

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 2, s. 73–144
CLC EAL 144 (4)
73–144 (2005)

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
medica čechoslovaca

ROČNÍK 144 / 2005, č. 2

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartánek, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.
Dermovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6

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

Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

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

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Joštova 10, 662 43 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Pospíšilova 13, 500 05 Hradec Králové

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

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

Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh

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

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

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

Prof. Alexandr Schinger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Martin Vizek, CSc.
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5

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

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

KONZULTANTI

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

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

OBSAH

Přehledové články

Klener P.: Současné a perspektivní možnosti léčby chronické lymfatické leukémie 75
Kvasnička T.: Endokannabinoidy – nová možnost v léčbě metabolického syndromu a odvykání kouření 81
 Komentář *Zima T.* 85
Holubec L., Fínek J., Topolčan O., Svobodová Š.: Sérové nádorové markery u exokrinních adenokarcinomů pankreatu 86
 Komentář *Vítek L.* 89
Fuchs O., Provažníková D., Pešlová G.: Protein promyelocytární leukémie a porucha signální dráhy transformačního růstového faktoru-β u akutní promyelocytární leukémie 90
Chmel R., Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.: Epidemiologické aspekty ženské močové inkontinence 95
Vlk R., Chmel R.: Diagnostické algoritmy u ženské močové inkontinence 98

Původní práce

Monhart Z., Grünfeldová H., Kadlečková A., Janský P.: Terapie akutního infarktu myokardu mimo kardiocentrum – zhodnocení diagnostických a léčebných postupů 102
 Komentář *Škulec R.* 107
Vlašimová J.: Využití funkce „Auto mode switching“ u pacientů se sick sinus syndromem 109
 Komentář *Táborský M., Neužil P.* 112
Čapková P., Vrtěl R., Šantavá A., Zapletalová J., Krštiaková J., Hyjánek J., Šantavý J.: Molekulárně-genetická studie příčin Prader-Williho a Angelmanova syndromu 113

Schück O., Gottfriedová H., Malý J., Špičák J., Trunečka P., Ryska M., Bělina F., Skibová J., Štollová M., Brůžková I.: Dlouhodobé sledování funkce ledvin po ortotopické transplantaci jater 119

Kazuistika

Roth J., Ulmanová O., Růžička E.: Organové komplikace navozené ergotovými agonisty dopaminu – čas na změnu léčebných doporučení? ... 123

Statistika

Knížek J., Stránský P.: Příspěvek k nápravě opomíjení významu síly testů ve studiích z experimentální medicíny 127

Speciální sdělení

Baudiš P.: Psychiatrie má nejen léčebné funkce 131
Brdička R.: Farmakogenetika v pohledu jednání koordinační skupiny pro farmakogenetiku při OECD 134

Dějiny lékařství

Pospíšil L.: Zemský vrchní zdravotní rada Prof. MUDr. Bohdan F. Hejduk – neprávem zapomenutý český chirurg (1900–1967) 136

Zprávy

..... 139

Knihy

..... 101

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

..... 142

Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty

Divišová B.: Jan Jessenius 144

CONTENTS

(No. 2, 18th Februar 2005) Journal of Czech Physicians

Review Articles

Klener P.: Current and Perspective Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia 75
Kvasnička T.: Endocannabinoids – The New Option in the Treatment of Metabolic Syndrome and in Smoking Cessation 81
 Commentary *Zima T.* 85
Holubec L., Fínek J., Topolčan O., Svobodová Š.: Serum Tumor Markers at Exocrine Adenocarcinoma of Pancreas 86
 Commentary *Vítek L.* 89
Fuchs O., Provažníková D., Pešlová G.: Promyelocytic Leukaemia Protein and Deffect of Transforming Growth Factor-β Signalling in Acute Promyelocytic Leukaemia 90
Chmel R., Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.: Epidemiological Aspects of the Female Urinary Incontinence 95
Vlk R., Chmel R.: Diagnostic Algorithms in Female Urinary Incontinence 98

Original Articles

Monhart Z., Grünfeldová H., Kadlečková A., Janský P.: Therapy of Acute Myocardial Infarction in Unspecialised Medical Centres – Evaluation of Diagnostic and Therapeutic Practice 102
 Commentary *Škulec R.* 107
Vlašimová J.: The Use of Auto Mode Switching in Patients with Sick Sinus Syndrome 109
 Commentary *Táborský M., Neužil P.* 112
Čapková P., Vrtěl R., Šantavá A., Zapletalová J., Krštiaková J., Hyjánek J., Šantavý J.: Molecular Genetic Study of Causes of the Prader-Willi and Angelman Syndrome 113

Schück O., Gottfriedová H., Malý J., Špičák J., Trunečka P., Ryska M., Bělina F., Skibová J., Štollová M., Brůžková I.: Long-term Follow up of Renal Function After Orthotopic Liver Transplantation 119

Case Reports

Roth J., Ulmanová O., Růžička E.: Organ Changes in Duced by Ergot Derivative Dopamine Agonist Drugs: Time to Change Treatment Guidelines in Parkinson's disease? 123

Statistics

Knížek J., Stránský P.: Contribution to Neglecting of Power Analysis in Experimental Medicine Studies 127

Special Articles

Baudiš P.: Psychiatry is More Than Therapy 131
Brdička R.: Pharmacokinetics Regarded from Activities of the Coordination Group for Pharmacokinetics of OECD 134

History of Medicine

Pospíšil L.: Municipal Chief Health Counselor Professor MUDr. Bohdan F. Hejduk – Incorrectly Forgotten Czech Surgeon 136

News

..... 139

Books

..... 101

Instruction to Authors

..... 142

The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty

Divišová B.: Jan Jessenius 144

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
 Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

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

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, ve Slovenské republice Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 458 821, 244 442 773, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 6. 12. 2004. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis Praha spol. s r.o.,

Nikoly Vapcarova 3271, 143 00 Praha 4, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současné a perspektivní možnosti léčby chronické lymfatické leukémie

Klener P.

I. interní klinika I. LF UK a VFN a ÚHKT, Praha

SOUHRN

Chronická lymfatická leukémie je nejčastější hematologická malignita v západní populaci. V její patogenezi se uplatňuje především inhibice apoptózy, porucha diferenciace, mírné zvýšení proliferace a indukce angiogeneze. Dosavadní léčebné prostředky (chemoterapie a imunoterapie) zlepšují kvalitu života a prodlužují bezpříznakové období, ale neovlivňují významně dobu přežití. Jedinou kurativní metodou je alogenní transplantace kostní dřeně, jejíž indikace má svá omezení a je provázána rizikem peritransplantační mortality. V klinickém zkoušení je větší počet nových přípravků ovlivňujících intracelulární pochody (inhibitory transdukční kaskády, induktory apoptózy). Je uveden přehled současných léčebných prostředků a algoritmus jejich použití v průběhu onemocnění.

Klíčová slova: chronická lymfatická leukémie, chemoterapie, imunoterapie, transplantace hematopoetických buněk.

SUMMARY

Klener P.: Current and Perspective Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia

Chronic lymphocytic leukemia represents the most frequent hematological malignancy in the western population. Important role in its pathogenesis has the inhibition of apoptosis, disturbances in differentiation of B-lymphocytes, slightly increased proliferation and induction of angiogenesis. Current treatment options (chemotherapy and immunotherapy) can improve the quality of life and prolong disease-free survival, but the overall survival is not significantly influenced. The only curative treatment alternative is the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, this treatment is accompanied by the risk of peritransplantation mortality and its use is limited for younger patients. Number of new compounds is clinically tested. New drugs can influence intracellular events such as induction of apoptosis or inhibition of the transduction cascade. Review summarises treatment alternatives and presents an algorithm for their clinical application.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy, immunotherapy, stem cell transplantation.

Kl.

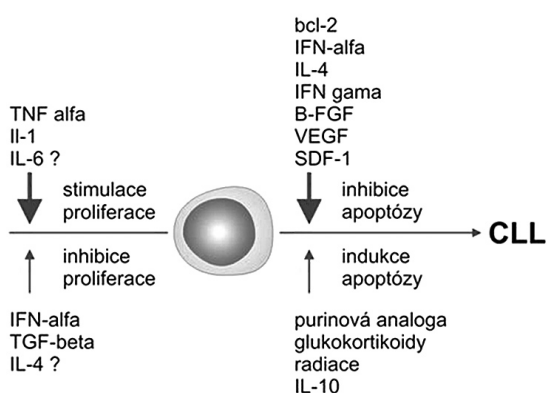
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 75–80.

