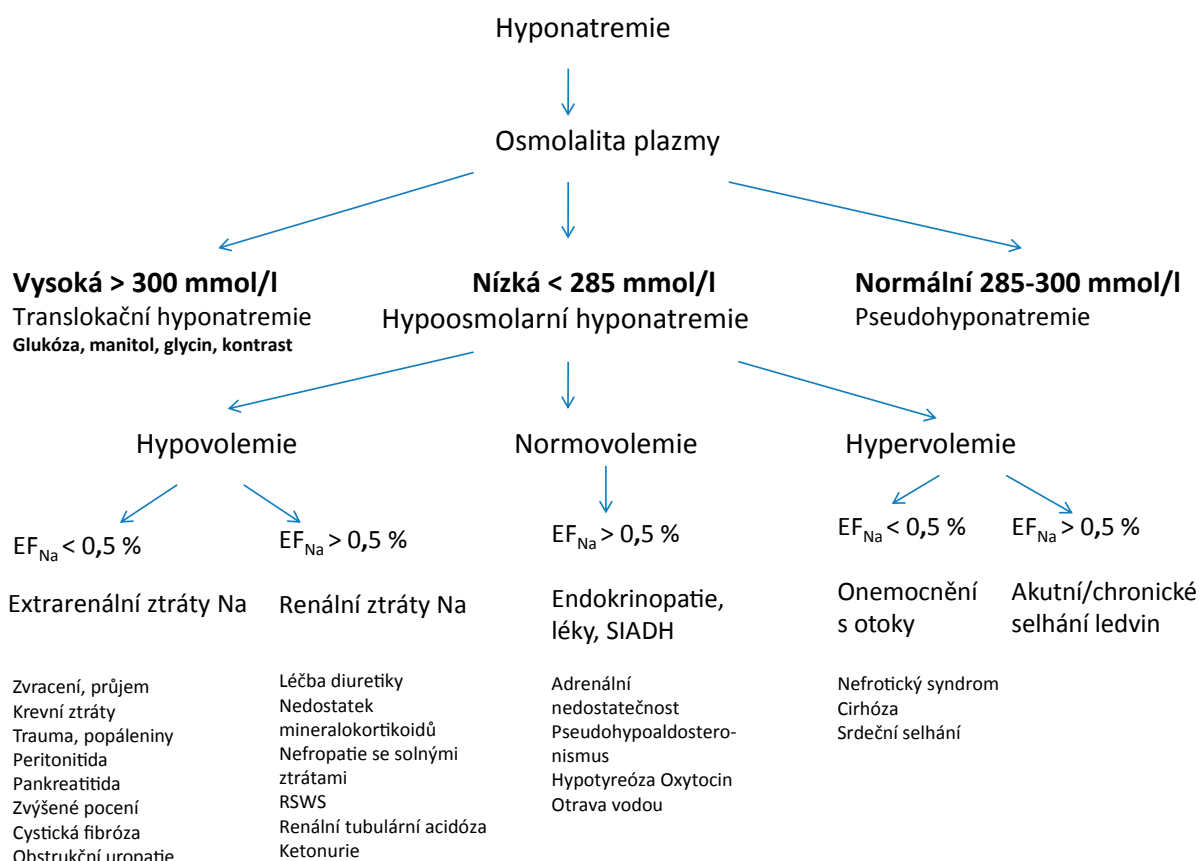
Pozn.: Na (sérum), Na (moč), kreatinin (moč) udáváme v mmol/l, kreatinin (sérum) v  $\mu\text{mol/l}$ .

Hodnota  $EF_{Na}$  vypovídá o tom, jaká část z profiltrovaného natria se dostává do definitivní moči. Výpočet  $EF_{Na}$  nám spolu s informací o stavu hydratace pacienta umožňuje udělat základní diferenciálně diagnostickou rozvahu (5). Diagnostický postup u hyponatremie ukazují obr. 2

Hypovolemická hyponatremie s nízkou  $EF_{Na}$  (< 0,5 %) je charakteristická pro stavy spojené s extrarenálními ztrátami natria. Nejčastější příčinou jsou akutní gastroenteritidy, dále traumata, popáleniny a krvácení. Pro udržení objemu extracelulární tekutiny tělo kompenzuje ztráty tekutin a sodíku zvýšenou tubulární reabsorpcí natria v ledvinách a sekrecí ADH. Hyponatremii spolu s hypovolemií a vyšší  $EF_{Na}$  (> 0,5 %) zjišťujeme u dětí léčených diuretiky, u jedinců s nedostatkem mineralokortikoidů a u pacientů s onemocněním ledvin se solnými ztrátami – nefropatiemi (např. intersticiální nefritidy) a syndromem solných ztrát (RSWS – renal salt wasting syndrom).

Euvolemická hyponatremie s vyšší  $EF_{Na}$  je typická pro děti intoxikované vodou, u nemocných se syndromem neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), dále u dětí s adrenální insuficiencí, hypotyreózou a u jedinců léčených oxytocinem (2).

Další skupinu tvoří hypervolemií pacienti s hyponatremií – děti s nefrotickým syndromem, jaterní cirhózou a srdečním selháním, u nichž dochází k retenci tekutin na podkladě rezistence ledvin k účinkům atriálního natri-



**Obr. 2** Diferenciální diagnostika hyponatremie u dětí. Pozn.:  $EF_{Na}$  – exkreční frakce natria

uretického peptidu a dále ke zvýšené sekreci ADH vlivem neosmotických podnětů při sníženém intravaskulárním objemu. Pro tyto jedince je charakteristická nízká  $EF_{Na}$  spolu s nálezem otoků při fyzikálním vyšetření (6). Setkáváme se rovněž s hypervolemickými pacienty s vyšší  $EF_{Na}$ , kteří jsou obvykle postiženi akutním či chronickým onemocněním ledvin.

## HYPONATREMICKÁ ENCEFALOPATIE

Mezi nejzávažnější komplikace hyponatremie patří vznik hyponatremické encefalopatie (HE). Snížení sérové koncentrace natria vede k přesunu extracelulární tekutiny do buněk a tím dochází k rozvoji edému mozku. HE častěji postihuje mladé fertillní dívky, u nichž estrogeny ovlivňují volumovou regulaci mozkových buněk a navíc potencují vazokonstrikční účinek ADH. Obecně je riziko vzniku HE vyšší u dětí, jelikož mají vyšší poměr velikosti objemu mozku k intrakraniálnímu prostoru a při stavech s edémem mozku tím pádem méně prostoru pro expanzi tkáně. Proto jsou právě děti náchylnější ke vzniku mozkového konu. Dalším rizikovým faktorem vzniku HE je také hypoxie zhoršující adaptační schopnosti mozkové tkáně na hyponatremii.

Klinické příznaky HE jsou nespecifické: nauzea, zvracení, bolest hlavy, křeče, v závažných případech zástava dechu. U pacientů se symptomatickou hyponatremií může být hypoxie způsobena vznikem nekardiogenního plicního

edému, jež dále zhoršuje adaptaci mozku na hyponatremii. Předpokládá se, že edém mozku při HE vede ke zvýšené permeabilitě cév pro bílkoviny v plicním řečišti. Zvýšený sympatický tonus a uvolnění katecholaminů způsobí vazokonstrikci těchto cév a tím zvýšení hydrostatického tlaku. Tento mechanismus byl popsán poměrně nedávno a onemocnění se označuje jako Ayusův-Arieffův syndrom (7).

Mezi další příčiny nekardiogenního plicního edému u dětí patří stavy se snížením onkotického tlaku plazmy nebo intersticiálního tlaku, onemocnění spojená s poruchou lymfatické drenáže, akutní syndrom dechové tísně, hyperhydratace vedoucí ke zvýšení hydrostatického tlaku plicních kapilár a polékový plicní edém.

## INTOXIKACE VODOU

Nepřiměřený příjem bezsolutové vody vede k intoxikaci vodou, jež podmiňuje vznik diluční hyponatremie. U malých dětí dochází nejčastěji k otravě vodou, podává-li se zředěné umělé mléko. K příjmu nadbytečného množství vody může docházet i u nemocných trpících psychogenní polydipsií – návykovým pitím (8–10). Příčinou vzniku HE může být rovněž intoxikace vodou u dětí s primární enurézou v souvislosti s užíváním desmopresinu, analogu antiuretického hormonu, který podmiňuje zadržování vody v organismu, a tím diluci extracelulární tekutiny (11). Jsou také známy případy vzniku HE v důsledku volního přijímání velkého objemu vody v rámci dětských her. V nemocničním prostředí

může k intoxikaci vodou docházet při rehydrataci pacientů nízkosmolárními roztoky.

Problém nastává zejména tehdy, je-li stav potencován aktivací sekrece ADH neosmogenními stimuly, jako jsou nauzea a bolest u dětí po operačním výkonu. V laboratoři nacházíme zvýšenou FENa spolu s nízkou osmolalitou moči. Je tomu tak proto, že při nadbytku volné vody se ledviny snaží vylučovat natrium s cílem docílit znovu euvolemie. Tudiž vyšší koncentrace sodíku v moči nemusí být nezbytně známkou primární solné ztráty.

## EXTÁZE

Extáze (3,4-methylenedioxy-N-methylamfetamin) patří mezi uměle připravované drogy. Jedná se o amfetamin, jenž má celkové stimulační účinky, navozuje pocity euforie, štěstí, uživatel obvykle nepocituje únavu. Nejčastěji tuto drogu zneužívají adolescenti během tanečních zábav.

Jedním z hlavních nežádoucích účinků užívání extáze je právě HE, k jejímž vyvolání v těchto případech přispívají hyperpyrexie, vysoký příjem tekutin a neadekvátní sekrece ADH vyvolaná metabolity extáze – dopaminem a serotoninem (12). V současnosti je v literatuře uvedeno více než 10 případů HE s fatálním koncem u uživatelů extáze, většinou se jedná o mladé dívky.

## MARATONŠTÍ BĚŽCI

Vytrvalostní sport může také vést ke vzniku hyponatremie a HE. Tato komplikace je v literatuře uvedena hlavně u maratonských běžců, kteří přijímají značné množství tekutin a zvýšeným pocením u nich dochází k významným ztrátám tekutin a natria, což může vést k rozvoji hyponatremie se všemi důsledky. V literatuře je rovněž popsáno několik fatálních případů vytrvalostních sportovců s HE a manifestací nekardiogenního plicního edému v rámci Ayusova-Arieffova syndromu (13).

## SIADH A RSWS

Častou příčinou hyponatremie v dětském věku je SIADH, charakterizovaný hyponatremií a poruchou exkrece volné vody u euvolemického, případně hypervolemického pacienta s hyponatremií bez primárního onemocnění ledvin. SIADH vzniká u dětí s onemocněním centrální nervové soustavy, respiračního systému, dále u pacientů s malignitami, případně může být podmíněn užíváním některých léků. V posledních letech byla popsána i genetická forma podmíněná aktivační mutací receptoru V2. Nejčastější příčiny SIADH shrnuje tab. 1. Euvolemická hyponatremie u dětí se SIADH je podmíněna

Tab. 1 Příčiny SIADH u dětí

<b>Onemocnění centrální nervové soustavy</b>	zánět, iktus, nitrolební krvácení, nádor, úraz, psychóza
<b>Nádory</b>	karcinom plic, tumor hlavy, krku, gastrointestinálního traktu, lymfomy, leukemie
<b>Plicní onemocnění</b>	pneumonie, atelektáza, tuberkulóza, pneumothorax, akutní respirační selhání, astma
<b>Stavy spojené s chirurgickým výkonem</b>	podíl neosmogenních stimulů sekrece ADH
<b>Léky</b>	chlorpropamid, cyklofosamid, ifosamid, methotrexát, karbamazepin, oxkarbazepin, valproát sodný, bromokriptin, vinkristin, vinblastin, cisplatin, thiothixen, thioridazin, haloperidol, amitriptylin, fluoxetin, sertralin, interferon alfa, interferon gamma, opiáty, nesteroidní antirevmatika, amiodaron, ciprofloxacin, hydrochlorothiazid, klofibrát
<b>Infekce</b>	HIV
<b>Dědičný</b>	nefrogenní SIADH
<b>Idiopatický</b>	-

sníženou sekrecí aldosteronu spolu s vyšší produkcí atriálního natriuretického peptidu. V rámci diagnostiky SIADH je třeba vyloučit postižení štítné žlázy a nadledvin (14).

RSWS je na rozdíl od SIADH onemocnění spojené s hypovolemií. Za příčinu RSWS se považuje defekt v reabsorpci natria v proximálním tubulu, což vede ke snížení efektivního cirkulujícího objemu (15). Aktivace baroreceptorů indukuje sekreci ADH a tím retenci vody.

Vzhledem k tomu, že je často obtížné s jistotou odlišit SIADH od RSWS pouze na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření, se řada studií zabývá i biochemickými parametry. Několik prací již prokázalo přítomnost vyšší exkreční frakce kyseliny močové (EFKM) u dospělých pacientů se SIADH i RSWS. Klinické pozorování uskutečněné na malém počtu dospělých pacientů ukázalo, že na rozdíl od nemocných s RSWS (16, 17) dochází u jedinců se SIADH po korekci hyponatremie k normalizaci EFKM. K potvrzení těchto závěrů je však zapotřebí provést studie u dětí. Základní charakteristiky SIADH a RSWS jsou uvedeny v tab. 2.

Tab. 2 Klinické a laboratorní parametry SIADH a RSWS

Příčina hyponatremie	SIADH	RSWS
<b>Stav hydratace</b>	euvolemie, hypervolemie	hypovolemie
<b>Osmolalita séra</b>	nízká	nízká
<b>Osmolalita moči</b>	vyšší než osmolalita séra	vyšší než osmolalita séra
<b>Diuréza</b>	nízká	vysoká
<b>Koncentrace urey, kreatininu</b>	nízká/normální	vysoká
<b>FE<sub>Na</sub></b>	> 0,5 %	> 0,5 %
<b>PRA, koncentrace plazmatického aldosteronu</b>	nízká	vysoká
<b>Léčba</b>	restrikce tekutin	substituce Na a vody

Pozn.: FE<sub>Na</sub> – exkreční frakce natria, PRA – plazmatická reninová aktivita.

## LÉČBA HYPONATREMIE

Léčba hyponatremie se odvíjí od závažnosti stavu a dále se řídí etiologií základního onemocnění. Pokud se jedná o pacienta se symptomatickou HE, musíme volit rychlou a účinnou terapii. V tomto případě má léčba HE přednost před kompletní diagnostikou (např. doplněním zobrazení mozku).

Při léčbě dětí se symptomatickou hyponatremií má zásadní význam podání hypertonického roztoku. Ideální je použití 3% NaCl obsahujícího 513 mmol/l natria v dávce 2 mmol/kg ve formě 10 minutové infuze. Maximální jednorázová dávka činí 100 ml. Tento bolus NaCl lze opakovat, pokud příznaky HE přetrvávají. Přibližně 3% roztok NaCl v našich podmínkách nejlépe připravíme zředěním 5,85% roztoku NaCl 5% glukózou v poměru 1:1. Hladina sérového natria může v prvních 1–2 hodinách stoupnout až o 4–6 mmol (18), celkový vzestup natremie ale nesmí překročit 10–15 mmol/24 hod a 20 mmol/48 hod. Při překročení těchto limitů můžeme ke snížení natremie podat roztok čisté glukózy případně desmopresin.

Rychlejší korekce hyponatremie může vést k rozvoji pontinní i extrapontinní demyelinizace, jež zprvu nemusí být symptomatická, ale v některých případech bývá spojována se závažným dlouhodobým neurologickým postižením (19). Vyskytuje se častěji u pacientů s chronickou hyponatremií a u jedinců s přidruženým interním onemocněním.

Terapii symptomatické hyponatremie lze s výhodou rozšířit o podání kličkového diuretika ke zvýšení exkrece volné vody. Naprosto odlišná je však léčba asymptomatické hyponatremie, kdy je třeba primárně odlišit stavy s nadbytkem volné vody od onemocnění spojených se ztrátami natria. Při nadbytku bezsolutové vody je na místě restrikce tekutin, solné ztráty je nutno hradit. Podání hypertonického roztoku NaCl není v těchto případech indikováno. U dětí s hyponatremií se dále doporučuje korigovat případnou hypokalemii, jelikož nižší intracelulární koncentrace kalia může přispívat k přesunu sodíkových iontů do buňky.