Chronická lymfatická leukémie (CLL) je nejčastěji se vyskytující hematologická malignita v západní populaci. Jako samostatná nozologická jednotka byla popsána v roce 1924 Minotem a Isaacsem, avšak v dalších desetiletích se ukázalo, že jde o velmi heterogenní skupinu chorob. Nově zaváděné vyšetřovací metody umožnily rozlišit původ leukemických lymfocytů z B nebo T řady a vyčlenit z tohoto syndromu další přesně definované jednotky, jako je leukémie z vlasatých buněk, nebo prolymfocytární leukémie. Podle nové klasifikace WHO, která vychází z klasifikace REAL se CLL řadí společně s lymfocytárním lymfomem z malých buněk do skupiny ne Hodgkinsonských lymfomů jako dvě formy téhož onemocnění. Ani typická B-CLL není však jednotné onemocnění. Imunologické a cytogenetické vyšetřovací metody umožňují rozlišit subvarianty, z nichž zásadní prognostický význam má rozlišení choroby vznikající převážně z naivních lymfocytů (tzv. nemutované formy) a formy mutované, z postgerminálních lymfocytů, které při průchodu terminálním centrem prodělávají mutaci IgV_H genu. Tyto formy mají lepší prognózu a lépe odpovídají na terapii. K lepšímu pochopení rozdílů v prognóze onemocnění i v odpovědi na léčbu je užitečné připomenout základní patogenetické mechanismy vzniku CLL.

PATOGENETICKÉ MECHANIZMY

V patogenezi se uplatňuje především akumulace klonu relativně zralých lymfocytů v kostní dřeni, v obvodové krvi a posléze v lymfatických orgánech popřípadě i mimo ně, jež se vysvětluje především poruchou apoptózy (1, 2). U většiny nemocných lze prokázat zvýšenou expresi antiapoptotického proteinu bcl-2, jehož koncentrace inverzně koreluje s prognózou, dále je to porucha diferenciace a maturace (3). Akumulují se především imunofenotypově středně zralé B lymfocyty (CD5+, CD19+), i když se morfoloogicky jeví jako zralé (4). Avšak normální zralé lymfocyty proliferují a diferencují se po mitogenním podnětu, kdežto leukemické B-lymfocyty nikoliv. V důsledku této hyporeaktivity nejsou leukemické lymfocyty schopné secernovat specifický imunoglobulin na příslušný antigenní podnět. Proliferace je jen mírně zvýšena. Většina buněk se nachází ve fázi G₀ nebo G₁, ale absolutní množství proliferujících buněk je – vzhledem k vysokému počtu populace – zvýšeno. Rovněž se uplatňuje i aktivace angiogeneze (5, 6). Kontrolní mechanismy proliferace a apoptózy u CLL jsou zobrazeny na obrázku 1.

PROGNOSTICKÉ UKAZATELE



Obr. 1. Schéma kontrolních mechanismů proliferace a apoptózy u CLL

Pro volbu léčby a pro léčebnou strategii má význam stanovení prognostických ukazatelů (7). Prognóza onemocnění souvisí, podobně jako u jiných nádorových onemocnění, s pokročilostí onemocnění, resp. s klinickým stadiem, které posuzujeme podle různých klasifikačních systémů, z nichž nejpoužívanější je klasifikace podle Raie nebo podle Bineta. (8). Jejich srovnání je v tabulce 1. Obecně horší prognózu mají nemocní v klinickém stadiu III a IV podle Raie a B nebo C podle Bineta, v úvahu se berou ještě další znaky shrnuté v tabulce 2A. Moderní diagnostické metody umožňují stanovit některé další velmi významné prognostické znaky, které napovídají o různé prognóze i v rámci onemocnění klasifikova-

Tab. 1. Zjednodušený přehled klasifikací CLL podle Raie a Bineta

RAI			BINET		
stadium	stupeň rizika	znaky	stadium	stupeň rizika	znaky
0	nízké	pouze lymfocytóza v krvi a v k.d.	A	nízké	lymfocytóza a periferní adenomegalie
I	střední	lymfocytóza a adenomegalie	B	střední až vyšší	lymfocytóza adenomegalie 3 obl. (adeno, spleno, hepato)
II	vyšší	lymfocytóza adeno + spleno a/nebo hepatomeg.			
III	vysoké	dtto + anémie	C	vysoké	dtto + anémie + trombocytopenie (bez ohledu na organomegalii)
IV	vysoké	dtto + trombocytopenie			

Tab. 2. Nejdůležitější nepříznivé prognostické faktory u CLL. (A) závislé na pokročilosti onemocnění, (B) nezávislé na pokročilosti onemocnění

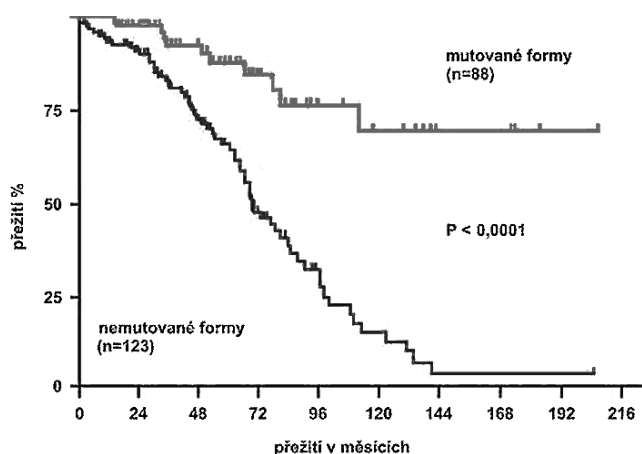
<p>(A) klinické stadium Rai (II) III a IV, Binet (B) C performance status větší než 2 (WHO) B-symptomy (horečka, noční poty, úbytek hmotnosti) LTD (zdvojovací čas leukocytů) méně než 12 měsíců absolutní lymfocytóza více než 50 x 10⁹/l TNM (total tumor mass) skóre větší než 9 (leuko + uzliny + slezina) histologie dřene – difuzní forma pleomorfní cytologie (více než 10 % prolymfocytů) omezená odpověď na terapii alkylačními látkami</p> <p>(B) formy bez přítomnosti mutace IgV_H genů exprese ZAP-70 exprese CD38 nad 20 % cytogenetické abnormality (zejména del.17p13, del 11q23) s-TK (tymidin kináza) nad 7U/l beta-2 mikroglobulin nad normální hodnoty vysoká koncentrace bcl-2 alterace p53</p>
--

ného podle klinických příznaků jako nepokročilé (stadia Rai I a II, Binet A) (tab. 2B). Za nejvýznamnější se považuje mutační stav (9) a exprese ZAP-70 (zeta-chain-associated proteinkinase, exprimovaná maligními B-lymfocyty). Její zvýšená exprese koreluje s mutačním stavem (je vysoká u nemutovaných forem) (10). Dále je to exprese znaku CD38 (11, 12). Význam má i cytogenetické vyšetření a některá další vyšetření (13). Signifikantní rozdíl v prognóze podle mutačního stavu lze ilustrovat na grafu z práce Raie et al. (graf 1).

Prognostické faktory zmiňujeme proto, že mají mimořádný význam pro volbu léčebných prostředků a pro léčebnou strategii (14).

PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ

Léčba tohoto v podstatě nevléčitelného onemocnění byla dosud výhradně paliativní a jejím cílem bylo dosažení co nejlepšího výsledku při co nejnižší toxicitě a co nejlepší kvalitě života. Vliv terapie na celkovou dobu přežití, dokumentovaný v četných klinických studiích, byl zanedbatelný. Ukázalo se, že zejména indolentní formy s nízkým rizikem (tzv. „smouldering CLL“) nevyžadují léčbu vůbec (15). Situaci v léčbě CLL může komplikovat vysoký věk nemocných (medián 65 roků) a s ním spojená častá komorbidita. Nicméně pokroky, které prohloubily naše znalosti o biologii CLL a zavedení nových léčebných postupů, umožňují dnes i léčbu



Graf 1. Prognostický význam IgV_H mutace u 211 nemocných s CLL (36)

s kurativním záměrem (16, 17). Léčebné možnosti jsou v přehledu shrnuty v tabulce 3.

Ke klasickým, dnes jen ojediněle používaným metodám, patří radioterapie. Může být užitečná v případech objemné adenomegalie či splenomegalie, ozařuje se frakcionovaně do 10–20 Gy v malých frakcích (0,5 Gy 3x týdně). Splenektomie se indikuje u výrazného hypersplenizmu. Ojediněle, při známkách hyperviskozity u vysokého počtu leukocytů může být užitečná i leukaferéza.

CHEMOTERAPIE

Základní léčebnou modalitou je chemoterapie. Nejdéle používanými cytostatiky jsou alkylační látky, především *chlorambucil*. Podává se v různých režimech buď kontinuálně (0,08 mg/kg/d), nebo lépe intermitentně (0,4 mg/kg/d x 14). Pokud se kombinuje s prednisonem, mělo by být podávání prednisonu časově omezené. Alternativou může být *cyklofosfamid* buď v dávce 1–5 mg/kg/den x 4 týdny, nebo 10–15 mg/kg/den každý 10. den. Zajímavou látkou je *bendamustin* (Ribomustin) – bifunkční alkylační látka, která má ve srovnání s klasickými alkylačními látkami nižší toxicitu (17). Podává se v pětidenním cyklu v dávce 80 mg/m² denně. Kromě alkylačního účinku má též antimetabolický (antipurinový) efekt.

Kombinace cytostatik měly posílit léčebnou odpověď. Podání alkylačních látek v kombinacích může poněkud zlepšit léčebnou odpověď, ale celková doba přežití zůstává nezměněna (18, 19). Zkoušela se kombinace COP nebo CHOP a CAP s antracyklinem. Přidání antracyklinu často neúměrně zvyšovalo toxicitu bez adekvátního terapeutického zisku (20).

Určitým obratem bylo zavedení purinových analogů v polovině 80. let minulého století. *Fludarabin* je jediný ze skupiny purinových analogů, který se inkorporuje (ve 20–50 %) též do RNA a poškozuje nejen transkripci, ale i translaci. To vysvětluje jeho účinnost i na klidové buňky, kromě toho má proapoptotické účinky. Nejčastěji se podává v pětidenním cyklu 25 mg/m² denně i.v., nebo 40 mg/m² *per os*. Ve srovnání s chlorambucilem přináší vyšší procento odpovědí a delší bezpříznakové období, ale celková doba přežití se nemění. 2-chloro-2'-deoxyadenosin – *kladribin* (Leustatin, Litak) inhibuje ribonukleotidreduktázu, syntézu DNA a působí inhibicí její opravy. Indukuje apoptózu. Je účinný i v relapsu. Běžné dávkování je 4 mg/m² denně v kontinuální infuzi 7 dní. Může se podávat i podkožní cestou (21). Zdá se, že u CLL není přípravek doceněn, je základním lékem pro léčbu trichocelulární leukémie. 2-deoxykoformycin (Pentostain, Nipent) je

Tab. 3. Přehled léčebných modalit u CLL

Observace	
chemoterapie alkylační látky purinová analoga glukokortikoidy transplantace HSC autologní alogenní nemyeloablativní	imunoterapie monoklonální protilátky imunotoxiny experimentální léčba indukce apoptózy inhibice angiogeneze „targeted therapy“ protinádorové vakcíny
doplňkové metody radioterapie splenektomie leukaferéza podpůrná léčba antibiotika antimykotika antivirotika hematopoetické růstové faktory (G-CSF, EPO) imunosupresiva (glukokortikoidy, cyklosporin) u autoimunitních komplikací	

silným inhibitorem ADA (adenosindeaminázy). Má cytotoxické účinky především na buňky s vysokým obsahem ADA. Nahromadění deoxyadenosinu (a následně adenosit trifosfátu) v buňce inhibuje ribonukleotid reduktázu, a tím tvorbu deoxyribonukleotidů nutných pro syntézu DNA. U CLL (v dávce 4 mg/m²/den) je méně účinný než předchozí dva přípravky. *Clofarabin* (2-chloro-9/2-deoxy-2-fluoro/beta-D arabinofuranosyladenin) po konverzi na trifosfát inhibuje DNA polymerázu a ribonukleotidreduktázu. Inhibuje syntézu DNA. Zkušenosti u CLL jsou zatím omezené. *Glukokortikoidy* byly oblíbenou součástí léčby a podávaly se s chlorambucilem nebo s cyklofosfamidem. Obecně lze říci, že mají lymfolytický účinek, zlepšují subjektivní potíže nemocných, ale přinášejí riziko závažných komplikací (diabetes, zvýšené riziko mykotických infekcí, osteoporóza). Proto je podáváme jen krátkodobě, popřípadě v léčbě autoimunitních komplikací. Ve vysokých dávkách jsou glukokortikoidy součástí některých „salvage“ režimů.

Kombinace s purinovými analogy jsou shrnuty v tabulce 4. Kombinace s cyklofosfamidem zvolená na podkladě experimentálního zjištění synergního účinku obou komponent přináší lepší výsledky, stejně jako kombinace fludarabinu s mitoxantronem (22). Kombinace kladribinu s leukeranem je provázena značnou myelotoxicitou, které lze částečně čelit aplikací G-CSF (23).

Tab. 4. Kombinace s purinovými analogy

fludarabin	+	cyklofosfamid	(in vitro zjištěný synergismus)
30 mg/m ² /d x1 25 mg/m ² /d x 3		300–500 mg/m ² /d x 3 250 mg/m ² /d x 3	RR 88 % CR 68 %
fludarabin 30 mg/m ² /d x 3	+	mitoxantron 10 mg/m ² /d x 1	
2-CdA 2 g/m ² /d x7	+	chlorambucil 30 mg/m ² /d 2x týdně	+ G-CSF

Tab. 5. Některé kombinace k léčbě relapsů u CLL

FMC:	fludarabin	25 mg/m ² /d x 3 (IV) 24 mg/m ² /d x 5 (p.os)
	cyklofosamid	250 mg/m ² /d x 3 (IV) 150 mg/m ² /d x 5 (P.OS)
	mitoxantron (+ G-CSF)	5 mg/m ² i.v. 1.den
R-CHOP:	rituximab 375 mg/m ²	1. den
	adriamycin 50 mg/m ²	1. den
	vincristin 1,4 mg/m ²	1. den
	cyklofosamid 750 mg/m ²	1. den
	1,4 mg/m ²	1. den
	prednison 50 mg/m ²	1. až 5. den
VAD:	vincristin 0,4–0,5 mg/kg	až 4. den
	adriamycin 9 mg/m ² /d	1. až 4. den
	dexametazon 40 mg/d-p.os	10. až 13. den
		20. až 23. den

IMUNOTERAPIE

Novější, donedávna pouze experimentální metodou byla imunoterapie, která se dnes stává součástí léčebných algoritmů. Spočívá především v podávání *monoklonálních protilátek* buď chimerických, nebo humanizovaných. V léčbě CLL se uplatňují zejména dvě monoklonální protilátky. *Rituximab* (Mabthera) je chimerická monoklonální protilátka anti CD-20, která působí cytolyzu B-buněk, zvyšuje citlivost k chemoterapii a indukuje apoptózu. Nejvíce zkušeností s jejím použitím je u NHL, ale stále častěji se uplatňuje i v léčbě CLL (24), zejména jako součást kombinací (rituximab + fludarabin + cyklofosamid) (25).

Alemtuzumab (MabCampath H1) je humanizovaná monoklonální protilátka anti CD-52, je méně efektivní na vypuzení leukemických buněk ze sekundárních lymfatických orgánů, ale je účinná u buněk s defektem p53, rezistentních k chemoterapii. Hodí se pro léčbu minimální reziduální choroby v konsolidační léčbě. Vzhledem k efektu alemtuzumabu na T-lymfocyty i na normální populaci B a T buněk exprimujících CD-52 přináší léčba zvýšené riziko oportunních infekcí, riziko aktivace cytomegalovirové infekce (26). Zdá se, že podkožní aplikace má nižší toxicitu než nitrožilní podání (27).

Experimentálně se prověřuje léčebný účinek tzv. *imunotoxinů*, kde je na monoklonální protilátce nebo na jiný nosič navázán bakteriální toxin. Ve zkoušeném přípravku BL-22 je na monoklonální protilátce navázán fragment pseudomonádového toxinu.

TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK

Rozvoj transplantační problematiky umožnil zařadit i tuto metodu mezi léčebné modalit u CLL. K transplantaci jsou indikováni především mladší nemocní. V úvahu přichází jednak *transplantace autologní*, která je pro nemocného méně riziková, ale je také méně efektivní (28, 29). U nemutované formy CLL neukázaly dosavadní výsledky plateau v přežití. Kromě toho je autologní transplantace prováděna rizikem převodu kontaminovaného štěpu, což lze ale z větší části eliminovat předběžným očištěním dřevě („purgíngem“) buď *in vitro*, nebo *in vivo* monoklonálními protilátkami. Zdá se však, že zejména *alogenní transplantace* je zatím jedinou kurativní metodou, ale je nutno ji považovat stále za metodu experimentální, která by měla být aplikována v rámci klinických studií. Alogenní

transplantace má sice vysokou efektivitu (plateau v přežití až 50 %), ale je provázena vysokou peritransplantační mortalitou (až 50 %). Poněkud vhodnější se zdá použití tzv. nemyeloablativních přípravných režimů.

PERSPEKTIVNÍ LÉČEBNÉ METODY

V léčbě CLL se v klinických studiích zkouší celá škála látek, jejichž účinek se předpokládá na základě nových poznatků v patogenetice tohoto onemocnění. Jak bylo řečeno v úvodu, jedním z důležitých patogenetických mechanismů je inhibice apoptózy. I když některá z používaných cytostatik nebo dříve zmíněná monoklonální protilátka rituximab mají proapoptotický účinek, zkouší se i jiné způsoby indukce apoptózy. Je to např. přípravek *oblimersen*, což je protisměrný oligodeoxynukleotid proti bcl-mRNA. Apoptózu indukuje i *bortezomib* (Velcade) nově zaváděný přípravek k léčbě mnohočetného myelomu (30). Inhibicí proteazómu se zabrání aktivaci NF-kappa-B, výrazného antiapoptotického faktoru, který působí zvýšenou expresi proteinu bcl-2-.