U pacientů s pravděpodobným deficitem natria lze použít jednoduchou rovnici k odhadu substituce natria (viz obr. 3).

$$\text{Na (deficit)} = k \times \text{hmotnost} \times [\text{Na (cílóvé)} - \text{Na (současné)}]$$

#### Obr. 3 Odhad deficitu natria

Pozn.: Na udáváme v mmol/l, hmotnost v kg. Konstanta  $k \times \text{hmotnost}$  určuje zastoupení vody v těle. U dětí je  $k = 0,6$ , u novorozenců 0,75.

Tato rovnice slouží pouze k odhadu potřeby natria při zahájení léčby, nezahrnuje izotonické ztráty tekutin ani možné změny sekrece ADH během substituce ztrát, proto se hodnoty natremie musejí během korekce opakovaně vyšetřovat a léčba případně upravovat. U hyponatremických pacientů s přebytkem volné vody můžeme následujícím výpočtem určit objem vody, který je nutno redukovat (viz obr. 4).

$$\text{Objem (přebytečné vody)} = k \times \text{hmotnost} \times [130 - \text{Na (současné)}] / 130$$

#### Obr. 4 Výpočet objemu přebytečné vody

Pozn.: Objem udáváme v litrech, Na v mmol/l,  $k$  je u dětí rovna 0,6, u novorozenců 0,75. Tato rovnice platí v případě, že se v průběhu léčby nemění insenzibilní ztráta vody ani diuréza pacienta.

U dětí se SIADH máme k dispozici několik léčebných možností. V určitých případech lze terapeuticky ovlivnit primární příčinu rozvoje SIADH. Restrikce tekutin je vhodná u asymptomatických pacientů s nižší osmolalitou moči (20). Symptomatictí pacienti mají být léčeni hyperosmolárním roztokem NaCl, eventuálně spolu s furosemidem. V některých zemích se k terapii SIADH používá také perorální urea navozující osmotickou diurézu a tím exkreci volné vody.

Lékem volby euvolemické a hypervolemické hyponatremie u dospělých pacientů jsou vaptany – antagonisté V2 receptorů (21). Jejich podávání vede k exkreci volné vody. Dopusud však nebyly provedeny potřebné studie u dětí, a proto je jejich využití v pediatrii zatím velmi limitované.

Terapie RSWS spočívá v substituci natria, při významných ztrátách se spíše vzácně nasazuje fludrokortison. Odlišení od RSWS od SIADH má zásadní význam pro volbu správné terapie, neboť restrikce tekutin by u dětí s RSWS vedla k dalšímu prohloubení hypovolemie (22).

## ZÁVĚR

Pro efektivní léčbu dětí s hyponatremií je nutné určit její příčinu. V diagnostice se zaměřujeme na pečlivou anamnézu, fyzikální vyšetření a provádíme základní laboratorní testy. Rozvoj HE, projevující se velmi nespecifickými symptomy, představuje nejzávažnější komplikaci hyponatremie.

Léčba symptomatické hyponatremie musí být včasná, podáváme hypertonický roztok, případně spolu s kličkovými diuretiky. Vaptany, tj. léky zvyšující exkreci volné vody, jsou indikované u pacientů s euvolemickou a hypervolemickou hyponatremií, nicméně studie prokazující jejich efekt u dětí teprve očekáváme.

Rozlišení SIADH od RSWS má zásadní význam pro další léčbu, špatně zvolený terapeutický postup může pacienta ohrozit. Díky pokrokům v molekulární genetice je již možno diagnostikovat i dědičně podmíněné příčiny SIADH.

Práce byla podpořena projektem OPPK CZ.2.16/3.1.00/24012.

## Seznam použitých zkratek

<b>ADH</b>	antidiuretický hormon
<b>EF</b>	exkreční frakce
<b>GFR</b>	glomerulární filtrace
<b>HE</b>	hyponatremická encefalopatie
<b>RSWS</b>	syndrom solných ztrát
<b>SIADH</b>	syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu

## Literatura

- Danziger J, Zeidel M, Parker MJ.** Renal Physiology: A Clinical Approach. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012: 139–155.
- Moritz ML, Ayus JC.** Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatr Rev* 2002; 23: 371–380.
- Spasovskí G, Vanholder R, Allolio B et al.** Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1–G47.
- Aw TC, Kiechle FL.** Pseudohyponatremia. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 236–239.
- Zieg J.** Evaluation and management of hyponatraemia in children. *Acta Paediatr* 2014; 103(10): 1027–1034.
- Schriek RW, Arroyo V, Bernardi M et al.** Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–1157.
- McClellan MD, Dauber IM, Weil JV.** Elevated intracranial pressure increases pulmonary vascular permeability to protein. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1185–1191.
- Štarha J, Dostálová D, Štěpánková D, Doležel Z.** Intoxikace vodou u malých dětí způsobená nadměrným příjmem hypotonických tekutin. *Česko-slovenská pediatrie* 2003; 58(2): 73–75.
- Skalická V, Bláhová K, Janda J.** Psychogenní polydipsie u batolete na podkladě návykového pití přeslazeného čaje. *Praktický lékař* 1999; 79(5): 268–269.
- Zieg J, Glombová M.** Psychiatric disorders are associated with increased risk for developing hyponatraemia in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1195–1196.

- 17. Lebl J, Kolská M, Zavacká A et al.** Cerebral oedema in enuretic children during low-dose desmopressin treatment: a preventable complication. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 159–162.
- 12. Parrott AC.** MDMA and temperature: a review of the thermal effects of 'Ecstasy' in humans. *Drug Alcohol Depend* 2012; 121: 1–9.
- 13. Ayus JC, Varon J, Arieff AI.** Hyponatremia, cerebral edema, and non-cardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 2000; 132: 711–714.
- 14. Bartter FC, Schwartz WB.** The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790–806.
- 15. von Bismarck P, Ankermann T, Eggert P et al.** Diagnosis and management of cerebral salt wasting (CSW) in children: the role of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP). *Childs Nerv Syst* 2006; 22(10): 1275–1281.
- 16. Fenske W, Stork S, Koschker AC et al.** Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2991–2997.
- 17. Maesaka JK, Batuman V, Yudd M et al.** Hyponatremia and hypouricemia: differentiation from SIADH. *Clin Nephrol* 1990; 33: 174–178.
- 18. Moritz ML, Ayus JC.** New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1225–1238.
- 19. Wright DG, Lauren R, Victor M.** Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979; 102: 361–385.
- 20. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, Mockel J.** Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA* 1982; 247: 471–474.
- 21. Robertson GL.** Vaptans for the treatment of hyponatremia. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 151–161.
- 22. Bettinelli A, Longoni L, Tammaro F et al.** Renal salt-wasting syndrome in children with intracranial disorders. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 733–739.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.**

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK  
a Fakultní nemocnice Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
Tel.: 224 432 001  
e-mail: jakubzieg@hotmail.com



## LÉKAŘI BEZ HRANIC HLEDAJÍ

pro práci ve svých mezinárodních týmech v Africe a Asii

- anesteziology
- chirurgy
- farmaceuty
- gynekology a porodníky
- pediatri
- porodní asistentky
- všeobecné lékaře
- specialisty na léčbu tuberkulózy
- specialisty na léčbu HIV

### Základní požadavky:

- 2 roky praxe v oboru nebo ukončená specializace
- plynulá znalost angličtiny
- flexibilita
- týmová spolupráce
- výhodou zkušenost z rozvojových zemí a znalost francouzštiny

**Zajímá vás více?**

Podívejte se na [www.lekari-bez-hranic.cz](http://www.lekari-bez-hranic.cz) nebo zavolejte na 257 090 150



# Role inkretinů v energetickém metabolismu a změnách hmotnosti po zanechání kouření

Alexandra Pánková

Centrum pro závislé na tabáku při 3. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze  
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 41–43

## SOUHRN

Terapie založená na bázi inkretinů se v léčbě pacientů s diabetem 2. typu již běžně uplatňuje. Jedním z účinků některých těchto preparátů je navození žádoucího snížení hmotnosti. Liraglutid, agonista receptoru GLP-1, byl nedávno v USA schválen i pro léčbu obezity.

Je známo, že zanechání kouření vede u většiny pacientů k váhovému přírůstku, jehož přesný mechanismus není zcela objasněn. Kromě zvýšení energetického příjmu po zanechání kouření je zvažována zejména role nikotinu, který u kuřáků stimuluje bazální metabolismus. Role inkretinů ve změnách hmotnosti a energetickém metabolismu po zanechání kouření není jasná, dosud publikované práce naznačují, že inkretinové hormony se nezdají být zapojeny do výše uvedených změn.

## KLÍČOVÁ SLOVA

odvykání kouření, tělesná hmotnost, glukagonu podobný peptid 1, glukózo-dependenční inzulinotropní peptid, leptin

## SUMMARY

### Pánková A. Role of incretins in energy metabolism and weight changes after smoking cessation

Incretine-based therapies are frequently used to treat patients with type 2 diabetes. Some of these drugs are used to induce weight loss. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, was recently approved for the treatment of obesity. Smoking cessation is associated with weight gain. The mechanism responsible for the increase in body weight post cessation remains unclear. While increased caloric intake may play a role, weight gain may also be linked to nicotine, which has been shown to stimulate smokers' basal metabolic rate. The effect of incretins on body weight and energy metabolism after smoking cessation is unclear. Recently published data suggests that incretine hormones may not be involved in the above mentioned changes.

## KEYWORDS

smoking cessation, body weight, glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic peptide, leptin

## PŮSOBENÍ INKRETINŮ

Inkretiny jsou hormony secernované trávicím traktem, které se uvolňují po požití potravy (1) a podílejí se na regulaci glykemie ovlivněním sekrece inzulínu a glukagonu (2, 3), vyprazdňování žaludku (4, 5) a energetického příjmu (6, 7). Dva inkretinové polypeptidové hormony – glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependenční inzulinotropní polypeptid (GIP) (8) – regulují množství a sekreci  $\beta$ -buněk pankreatu, koncentraci glukózy (9), lipidový metabolismus (5, 10), střevní motilitu (11), imunitní funkce (11), chuť k jídlu a tělesnou hmotnost (12, 13).

GIP a GLP-1 jsou uvolňovány z L- a K-buněk střevní sliznice (14, 15), u diabetiků 2. typu je ovšem jejich uvolňování a působení sníženo (16). U většiny těchto pacientů je přítomná dysfunkce inkretinového systému spočívající v nedostatečném vzestupu GLP-1 po požití potravy (17, 18) a ve snížené odpovědi pankreatických  $\beta$ -buněk na GIP a částečně i GLP-1 (19).

Receptory GLP-1 se vyskytují v řadě tkání a orgánů. K dispozici jsou experimentálně získané poznatky, že GLP-1 má v centrálním nervovém systému, podobně jako v pankreatu, proliferativní, neogenní a antiapoptotické účinky na neurony (20). Agonisté GLP-1 by mohli mít podle experimentálních výsledků příznivý vliv u neurodegenerativních

chorob typu vaskulární demence, Alzheimerovy nemoci, demence v důsledku prodělaných cévních mozkových příhod a u Parkinsonovy nemoci (20).

Relativně nedávno byly studovány i kardiovaskulární účinky GLP-1. Bylo prokázáno, že GLP-1 zvyšuje vychytávání glukózy kardiomyocyty kromě jiného mechanismem zvýšení lokální produkce oxidu dusnatého. V této studii došlo také ke zvýšení inzulinové senzitivity srdečního svalu. K dispozici je i několik klinických studií zaměřených na vlivy GLP-1 na srdeční funkci. Některé prokázaly, že pětiměsíční podávání GLP-1 v infuzi vedlo k významnému zlepšení ejekční frakce a kardiovaskulární výkonnosti u pacientů se srdečním selháním, v jiné práci došlo u pacientů s infarktem myokardu ke zlepšení ejekční frakce levé komory a ke zlepšení skóre kontraktility levé komory. Další randomizovaná studie prokázala snížení potřeby inotropně působících léků při podávání agonisty GLP-1 u pacientů podstupujících voperování srdečního bypassu (20). Způsob přesného mechanismu, jakým podávání GLP-1 vede ke zlepšení srdeční funkce, je však stále nejasný.

## VYUŽITÍ INKRETINŮ V TERAPII

Terapie založená na ovlivnění inkretinového systému je nyní široce užívána v léčbě diabetu 2. typu. Jednou z no-

vějších skupin antidiabetik jsou právě inkretinová mimetika, jež navozují žádoucí zvýšení hladiny GLP-1. Toho lze dosáhnout jednak použitím agonistů GLP-1R, nebo naopak inhibicí enzymu degradujícího a inaktivujícího GLP-1, tj. dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). V případě GLP-1R se používají látky vykazující strukturální homologii s humánním GLP-1 (exenatid, liraglutid), alternativou jsou nehumánní agonisté tohoto receptoru (11, 22), jejichž užití vede k významné redukci glykemie a glykovaného hemoglobinu v důsledku stimulace sekrece inzulínu a snížení hladiny glukagonu (23, 24). Inhibice DPP-4, enzymu zodpovědného za N-terminální štěpení a inaktivaci GIP a GLP-1 (25, 26), je navozena perorálně podávanými preparáty s vysokou selektivitou ke katalytické podjednotce DPP-4 (27) (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin), což vede ke zvýšení sekrece inzulínu, snížení sekrece glukagonu a k nižším koncentracím glukózy (28).

Inkretinové hormony tedy patří k významným regulátorům glukózového metabolismu a energetické rovnováhy. Zvýšení koncentrace GLP-1 bylo pozorováno i po některých typech bariatrických výkonů a tento vzestup je připisován na hmotnosti nezávislému metabolickému efektu bariatrických výkonů (23, 29–31). Agonisté GLP-1R systematicky snižují tělesnou hmotnost nejen u diabetiků, ale také u obézních nediabetiků (32). Nedávno byl jeden z agonistů GLP-1R (liraglutid) schválen pro léčbu obezity.

### PŘÍČINY VÁHOVÉHO PŘÍRŮSTKU PO ZANECHÁNÍ KOUŘENÍ

Kouření je spojeno s nižší tělesnou hmotností (33, 34), zatímco jeho zanechání vede u většiny pacientů k přírůstku na váze (35–37), jehož přesná podstata není detailně známa. Váhový přírůstek je částečně připisován zvýšenému energetickému příjmu po zanechání kouření (38) a zvýšenému příjmu energeticky bohatších potravin, zejména sladkostí (39). Příjem nikotinu snižuje příjem potravy a zvyšuje rychlost metabolismu (40). Zvýšený energetický výdej je realizován prostřednictvím oxidace lipidů (41) a stimulace sympatiku (42), čímž dochází ke stimulaci bazálního metabolismu (43) se zvýšením energetického výdeje o 5–10 % (42).

Dalším popsaným efektem nikotinu je uvolnění dopaminu a serotoninu, které snižují chuť k jídlu (44). Snížení chuti k jídlu se uskutečňuje i prostřednictvím vazby nikotinu na  $\beta_4$  podjednotku nikotin-acetylcholinových receptorů v hypotalamu, což vede ke stimulaci MC-4 podjednotky pro-opiomelanokortinových neuronů (45). Některé studie popsaly zpomalenou pasáž potravy u kuřáků (46, 47). Nedávné publikace dokonce zaznamenaly akceleraci žaludeční motility po zanechání kouření, což může vést k dočasnému zvýšení chuti k jídlu u odvykajících kuřáků (48). Diskutována je rovněž role genetické predispozice (49).

### ROLE INKRETINŮ V ZMĚNÁCH HMOTNOSTI PO ZANECHÁNÍ KOUŘENÍ

Koncentrace inkretinů po zanechání kouření zatím nebyly systematicky studovány. Po zadání hesel incretins smoking cessation, GLP-1 smoking cessation a GIP smoking cessation do databáze PubMed dne 25. března 2015 byly zobrazeny 4 publikace, z nichž pouze jedna byla relevantní. V této práci byly měřeny pouze sérové koncentrace GLP-1 nalačno a nebyl nalezen rozdíl mezi hodnotami před zane-

cháním kouření a po tříměsíční biochemicky validované abstinenci (tj. měření CO ve výdechu) (50).

Další práce s tímto tématem (51) testovala hypotézu, že kouření zvyšuje sérové hladiny inkretinů, což může přispět k nižší hmotnosti u kuřáků a naopak k váhovému přírůstku po zanechání kouření. V této práci byly měřeny hladiny GIP a GLP-1 nalačno i postprandiálně před a po tříměsíční biochemicky validované abstinenci. Ani v této práci nebyly změny hladin inkretinů zaznamenány.