Zvýšená exprese některých angiogenních faktorů u CLL (VEGF, FGF-beta, MMP-9) byla podnětem pro zkoušení různých antiangiogenních přípravků, zatím většinou pouze v experimentu. Studuje se účinek monoklonální protilátky (bevacizumabu) proti růstovému faktoru endotelií. Zkouší se dále různé *inhibitory signálního přenosu*, především inhibitory proteinkinázy C (bryostatin, UCN-01, depsipeptid nebo phorbol ester) nebo inhibitory proteinkinázy m-TOR. Z *modulátorů buněčného cyklu* jeví jistou účinnost inhibitory cyklinu E a cdk-2 (roscovitín). Naproti tomu inhibice glykoproteinu-P odpovědného za mnohočetnou lékovou rezistenci neprokázala u CLL žádnou efektivitu. Poněkud příznivější výsledky byly publikovány při použití *inhibitorů fosfodiesterázy*, které zvyšují citlivost k chemoterapii. Patří mezi ně např. teofylin nebo sildenafil. Intenzivně studovanou oblastí je i možnost uplatnění genové terapie (31).

LÉČBA RELAPSU

Léčba relabujících nemocných představuje svízelný problém, někdy je efektivní původní kombinace, jindy volíme některou z kombinací uvedených v tabulce 5 (32).

PODPŮRNÁ LÉČBA

Naprosto nedílnou součástí komplexní léčby CLL musí být důsledná podpůrná léčba. Nemocný je při poruše imunitních obranných mechanismů a při granulocytopenii ohrožen především infekcí. Je proto nutné již při prvních známkách infekce zahájit léčbu antibiotiky, popřípadě antimykotiky. Riziko houbových infekcí se zvyšuje zejména při užívání glukokortikoidů. Častými komplikacemi CLL jsou i infekce virové (herpes zoster), při léčbě alemtuzumabem se antivirová léčba pro riziko aktivace cytomegalovirová infekce podává i profylakticky. U závažných infekcí má význam i nitrožilní aplikace imunoglobulinů. Granulocytopenii, zejména polékovou lze upravit podáváním růstových faktorů. V léčbě anémie, pokud není způsobena mechanickým útlakem dřene (packed marrow syndrom) nebo autoimunitními mechanismy, se popisuje příznivý účinek erythropoetinu, který zlepšuje subjektivní potíže nemocných. Nelze jej však předepisovat paušálně u každé anémie. Zvláštní pozornost zasluhuje léčba autoimunitních komplikací (anémie, trombocytopenie), kde jsou základním lékem glukokortikoidy, imunosupresiva, popř. splenektomie.

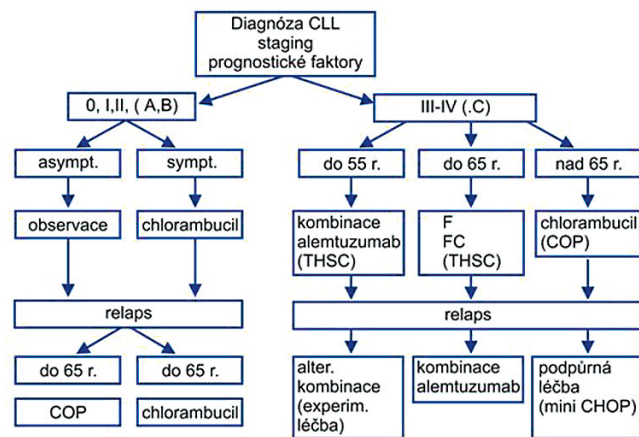
OBECNÉ ALGORITMY LÉČBY

Znalost léčebných možností musí být doplněna informací, za jakých okolností je vhodné určitý způsob léčby zvolit (33). V podstatě by mělo být zřejmé, zda ponecháme nemocného bez léčby nebo zda a kdy zahájíme paliativní léčbu, či se pokusíme u léčbu s kurativním záměrem. Sestavit obecně platný algoritmus je velmi obtížné. V literatuře najdeme mnoho doporučovaných variant, které se však shodují v tom, že u indolentních forem CLL léčbu nezahajujeme (34). Symptomatické mutované formy léčíme zpravidla chlorambucilem, u nemutovaných forem se dává přednost purinovým analogům popřípadě kombinacím. Transplantace kostní dřene, jak již bylo řečeno, by měly být součástí klinických studií a o jejich indikaci by mělo rozhodnout specializované pracoviště. Pokud jde o monoklonální protilátky, rituximab se zařazuje do kombinací pro léčbu relapsu (35). Alemtuzumab, vzhledem k možným komplikacím provázejících jeho podání by měl být aplikován pouze ve vybraných případech na specializovaném pracovišti. Jeho podávání v měsíčních intervalech u nemocných v remisi může prodloužit její trvání. Nejčastěji používaný algoritmus je uveden na obrázku 2.

I když současné možnosti léčby CLL významně přispěly ke zlepšení kvality života nemocných a k prodloužení bezpříznakového období, vliv léčby na celkovou dobu přežití se příliš neuplatnil. Jedinou kurativní metodou je zoogenní transplantace krvetvorných buněk, jejíž indikace má však četná omezení, a která je zatím spojena se značným rizikem peritransplantační mortality. Lze proto doufat, že nové léčebné přístupy cílené na nitro-buněčné pochody přinesou v brzké budoucnosti obrat v prognóze tohoto onemocnění.

Zkratky

- ADA – adenosindeamináza
- B-CLL – chronická lymfatická leukémie typu B
- CAP – cyklofosfamid-adriamycin-prednison
- CLL – chronická lymfatická leukémie
- COP – cyklofosfamid-ovcovin (vinkristin)-prednison
- DNA – deoxyribonukleová kyselina
- FGF-beta – fibroblast growth factor
- G-CSF – granulocyte colony stimulating factor
- CHOP – cyklofosfamid-hydroxydaunomycin (doxorubicin)-ovcovin (vinkristin)-prednison
- MMP-9 – matrixmetaloproteináza-9
- NHL – ne Hodgkinův lymfom
- REAL – Revised European-American Lymphoma Classification



Obr. 2. Nejčastěji používaný algoritmus léčby CLL

- RNA – ribonukleová kyselina
- VEGF – růstový faktor endotelii (vascular endothelial growth factor)
- WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

LITERATURA

1. Keating, M. J., Chiorazzi, N., Messmer, B. et al.: Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology*, 2003, s. 153-175.
2. Kipps, T. J.: Immunobiology of CLL. *Curr. opin. Hematol.*, 2003, 10, s. 312-318.
3. Tribušek, M., Mayer, J.: Molekulární patogeneze chronické lymfocytární leukémie se zaměřením na regulaci buněčného cyklu a apoptózy. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 84-89.
4. Stevenson, F.: Chronic lymphocytic leukemia: revelation from B-cell receptor. *Blood*, 2004, 103, s. 4389-4395.
5. Gabrilove, J. L.: Angiogenic growth factors: Autocrine and paracrine regulation of survival in hematologic malignancies. *The Oncologist*, 2001, 6 (Suppl. 5), s. 4-7.
6. Molica, S., Vacca, A., Levato, S. et al.: Angiogenesis in acute and chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.*, 2004, 28, s. 321-324.
7. Papajík, T.: Současný pohled na diagnostiku a prognózu B-chronické lymfatické leukémie. *Trendy v Med.*, 2002, 4, s. 91-89.
8. Rai, K. R., Chiorazzi, N.: Determining the clinical course and outcome in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, s.1797-1799.
9. Stevenson, F., Sahota, S. S., Ottensmeier, C. H. et al.: The occurrence and significance of V gene mutations in B-cell-derived human malignancy. *Adv. Cancer. Res.*, 2001, 81, s. 81-116.
10. Orchard, J. A., Ibbotson, R. E., Davis, Z. et al.: ZAP-70 expression and prognosis in CLL. *The Lancet*, 2004, 363, s. 105-111.
11. Ibrahim, S., Jilani, I., O'Brien, S. M. et al.: Clinical relevance of the expression of the CD31 ligand for CD38 in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2003, 97, s. 1914-1919.
12. Mainou-Fowler, T., Dignum, H. M., Proctor, S. J. et al.: The prognostic value of CD38 expression and its quantification in B-CLL. *Leuk. Lymphoma*, 2004, 45, s. 455-462.
13. Cmunt, E., Michalová, K., Karban, J. et al.: Použití imunofenotypizace lymfocytů a cytogenetiky při zpřesnění prognózy u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií B typu. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 106-111.
14. Oscier, D. G., Gardiner, A. C., Mould, S. J. et al.: Multivariate analysis of prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002, 100, s. 1177-1184.
15. Ferrajoli, A., O'Brien, S. M.: Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.*, 2004, 31 (Suppl. 4), s. 60-65.
16. Hallek, M., Schmitt, B., Emmerich, B. et al.: Chronische lymphatische Leukämie II. *Dtsch. Med. Wschr.*, 2001, 136, s. 690-695.
17. Hallek, M., Bergmann, M., Emmerich, B.: Chronic lymphocytic leukemia: Up-dated recommendations on diagnosis and treatment. *Onkologie*, 2004, 27, s. 97-104.

18. **Hendry, L., Bowen, A., Matutes, E. et al.:** Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantron in relapse refractory chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodkin's lymphoma. *Leuk. Lymph.*, 2004, 28, s. 945-950.
19. **Johnson, A. J., Mone, A. P., Abhyankar, V. et al.:** Advances in the therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Hematol.*, 2003, 10, s. 297-305.
20. **Wendtner, C. M., Eichhorst, B. B., Hallek, M. M.:** Advances in chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Hematol.*, 2004, 41, s. 224-233.
21. **Betticher, D. C., Ratschiller, D., Hsu Schmitz, S. F. et al.:** Reduced dose of subcutaneous cladribin induces identical response rates but decreased toxicity in pretreated CLL. *Ann. Oncol.*, 1998, 9, s. 721-726.
22. **Tsimberidou, A. M., Keating, M. J., Giles, F. J. et al.:** Fludarabine and mitoxantron for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2004, 100, s. 83-91.
23. **Nabhan, C., Gartenhaus, R. B., Tallman, M. S.:** Purine nukleoside analogues and combination therapies in B-cell chronic lymphocytic leukemia: dawn of new era. *Leuk. Res.*, 2004, 28, s. 430-443.
24. **Hillman, P.:** Advancing therapy for chronic lymphocytic leukemia. The role of rituximab. *Semin. Oncol.* 2004, 31 (Suppl. 2), s. 22-26.
25. **Keating, M., Manshour, T., O'Brien, S. et al.:** A high proportion of the complete remission can be obtained with a fludarabine, cyclophosphamide, rituximab combination (FCR) in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2003, 22, s. 569-572.
26. **Mayer, J.:** Campath-1H (alemtuzumab) v léčbě leukémií a v modulaaci imunity. *Klin. onkol.*, 2003, 16, s. 138-140.
27. **Thieblemont, C., Bouafia, F., Hornez, E. et al.:** Maintenance therapy with monthly injection of alemtuzumab prolong response duration in patients with refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (B-CLL/SLL). *Leuk. Lymphoma*, 2004, 45, s. 711-714.
28. **Mavromatis, B. H., Cheson, B. D.:** Novel therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev.*, 2004, 18, s. 137-148.
29. **Rizouli, V., Gribben, J. G.:** Role of autologous stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Hematol.*, 2002, 19, s. 305-311.
30. **Kelley, T. W., Alkan, S., Srkalovic, G. et al.:** Treatment of human chronic lymphocytic leukemia cells with proteasome inhibitor bortezomib promotes apoptosis. *Leuk. Res.*, 2004, 28, s. 845-850.
31. **Wahl, U., Nossner, E., Kronenberger, K. et al.:** Vaccination against B-cell CLL with trioma cells: preclinical evaluation. *Clin. Cancer Res.*, 2003, 20, s. 4240-4246.
32. **Tsiara, S. N., Kapsali, H. D., Chaidos, A. et al.:** Treatment of resistant/relapsing chronic lymphocytic leukemia with a combination regimen containing deoxycoformycin and rituximab. *Acta Haematol.*, 2004, 111, s. 2185-2188.
33. **Montserrat, E.:** Treatment options in chronic lymphocytic leukemia. *Hemat. J.*, 2004, 5 (Suppl. 1), s. 82-89.
34. **Seymour, J. F.:** New treatment approaches to indolent nonhodkin's lymphoma. *Semin. Oncol.*, 2004, 31 (Suppl. 2), s. 27-32.
35. **Yee, K. W., O'Brien, S. M., Giles, F. J.:** An update on the management of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2004, 7, s. 1535-1554.
36. **Rai, K. R., Dohner, H., Keating, M. J., Montserrat, E.:** Chronic lymphocytic leukemia: case-based session. *Hematology*, 2001, s. 140-156.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem č. 111100004.

*prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: 224 923 346
e-mail: pavel.klener@ruk.cuni.cz*

Oprava

V článku Pavla Jerieho Třicet let balónkového katetru (Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 866–871) došlo při přepisu textu k chybám. Ve 2. řádku summary na straně 866 je uvedeno ... be developed ... místo správného ... **he** developed ... a na straně 870 vpravo, 27. řádek shora má být správně uvedeno „The men who **forged** cardiology“ – nikoli forget. Autorovi se omlouváme. (heg)

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Endokanabinoidy – nová možnost v léčbě metabolického syndromu a odvykání kouření

Kvasnička T.

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

SOUHRN

Vznik metabolického syndromu je výsledkem složité interakce genetické výbavy a faktorů zevního prostředí. Metabolický syndrom spolu s kouřením jsou známými faktory, které představují kardiovaskulární komplikace. To, co mají tyto rizikové faktory společného, je, že mají svůj původ v nadměrné stimulaci endokanabinoidním systémem. Důležitou roli v endokanabinoidním systému má receptor CB1, který se nachází v mozku a v jiných částech těla včetně tukové tkáně. Rimonabant působí jako selektivní blokátor receptorů CB1 a napomáhá optimalizovat funkci narušeného endokanabinoidního systému. U lidí s nadváhou tedy způsobuje úbytek hmotnosti, zmenšení odvodu pasu a zlepšuje metabolismus lipidů a glukózy. Současně pomáhá kuřákům odvyknout si od kouření a působí také proti růstu tělesné hmotnosti, který je s ukončením kouření spojován, jak dokumentují výsledky studií Rio-Lipids a Stratus-us.

Klíčová slova: metabolický syndrom, endokanabinoidy, anandamid, receptor CB1.

SUMMARY

Kvasnička T.: Endocannabinoids – The New Option in the Treatment of Metabolic Syndrome and in Smoking Cessation

Development of the metabolic syndrome results from the interaction of genetic and environmental factors. Metabolic syndrome together with smoking represents risk factors for the development of cardiovascular complications. They may result from the hyperstimulation of the endocannabinoid system. The CB1 receptor has been assumed to play an important role in the endocannabinoid system. It is abundantly expressed in the brain, and in other parts of human body such as in the fat tissue. Rimonabant is a selective blocker of cannabinoid-1 (CB1) receptors and participates in the regulation of impaired endocannabinoid system. In the overweight humans, it stimulates sustained reduction of the body weight, girth size and it improves lipid and glucose metabolism. Rimonabant also reduces nicotine self-administration and may be effective not only as an aid for smoking cessation but also in the prevention of body weight increase related to the smoking cessation as it was documented in Rio-Lipids and Stratus-us studies.

Key words: metabolic syndrome, endocannabinoids, anandamid, receptor CB1.

Kv.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 81–84.

METABOLICKÝ SYNDROM, JEHO ETIOLOGIE A VÝSKYT

Metabolický syndrom jako konstelace rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění lipidové i nelipidové povahy není jistě nová nozologická jednotka. V současnosti je metabolický syndrom v medicíně „ožehavým tématem“, kterému je věnována velká pozornost. Vznik metabolického syndromu je výsledkem složité interakce genetické výbavy a faktorů zevního prostředí. Proč se metabolický syndrom u konkrétního jedince rozvine, je stále předmětem diskuzí (1). Někteří autoři shodně identifikují jako centrální patofyziologický proces, představující základ metabolického syndromu, inzulinovou rezistenci. Za proximální příčiny této inzulinové rezistence pak označují přirozenou imunitu a zánětlivé procesy na základě genetické predispozice, dále modifikované environmentální stimuly (2, 3). Doporučují NCEP a ATP-III, považují za primární odchylku obezitu a fyzickou inaktivitu, která vede u genetiky predisponovaného jedince k manifestaci obrazu metabolického syndromu. Do široké praxe se dostala diagnostická kritéria doporučení NCEP, která metabolický syndrom definují na základě zvětšení obvodu pasu, zvýšené koncentrace triglyceridů, snížené koncentrace HDL cholesterolu, krevního tlaku >130/85 mmHg, a porušené glukózové tolerance (4). Ke stanovení diagnózy stačí splnění ales-

poň tří kritérií. V současnosti je v USA metabolickým syndromem postiženo přibližně 40 % dospělé populace (5) a v Evropě asi o 10 % méně. Prevalence se navíc výrazně zvyšuje s věkem a ve věkové skupině nad 55 let dosahuje 50–60 %. V České republice jsme dle výsledků výzkumného projektu MONICA na 1 % reprezentativním vzorku české populace ve věku 25–64 let, prevalence metabolického syndromu je 32 % u mužů a 24 % u žen. Vzhledem ke zvyšujícímu se výskytu metabolického syndromu s věkem je pravděpodobné, že zastoupení ve vyšších věkových kategoriích bude ještě významnější.