### ZÁVĚR

Hladiny inkretinů se v dosud publikovaných pracích vlivem zanechání kouření neměnily, což naznačuje, že inkretiny se nezdaří být zapojeny do změn hmotnosti a energetického metabolismu v této situaci. Je však možné, že změny v inkretinovém systému v souvislosti se zanecháním kouření se mohly objevit dříve. K objasnění možné role inkretinů u odvykajících kuřáků je třeba dalšího výzkumu v této oblasti.

*Podpořeno grantem GA UK Inkretiny a kouření č. 1174213 a grantem PRVOUK P25/LF1/2.*

### Seznam použitých zkratk

<b>GLP-1</b>	glukagonu podobný peptid 1
<b>GIP</b>	glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid
<b>GLP-1R</b>	receptor glukagonu podobného peptidu 1
<b>DPP-4</b>	dipeptidylpeptidáza 4
<b>CO</b>	oxid uhelnatý

### Literatura

1. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011; 124: S3–S18.
2. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig* 2010; 1: 8–23.
3. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 9–21.
4. Deane AM, Nguyen NQ, Stevens JE et al. Endogenous glucagon-like peptide-1 slows gastric emptying in healthy subjects, attenuating postprandial glycaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 215–221.
5. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006; 49: 452–458.
6. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide 1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology* 2009; 150: 1680–1687.
7. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 2010; 123: S28–S37.
8. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–2157.
9. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2011; 33: 511–527.
10. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1243: E55–E74.
11. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; 17: 819–837.
12. Flint A, Raben A, Rehfeld JF et al. The effect of glucagon-like peptide 1 on energy expenditure and substrate metabolism in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 288–298.
13. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012; 55: 1890–1901.
14. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7–36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300–1304.

- 15. Holst JJ.** The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409–1439.
- 16. Azimova K, Juan ZS, Mukherjee D.** Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J* 2014; 14: 616–632.
- 17. Meier JJ, Nauck MA.** Is secretion of glucagon-like peptide-1 reduced in type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 606–607.
- 18. Vollmer K, Holst JJ, Baller B et al.** Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008; 57: 678–687.
- 19. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al.** Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–307.
- 20. Haluzik M, Urbanová M, Trachta P.** Léčba diabetes mellitus 2. typu GLP-1 agonisty. *Vnitř Lék* 2011; 57(4): 411–415.
- 21. Drucker DJ.** The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–165.
- 22. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 407–414.
- 23. Bose M, Oliván B, Teixeira J et al.** Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg* 2009; 19: 217–229.
- 24. Haluzik M, Mráz M, Svačina Š.** Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: focus on cardiovascular and pancreatic side effects. *Drug Saf* 2014; 37: 1003–1010.
- 25. Drucker DJ.** Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929–2940.
- 26. Deacon CF.** Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004; 36: 761–765.
- 27. Chrysant SG, Chrysant GS.** Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1681–1685.
- 28. Drucker DJ.** Incretin-based therapy and the quest for sustained improvements in B-cell health. *Diabetes Care* 2011; 34: 2133–2135.
- 29. le Roux CW, Welbourn R, Werling M et al.** Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007; 246: 780–785.
- 30. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N.** Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2009; 150: 94–103.
- 31. Falken Y, Hellström PM, Holst JJ, Näslund E.** Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2227–2235.
- 32. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ.** Therapies for inter-relating diabetes and obesity – GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2487–2500.
- 33. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME.** Associations between smoking and body weight in the U.S. population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 1987; 77: 439–44.
- 34. Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K et al.** Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 252–260.
- 35. Klesges RC, Meyers AW, Klesges LM, La Vasque ME.** Smoking, body weight and their effects on smoking behavior: A comprehensive review of the literature. *Psychol Bull* 1989; 106: 204–230.
- 36. Klesges RC, Winders SE, Meyers AW et al.** How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of weight gain using both continuous and point prevalence abstinence. *J Consul Clin Psychol* 1997; 65: 286–291.
- 37. Aubin HJ, Farley A, Lycett D et al.** Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 2012; 10: 345: e4439.
- 38. Chioloro A, Jacot-Sadowski I, Faeh D et al.** Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity* 2007; 15: 1311–1318.
- 39. Hughes JR, Gust SW, Skoog K et al.** Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. *Arch Gen Psychiat* 1991; 48: 52–59.
- 40. Henningfield JE, London ED, Pogun S.** Nicotine psychopharmacology. Preface. *Pharmacology*. In: Henningfield JE, London ED, Pogun S. Handbook of experimental pharmacology 192. Springer, 2009; v–viii.
- 41. Yoshida T, Yoshioka K, Hiraoka N, Kondo M.** Effect of nicotine on norepinephrine turnover and thermogenesis in brown adipose tissue and metabolic rate in MSG obese mice. *J Nutr Sci Vitaminol* 1990; 36: 123–130.
- 42. Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J.** Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *NEJM* 1986; 314: 79–82.
- 43. Dallosso HM, James WP.** The role of smoking in the regulation of energy balance. *Int J Obes* 1984; 8: 365–375.
- 44. Chatkin R, Chatkin JM.** Smoking and changes in body weight: Can physiopathology and genetics explain this association? *J Bras Pneumol* 2012; 33: 712–719.
- 45. Mineur YS, Abizaid A, Rao Y et al.** Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science* 2011; 332: 1330–1332.
- 46. Gritz ER, Ippoliti A, Jarvik ME et al.** The effect of nicotine on the delay of gastric emptying. *Aliment Pharm Therap* 1988; 2: 173–178.
- 47. Miller G, Palmer KR, Smith B et al.** Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut* 1989; 30: 50–53.
- 48. Kadota K, Takeshima F, Inoue K et al.** Effects of smoking cessation on gastric emptying in smokers. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e71–e75.
- 49. Aveyard P, Lycett D, Farley A.** Managing smoking cessation-related weight gain. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 494–498.
- 50. Stadler M, Tomann L, Storka A et al.** Effects of smoking cessation on  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, body weight, and appetite. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 219–217.
- 51. Pánková A, Králíková E, Kaválková P et al.** Serum leptin and incretins levels after smoking cessation and their possible role in the smoking-related changes of energy homeostasis. *Physiol Res*. 2016 Mar 15. Epub ahead of print.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Alexandra Pánková**

Centrum pro závislé na tabáku  
3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK  
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze  
Fakultní poliklinika VFNU  
Karlovo náměstí 32, 121 08 Praha 2  
e-mail: alex.kmetova@gmail.com

# Biobanky – evropská infrastruktura

Judita Kinkorová, Ondřej Topolčan

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN Plzeň

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 44–46

## SOUHRN

Biobanky jako strukturovaná úložiště lidských vzorků spojených s požadovanými informacemi – pokud existují – jsou významným pilířem personalizované medicíny. Biobanky v minulosti byly a dosud jsou nejen v Evropě izolované, nedostatečně koordinované a bez vzájemné návaznosti. Projekt BBMRI-ERIC (Biobanks and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium) je jednou z největších evropských infrastruktur sdružující 54 členů a 225 asociovaných organizací. Do projektu jsou zapojeny biobanky z více než 30 států. Cílem projektu je shromažďovat a poskytovat biologický materiál k vědeckým účelům. Česká republika je členem tohoto konsorcia v rámci národního „nodu“ BBMRI\_CZ, v současné době s pěti pracovišti.

## KLÍČOVÁ SLOVA

biobanky, výzkumné infrastruktury, BBMRI-ERIC, BBMRI\_CZ

## SUMMARY

**Kinkorová J., Topolčan O. Biobanks – European infrastructure**

Biobanks are structured repositories of human tissue samples connected with specific information. They became an integral part of personalized medicine in the new millennium. At the European research area biobanks are isolated not well coordinated and connected to the network. European commission supports European infrastructure BBMRI-ERIC (Biobanks and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium), consortium of 54 members with more than 225 associated organizations, largely biobanks from over 30 countries. The aim is to support biomedical research using stored samples. Czech Republic is a member of the consortium as a national node BBMRI\_CZ, consisting of five partners.

## KEYWORDS

biobanks, research infrastructures, BBMRI-ERIC, BBMRI\_CZ

## ÚVOD

Po roce 2000 se v odborné literatuře začíná často objevovat termín biobanky. Zvýšení zájmu o biobanky úzce souvisí s rozvojem personalizované medicíny jako „nového“ přístupu k péči o pacienta a je v současnosti jedním ze základních pilířů personalizované medicíny.

Biobanky jsou definovány jako „organizované soubory lidského biologického materiálu a s ním souvisejících informací, které jsou skladovány pro jeden nebo více vědeckých účelů“ (1). Podle jiných autorů (2–4) jsou biobanky definovány jako velké kolekce tkání, často spojené s klinickými či medicínskými informacemi a s ohledem na etické, právní a sociální aspekty ESLI (*ethical, legal, and social issues*). Další obecně uznávaná definice uvádí, že biobanky jsou úložiště (repozitáře) lidského biologického materiálu (krev, moč, apod.), často spojená s elektronickými databázemi obsahujícími medicínské informace o materiálu a jedinci, od něhož byl materiál získán za účelem diagnostickým, léčebným, nebo vzdělávacím a výzkumným (5, 6).

V obecném chápání jsou biobanky jako soubory (kolekce) humánního biologického materiálu a informací sloužících zejména k vědeckým účelům.

## VÝZNAM BIOBANK

Biobanky hrají nezastupitelnou roli ve výzkumu a vývoji nových léků, nových diagnostických postupů a také v oblasti základního biomedicínského výzkumu. Čerstvý je rovněž termín „biobanking“ (7) jako nová dynamická disciplína sru-

žující biobanky a další instituce umožňující vytvářet velké kolekce vzorků vázaných k různým nemocem.

Biobanky také mohou poskytovat zásadní informace o vlivu životního prostředí a životního stylu na lidské zdraví v návaznosti na prevenci a zlepšení veřejného zdraví.

Nová věda „biobanking“ je založená na široké mezioborové a mezinárodní spolupráci mezi výzkumnými pracovníky, „biobankéři“, patientskými organizacemi, biotechnologickým a farmaceutickým průmyslem; je nezbytně nutná pro výzkum a léčbu jak běžných, tak i vzácných onemocnění. Základním předpokladem je lepší prevence, diagnostika a terapie pro každého, biobanking je soubor jednotlivých vzorků, který v souboru s ostatními informacemi přispěje ke zdravějšímu životu každého jedince.

Z výše uvedeného vyplývá, že biobanky se významnou měrou začaly uplatňovat v biomedicínském výzkumu v posledních 10 až 15 letech a Evropská komise reagovala na tento vývoj vyhlášením výzvy a následně finanční podporou jednoho z největších evropských výzkumných projektů BBMRI.

Spojením 16 členských států a jedné mezinárodní organizace zapojené do BBMRI je tato infrastruktura jednou z největších v Evropě s cílem vytvořit a rozvíjet panevropskou infrastrukturu biobank a biomolekulárních zdrojů pro komplexní medicínský výzkum na špičkové úrovni.

## CO JE BBMRI?

BBMRI je velká evropská infrastruktura zaměřená na vytvoření strukturované sítě biobank a dalších institucí za

účelem shromažďování širokého spektra vzorků biologického materiálu a s nimi souvisejících informací pro vědecký výzkum. Biologické vzorky, tkáně, tělní tekutiny ad. jsou základní „surovinou“ pro podporu rozvoje biotechnologií, pro podporu výzkumu a vývoje věd o živé přírodě a především pro zlepšení lidského zdraví. V současné době je většina biobank lokálních, s omezeným přístupem k biologickým vzorkům, medicínským datům a dalším informacím, a jsou proto jen v omezené míře využitelné pro mezinárodní spolupráci. Panevropská infrastruktura BBMRI-ERIC si klade za cíl zlepšení dostupnosti a kooperace mezi akademickými a průmyslovými partnery, které budou přínosem pro personalizovanou medicínu, prevenci nemocí, podporu vývoje nových diagnostických nástrojů, nástrojů a léčiv (8).

## HISTORIE BBMRI

Vývoj BBMRI prošel několika etapami:

### Přípravná fáze: 2008–2011

Projekt BBMRI byl jedním z prvních projektů ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*), tzv. ROADMAP for Research Infrastructures, který byl finančně podpořen ze 7. rámcového programu Evropské unie (7th Framework programme 2007–2013) 5 miliony eur. V průběhu tohoto období bylo ustaveno konsorcium s 54 členy a více než 225 asociovanými organizacemi (většinou biobankami) z 30 států. Počtem spolupracujících institucí se BBMRI stala jednou z největších infrastruktur v Evropě. V průběhu této fáze byla připravena grantová dohoda a pracovní balíčky (celkem 7 *work packages* – WPs) s hlavními cíli integrovat aktivity existujících biobank, biomolekulární zdroje a nové technologie pro nově vznikající panevropskou infrastrukturu.

### Druhá fáze: 2011–2013

Během tohoto období byly položeny základy organizačních, řídicích a dalších orgánů BBMRI. Byla deklarována spolupráce s další infrastrukturou BBMRI-LPC (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – Large Prospective Cohorts*, [www.bbMRI-lpc.org](http://www.bbMRI-lpc.org)), která umožní vědcům přístup k velkým prospektivním studiím a v budoucnu se stane integrální součástí BBMRI-ERIC.

### Třetí fáze, udělení legálního statutu: 3. prosince 2013

Ustavení projektu BBMRI-ERIC bylo publikováno v *Official Journal of the European Union* (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:320:0063:0080:EN:PDF>) a tímto aktem se stal součástí ERIC – *European Research Infrastructure Consortium*, tedy struktury sdružující jak biobanky, tak biomolekulární zdroje. 21. ledna 2014 u příležitosti konference ustavující nový rámcový program Horizont 2020 potvrdili evropská komisařka Máire Geoghegan-Quinn s rakouským ministrem pro vědu výzkum a ekonomii Reinholdem Mitterlehnerem oficiální název a status BBMRI-ERIC a jmenovali generálním ředitelem Jana-Erica Littona.

## ÚKOLY BBMRI-ERIC

BBMRI má vytyčeno několik úkolů, především zvýšit účinnost a excelenci evropského biomedicínského výzkumu zpřístupněním a usnadněním přístupu k biologickým zdrojům:

- na základě jasně a jednoznačně definovaných parametrů, tj. spojením biologických vzorků s odpovídajícími daty a s ohledem na etické a právní aspekty;

- snížením, resp. omezením fragmentace biomedicínského výzkumu harmonizací jednotlivých procedur, implementací společných standardů a posílením spolupráce na vysoké úrovni;
- podporou těch států, kde je sektor „biobanking“ méně vyvinut, a přispět tak nejen k posílení kohezní politiky EU, ale také evropského výzkumného prostoru (ERA – *European research area*).

## ORGANIZAČNÍ STRUKTURA

Vzhledem k velkému počtu partnerů z různých států, oborů a institucí s různou právní subjektivitou vyžaduje organizace konsorcia a koordinace jeho činností řídicí i výkonné orgány, poradní výbor, etickou komisi, servis ESLI a na národních úrovních jednotlivých členů národních konsorcií (BBMRI-XX) operativně spolupracující struktury (viz obr. 1, [www.bbMRI-eric.eu](http://www.bbMRI-eric.eu)).

Členy konsorcia jsou buď členské státy EU, nebo mezinárodní organizace. Plné členství uvádí 12 členských států EU včetně Česka a v roli pozorovatelů jsou zastoupeny další čtyři a Světová zdravotnická organizace (WHO). Na národních úrovních jsou členy často příslušná ministerstva, akademie věd, národní instituty, výzkumné rady apod.