Metabolický syndrom spolu s kouřením jsou známými faktory, které představují kardiovaskulární komplikace (6). Snahy nás všech by měly být zaměřeny především na prevenci vzniku kardiovaskulárních komplikací ovlivněním jednotlivých složek i metabolického syndromu jako celku. To, co mají tyto rizikové faktory (metabolický syndrom, kouření) společného je, že mají svůj původ v nadměrné stimulaci endokanabinoidním systémem. U lidí s nadváhou je spojena nadměrná konzumace potravin a nahromadění tuku v těle s vysokou aktivací endokanabinoidního systému, který není v rovnováze také u chronických kuřáků a který pravděpodobně hraje roli při udržování energie v rovnováze tak, že vyvažuje příjem potravy a výdej energie a roli při závislosti na tabáku.

KANABINOIDY

Marihuana se už ve starověku používala pro terapeutické účely. Účinnými látkami obsaženými v konopí jsou kanabinoidy, z nichž nejvýznamnější je delta-9-tetrahydrokanabinol (THC), ale také kanabidiol či kanabiol a kromě toho se v rostlině nachází více než 60 dalších kanabinoidů. Farmakologický účinek těchto látek je zprostředkován působením na kanabinoidní receptory. Doposud byly identifikovány dva typy těchto receptorů: CB₁ (lokalizovány převážně v CNS) a CB₂ (hlavně v buňkách imunitního systému). Existují také tělu vlastní agonisté na těchto receptorech, tzv. endokanabinoidy, dosud byly izolovány tři: anandamid, 2-arachidonolglycerol a noladinéter. Kanabinoidy jsou psychoaktivní látky rozpustné v tucích. Jsou unikátní svými účinky, které mohou být halucinogenní, sedativní, ale i stimulační (7). Nejčastěji zmiňovanými oblastmi terapeutického využití kanabinoidů je léčba různých typů bolesti včetně migrény, zvracení a nauzey, hubnutí a ztráty apetitu u pacientů s AIDS, svalové spasticity u roztroušené sklerózy či míšních poranění, Parkinsonově chorobě, epilepsii a glaukomu (8). Rozšíření kanabinoidů v těchto indikacích brání nedostatek přesvědčivých důkazů o jejich účinnosti a zejména množství nežádoucích a potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků (psychomotorické poruchy, úzkost a panické ataky, akutní paranoia).

ENDOKANABINOIDY, KANABINOIDNÍ RECEPTORY A JEJICH LIGANDY

Lidské tělo tvoří tzv. endokanabinoidy, které se váží na kanabinoidní receptory a vyvolávají podobné účinky jako kanabinoidy. Tyto endogenní působky jsou strukturně blízké eikosanoidům. Ze skupiny těchto biologicky aktivních látek jsou nejlépe známy anandamid (arachidonoyletanolamid) izolovaný v roce 1992, 2-arachidonolglycerol (1993) a noladin (2-arachidonolglyceryl éter) v roce 2000. Specifické receptory, které váží kanabinoidy, byly prokázány již v roce 1988. Dosud jsou známy dva podtypy kanabinoidních receptorů, CB₁ a CB₂. CB₁ je lokalizován hlavně v periferním a centrálním nervovém systému (s vysokou koncentrací – např. v limbickém systému, bazálních gangliích, kůře mozečku, ale i jinde). Receptor CB₂ je přítomen na buňkách imunitního systému a v periferních tkáních (cévy, hladké svalstvo, varlata) (9). Oba podtypy receptorů působí přes G-proteiny negativně na adenylátcyklázu a pozitivně na mitogenem aktivovanou proteinkinázu. Receptor CB₁ také působí na určité typy iontových kanálů pro K⁺ a Ca²⁺. Aktivace CB₁ receptoru lokalizovaného na centrálních i některých periferních zakončeních ovlivňuje uvolňování mediátorů, jako je acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, kyselina g-aminomáselná, glutamát a aspartát (10). Nelze však opomenout ani lipidovou část membrány, která má vliv na dostupnost těchto receptorů, může se uplatnit jako zásobárna psychotropních látek podle jejich fyzikálně chemických vlastností a pravděpodobně ovlivňuje účinek těchto látek i dalšími mechanismy, především vlivem na aktivitu řady membránových enzymů a iontových kanálů. Důležitým parametrem dynamických vlastností buněčné membrány je její fluidita. Ta je ovlivněna stupněm nenasycenosti zbytků mastných kyselin, poměrem cholesterol/celkové lipidy, poměrem sfingomyelin/fosfatidylcholin, působením některých biologicky aktivních látek a dalšími fyzikálně chemickými činiteli. Vliv lipidového složení na vlastnosti membránových proteinů byl popsán pro řadu enzymů (Na⁺K⁺-ATPáza, fosfolipázy atd.) podílejících se na přenosu nervového signálu i pro vazbu agonistů a antagonistů k membránovým receptorům (např. pro muskarinový acetylcholinový receptor, alfa₁-adrenergní a beta-adrenergní receptor). Narušení interakcí lipid-protein v buněčné membráně může být způsobeno např. změnami mikroviskozity membrány v důsledku snížené esterifikace sérového cholesterolu, nebo nadměrnou aktivitou fosfolipáz A₂, C a D, které jsou hlavními regulátory lipi-

dového složení membrán. Tyto změny mohou ovlivnit membránové koncentrace endogenních i exogenních látek a podílet se tak na patologických změnách přenosu nervového signálu (11).

KANABINOIDNÍ RECEPTORY A JEJICH LIGANDY

Z dosud klonovaných dvou typů kanabinoidních receptorů – CB₁ (1990) a CB₂ (1993), s 48% shodou sekvencí aminokyselin, je funkce CB₁ receptoru stále považována za nejvýznamnější na centrálních a periferních neuronech, kde jejich stimulace vede k inhibici uvolňování neurotransmiterů (5-HT, dopaminu, glycinu, CCK, GABA), a proto jsou endogenní kanabinoidy v současné době označovány za retrogradní synaptické posly. CB₂ receptory se nacházejí především na imunokompetentních buňkách, kde jsou i CB₁ receptory, avšak v daleko menší míře (12). Oba typy kanabinoidních receptorů jsou spjaty G-proteiny s adenylátcyklázou a proteinkinázou aktivovanou mitogenem. CB₁ receptor je prostřednictvím G-proteinů spjat také s několika typy vápníkových a draslíkových kanálů. Popsané receptory jsou stále nazývány kanabinoidními, protože se na ně váží rostlinné kanabinoidy, přestože izolované endogenní ligandy patří svou chemickou strukturou mezi ikosanoidy: arachidonoyletanolamid (anandamid), 2-arachidonolglycerol a 2-arachidonolglyceryl éter (noladin) (13). Není totiž dosud zcela jasné, zda jmenované endogenní ligandy jsou jedinými a primárními ligandy těchto receptorů, nicméně poznání kanabinoidních receptorů a jejich některých endogenních ligandů vedlo ke vzniku termínu endogenní kanabinoidní systém, jehož fyziologické a patofyziologické role je velmi důležité dále zkoumat (14). Proto byla synteticky připravena celá řada selektivních ligandů CB₁ a CB₂ receptorů s vlastnostmi agonistů, antagonistů i inverzních agonistů a také geneticky manipulovaných myši („knock-out mice“) s chyběním genu pro některý z kanabinoidních receptorů. Anandamid vykazuje afinitu rovněž k vaniloidním receptorům (15). Další endogenně se vyskytující amid mastné kyseliny, palmitoyletanolamid (PEA; palmidrol), nemá významnou afinitu k CB₁ a CB₂ receptorům, avšak vykazuje interakce s ligandy CB₂ receptoru a vlastní funkční aktivitu, zejména v oblasti mozečku a hipokampu, což naznačuje možnou existenci dalších typů nepopsaných receptorů.

Skutečnost, že existují specifické receptory pro THC, byla potvrzena identifikováním CBR₁ (cannabinoid receptor 1) v mozku potkana v roce 1990, lidský CBR₁ byl pak vyklonován v roce 1991. Nejvyšší hustoty dosahuje v hipokampu, mozečku a striatu. Z hlediska sekvence aminokyselin je lidský CBR₁ téměř totožný s myším a krysím (97–99% shoda). Vyskytuje se i u nižších druhů zvířat (ryby): Udržení v průběhu fylogeneze ukazuje, že jde o fyziologicky významnou molekulu. Krátce po CBR₁ byl u člověka nalezen i další receptor, CBR₂ (44% shoda s krysím CBR₁). Zatímco CBR₁ má 473 aminokyselin, CBR₂ jich obsahuje jen 360. Na rozdíl od CBR₁ je CBR₂ přítomen hlavně v membráně buněk periferních orgánů (slezině), zejména pak v buňkách imunitního systému a hematopoetického systému a má pouze celkově 44% identické nukleotidové sekvence jako CB₁ receptor (16). Význam rozdílné lokalizace obou receptorů zatím není znám. CB₁ receptor zprostředkovává inhibici adenylát cyklázy, inhibici N- a P/Q-typu kalciových kanálů, stimulaci kaliových kanálů a aktivaci mitogen-aktivované protein kinázy. CB₂ receptor zprostředkovává inhibici adenylát cyklázy a aktivaci mitogen-aktivované protein kinázy (17).

ANANDAMID

Po nálezu receptorů pro THC bylo možné s jistotou předvídat, že musí existovat i endogenní ligand, který se na ně váže. Taková látka

byla v roce 1992 skutečně nalezena v mozku vepře, identifikována jako arachidonyletanolamid a nazývána anandamid. Jeho biologické aktivity se ve velké míře shodují s aktivitami kanabinoidů (18). Dnes je známo již několik podobných látek, které se vyskytují v nejrůznějších orgánech. Vznikl termín kanabinoidový systém, který je tvořen dvěma receptory a několika různými ligandy (19). Získané poznatky ukazují, že se systém pravděpodobně podílí na koordinaci pohybů, na krátkodobé paměti a ovlivňování emocí a nálady. Má také pravděpodobně význam pro homeostázu a regulaci imunitního systému. Postupně, endogenní CB(1) receptorový ligand, arachidonyletanolamid (anandamid), byl izolován z prasečího mozku a dále metabolizovaný enzymem arachidonyletanolamide amidohydrolázou nebo amid-hydrolázou mastných kyselin (20). Ukazuje se, že selektivní inhibice zpětného průniku anandamidu přes buněčnou membránu je spojená s analgézií a periferní vazodilatací.

Proteiny kannabinoidního systému, zahrnující CB(1) a CB(2) receptory, amid-hydrolázu mastných kyselin a transportní systém pro anandamid jsou významnými místy pro možný zásah eventuelní léčby (útlum bolesti, imunosupresi, léčbu periferních vaskulárních onemocnění i potlačení, resp. zvýšení chuti k jídlu). Během poslední dekády bylo navrženo a syntetizováno velké množství selektivních ligandů pro každé výše zmiňované proteiny. Mnoho z těchto ligandů slouží jako důležité molekule sondy, které poskytují informace o struktuře jejich vazebných míst, právě tak jako farmakologické nástroje, které dávají nestrannou informaci o roli jejich působení za fyziologických i patologických stavů. Všechny výše uvedené sloučeniny, které modulují funkci endokannabinoidního systému mohou být souhrnně zahrnovány pod pojem „kanabinergní“, bez ohledu na chemickou klasifikaci nebo typ výsledné farmakologické reakce (21). Při výzkumu signálního kannabinoidového systému se zjistilo, že FAAH (hydroláza amidu mastné kyseliny), je klíčovým *in vivo* regulátorem anandamidu (22). Jeden z nejvýznamnějších objevů poslední doby byl ten, že kanabinoidy způsobují *in vitro* apoptózu transformovaných buněk nervové tkáně – buněk maligního gliomu (23). Dosud bylo u člověka zjištěno inhibiční působení anandamidu na proliferaci buněk karcinomu prsu (24). Vedlejší příznaky léčby kanabinoidy (významné poruchy chování, motoriky či psychické aktivity) – nebyly prokázány. Anandamid *in vivo* vykazuje jen slabý a přechodný vliv na chování.

RIMONABANT, VÝSLEDKY STUDIE RIO-LIPID A STRATUS-US

Ve společnosti Sanofi-Synthelabo vyvinuli lék pojmenovaný rimonabant (Acomplia™), první z nové třídy terapeutik zvaných selektivní CB₁ blokátory (25). První výsledky dvou třířázových výzkumů léčby rimonabantem dokazují, že pacienti s nadváhou a s neléčenou dyslipidemií (vysokým poměrem triglyceridů a/nebo vysokým poměrem cholesterolu/lipoproteinu přenášejícího cholesterol v krvi) za jeden rok zhubli a přitom došlo ke zlepšení produkce lipidů a glukózy v organismu. Navíc, kuřáci, kteří se již předtím neúspěšně snažili kouření zanechat, přestali s kouřením po deseti týdnech léčby, aniž by poté znovu došlo k růstu tělesné hmotnosti. Program fáze III. léku Acomplia™ (rimonabant) zahrnuje několik klinických studií, které jsou součástí dvou klinických výzkumných programů (26).

VÝSLEDKY STUDIE RIO-LIPIDS

Do studie RIO-Lipids, která probíhala na různých klinikách po celém světě, se přihlásilo celkem 1036 pacientů s nadváhou nebo pacientů trpících obezitou nebo dyslipidemií a indexem tělesné hmotnosti (BMI) mezi 27 a 40 kg/m². Pacienti byli náhodně rozděleni do skupin léčených buď placebem, nebo rimonabantem. Pacienti ve skupinách dostávali denně po dobu jednoho roku buď

předepsanou dávku rimonabantu po 5 mg, nebo placebo po 20 mg a zároveň dodržovali nízkokalorickou dietu.

U pacientů, kteří užívali každý den po dobu jednoho roku rimonabant (20 mg), došlo k poklesu tělesné hmotnosti o 8,6 kg ve srovnání s pacienty užívajícími placebo ($p < 0,001$), u kterých došlo k poklesu hmotnosti pouze o 2,3 kg. Téměř 75 % ($p < 0,001$ vs. placebo) pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku rimonabantem po 20 mg, ztratilo více než 5 % své tělesné hmotnosti v porovnání s 41,8 % ($p = 0,002$ vs. placebo) pacientů, kteří užívali rimonabant po 5 mg, a s 27,6 % pacientů ze skupiny léčené placebem. Navíc, 44,3 % pacientů ($p < 0,001$ vs. placebo) ztratilo více než 10 % své tělesné hmotnosti, když po dobu jednoho roku užívali rimonabant po 20 mg, v porovnání s 16,3 % pacientů, kteří užívali rimonabant po 5 mg, nebo s 10,3 % pacientů, kteří užívali placebo.

Kromě ztráty nadváhy se prokázalo, že léčba RIO-Lipids měla pozitivní vliv na snížení rizikových faktorů, které jsou příčinou kardiovaskulárních onemocnění. Celková redukce rizikových faktorů byla statisticky prokázána v porovnání se srovnávací skupinou. Průměrné zvýšení hladiny HDL-cholesterolu v krvi o 23 % u pacientů, kteří prošli celou léčbou ($p < 0,001$ vs. placebo). Průměrný pokles hladiny triglyceridů o 15 % u pacientů, kteří prošli celou léčbou ($p < 0,001$ vs. placebo). Po jednom roku léčby se u skupiny pacientů léčených rimonabantem po 20 mg projevil značný pokles hladiny leptinu v porovnání s původní hodnotou vs. hodnoty, které byly naměřeny u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Hladina CRP (C Reactive Protein) byla snížena u skupiny pacientů užívajících rimonabant po 20 mg o 27 % vs. redukce o 11 % u skupiny pacientů užívajících placebo ($p < 0,01$). Hladina glukózy v krvi se u pacientů užívajících rimonabant po 20 mg snížila o 9 % v porovnání s původní hodnotou, zatímco u pacientů užívajících placebo činila tato hodnota 4 % ($p < 0,001$).

Během studie byl rimonabant u pacientů velmi dobře snášen. Nejběžnějšími vedlejšími účinky, které se obvykle projevovaly jen slabě a krátkodobě, byly nevolnost a závrať.

VÝSLEDKY STUDIE STRATUS-US

Do studie STRATUS-US se přihlásilo celkem 787 kuřáků, kteří byli náhodně rozděleni do skupin léčených buď placebem, nebo rimonabantem a tato studie probíhala na jedenácti klinikách po celých Spojených státech amerických. Pacienti, kteří se léčby účastnili, vykouřili průměrně 23 cigaret denně. Kouření chtěli zanechat a již předtím se o to bezúspěšně pokoušeli – v průměru asi čtyřikrát. Pacienti byli náhodně rozděleni do tří léčebných skupin (rimonabant po 5 mg nebo po 20 mg nebo placebo) a vývoj léčby se hodnotil jednou za týden. Pacienti byli léčeni po dobu deseti týdnů. Během prvních dvou týdnů studie bylo pacientům, kteří začali s léčbou, dovoleno kouřit, ale jen do patnáctého dne léčby. Pacienti potvrdili, že si během posledních čtyř týdnů z celkových deseti týdnů léčby zcela odvykli kouřit, což se i potvrdilo při měření koncentrace oxidu uhelnatého ve vzduchu (≤ 10 ppm) a koncentrací kontininu v plazmě, což je nejdůležitější metabolit nikotinu (≤ 8 µg/L). Výsledky studie ukázaly, že dávky rimonabantu po 20 mg zdvojnásobily počet pacientů, kteří kouření zanechali, v porovnání s pacienty léčenými placebem ($p = 0,002$). 36,2 % pacientů léčených rimonabantem po 20 mg přestalo kouřit v porovnání s 20,6 % pacientů léčených placebem. Počet pacientů léčených rimonabantem po 5 mg, kteří s kouřením přestali, činil 20,2 %. U pacientů léčených rimonabantem 5 mg denně došlo k poklesu hmotnosti o 0,3 kg v porovnání s pacienty užívajícími placebo, kteří naopak přibrali 1,1 kg ($p < 0,001$). Zatímco pacienti trpící obezitou při léčbě rimonabantem po 20 mg redukovali svojí tělesnou hmotnost, pacienti s normální vahou nikoliv.