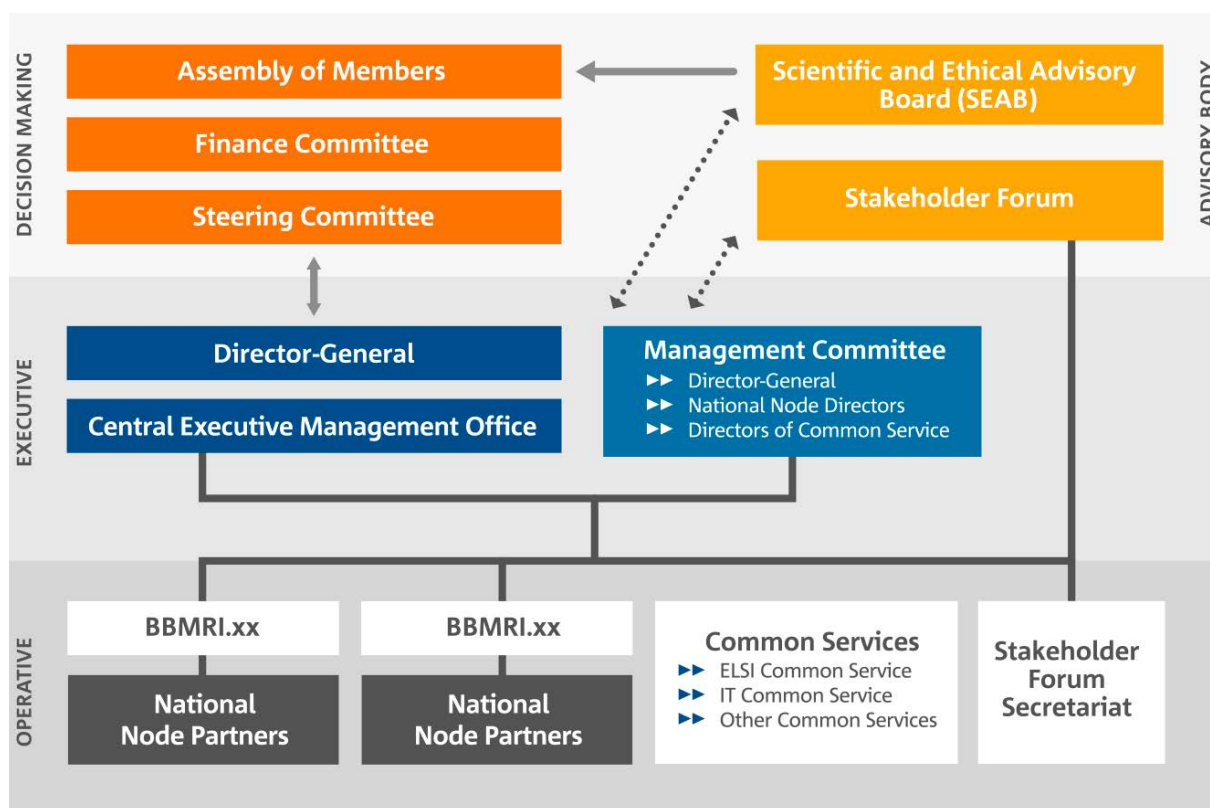
Národními organizačními jednotkami jsou tzv. *national nodes* – národní uzly, které koordinují národní biobanky, zdroje biomolekulárního materiálu a směřují tyto činnosti k aktivitám v rámci evropského projektu BBMRI-ERIC.

V České republice je členem konsorcia Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR. Českým koordinátorem české účasti v BBMRI je Masarykův onkologický ústav v Brně (MOU), BBMRI-CZ, funkčně navázaný na Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO). Ten koordinuje další národní instituce, konkrétně v Praze (1. LF UK a VFN), Hradci Králové (LF UK a FNHK), Olomouci (Ústav molekulární a translační medicíny) a Plzni (LF UK a FN Plzeň). Národním koordinátorem je výkonný ředitel RECAMO doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.

Cílem BBMRI\_CZ je vytvořit pod gescí Biobanky MOÚ síť biobank v České republice, které budou krátkodobě i dlouhodobě uchovávat biologický materiál pacientů za standardizovaných a akreditovaných podmínek. Součástí této sítě bude i vytvoření informačního systému biobank, který v budoucnu umožní i komunikaci českého ústředí BBMRI\_CZ s dalšími evropskými biobankami. Masarykův onkologický ústav provozuje nejen unikátní banku klinických vzorků nádorových onemocnění, ale disponuje i unikátním souborem technologií a znalostí k realizaci translačního výzkumu a jeho klinické aplikace včetně klinických zkoušek. Existuje zde *know-how* k provádění translačního výzkumu v oblasti buněčné biologie, molekulární onkologie a aplikované molekulární onkologie. V oblasti „biobanking“ bude Biobanka Masarykova onkologického ústavu, i v rámci BBMRI, umožňovat přístup ke klinickým vzorkům, případně k jejich analýzám tak, aby analýza archivovaného materiálu podporovala další vývoj metod prevence, diagnostiky a léčení (<http://www.recamo.cz/cz/bbMRI/>).

## AKTIVITY BBMRI

Kromě základního poslání konsorcia evropských biobank a asociovaných institucí a programu, vyvíjí konsorcium rovněž řadu dalších aktivit. Pravidelně organizuje setkání, kon-



Obr. 1 Organizační struktura BBMRI

ference, workshopy a školení; z nejvýznamnějších je možno uvést mezinárodní schůzku na vysoké úrovni k problematice biobank v květnu 2015 ve Phoenixu v USA (ISBER, [www.isber.org](http://www.isber.org)), kde bude mít své zastoupení i Česká republika, nebo „HandsOn: Biobanks 2015. The Exponential Relevance of Biobanking. Clinical Biobanks for Personalized Medicine“ ([www.handsonbiobanks.org](http://www.handsonbiobanks.org)) v rámci světové výstavy EXPO 2015 v červenci v Miláně, také s českou účastí. Pravidelně se konají setkání koordinátorů národních nodů.

BBMRI vydává newsletter s aktuálními a aktualizovanými zprávami nejen o dění a aktivitách konsorcia, ale i dalších spolupracujících infrastruktur a společností, např. EATRIS (*European Advanced Translation Research Infrastructure in Medicine*, [www.eatris.eu](http://www.eatris.eu)), ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*, [www.ecrin.org](http://www.ecrin.org)), ELIXIR (*European Life-Science Infrastructure for Biological Information*, [www.elixir-europe.org](http://www.elixir-europe.org)). BBMRI úzce spolupracuje s Evropskou komisí, podílí se na přípravě dokumentů, tvorbě a formulaci politik, regulačních, harmonizačních a standardizačních opatření, etických pravidel apod.

BBMRI navrhla vlastní definici biobank: Biobanky (a biomolekulární centra zdrojů) jsou kolekce, depozitáře a distribuční centra pro všechny typy lidských biologických vzorků, jako jsou krev, tkáně, buňky, DNA a/nebo data vztahující se k těmto vzorkům, tj. klinická i výzkumná, stejně tak jako biomolekulární zdroje zahrnující modelové organismy a mikroorganismy které mohou přispět k pochopení a fyziologii lidských nemocí.

## Literatura

1. Kauffmann F, Cambon-Thomsen A. Tracing biological collections: between books and clinical trials. *JAMA* 2008; 299(19): 2316–2318.
2. Cambon-Thomsen A et al. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J* 2007; 30: 373–382.
3. Haga SB, Beskow LM. Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetic research. *Adv Genet* 2008; 60: 505–544.
4. Greely HT. The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomics biobanks. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2007; 8: 343–364.
5. Bauer K, Taub S, Parsi E. Ethical issues in tissue banking for research: a brief review of existing organizational policies. *Theor Med Bioeth* 2004; 25(2): 113–142.
6. Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(1): 112–119.
7. Botti G et al. Tumor biobanks in translational medicine. *J Transl Med* 2012; 10: 204.
8. van Ommen GJ et al. BBMRI-ERIC as a resource for pharmaceutical and life science industries: the development of biobank-based Expert Centres. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(7): 893–900.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.**  
 Centrální laboratoř pro imunoanalýzu Lékařské  
 fakulty UK a Fakultní nemocnice Plzeň  
 Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
 Tel.: 377 402 948  
 e-mail: [kinkorovaj@fnplzen.cz](mailto:kinkorovaj@fnplzen.cz)

# Mezinárodní kongres HandsOn: Biobanks 2015

Judita Kinkorová, Marie Karlíková

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN Plzeň

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 47–48

„EXPOenciálně rostoucí význam biobank“ a „Klinické biobanky pro personalizovanou medicínu“ – takové byly podtituly již čtvrtého ročníku mezinárodního kongresu HandsOn: Biobanks, pořádaného největší evropskou výzkumnou infrastrukturou BBMRI-ERIC (BioBanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium, <http://bbmri.eu/>). Infrastruktura sdružuje 18 evropských států (včetně České republiky) a jednu mezinárodní organizaci (Mezinárodní agenturu pro výzkum rakoviny – IARC/WHO) s cílem vytvořit panevropskou síť biobank a podporovat její efektivní fungování. Biobanky by měly usnadnit přístup k biologickým vzorkům (buňkám, tkáním, biologickým tekutinám a dalším biologickým vzorkům), biomedicínským technologiím a datům a podpořit spolupráci ve špičkovém biomolekulárním a medicínském výzkumu.

Českou republiku na kongresu zastupoval doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., který je zároveň výkonným ředitelem projektu RECAMO, pod nějž patří struktura bank klinických vzorků v ČR (BBMRI\_CZ). Dále se s posterovými prezentacemi zúčastnily doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc., a RNDr. Marie Karlíková, Ph.D., obě z Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. LF UK v Plzni je od listopadu 2014 členem národního nodu infrastruktury spolu s 1. Lékařskou fakultou UK v Praze, Bankou biologického materiálu Masarykova onkologického ústavu v Brně, Lékařskou fakultou Univerzity Palackého v Olomouci a Lékařskou fakultou UK v Hradci Králové.

## VÝZNAM BIOBANK PRO SOUČASNÝ VÝZKUM I KLINICKOU PRAXI

Slavnostní zahájení kongresu proběhlo v pavilonu Evropské unie na světové výstavě EXPO 2015. První příspěvek přednesla národní koordinátorka italského nodu a organizátorka kongresu profesorka Marialuisa Lavitrano, Evropskou komisi zastupoval Giancarlo Caratti, za pořádatel organizaci, Univerzitu Milan-Bicocca, vystoupila rektorka Cristina Messa. Odbornou problematiku uvedl generální ředitel BBMRI-ERIC Jan Eric Litton, který zdůraznil rostoucí význam infrastruktury ve výzkumu, inovacích a mezinárodní spolupráci a představil historii vzniku, vývoj a její cíle. Ředitel rakouského národního nodu profesor Kurt Zatloukal prezentoval význam biobank v současné Evropě s jejími hlavními problémy, jako jsou stárnoucí populace, rostoucí význam chronických onemocnění, rozdílné přístupy jednotlivých členských států ke zdravotní péči, rostoucí nároky na výzkum, vývoj a výrobu nových léčiv, zavádění principů personalizované medicíny do praxe, rostoucí nut-

nost koordinace aktivit s nemedicínskými vědními obory, jako jsou informační a komunikační technologie, a nově se objevila problematika reprodukovatelnosti biomedicínských dat, kvality dat, interpretace dat, standardizace apod.

Následující den začal program plenárními přednáškami dr. Mika Ala-Korpely (Univerzita v Oulu, Finsko) a prof. Claudia Luchinata (Univerzita ve Florencii, Itálie) o významu metabolomiky pro epidemiologické studie, výzkum nových biomarkerů a stratifikaci pacientů a o významu metabolických dat v biobankách. Představili vysoce výkonnou automatizovanou platformu nukleární magnetické rezonance pro metabolické profilování, díky níž byly například nalezeny nové biomarkery pro časnou diagnostiku aterosklerózy, diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění. Uvedli, že metabolomika založená na NMR by se v budoucnu mohla stát široce používanou populační screeningovou metodou. Současný výzkum v oblasti metabolomiky navazuje na dřívější velké evropské projekty jako např. COSMOS FP7, H2020 PhenoMeNal a PROPAG-AGEING. Oba řečníci ve svých prezentacích podpořili stratifikovanou a precizní (*precision*) medicínu.

## KRITICKÝ POHLED NA REPRODUKOVATELNOST VÝSLEDKŮ VÝZKUMU

Další program byl členěn do tří paralelních workshopů zaměřených na management kvality, zapojení pacientů do biobank a osvědčené postupy při šíření výsledků výzkumu biologických zdrojů.

Z workshopu management kvality je možno zmínit prezentaci manažerky kvality v projektu BBMRI-ERIC dr. Andrey Wutte, která představila BBMRI-ERIC jako síť excelence, jejímž jedním z úkolů je harmonizace kvality biologických vzorků v rámci celé infrastruktury. Prezentace týkající se kvality vzorků a s nimi spojených dat zaujala kritickým pohledem na reprodukovatelnost výsledků výzkumu; v časopise Nature se v poslední době objevilo několik článků diskutujících nemožnost reprodukovat až 50 % výsledků výzkumu; publikace s nesprávnými, chybnými či nepřesnými daty jsou navíc citovány řádově třikrát více než seriózní vědecké publikace. V programu workshopu byla také zařazena přednáška o změně kvality vzorků/biomarkerů v čase při různých metodikách odběru, transportu, skladování a dalších procedurách.

Workshop o osvědčených postupech při šíření výsledků výzkumu biologických vzorků se zabýval otázkou správného publikování výsledků výzkumu a implementace mezinárod-

ních doporučení pro publikování. editorka časopisu *Lancet Psychiatry* Hannah Cagney a další přednášející hovořili o iniciativách v této oblasti, jako jsou BRIF (*Bioresource Research Impact Factor*), CoBRA (*Citation of Bioresources in Journal Articles*) a BRISQ (*Biospecimen Reporting for Improved Study Quality*).

Dopolední program uzavřely dvě plenární přednášky. První přednesl zakládající člen BBMRI-ERIC a BBMRI-NL dr. Gertjan van Ommen, koordinátor projektu BBMRI-LPC (*BBMRI-Large prospective cohorts*, [www.bbMRI-lpc.org](http://www.bbMRI-lpc.org)) a NeurOmics. Představil BBMRI jako infrastrukturu znalostí pro *open science* a zmínil, že časopis *Time* publikoval 10 nejvýznamnějších myšlenek tohoto století, které změnilly svět, a jednou z nich jsou biobanky. Prezident Evropské asociace pro neurovědy a právo (EANL) dr. Amedeo Santosuosso prezentoval současný pohled právníka na výzkum biologického materiálu lidského původu.

### ZAPOJENÍ DALŠÍCH AKTÉRŮ

Odpolední program uvedla dr. Anne Cambon-Thomsen (INSERM, Francie) problematikou komise ELSI (věnující se etickým, právním a sociálním aspektům). ELSI zahájila svou činnost 1. února 2015 s cílem podporovat národní nody v etických a právních otázkách. Dr. Erik Briers (Univerzita v Lovani, Belgie) demonstroval význam zapojení dalších aktérů biobank, jako jsou např. patientské organizace, nemocnice, různé profesní skupiny, průmysl a akademická sféra – neboli každý z nás je nějakým způsobem zapojen a everybody is swimming in more than one water.

Následoval workshop o stávající a budoucí spolupráci biobank s průmyslem z pohledu různých aktérů, výzkumných pracovišť a farmaceutických firem.

Závěrečný den kongresu byl rozdělen do tří workshopů s tématy, jako jsou sdílení dat pro personalizovanou medicínu, precizní medicína a nádorová onemocnění nebo populační genomika a „BiobankCloud“. Ve workshopu týkajícím se precizní medicíny a nádorových onemocnění v panelu vystoupil i koordinátor národního nodu BBMRI-CZ docent Dalibor Valík.

Kongres uzavřely dvě plenární přednášky: dr. Alberta Bardelliho (Univerzita v Turínu, Itálie) o významu likvidních biopsií v onkologii a dr. Giuseppe Testy (Univerzita v Miláně) na téma, jak se genetika mění v buňce, „reprogramování“ a biobanky tak otevírají novou éru vývoje biologie. Mezi klíčová slova této přednášky patřily pojmy jako digitální buňka a Twitt-ome.

Kongres byl doplněn posterovými prezentacemi, diskusními fóry ethics caffè a interaktivními idea labs.

Celý program a sborník abstrakt je možno stáhnout na webových stránkách kongresu: <http://handsonbiobanks.org/edition-2015>.

### PŘEHLED VÝZKUMNÝCH INFRASTRUKTUR A DALŠÍCH AKTIVIT

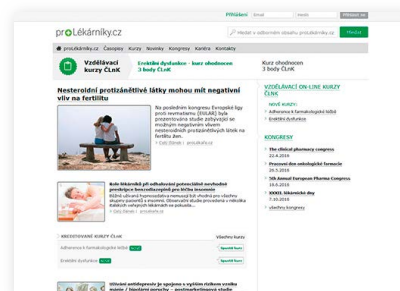
Pro úplnost uvádíme i přehled výzkumných infrastruktur a dalších aktivit, které byly prezentovány na kongresu:

- **Bio-NMR** ([www.bio-nmr.net](http://www.bio-nmr.net)) – infrastruktura podpořená 7. rámcovým programem EU umožňuje přístup k technologii biologické NMR a k získaným datům. Tato technologie dovoluje stanovení metabolických dat v biologickém vzorku.
- **BioShare** ([www.bioshare.eu](http://www.bioshare.eu)) – cílem tohoto konsorcia je standardizace a harmonizace biobank pro excelenci výzkumu v Evropě. Poskytuje nástroje a služby pro sdílení dat (popis, prezentaci, analýzu a harmonizaci dat, standardizaci zpracování vzorků, ELSI), část z nich je volně dostupná z webových stránek.
- **Telethon** ([www.biobanknetwork.org](http://www.biobanknetwork.org)) – síť genetických biobank zaměřených na sběr, uchování a sdílení biologických vzorků a klinických dat osob s genetickým onemocněním, jejich příbuzných a zdravých kontrolních jedinců.
- **Common Service ELSI** ([www.bbMRI-eric.eu/common-services](http://www.bbMRI-eric.eu/common-services)) – služby pro usnadnění a podporu příhraničních výměn lidských biologických vzorků a dat pro výzkumné účely, spolupráci a sdílení znalostí a zkušeností.
- **BiobankApps** ([www.biobankapps.com](http://www.biobankapps.com)) – databáze softwarových aplikací využitelných pro biobanky.

# pr Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na [www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy](http://www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy)



#### Informace a kontakt:

Andrea Opletalová  
[info@prolekarniky.cz](mailto:info@prolekarniky.cz)  
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2



# Chirurgové a neurochirurgové jako laureáti Nobelovy ceny

Jan Chrastina, Radim Jančálek, Dušan Hrabovský, Zdeněk Novák

Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 49–52

## SOUHRN

Nobelova cena je udělována od roku 1901 za výjimečné úspěchy na poli fyziky, chemie, literatury, ekonomie (od roku 1968), zásluh o mír a v oblasti medicíny a fyziologie. Prvním cílem sdělení je podat přehled chirurgů, kteří byli za svůj přínos pro medicínu a fyziologii oceněni Nobelovou cenou. I když byli přední neurochirurgové často nominováni jako kandidáti na udělení Nobelovy ceny, žádný neurochirurg toto ocenění doposud překvapivě nezískal, přestože výsledky jejich výzkumu daleko přesahovaly relativně úzkou neurochirurgickou specializaci.

Z tohoto hlediska se zamýšlíme nad předními osobnostmi neurochirurgie navrženými na Nobelovu cenu, jako byli Victor Horsley, Otfried Foerster, Walter Dandy a Harvey Cushing. Dále předkládáme stručný přehled činnosti portugalského neurologa a laureáta Nobelovy ceny z roku 1949 Egase Monize, někdy uváděného jako neurochirurga. Jeho objev mozkové angiografie zásadně změnil možnosti diagnostiky v neurologii a neurochirurgii, ovšem Nobelovou cenou byla oceněna pouze historicky zajímavá technika frontální lobotomie.

Za možnou příčinu neudělení Nobelovy ceny výše uvedeným neurochirurgickým osobnostem je možné považovat skutečnost, že jejich rozsáhlou práci nebylo v době podání nominací vždy možné shrnout tak, aby byl zdůrazněn její přelomový charakter.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**Nobelova cena, neurochirurgie, Victor Horsley, Harvey Cushing, Walter Dandy, Otfried Foerster, Egas Moniz**

## SUMMARY

**Christina J., Jančálek R., Hrabovský D., Novák Z. Surgeons and neurosurgeons as Nobel prize winners**

Since 1901 Nobel Prize is awarded for exceptional achievements in physics, chemistry, literature, peace, economy (since 1968) and medicine or physiology. The first aim of the paper is to provide an overview of surgeons – winners of Nobel Prize for medicine or physiology. Although the prominent neurosurgeons were frequently nominated as Nobel Prize candidates, surprisingly no neurosurgeon received this prestigious award so far despite that the results of their research transgressed the relatively narrow limits of neurosurgical speciality.

The most prominent leaders in the field of neurosurgery, such as Victor Horsley, Otfried Foerster, Walter Dandy and Harvey Cushing are discussed from the point of their nominations. The overview of the activity of the Portuguese neurologists and Nobel Prize Winner in 1949 Egas Moniz (occasionally erroneously reported as neurosurgeon) is also provided. Although his work on brain angiography has fundamentally changed the diagnostic possibilities in neurology and neurosurgery, he was eventually awarded Nobel Prize for the introduction of the currently outdated frontal lobotomy.

The fact that none of the above mentioned prominent neurosurgeons has not been recognised by Nobel Prize, may be attributed to the fact that their extensive work cannot be captured in a short summary pinpointing its groundbreaking character.

## KEYWORDS

**Nobel Prize, Neurosurgery, Victor Horsley, Harvey Cushing, Walter Dandy, Otfried Foerster, Egas Moniz**

## ÚVOD

Nobelova cena je udělována od roku 1901 za výjimečné úspěchy na poli fyziky, chemie, literatury, ekonomie (od roku 1968), zásluh o světový mír a v oblasti medicíny a fyziologie. Je logické a plně pochopitelné, že Nobelovou cenou za medicínu a fyziologii byly v jednotlivých letech oceněny výzkumy řešící problémy v daném období nejaktuálnější. Jako příklad je možné uvést problematiku infekčních nemocí na začátku 20. století, kdy vůbec první Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii obdržel roku 1901 Emil Adolf von Behring za objev séra proti záškrtu. Další Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii získal roku 1902 Donald Ross za práci zabývající se problematikou malárie. Závažným problémem začátku 20. století byla také tuberkulóza a právě výzkum na poli tuberkulózy byl oceněn roku 1905 Nobelovou cenou udělenou světoznámému bakteriologovi Robertu Kochovi. S problematikou infekčních nemocí souvisí i imunita, a pro-

to není překvapivé, že se za objevy na poli imunity stali roku 1908 laureáty Nobelovy ceny Ilja Mečnikov a Paul Ehrlich. V této souvislosti je ale nutné uvést, že Nobelova cena za medicínu a fyziologii byla v letošním roce udělena za výzkum malárie (Tchu Jou Jou) a parazitických hlístic (Campbell, Omura), což ukazuje na důležitost infekčních onemocnění i v současné době (1).

Na tomto místě je vhodné krátce popsat způsob výběru laureátů Nobelovy ceny. Výbor pro udělování Nobelovy ceny z Karolinska Institutet ve Stockholmu zaslá některým univerzitám, vědeckým společnostem a vybraným osobnostem vědy a výzkumu výzvu k nominaci kandidátů vhodných k udělení Nobelovy ceny. V letošním roce bylo zasláno celkem 327 nominací, z toho však bylo pouze 57 nových kandidátů, kteří ještě nebyli nominováni v minulých letech (2). Počet získaných nominací ovšem se šancí na udělení Nobelovy ceny souvisí pouze okrajově. Přední průkopník hrudní chirurgie

německý chirurg Ferdinand Sauerbruch obdržel více než 60 nominací, ovšem nositelem Nobelovy ceny se nikdy nestal (3, 4). Neurofyziolog Charles Scott Sherrington, oceněný Nobelovou cenou v roce 1932 spolu s Edgarem Douglassem Adrianem za objevy týkající se funkce neuronů, získal dokonce přes 100 nominací. Ze zaslaných nominací vytvoří Výbor pro udělování Nobelových cen seznam nejvhodnějších kandidátů. Finální volbu ovšem provádí Nobel Assembly (50 profesorů Karolinska Institutet). Archivy obsahující jednotlivé nominace a záznamy z jednání Výboru pro udělování Nobelovy ceny jsou po dobu 50 let uzavřeny. V současnosti jsou historikům k dispozici data z některých zpřístupněných archívů z let 1901–1965 (2).

Je nezpochybnitelné, že chirurgové vždy napomáhali rozvoji vědeckého myšlení nejen svou klinickou praxí, ale často také svou prací ve výzkumných laboratořích. Cílem předkládaného sdělení je podat přehled osobností z řad chirurgů, kteří byli za svůj přínos pro rozvoj medicíny a fyziologie oceněni Nobelovou cenou. Specializace autorů vedla i k zamyšlení, proč Nobelova cena unikla neurochirurgům, kteří dosáhli poznatků zásadních pro rozvoj medicíny a fyziologie a přesahujících hranice neurochirurgie.

### CHIRURGOVÉ – LAUREÁTI NOBELOVY CENY

Různí autoři s ohledem na často hraniční zaměření oceněných lékařů ve vztahu k chirurgii uvádějí odlišné počty Nobelovou cenou oceněných chirurgů. V přehledovém sdělení z roku 2003 Mouraviev a Gleave uvádějí, že ze 175 laureátů Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii bylo 94 lékařů a z nich 9 chirurgů (tedy 9,4 %) (5). Podle nedávno publikovaného přehledu zpracovaného Arorou se spoluautory obdrželo Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii celkem 7 chirurgů (6).

Prvním v řadě oceněných je Emil Theodor Kocher (1841–1917), který roku 1909 jako první chirurg obdržel Nobelovu cenu za práci zabývající se fyziologií, patofyziologií a chirurgickou léčbou onemocnění štítné žlázy. Zde je ovšem možné uvést také jeho zájem o problematiku kraniospinálních poranění včetně patofyziologie nitrolební hypertenze a chirurgickou léčbu epilepsie, což mu vyneslo označení za prvního švýcarského neurochirurga (7).

Těsně před začátkem 1. světové války byla Nobelova cena udělena francouzskému chirurgovi Alexi Carrelovi (1873–1944) za jeho práci na poli cévního stehu a orgánových transplantací. Je možné, že stimulem k práci na problematice cévního stehu se stalo smrtelné poranění vratnicové žíly při atentátu střednou zbraní, kterému v roce 1894 podlehl francouzský prezident Sadi Carnot. Carrelova experimentální práce ve fyziologické laboratoři Chicagské univerzity ve spolupráci s fyziologem Charlesem Guthriem zahrnovala řadu technik cévní a transplantační chirurgie, od triangulační techniky end-to-end cévní anastomózy po replantace psí končetiny, a dokonce i transplantace psí hlavy na krk jiného psa.

Mezi chirurgy oceněné Nobelovou cenou Arora se spoluautory zařadili i Fredericka C. Bantinga (1891–1941), který spolu s Johnem MacLeodem obdržel Nobelovu cenu za objev inzulínu. Zde je nutné uvést, že právě neúspěch na poli ortopedické chirurgie v Hospital for Sick Children v Torontu odklonil jeho profesionální zájem na pole endokrinních funkcí pankreatu.

Ocenění švýcarského fyziologa Waltera R. Hesse (1881–1973) Nobelovou cenou v roce 1949 za jeho studii diencefalických struktur (objev funkční organizace diencefala jako

koordinátora funkce vnitřních orgánů) je nezpochybnitelné i vzhledem k inovativní metodice dlouhodobě implantovaných intracerebrálních elektrod. Za diskutabilní ovšem považujeme jeho uvádění mezi chirurgy, protože se před zahájením svého úspěšného výzkumu specializoval na problematiku očních chorob.

Práce Wernera Forssmanna (1904–1979) na poli srdečních katetrizací a studia patologických změn oběhového systému byla Nobelovou cenou oceněna roku 1956, tedy s odstupem 26 let po jeho kontroverzní autokatetrizaci pravé srdeční předsídně ureterální cévkou. Příčinou pozdního ocenění byla mimo jiné ostrá kritika německé lékařské společnosti a negativní postoj velké osobnosti německé chirurgie v tomto období – již zmíněného Ferdinanda Sauerbrucha. Technikou srdeční katetrizace se až po 2. světové válce začali zabývat američtí kardiologové Arne Cournard a Dickinson Richards, kteří byli Nobelovou cenou oceněni spolu s Forssmannem.

Další urolog Charles Brenton Huggins (1901–1997) obdržel Nobelovu cenu za objevy zabývající se problematikou hormonální terapie karcinomu prostaty.

Posledním v řadě chirurgů-laureátů Nobelovy ceny je Joseph E. Murray (1919–2012) oceněný v roce 1990 za pionýrskou práci na poli transplantační chirurgie, byť původním zaměřením byl plastickým chirurgem. Zde je možné zmínit první úspěšnou transplantaci ledvin u jednovaječných dvojčat v roce 1954, první transplantaci ledvin u dvouvaječných dvojčat roku 1959, nepřibuzenskou transplantaci ledvin v roce 1961, první transplantaci ledvin s využitím azathioprinu a první transplantaci ledviny od nepřibuzného mrtvého dárce roku 1962.

Montrealský historik Schlich mezi chirurgy-laureáty Nobelovy ceny řadí z výše zmíněných jmen pouze Theodora Kochera, Alexise Carella a Josepha E. Murrayho a přidává Egase Monize, který obdržel Nobelovu cenu roku 1949 za zavedení frontální lobotomie jakožto léčebné metody u některých psychóz (8). Podobně Morris a Schirmer jmenují pouze Theodora Kochera, Alexise Carella, Frederica Granta Bantinga, Wernera Theodora Otto Forssmanna a Josepha E. Murrayho (9).

Toledo-Pereira k sedmi chirurgům-laureátům Nobelovy ceny zmínovaných Arorou se spolupracovníky přidává Allvara Gullstranda (1862–1930, Nobelova cena 1911) a Róberta Bárányho (1876–1936, Nobelova cena 1914). Hlavním přínosem švédského očního lékaře Allvara Gullstranda bylo studium refrakce světla v očním systému a vývoj šterbinové lampy, i nyní široce využívané v oftalmologii. Rakouský ušní chirurg Róbert Bárány obdržel Nobelovu cenu za výzkum funkce vestibulárního aparátu. Z historického hlediska je zajímavé zmínit, že se o tomto ocenění dozvěděl jako rakouský válečný zajatec v ruském táboře (10).

### NOBELOVA CENA A NEUROCHIRURGIE

Co se týče počtu Nobelových cen získaných představiteli jednotlivých chirurgických subspecializací, nepřekvapí významný podíl ocenění udělených za výzkum v oblasti transplantační chirurgie (Carrel a Murray). Poněkud překvapivě vysoký je podíl lékařů-laureátů Nobelovy ceny s urologickou specializací (celkem tři). Zde se ovšem v jednom případě jedná o již zmínovaného transplantačního chirurga s erudicí v oblasti plastické chirurgie Murrayho. Dále problematika srdečních katetrizací, pro kterou byl oceněn Forssmann, souvisí s urologickou problematikou snad jen skutečností, že pro

první autokatetrizaci odvážný výzkumník použil ureterální cévku. Za velmi překvapivý považujeme nulový počet laureátů Nobelových cen z řad dvou prestižních chirurgických specializací – kardiochirurgie a neurochirurgie (11).

Vývoj neurochirurgie k současným možnostem neurochirurgických operací je jedním z nejzásadnějších posunů možností medicíny za dobu udělování Nobelových cen. Není tedy překvapivé, že přední neurochirurgové byli opakovaně nominováni jako kandidáti na udělení Nobelovy ceny, ovšem tuto cenu doposud žádný neurochirurg nezískal.

Zřejmě nejvýznamnější z pionýrů neurochirurgie z konce 19. a začátku 20 století Victor Horsley (1857–1916) obdržel v letech 1908–1913 devět nominací a byl v tomto období celkem pětikrát posuzován stran možného ocenění Nobelovou cenou. Z jeho zásluh na poli neurochirurgie jmenujme první odstranění spinálního tumoru cestou laminektomie roku 1887, zavedení speciálního kostního vosku ke stavění krvácení z kosti, transkraniální přístup k hypofýze a především studium funkcí mozkové kůry v animálním experimentu i na operačním sále, což podnítilo rovněž jeho pionýrské práce na poli chirurgie epilepsie. Ani nominace z roku 1913 hodnotící Horsleyho slovy „nejlepší současný mozkový fyziolog a také nejlepší současný mozkový chirurg“ ovšem Výbor pro udělování Nobelových cen nepřesvědčila.

Nobelova cena nebyla udělena ani zakladateli moderní neurochirurgie Harveymu Cushingovi (1869–1939), přestože obdržel celkem 38 nominací, tedy více než kterýkoliv jiný chirurg s výjimkou již zmíněného Ferdinanda Sauerbrucha. K tomuto srovnání je nutné doplnit, že Výbor pro udělování Nobelových cen hodnotil Sauerbrucha jako jednoho z užšího výběru kandidátů pouze ve dvou letech, zatímco zprávy výboru hodnotící Cushingovu činnost je možné najít v archívních ročenkách z let 1930–1936 s výjimkou roku 1934. Z pohledu neurochirurga nominující zdůrazňovali výrazný pokles mortality u mozkových operací díky precizní operační technice využívající nových technických možností zavedených právě Cushingem.

Toto je zvláště patrné v poslední nominaci z roku 1936, kdy nominující shrnul základní body Cushingovy operační techniky, z nichž některé jsou stále platnou součástí moderní neurochirurgie: důraz na pečlivou hemostázu, ochrana mozkové tkáně v průběhu operace, precizní rekonstrukce operační rány po vrstvách, použití elektrokoagulace jako metody hemostázy a resekce nádorové tkáně a důraz na pooperační péči. Ovšem Cushingova práce daleko přesahovala oblast neurochirurgie – je možné uvést zavedení neinvazivního měření krevního tlaku v USA pomocí Riva-Rocciho manometru, zavedení ether chart – anesteziologického záznamu a práci v oblasti endokrinologie (Cushingova nemoc).

V roce 1936 byl vedle Harveyho Cushinga k udělení Nobelovy ceny nominován i další přední americký neurochirurg – Walter Dandy (1886–1946). Jeden z navrhovatelů prohlásil, že Cushing a Dandy jsou oba společně tvůrci moderní neurochirurgie. Také Dandyho práce přinesla řadu významných neurochirurgických priorit (první uzavření mozkového aneurysmatu kovovou svorkou, průkopník endoskopických operací v neurochirurgii, výkony na kořeni trojklaného nervu při léčbě trigeminální neuralgie). Jeho nominace v letech 1934 a 1936 ovšem očeňovala zavedení ventrikulografie (kontrastní náplň mozkových komor) pro diagnostiku neurologických a neurochirurgických onemocnění nebo práci na problematice cirkulace mozkomíšního moku a s tím související patofyziologii i terapii hydrocefalu. Ovšem

roku 1936 byla Nobelova cena udělena společně Henrymu Daleovi a Otto Loewymu za objevy ve vztahu k chemické transmisi nervových impulzů (12).

Roku 1949 obdržel Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii Egas Moniz (1874–1955) za zavedení frontální lobotomie pro terapii některých psychiatrických onemocnění. Zde je nutné zdůraznit, že Moniz nebyl svou specializací neurochirurg a s ním spojované prioritní výkony prováděl neurochirurg Almeida Lima. S Monizovým jménem jsou spojeny dva významné objevy, jež zásadně ovlivnily historii medicíny – technika mozkové angiografie umožňující přímé zobrazení mozkových cév a frontální lobotomie v terapii psychiatrických onemocnění.

V letech 1928–1950 Moniz obdržel celkem 18 nominací na udělení Nobelovy ceny. Návrhy z let 1928, 1933 a 1937 oceňovaly především techniku mozkové angiografie. V případě nominací z let 1928 a 1933 negativně zapůsobilo hodnocení člena Výboru pro udělování Nobelovy ceny, švédského profesora Hanse Christiana Jacobaeuse, který v roce 1928 nedoporučil udělení Nobelovy ceny za mozkovou angiografii, protože „testování metody bylo nedostatečné a její účinnost se projevila až po delším čase“. Při hodnocení návrhu z roku 1933 Jacobaeus napsal, že Nobelova cena by mohla být i rozdělena, protože „z diagnostického hlediska představuje Dandyho ventrikulografie podstatně více“. Výsledkem tohoto stanoviska bylo zamítnutí návrhu pro Monize i Dandyho (13–16). Hansson a Schlich citují překvapivě negativní stanovisko k hodnocení návrhu z roku 1937 od předního švédského neurochirurga Herberta Olivecrony, který později získal zaslouženou slávu na poli operací výdutí mozkových cév, což by bylo nemyslitelné právě bez využití angiografie (12).

Neméně složitá je i historie udělení Nobelovy ceny Egasu Monizovi za frontální lobotomii. V roce 1936 (tedy s odstupem roku od provedení první lobotomie dne 12. listopadu 1935) Moniz publikoval monografii, v níž popisoval výsledky dosažené u prvních 20 operovaných nemocných. Výsledky operačních zákroků sám Moniz hodnotil slovy: „Prefrontální leukotomie je jednoduchá operace, vždy bezpečná, která se může ukázat jako účinná chirurgická léčba v některých případech duševních poruch.“ Zde je nutné uvést, že Moniz používal termín leukotomie (leukos – bílý – protěti bílé hmoty čelního laloku) a termín lobotomie zavedli až američtí autoři Freeman a Watts.

První návrh na udělení Nobelovy ceny Monizovi za prefrontální lobotomii z roku 1944 zamítl švédský psychiatr Erik Essen Moller. Operaci hodnotil jako poškozující, s nedostatečnou dobou pooperačního sledování a s nejednoznačnými kritérii pro operační indikaci a hodnocení jejího výsledku. Otázka na dlouhodobé výsledky metody byla ze strany výboru vnesena i při hodnocení úspěšné nominace v roce 1949. Nobelova cena za medicínu a fyziologii byla roku 1949 Monizovi udělena spolu s již zmiňovaným Waltherem Rudolfem Hessem. Moniz si ocenění osobně nepřevzal, zřejmě pro svůj špatný zdravotní stav (13–15).

Méně známým kandidátem navrženým na udělení Nobelovy ceny je německý neurochirurg Otfried Foerster (1873–1941). I když je v širší veřejnosti známý jako osobní lékař vůdce říjnové revoluce V. I. Lenina, jeho úspěchů je nesrovnatelně více. Již před 1. světovou válkou navrhol nové operační výkony pro léčbu spasticity a bolesti. Po konci války rozvíjí chirurgii epilepsie, především pourazové po válečných zraněních, což vyžadovalo mapování mozkových funkcí přímou stimulací mozku. Jeho dalším významným

úspěchem bylo vytvoření cytoarchitektonických map mozkového kortexu. Neudělení Nobelovy ceny mohlo být ovlivněno i Hitlerovým zákazem přijmout Nobelovu cenu platným pro německé občany od roku 1937. Navíc v posledních letech Foersterova života byly nacistickým režimem omezovány jeho aktivity pro vazby na sovětské Rusko a židovské předky jeho ženy (17).

V závěru tohoto výčtu předních osobností neurochirurgie nominovaných na Nobelovu cenu pro práci, jejíž význam přesáhl hranici neurochirurgie a doby, v níž žili a tvořili, uvádíme kanadského neurochirurga Wildera Penfielda (1891–1976), zakladatele prvního neurovědního ústavu na světě – Montreal Neurological Institute. Jeho práce se týkala především chirurgie epilepsie, kdy v 50. letech 20. století definoval patogenezi temporálních epileptických záchvatů a začal provádět cílené operace v oblasti spánkového laloku (laterálního kortexu i mediálních struktur – amygdaly a hippokampu). Z historického hlediska je nepochybně zajímavé zmínit, že právě pobyt neurofyziologa Henriho Hecaena v Montreal Neurological Institute byl velmi důležitým stimulem pro vznik slavné francouzské epileptologické školy (18). Ovšem ani čtyři nominace oceňující práci Wildera Penfielda na poli neurofyziologie a epileptochirurgie nevedly k udělení Nobelovy ceny této významné osobnosti světové neurochirurgie (19).

### NEUROCHIRURGIE A NOBELOVA CENA V SOUČASNOSTI

Neurochirurgické operace jsou považovány za příklad výkonů překonávajících limity a omezení klasické chirurgie. Vezmeme-li do úvahy i skutečnost, že práce neurochirurga je často spojena s výzkumnými laboratořemi se vztahem k základnímu výzkumu, očekávali bychom, že počet předních neurochirurgů oceněných Nobelovou cenou bude srovnatelný například s počtem transplantačních chirurgů nebo urologů, kteří toto ocenění získali. Je tedy překvapivé, že toto prestižní ocenění nezískali přední neurochirurgové 20. století, jakými byl Victor Horsley, Walter Dandy a Harvey Cushing. Nobelovu cenu za neurochirurgické téma získal polyhistor, ale především neurolog, nikoliv neurochirurg Egas Moniz, navíc za problematiku, která již byla odsunuta do historie medicíny, na rozdíl od stále velmi aktuální mozkové angiografie.

Ovšem volbu laureáta Nobelovy ceny vždy provádějí lidé, byť vědecké špičky, přesto lidé se svými zájmy a preference. Stejně tak nominace a návrhy vytvářejí lidé, podobně ovlivnění svými zájmy a prioritami. Je možné se domnívat, že navrhovatelů Horsleyho, Cushinga ani Dandyho nedokázali ve svých návrzích z řady významných objevů spojených s výše uvedenými kandidáty vyzdvihnout a dostatečně pro členy Výboru zdůraznit jeden vynikající úspěch těchto osobností. Přínos práce uvedených neurochirurgů navíc není možné shrnout v jednoduché krátké větě, vyžadují vždy bližší vysvětlení a zařazení do souvislosti, a proto nezískaly zasloužený náboj průlomového objevu.

Kdo z neurochirurgů v současné době představuje možného kandidáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii? Jistě je možné uvést Mahmuta Gazi Yasargila, jehož hlavní zásluhou není pouhé zavedení mikrochirurgické techniky do neurochirurgie – Yasargil ani nebyl první, kdo použil při neurochirurgické operaci mikroskop. Jeho práce ovšem zcela změnila koncepci klasické neurochirurgie. Dovedené na

vrchol Cushingem, Dandym a jejich následovníky a žáky. V Yasargilově pojetí znamená mikrochirurgie nejen operační techniku postavenou na využití operačního mikroskopu k lepší vizualizaci a iluminaci operačního pole s využitím speciálních nástrojů. Mikroneurochirurgie odkrývá novou anatomii mozkových struktur, přesahuje možnosti do té doby dostupných anatomických atlasů a dále přináší nové pohledy na operované patologické procesy. Tyto nové poznatky Yasargil shrnul v rozsáhlé, dnes již klasické učebnici „Microneurosurgery“<sup>18</sup>, která je zdrojem inspirace a poučení pro generace neurochirurgů (20). A protože zavedení mikrochirurgické techniky v neurochirurgii skutečně znamenalo přelom v oboru s nesmírným dopadem na osud operovaných nemocných díky posunu operačních možností a poklesu morbidit a mortality, mohl by být prof. Yasargil za nadějněho kandidáta Nobelovy ceny považován.

### Literatura

1. **The Official Web Site of the Nobel Prize.** www.nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates
2. **Hansson N.** Opening up the Nobel Prize archive. www.researchgate.net/blog/post/opening-up-the-nobel-prize-archive
3. **Hansson N, Schagen U.** The limit of a strong lobby: why did August Bier and Ferdinand Sauerbruch never receive the Nobel Prize? Int J Surg 2014; 12(9): 998–1002.
4. **Hansson N, Schagen U.** „In Stockholm hatte man offenbar irgendwelche Gegenbewegung“ – Ferdinand Sauerbruch (1875–1951) und der Nobelpreis. NTM 2014; 22(3): 133–161.
5. **Mouraviev V, Gleave ME.** A meaningful legacy: urologists as Nobel prize laureates. Can J Urol 2003; 10(1): 1737–1742.
6. **Arora P, Dhawan M, Agarwal KA.** Nobel laureates in surgery. JIMSA 2012; 25(1): 17–18.
7. **Hildebrandt G, Surbeck W, Stienen MN.** Emil Theodor Kocher: the first Swiss neurosurgeon. Acta Neurochir (Wien) 2012; 154(6): 1105–1115.
8. **Schlich T.** Nobel Prizes for surgeons: in recognition of the surgical healing strategy. Int J Surg 2007; 5(2): 129–133.
9. **Morris JB, Schirmer WJ.** The “right stuff”: five Nobel prize-winning surgeons. Surgery 1990; 108(1): 71–80.
10. **Toledo Pereyra LH.** Nobel laureate surgeons. J Invest Surg 2006; 19(4): 211–218.
11. **Hansson N, Schlich T.** Why did Alfred Blalock and Helen Taussig not receive the Nobel prize? J Card Surg 2015; 30(6): 506–509.
12. **Hansson N, Schlich T.** “Highly qualified loser?” Harvey Cushing and the Nobel Prize. J Neurosurg 2015; 122(4): 976–979.
13. **Beneš V.** Věčná chirurgie. Jedenáct příběhů. Grada Publishing, Praha, 1996.
14. **Beneš V.** Egas Moniz aneb o jedné Nobelově ceně po létech. Česk Slov Neurol N 1988; 51(1): 340–342.
15. **Chrastina J, Novák Z.** Antonio Caetano de Abreu Freire Egaz Moniz – laureát Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii. Universitas 2013; 1: 12–25.
16. **Ligon BL.** The mystery of angiography and the unawarded Nobel Prize: Egas Moniz and Hans Christian Jacobaeus. Neurosurgery 1998; 43(3): 602–611.
17. **Sarikcioglu L.** Otfried Foerster (1873–1941): one of the most distinguished neuroscientists of his time. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(6): 650.
18. **Dbalý V.** Epileptochirurgie dospělých. Grada Publishing, Praha, 2004.
19. **Lewis J.** Something hidden: a biography of Wilder Penfield. Formac Publishing Company, Halifax, 1983.
20. **Yasargil MG.** Microneurosurgery. Georg Thieme Verlag, 1996.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.**  
Neurochirurgická klinika LF MU  
a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
Tel.: 543 182 697  
e-mail: jan.chrastina@fnusa.cz

# Příspěvek do diskuse – Plénies

Václav Jirásek

4. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

V čísle 4/2015 tohoto časopisu byl otištěn článek Karla Lukáše „Příběh appendixu“. Tento poutavý příběh autor končí výzvou, ať se přihlásí ten, kdo ví, kdo byl Plénies.

Níže uvedená tabulka je seznamem literatury, v níž by měly být uvedeny základní diagnostické znaky akutní apendicitidy. Z tohoto přehledu je zřejmé, že první, kdo v české literatuře uvedl Pléniesovo znamení, byl Arnold Jirásek. Ve 3. vydání spisu „Náhlé příhody bříšní“ (1. a 2. vydání není k dispozici) je obsáhlý seznam literatury, nikde však Plénies není jako autor uveden. Arnoldem Jiráskem použitá literatura zabírá 27 stran, na nichž je uvedeno více než 800 citací (přibližně 30 na jedné stránce), nicméně ani jedna neobsahuje jméno Plénies. Toto jméno je však zmíněno na str. 16, 48, 64 tohoto spisu a v přehledu objektivních příznaků na str. 198–199 je uveřejněna tabulka, z které je zřejmé, že v souboru 161 nemocných s různými druhy zánětu červu je toto pořadí: 1. Pléniesovo zn. 150/161 2. Rovsingovo zn. 130/161 3. Puls přes 80/min. 126/161 4. Blumbergovo zn. 114/161

Tabulku sestavil as. MUDr. Leňo z chorobopisů Chirurgické kliniky Všeobecné nemocnice za druhé pololetí roku 1936. Je tudíž zřejmé, že na Jiráskově klinice existoval Plénies již v tomto roce.

Fundamentální spis Ladislava Syllaby, který obsahuje také rozsáhlý seznam příslušné literatury, jméno Plénies nezmiňuje. Že by to pečlivému Ladislavu Syllabovi uniklo? Ostatní autoři zřejmě použili jako základní informaci práci Arnolda Jirásky. Jiří Syllaba řádně cituje Jiráskovy zkušenosti s Pléniesovým příznakem. Fučík použitou literaturu vůbec neuvádí, podobně Třeška uvádí jen některou doporučenou literaturu. Ve všech ostatních uvedených monografiích není jméno Plénies uvedeno. Neexistuje však ani v respektovaných zahraničních pramenech (viz tabulka).

Kdyby si Pléniese Arnold Jirásek vymyslel, proč by tak činil? Mohl bolestivý poklep nazvat svým jménem. Nebo nám chybí znalost francouzské literatury, zejména té z přelomu století a ze 20.–30. let? Čtveřici znaků rozhodujících pro diagnózu akutní apendicitidy každopádně na konci studia musí znát každý medik. A tak výzva „Kdo byl Plénies?“ trvá i nadále.

*Pozn. redakce: Plénies sign lze nalézt např. na interaktivní online vzdělávací platformě quizlet.com, kde je vysvětleno jako „a painful percussion on the right groin“, resp. jako „hypogastric pain on percussion“. Ovšem v databázi PubMed nenalezeme klíčové slovo „Plénies“ ani jednou.*

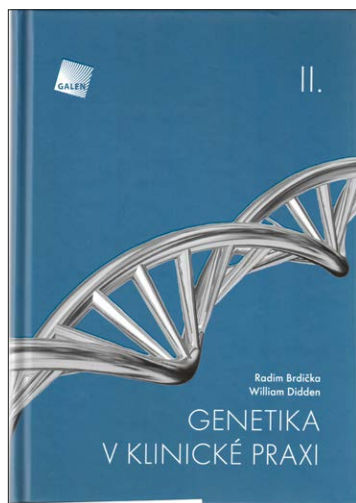
**Tabulka s vybranou literaturou o fyzikální diagnostice břicha**

Autor	Název knihy	Rok vydání, nakladatel	Citace Plénies
Syllaba Ladislav	Nauka o lékařském poklepu a poslechu	1917 a 1925, Bursík a Kohout, Praha	0
Veselý Antonín	Klinické vyšetřovací metody a lékařské techniky	1926, Bursík a Kohout, Praha	0
Dorland W. A. Newman	The American Illustrated Medical Dictionary (heslo percussion)	1900, 1. vydání, 1947, 21. vydání, W. B. Saunders	0
Jirásek Arnold	Náhlé příhody bříšní	1949, 3. vydání, Melantrich, Praha	opakovaně
Stražesko Nikolaj Dimitrijevič	Osnovy fyzické diagnostiky zabořování brušnej polosti	1951, 4. vydání, GMIUSSR, Kyjev	0
Netoušek Miloš	Základy fyzikálního vyšetřování ve vnitřním lékařství	1954, SZdN, Praha	0
Syllaba Jiří	Základy fyzikálního vyšetřování ve vnitřním lékařství	1958, 2. vydání, SZdN Praha	opakovaně citace Arnolda Jirásky
Prusík Bohumil a kol. (Fučík)	Interní propedeutika	1958, SZdN, Praha	Pléniesův příznak (s. 396)
Mařatka Zdeněk	Praktická gastroenterologie	1964, SZdN Praha	0
Swash Michael, Mason Suart	Hutchinson's Clinic Methods	1897, 1. vydání, 1985, 18. vydání, Bailliere Tindall, London, Philadelphia	0
Fučík Mojmir	Interní propedeutika	1987, Avicenum, Praha	Pléniesův příznak (s. 159)
Takáč Mikuláš	Základy diagnostiky vo vnutornom lekarstve	1980, 2. vydání, Osveta Martin	0
Kordač Václav, Jirásek Václav	Vnitřní lékařství Úvod do oboru a vyšetřovací metody	1989, Univerzita Karlova, Praha	0
Třeška Vladislav a kol.	Propedeutika vybraných klinických oborů	2003, Grada Praha	Pléniesův příznak (s. 119)
Chrobák Ladislav	Propedeutika vnitřního lékařství	2005, Grada Praha	0
Lukáš Karel, Žák Aleš	Gastroenterologie a hepatologie (Fyzikální vyšetření)	2007, Grada Praha	0

Do seznamu použitých monografií byly zařazeny publikace, ve kterých je uvedeno fyzikální vyšetření břicha. (Autor není v příbuzenském vztahu s Arnoldem Jiráskem.)

## Genetika v klinické praxi II

Radim Brdička, William Didden. Galén, Praha, 2015, 192 s., ISBN 978-80-7492-182-7



Po zdařilém prvním dílu věnovaném této velmi aktuální problematice přichází neméně zdařilý díl druhý. Kéž by to byla tradice. Publikace představuje soubor kapitol klinických oborů, kde se větší či menší měrou uplatňují kromě environmentálních vlivů také vlivy genetické.

Dědičné poruchy metabolismu (DPM) jsou pro svou rozsáhlost a teoretickou náročnost málo oblíbenou problematikou

i pro genetiky. Kapitola je však napsána čtivě, bez komplikujících podrobností, opatřena názornými tabulkami. Zkušené autoři prezentují přehledným způsobem klinické projevy DPM, jejich vývoj i diferenciálně diagnostické úvahy. Prakticky významná jsou doporučení pro lékaře prvního kontaktu i klinické specialisty: kdy myslet na DPM a kam probanda odeslat. Vybrané DPM zjednodušují čtivým způsobem problematiku. Jsou uvedeny současné i budoucí terapeutické přístupy, význam stanovení přesné diagnózy je však zásadní.

Kapitola Genetika v neurologii prezentuje pohled neurologa a zejména význam spolupráce neurologa a genetika v případných predikčních úvahách. Týká se to hlavně indikací molekulárně genetických vyšetření a v nezastupitelné úloze genetického poradenství. Extenzivně pojatý přístup je pochopitelně často zúžen na vyjmenování onemocnění a zainteresovaných genů.

Velmi kvalitním, čtivým a instruktivním způsobem je pojata kapitola Genetika ve stomatologii. Imponuje dokonalá obrazová a genealogická dokumentace, problematiku ožívají příklady z praxe autorky. Poselstvím textu je upozornit lékaře na dědičnou složku vad a onemocnění orofaciální oblasti a využití základních genetických znalostí v rodinách postižených probandů.

Význam HLA antigenů v imunologickém systému je přehledně vysvětlen na molekulární úrovni a jejich důležité funkce v různých oblastech medicíny. Zaujmou kritické úvahy o diagnostice a asociaci vybraných, zejména autoimunitních chorob a HLA.

Kapitola Genetická predikce délky života je mimořádná. Tuto stať by měli číst a promýšlet nejen zdravotničtí pracovníci, ale i všichni vzdělaní intelektuálové. Nejen proto, že je napsána na vysoké profesionální úrovni a že zahrnuje recentní poznatky a úvahy, ale i proto, že nabízí též filozofický, sociologický a etický pohled. Je prezentována definice stárnutí jako geneticky podmíněný, nebo dokonce řízený proces vedoucí k postupné ztrátě funkcí, útlumu až zástavě mnoha aktivit nezbytných k uchování života. Definice stárnutí otevírá cestu k pravděpodobně časově náročným výzkumným projektům a prediktivním závěrům. Velmi čtivá je prezentace teorií stárnutí. V teoretické části jsou popsány poznané geny, jejichž změny urychlují stárnutí nebo vznik maligních onemocnění. Závěry kapitoly jsou přesně definované, vycházející z vynikajících znalostí autora a jeho kritických úvah týkajících se predikce délky života.

V kapitole Genetická vyšetření v těhotenství se nabízí přehled metod i statistických zákonitostí a indikací k vyšetření. Je psaná spíše z pohledu porodníků, lze najít i drobné chyby. Kromě přesnějšího termínu „ukončení těhotenství“ je používán i termín „přerušení těhotenství“. V metodách chybí preimplantační prenatalní diagnostika. Na rtg snímcích by bylo vhodné vyznačit sledované parametry, aby byly rozpoznatelné i pro nespécialisty. Termín klient je používán v poslední době zejména komerčními institucemi, klienti jsou však od nepaměti pacienti nebo probandi.

Kapitola Sport a geny je, jak píše autorka Eva Kohlíková, diskusní, vycházející z heterogenních publikací. Jsou prezentovány některé odhalené geny, jejichž produkty se účastní na různých sportovních aktivitách. Autorka správně diskutuje komplexnost sportovních výkonů vycházející z exprimovaných genů a faktorů zevního prostředí. Je zmiňován, nikoli doporučován, genový doping. Při jeho použití by se jednalo o rizikové postupy, které známe z genové terapie. Smysl genové terapie, i přes metodická rizika, je nepochybný, ale smysl molekulárními metodami (s riziky) zvyšovat sportovní výkony až k nadlidským, je více než diskutabilní. Měl by být i legislativně řešen.

**prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.**

# Zlatá pamětní medaile ČLS JEP udělena docentu Zdeňku Wünschovi



Předseda ČLS JEP prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., předal docentu MUDr. Zdeňku Wünschovi, CSc., zlatou pamětní medaili ČLS JEP, kterou mu udělilo předsednictvo ČLS JEP při příležitosti 90. narozenin. Pana docenta navštívil 15. března v jeho bytě na pražských Lužinách a během návštěvy se řeč točila především kolem počátků kybernetiky. Doc. Wünsch totiž patří k jejím průkopníkům nejen v tehdejší Československu; nejspíše byl prvním, kdo použil později všeobecně rozšířený termín biokybernetika.

*Zdeněk Wünsch (nar. 6. 1. 1926) promoval na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze v roce 1951 a nastoupil na Psychiatrickou kliniku této fakulty. K tomu říká:*

Zajímá mě se o chemii, techniku a některé medicínské obory, ještě jako medik jsem pracoval na psychiatrické klinice jako pomocná vědecká síla v biochemické laboratoři, kterou tehdy vedl dr. Hanzlíček, pozdější ředitel psychiatrické léčebny v Bohnicích. Na kliniku jsem pak nastoupil jako sekundář, později pracoval jako asistent a po odchodu dr. Hanzlíčka vedoucí laboratoře. V té době jsem konstruoval v rámci výzkumu schizofrenie nedostatkové přístroje, např. přístroj na elektrošokovou terapii, automatický jímač frakcí na vyšetřování 17-ketosteroidů, přístroj na imunoelktroforézu a jiné. Chtěl jsem ovšem pracovat jako psychiatr, koneckonců mám dvě atestace z psychiatrie. Zajímala mne činnost mozku a za mnohé, čemu jsem se od té doby věnoval, vděčím seznámení se skupinou lidí, kteří se scházeli na

3. interní klinice u prof. Josefa Charváta, který velmi záhy rozpoznal význam počítačů pro medicínu. Byl mezi nimi doc. Antonín Svoboda, který později zkonstruoval první československé počítače a proslavil se v USA, kam v roce 1964 emigroval. Zaujalo mne jejich mezioborové uvažování, se souhlasem prof. Vladimíra Vondráčka, tehdejšího přednosty Psychiatrické kliniky, se schůzky pak konaly i na klinice, vzniklo Kybernetické oddělení při Výzkumné laboratoři kliniky, které poskytovalo výpočetní služby. Tehdy také vznikala Kybernetická společnost při ČSAV. Jak jsem napsal v článku k 50 letům kybernetiky (1), kybernetika od počátku integrovala obory, které se předtím oddělovaly.

*Vaše činnost je ale spojena především s Fyziologickým ústavem 1. lékařské fakulty...*

Odešel jsem z kliniky kvůli politickému tlaku, najednou někdo přišel, převzal moji práci i některé moje výsledky a materiály, neměl jsem sílu se o to prát. Přednášel jsem v té době na fyziologii, kde byl přednostou prof. Jílek, a domluvili jsme, že z psychiatrie přejdeme na fyziologii jako skupina pro výpočetní techniku (pozdější Biokybernetické oddělení). Ale někteří postupně odešli a oficiálním šéfem se stal pozdější profesor Stanislav Trojan.

I když to nebylo moje primární téma – tím zůstával mozek – jako téma k habilitační práci jsem si zvolil sval. Dělal jsem, co jsem mohl dělat, k čemu jsem měl nástroje – a na svaly lze aplikovat metody zkoumání dynamických systémů a realizovat experimenty a matematické modely. Byla to účelová volba, tak to přinesl čas. V roce 1971 jsem měl habilitační spis skoro hotový, ale už jsem to nemohl dokončit – habilitace byla zastavena z politických důvodů. Nakonec jsem habilitoval až v roce 1989.

*Jak hodnotíte současné dění v oboru, kterému jste se věnoval celý život?*

Je vzrušující pozorovat, že vývoj jde směrem, který jsem odhadoval. Zajímá mne problematika systémových přístupů, vlastností dynamických systémů, jejich metastabilita. Umožňuje to také nový pohled na organizaci mozku, na jeho komplexní činnost, skvěle podpořený daty získanými novými metodami. Analýza a identifikace jednotlivých obvodů a struktur nestačí sama k pochopení vlastností biologických (i jiných) složitých dynamických systémů. Dnes už lze např. ověřovat a získat alespoň částečně nové pohledy na tak komplexní systém, jakým je mozek. Máme určité představy o multistabilitě systému, takže lze lépe vyjádřit určité jevy, které dříve nebyly vysvětlitelné, např. percepce více kvalit najednou. Už také trochu umíme spojovat různé oblasti nervové soustavy do jednoho systému. Víme, že lze sledovat aktivitu různých typů funkčních struktur v mozkové činnosti, jejich vztahy a pohyb ve funkčních sítích mozku, že mozek má svoji aktivitu, i když je v klidu (aktivita není závislá jen na vstupně-výstupní aktivitě, tzv. resting state activity). Je mnoho nového, člověk to jen těžko stíhá sledovat.

**zaznamenal Petr Sucharda**

## Literatura

**1. Wünsch Z.** Počátky kybernetiky a jejího pronikání do biomedicínské oblasti u nás. Sborník lékařský 1998; 99(4): 387–395.

# K životnímu jubileu prof. MUDr. Jany Pařízkové, DrSc.



Profesorka Jana Pařízková se po celý svůj život zabývá vlivem výživy a především fyzické aktivity na zdraví a jejich vztahem k nadváze a obezitě.

Jana Pařízková se narodila 3. května 1931 v Praze. Absolvovala Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, na jejíž půdě začala již jako studentka se svými prvními vědeckými kroky, fyziologickými experimenty s laboratorními potkany v laboratoři Fyziologického ústavu FVL UK, později v Laboratoři pro fyziologii a patofyziologii přeměny látek Československé akademie věd (pod vedením prof. MUDr. Otakara Poupy, DrSc.), kde se také seznámila se svým pozdějším manželem MUDr. Jiřím Pařízkem, DrSc., vědcem světového významu, průkopníkem studia vlivu stopových prvků na zdraví.

Svou profesní dráhu Jana Pařízková zahájila ve Výzkumném ústavu tělovýchovném, kde nakonec setrvala několik desetiletí (pracovala zde v letech 1956–1991). Poté přešla do Laboratoře funkční diagnostiky 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice. Již od konce 80. let však úzce spolupracovala s nově založenou Obezitologickou jednotkou na IV. interní klinice 1. LF UK a VFN, kde se podílela na zavádění antropometrických metod a metody hydrodenzitometrie. Od roku 1997 jsou její aktivity spjaty s Centrem pro diagnostiku a léčbu obezity.

V roce 1977 získala doktorát věd v oboru lékařské fyziologie, výživy a metabolismu. V roce 1992 byla habilitována na 2. LF UK a v roce 2003 byla jmenována profesorkou na LF Masarykovy univerzity v Brně.

Jana Pařízková již od začátku své vědecké kariéry publikovala řadu prací v renomovaných zahraničních časopisech i v tuzemském odborném tisku a také v řadě monografií, které vydala v češtině a zejména v angličtině (např. v USA, Švýcarsku, Německu a Polsku). Mezi hlavní oblasti jejího zájmu patří stanovení složení těla. Prioritně získala databázi složení těla v průběhu ontogeneze na podkladě stanovení množství tuku v organismu pomocí hydrodenzitometrie. Ta byla dlouho jedinou referenční metodou pro stanovení tělesného složení. Zavedla měření kožních řas na deseti místech těla a jejich validaci u rozsáhlé populace jak dětí, tak dospělých. Začátkem 60. let pomáhala zavést hydrodenzimetrii ruským kolegům – metoda byla využívána i u sovětských kosmonautů a vrcholových sportovců. Složení těla hodnotila ve vztahu k příjmu a složení potravy, pohybové aktivitě a tělesné zdatnosti v různých populačních skupinách, od předškolního věku až do stáří, včetně sportovců a obézních. Zvláštní pozornost věnovala a věnuje dětem předškolního věku (antropometrické ukazatele, složení těla, srdeční a funkční, motorické a senzomotorické ukazatele, svalová síla, příjem potravy, biochemické ukazatele) ve vztahu k podmínkám prostředí a tělesnému cvičení. Adaptační metabolické mechanismy, vedoucí ke změnám tělesného složení ve vztahu k úrovni pohybové aktivity a k výživě, sledovala na experimentálním modelu laboratorních zvířat.

Prof. Pařízková je autorkou 24 monografií, z nichž stěžejní je „Body fat and physical fitness: body composition and lipid metabolism in different regimes of physical activity“ z roku 1977. Většina těchto monografií byla vydána v zahraničí. V roce 2007 vydala společně s prof. Lidkou Lisou monografii „Obezita v dětství a dospívání: terapie a prevence“, její poslední publikace „Physical activity, fitness, nutrition and obesity during growth“ byla vydána v loňském roce v nakladatelství Bentham. Publikovala na 580 vědeckých prací v národních i mezinárodních vědeckých časopisech, kapitol v monografiích a sbornících, v poslední době společně s doc. Petrem Sedlakem z katedry antropologie Přírodovědecké fakulty UK. Byla zvaným řečníkem na více než 160 mezinárodních kongresech a symposiích, její práce byly více než 1200× citovány dle Science Citation Index. Podílela se přednáškami i organizačně na symposiích, workshopech a sekčních konferencích v zahraničí i v tuzemsku, spolupracovala se Světovou zdravotnickou organizací (WHO) jako hostující profesorka.

Nezanedbává ani výuku studentů, vedla doktorandy v oborech fyziologie a antropologie, přednášela na 1. LF UK, 2. LF UK a Fakultě tělesné výchovy a sportu UK. Přednáší v rámci postgraduálních školení v obezitologii.

Prioritou Jany byl vždy výzkum, ale téměř 30 let se podílela na klinickém vyšetřování obézních pacientů, při němž uplatnila své dlouhodobé zkušenosti ve výzkumu výživy a pohybové aktivity.

Práce Jany Pařízkové získala řadu ocenění, např. Philip Noel Baker Prize (International Council for Sport and Physical Education, UNESCO) v roce 1977, Pamětní medaili UK, Cenu rektora UK, Mezinárodní medaili Aleše Hrdličky. Je čestnou členkou České obezitologické společnosti ČLS JEP, čestnou členkou Antropologické společnosti, v roce 2015 jí bylo uděleno čestné členství Společnosti pro pojiivové tkáně ČLS JEP a v roce 2016 Čestná medaile ČLS JEP.

Kromě své vědecké činnosti, kterou bere i jako svůj koníček a která jí přináší také mnohé přátele mezi kolegy a spolupracovníky z celého světa, se prof. Pařízková účastní řady kulturních akcí. V mládí se aktivně věnovala hře na klavír, v Praze i při svých cestách do zahraničí navštěvuje koncerty, opery, divadla, a neopomene zhlédnout výstavy výtvarného umění. Již roky se společně s Kruhem přátel opery účastní hudebních festivalů v Salzburgu. Ještě donedávna se pravidelně vydávala na sjezdovky v Alpách i jinde v Evropě, aby si užila svého milovaného lyžování a hor. V neposlední řadě se Jana ráda setkává se svou rozvětvenou rodinou, jejíž členové žijí nejenom v Česku, ale i na Slovensku, ve Finsku, ve Spojených státech a v Kanadě, a zvláště se svými synovci a neteřemi.

Milá Jano, dovol, abychom Ti popřáli mnoho dalších úspěšných let naplněných prací i koníčky, a nám všem, Tvým kolegům, řadu dalších let strávených v přítomnosti Tvé inspirovající i provokující osobnosti.

*Ad multos annos!*

**Marie Kunešová, Vojtěch Hainer  
Endokrinologický ústav Praha**



# Jubilanti

**V dubnu a květnu 2016 se dožívají významného jubilea následující členky a členové České lékařské společnosti JEP. Gratulujeme!**

## DUBEN 2016

### 90 let

Jiřina Holubářová, Praha  
MUDr. Jan Vrbík, Praha

### 85 let

MUDr. Helena Jahnová, Praha  
MUDr. Anna Janoušková, Praha  
MUDr. Drahomíra Paduchová, Třinec  
MUDr. Josef Časta, Klatovy  
MUDr. Lumír Fila, Uherské Hradiště  
doc. MUDr. Milan Jaroš, CSc., Praha

### 80 let

MUDr. Taťana Černá, Praha  
MUDr. Milona Englišová, CSc., Praha  
prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc., Praha  
MUDr. Eva Maršová, Litomyšl  
MUDr. Anna Richterová, Plzeň  
MUDr. Julie Sobotkiewiczová, Praha  
MUDr. Silva Vítová, Jesenice u Prahy  
prof. MUDr. Karel Chromý, CSc., Praha  
prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc., Martin, Slovensko  
MUDr. Ivo Pohanka, CSc., Brno  
doc. MUDr. Jaroslav Procházka, CSc., Brno  
MUDr. Jaroslav Šistek, CSc., Hradec Králové

### 75 let

MUDr. Jiřina Bilincová, Chomutov  
MUDr. Vlasta Kazetská, Velvary  
MUDr. Jiřina Kunčická, Frýdek - Místek  
MUDr. Jasna Macháčková, Praha  
doc. MUDr. Marie Staňková, CSc., Praha  
MUDr. Hana Šimová, Praha  
MUDr. Eva Vrbová, Praha  
MUDr. Karel Blažek, Ph.D., České Budějovice  
MUDr. Zdeněk Gilbert, Úvaly  
prof. MUDr. Jiří Jonák, DrSc., Praha  
MUDr. Radim Kramář, CSc., České Budějovice  
MUDr. Gejza Scziranka, Opava  
MUDr. Václav Šeliga, Dětmorovice  
MUDr. Jan Urbánek, CSc., Praha

## KVĚTEN 2016

### 95 let

prim. MUDr. Ladislav Král, CSc., Hradec Králové  
doc. MUDr. Jan Žák, CSc., Brno

### 90 let

prof. MUDr. Lubomír Faltýnek, DrSc., Hradec Králové

### 85 let

MUDr. Hana Běliková, Praha  
MUDr. Ludmila Dohnálková, Rychnov nad Kněžnou  
MUDr. Iva Mardešicová, Praha  
prof. MUDr. Jana Pařízková, DrSc., Praha  
MUDr. Jana Prusíková, Praha  
MUDr. Hana Vrbová, Praha  
doc. MUDr. Jan Báňa, CSc., Olomouc  
MUDr. Otakar Partl, Karlovy Vary  
prof. MUDr. Milan Šamánek, DrSc., Praha  
MUDr. Vladimír Veselý, CSc., Praha

### 80 let

doc. MUDr. Květoslava Dostálová, CSc., Olomouc  
MUDr. Milada Kudláčková, Střelice u Brna  
MUDr. Terezie Štuksová, Karlovy Vary  
MUDr. Antonín Hyžák, CSc., Olomouc  
MUDr. Jaroslav Koten, Praha  
doc. MUDr. Jaroslav Kříž, Praha  
MUDr. Vojtěch Kubálek, CSc., Praha

### 75 let

MUDr. Jana Bělíková, Praha  
MUDr. Věra Čermáková, Šestajovice  
MUDr. Marie Fleglová, Milevsko  
MUDr. Jarmila Formanová, Ostrov nad Ohří  
MUDr. Jana Freibergrová, Přerov  
MUDr. Alena Hakenová, Praha  
MUDr. Helena Halašková, Slaný  
MUDr. Jana Houšková, Mírošov  
MUDr. Vlasta Janštová, Ostrava  
MUDr. Ludmila Jiránková, Liberec  
MUDr. Markéta Malá, Plzeň  
MUDr. Jana Saffinová, Praha  
MUDr. Zora Veverková, Praha  
MUDr. Olga Voldřichová, Praha  
MUDr. Tamara Voldřichová, Praha  
MUDr. Jaroslav Běhounek, CSc., Praha  
prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc., Praha  
MUDr. Jan Hromada, Ostrava  
MUDr. Robert Křivan, Teplice  
prof. PhDr. Mojmír Svoboda, CSc., Brno  
MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha  
MUDr. Zdeněk Štekl, Domažlice  
MUDr. Stanislav Taller, Liberec  
MUDr. Václav Vokráčka, Most

## KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ – KVĚTEN/ČERVEN 2016

### 51<sup>ST</sup> CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR SURGICAL RESEARCH 2016

Chirurgické obory, klinický a experimentální výzkum

Termín konání: 25.–28. května 2016

Místo konání: Corinthia Hotel, Praha

Pořadatel: Klinika transplantační chirurgie IKEM

### NOVÉ TRENDY V DERMATOONKOLOGII

Moderní diagnostika a léčba melanomu

Termín konání: 26. května 2016, 17.30 hod.

Místo konání: Angelo Hotel Pilsen, U Prazdroje 6, Plzeň

Pořadatel: Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

### KOMPLEXNÍ NOVINKY V ONKOLOGII (KNOU)

Termín konání: 27.–28. května 2016

Místo konání: Hotel Anděl's, Stroupežnického 21

Pořadatel: Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol a Onkologická sekce České urologické společnosti ČLS JEP ve spolupráci se SAU a Sekcí rezidentů

### NOVÉ TRENDY V DERMATOONKOLOGII

Moderní diagnostika a léčba melanomu

Termín konání: 30. května 2016, 17.30 hod.

Místo konání: Clarion Congress Hotel, Pražská třída 14, České Budějovice

Pořadatel: Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

### NOVÉ POHLEDY NA LÉČBU ATOPICKÉ DERMATITIDY

Termín konání: 2. června 2016, 16.30 hod.

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

### VI. ODBORNÉ SYMPOZIUM „RESUSCITACE 2016“

Srdeční zástava ve specifických situacích

Termín konání: 3. června 2016

Místo konání: Konferenční centrum City, Na Strži 65/1702, Praha 4

Pořadatel: Česká resuscitační rada

[www.resuscitace.cz](http://www.resuscitace.cz)

### 24. SYMPOZIUM O LÉKAŘSKÉ ETICE

Personalizovaná medicína

Termín konání: 3. června 2016

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2

Pořadatel: Centrum pro bioetiku při ÚHSL 1. LF UK a Společnost lékařské etiky ČLS JEP

### 7. VISUS KURZ

Ultrazvuková 2D/3D/4D diagnostika v gynekologické ambulanci, 2. ročník dle nového konceptu

Termín konání: 3.–4. června 2016

Místo konání: Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18

Pořadatel: Česká společnost pro ultrazvuk v gynekologii a porodnictví ČLS JEP

### XXI. DEN ASTMATU A ALERGIÍ

Alergolog, imunolog a kůže

Termín konání: 3. června 2016

Místo konání: Hotel Port, Doksy

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

### 50. KONFERENCE VÝŽIVA KOJENCŮ A MALÝCH DĚTÍ

Termín konání: 4. června 2016, 9.00–15.00 hod.

Místo konání: IKEM, Vídeňská 1958/9, Praha 4

Pořadatel: Česká neonatologická společnost ČLS JEP

### ALERGIE NA POTRAVINY

Termín konání: 9. června 2016, 13.00 hod.

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

### XVI. DNY MLADÝCH CHIRURGŮ PROF. S. ČÁRSKEHO

Onkochirurgie

Termín konání: 9.–10. června 2016

Místo konání: Hotel Jezerka, Seč u Chrudimi

Pořadatel: Sekce mladých chirurgů, Chirurgická klinika LF UK a FN HK

### 16. CELOSTÁTNÍ KONFERENCE PSYCHOSOMATICKÉ MEDICÍNY

Psychosomatika v klinických oborech

Termín konání: 9.–11. června 2016

Místo konání: Pávilon G TUL, Liberec

Pořadatel: Společnost psychosomatické medicíny ČLS JEP

### XI. SJEZD PSYCHIATRICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

Duševní zdraví – věc veřejná

Termín konání: 9.–12. června 2016

Místo konání: Harmony Club Hotel, Bedřichov 106

Pořadatel: Psychiatrická společnost ČLS JEP

### 6. CYKLUS JARNÍCH SEMINÁŘŮ O BOLESTI 2016

Viscerální bolest

Termín konání: 14. června 2016, 16.00 hod.

Místo konání: Univerzita J. E. Purkyně, Pasteurova 1, Místnost 01.32 fialový sál – budova sálů

Pořadatel: Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

[www.seminarebolest.cz](http://www.seminarebolest.cz)

# WORLD CBRN & MEDICAL CONGRESS



## 19 – 21 OCTOBER 2016

PVA EXPO PRAGUE, CZECH REPUBLIC

Czech Medical Association of J. E. Purkyně (CzMA) supports the World CBRN & Medical Congress and MEDICAL Workshop organized within Future Forces Forum. CzMA's professional societies will actively participate in the expert programme, poster sessions and within the R&D Pavilion.

### Specialized partners

International Committee on Military Medicine (ICMM)  
NATO MILMED COE  
NATO JCBRN Defence COE



### Main topics:

CBRN Medical Countermeasures  
Force Health Protection Innovative Approach  
Pharmaceutical Aspects  
Toxicology, Radiobiology  
Research & Development

### Endorsed by

Czech Medical Association of J. E. Purkyně  
Czech Armed Forces  
Committee of the Chiefs of Medical Services in NATO  
Military Health Institute  
Military Medical Agency  
Emergency Medical Service



### Official working groups' sessions:

NATO CBRN Medical Working Group  
NATO Medical Materiel and Military Pharmacy Panel  
NATO Medical Information Exchange Requirements  
NATO Medical Communication Information System

### Other involved organizations and speakers:

International Committee of the Red Cross (ICRC), World Health Organization (WHO), UN Interregional Crime and Justice Institute (UNICRI), International Science and Technology Center (ISTC), NATO Support and Procurement Agency (NSPA), NATO Explosive Ordnance Disposal COE, European Defence Agency (EDA), US Army Defense Health Agency, US Army Office of the Surgeon General/MEDCOM, Bundeswehr Institute of Pharmacology and Toxicology (DEU), National Council for Emergency Medical Care (BEL), Toxicology Research Department (FRA), Surgeon Commander Royal Navy (GBR), Military Research Institute (CZE), French Army Biomedical Research Institute, University of Defence (CZE), Uniformed Services University of Health Sciences (USA), Frankfurt Airport Services Worldwide (DEU), Prague Airport, Fire & Rescue Service (CZE), Philips Healthcare (GBR), and many others.



## MEDICAL WORKSHOP

20 – 21 OCTOBER 2016

PVA EXPO PRAGUE, CZECH REPUBLIC

### Main topics:

Field Medicine – Advanced First Aid  
Materiel and Pharmacy Support  
Resuscitation Techniques  
R&D in Force Health Support  
Robotics

The World CBRN & MEDICAL CONGRESS and MEDICAL Workshop are organized as a part of the

**FUTURE FORCES FORUM**

International Platform  
for Trends & Technologies  
in Defence & Security  
[www.future-forces-forum.org](http://www.future-forces-forum.org)



BMW EFFICIENT DYNAMICS.  
NÍŽŠÍ SPOTŘEBA. VÍCE RADOSTI Z JÍZDY.

Nové BMW X1



www.renocar.cz

Radost z jízdy

# NOVÉ BMW X1. VYLADEŇENO PRO LÉKAŘE.

## Lékaři upřednostňují bezpečnost vozidla, proto jsme pro vás připravili na míru LIMITOVANOU EDICI PRO LÉKAŘE

„V Renocar u přicházíme s limitovanou edicí nového BMW X1, která respektuje potřeby lékařů s důrazem na bezpečnost. Komfortní, moderní a bezpečný vůz obsahuje výbavu v hodnotě 181.000 Kč. Navíc vám ušetříme servisní náklady. Součástí naší nabídky je bezplatný balíček servisních služeb - Servisní prázdniny v délce 5 let/ 100.000 km.“

MUDr. Miloš Vránek- obchodní ředitel

[www.renocar.cz/lekari](http://www.renocar.cz/lekari)



*Přesvědčte se o kvalitě nového BMW X1 při testovací jízdě.  
Exkluzivně pro lékaře zapůjčíme vůz pro vyzkoušení  
na 48 hodin zdarma.*

Zdarma výbava v hodnotě  
**181.000 Kč**  
+ 5 let servisní prázdniny\*



\*Vyberte si libovolnou motorizaci dostupnou pro BMW X1 se zvýhodněním 181.000,- a balíčkem Servisní prázdniny na 5 let/ 100.000 km. Akční nabídka je limitována počtem 20 ks. Více se dozvíte na [www.renocar.cz/lekari](http://www.renocar.cz/lekari) nebo u našich prodejců.

**Renocar Praha**, Lipová 280, Praha - Čestlice (D1, EXIT 8), tel.: 261 393 600, [lekarum@renocar.cz](mailto:lekarum@renocar.cz)  
**Renocar Brno**, Řípská 5C, Brno - Slatina (D1, EXIT 201), tel.: 548 141 548, [lekarum@renocar.cz](mailto:lekarum@renocar.cz)

Otevřeno 7 dní v týdnu