Mezi nejčastější vedlejší účinky, které se projevovaly opět většinou jen mírně a krátkodobě, patřila nevolnost. U všech tří skupin byly srovnatelné stupně intenzity deprese a úzkosti, jak bylo změřeno podle stupnice Hospital Anxiety and Depression (HAD).

ZÁVĚR

Výsledky obou studií naznačují, že rimonabant by mohl mít ojedinělý duální účinek, který by představoval zásadní řešení pro pacienty, kteří chtějí redukovat svou tělesnou hmotnost i zanechat kouření a přitom by zaručoval, že opět nepřiberou. Současně terapie tímto preparátem má pozitivní vliv na snížení rizikových faktorů metabolického syndromu, které jsou příčinou kardiovaskulárních onemocnění. Pro zhodnocení trvalého efektu na snížení tělesné hmotnosti však bude nutné dlouhodobější sledování. Do budoucna je pak při posuzování klinického terapeutického využití exogenního zásahu do funkcí endogenního kanabinoidního systému nezbytně nutné věnovat velkou pozornost odhalování i eventuálních možností nežádoucích účinků.

Zkratky

BMI	– index tělesné hmotnosti (body mass index)
CB 1	– kanabinoidní 1 (cannabinoid 1)
CB 2	– kanabinoidní 2 (cannabinoid 2)
CBR 1	– kanabinoidní receptor 1 (cannabinoid receptor 1)
CBR 2	– kanabinoidní receptor 2 (cannabinoid receptor 2)
CCK	– cholecystokinin
CNS	– centrální nervová soustava
FAAH	– amid hydroláza mastných kyselin (fatty acid amide hydrolase)
GABA	– kyselina gamma-aminomáselná (gamma-aminobutyric acid)
HAD	– nemocniční úzkost a deprese (Hospital Anxiety and Depression)
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
NCEP	– Národní cholesterolový edukační program (National Cholesterol Education Program)
PEA	– palmitoylethanolamid
THC	– tetrahydrokanabinol

LITERATURA

1. **Reaven, P.:** Metabolic syndrome. *J. Insur. Med.*, 2004, 36, s. 132-142.
2. **Haffner, S., Taegmeyer, H.:** Epidemic obesity and metabolic syndrome. *Circulation*, 2003, 108, s. 1541-1545.
3. **Reilly, M. P., rader, D. J.:** The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*, 2003, 108, s. 1546-1551.
4. **Garber, A. J.:** The metabolic syndrome. *Med. Clin. North. Am.*, 2004, 88, s. 837-846.
5. **Fong, T. M.:** Targeting metabolic syndrome. *Expert Opin Investig. Drugs.*, 2004, 13, s. 1203-1206.
6. **Balkau, B.:** Smoking, type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Metab.*, 2004, 30, s. 110-111.
7. **Wingerchuk, D.:** Cannabis for medical purposes: cultivating science, weeding out the fiction. *Lancet*, 2004, 364, s. 315-316.
8. **Palmer, T.:** Evidence in cannabis research. *Br. J. Psychiatry*, 2004, 184, s. 542-543.
9. **Fride, E., Shohami, E.:** The endocannabinoid system: function in survival of the embryo, the newborn and the neuron. *Neuroreport*, 2002, 13, s. 1833-1841.
10. **Venance, L., Maldonado, R., Manzoni, O.:** [Endocannabinoids in the central nervous system] *Med. Sci (Paris)*, 2004, 20, s. 45-53.
11. **Onaivi, E. S., Leonard, C. M., Ishiguro, H. et al.:** Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Prog. Neurobiol.*, 2002, 66, s. 307-344.
12. **Pertwee, R. G.:** Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.*, 1997, 74, s. 129-180.
13. **Sim-Selley, L. J.:** Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 2003, 15, s. 91-119.
14. **Mato, S., Del Olmo, E., Pazos, A.:** Ontogenetic development of cannabinoid receptor expression and signal transduction functionality in the human brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2003, 15, s. 88-92.
15. **Contassot, E., Tenan, M., Schnuriger, V. et al.:** Arachidonylethanolamide induces apoptosis of uterine cervix cancer cells via aberrantly expressed vanilloid receptor-1. *Gynecol. Oncol.*, 2004, 93, s. 182-188.
16. **Palmer, S. L., Khanolkar, A. D.:** Makriyannis A. Natural and synthetic endocannabinoids and their structure-activity relationships. *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, s. 1381-1397.
17. **Grotenhermen, F.:** Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2004, 25, s. 14-23.
18. **Piomelli, D., Beltramo, M., Giuffrida, A., Stella, N.:** Endogenous cannabinoid signaling. *Neurobiol. Dis.*, 1998, 5, s. 462-473.
19. **Maccarrone, M., van der Stelt, M., Rossi, A. et al.:** Anandamide hydrolysis by human cells in culture and brain. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, s. 32332-32339.
20. **Chen, P., Hu, S., Harmon, S. D. et al.:** Metabolism of anandamide in cerebral microvascular endothelial cells. *Prostaglandins Other. Lipid. Mediat.*, 2004, 73, s. 59-72.
21. **Ishioka, N., Bukoski, R. D.:** A role for N-arachidonylethanolamide (anandamide) as the mediator of sensory nerve-dependent 2+induced relaxation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 289, s. 245-250.
22. **Ortega-Gutierrez, S., Hawkins, E. G., Viso, A. et al.:** Comparison of anandamide transport in FAAH wild-type and knockout neurons: evidence for contributions by both FAAH and the CB1 receptor to anandamide uptake. *Biochemistry*, 2004, 43, s. 8184-8190.
23. **Karlsson, M., Pahlsson, C., Fowler, C. J.:** Reversible, temperature-dependent, and AM404-inhibitable adsorption of anandamide to cell culture wells as a confounding factor in release experiments. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2004, 22, s. 181-189.
24. **Bisogno, T., Katayama, K., Melck, D. et al.:** Biosynthesis and degradation of bioactive fatty acid amides in human breast cancer and rat pheochromocytoma cells—implications for cell proliferation and differentiation. *Eur. J. Biochem.*, 1998, 254, s. 634-642.
25. **Fernandez, J. R., Allison, D. B.:** Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr. Opin. Investig. Drugs.*, 2004, 5, s. 430-435.
26. **Cleland, J. G., Ghosh, J., Freemantle, N. et al.:** Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004, 6, s. 501-508.

Práce vznikla za podpory grantu MZ ČR, výzkumný záměr č. 64165.

MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.
 III. interní klinika 1. LF UK a VFN
 128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
 fax: 224 919 780
 e-mail: tomas.kvasnicka@seznam.cz

KOMENTÁŘ

K článku autora F. Kvasničky „Endokanabinoidy nová možnost v léčbě metabolického syndromu a odvykání kouření“

Tento článek si všímá nových terapeutických možností látek, které byly popsány na počátku 90. let dvacátého století. Při studiu historie zjistíme, že přibližně okolo roku 2600 př. n. l. na čínském císařském dvoře Huang Tia jsou záznamy o použití *Cannabis* u revmatických a menstruačních bolestí. V západním světě jsou zmínky o léčebném podání *Cannabis* v 19. století od britského lékaře O'Shaughnessyho.

Tyto látky působí prostřednictvím G proteinů a receptory CB₁ a CB₂ jsou exprimovány v řadě tkání lidského těla. Nejznámější jsou v oblasti centrálního nervového systému při využití psychotropních i periferních účinků těchto látek. Je ale i popsáno zvýšení nejznámější endokanabinoidu anandamidu u iktu.

Objevují se práce popisující změny endokanabinoidů u různých klinických stavů.

Je popsáno zvýšení CB₁ receptoru u cirhotických pacientů, zvýšení endokanabinoidů u septického šoku. Předpokládá se významná role tohoto systému u regulace intestinálních funkcí, zejména u diarey. Také u nádorových onemocnění je zvýšená endokanabinoidní signalizace, zejména u nádorů s vysokým stupněm invazivity.

Řada metabolických drah a enzymů pro biosyntézu a degradaci endokanabinoidů je popsána a je zřejmé, že transport těchto látek přes buněčnou membránu je aktivní proces.

Farmaceutický průmysl je zaměřen na následné možnosti ovlivnění tohoto systému:

Agonisté CB₂ receptoru (možné ovlivnění zánětlivé a neuropatické bolesti),

Antagonisté CB₁ receptoru (inhibitory biosyntézy), kterým je věnován tento článek,

Inhibitory metabolismu endokanabinoidů – nadějně výsledky se objevují u experimentálních modelů akutní bolesti, epilepsie a diarey.

Nesmíme však zapomínat na možné škodlivé účinky a na nevyhnutelné sociální aspekty podávání těchto léků, kdy užívání přípravků z *Cannabis* vyvolává závislost s následným poškozením zdraví zahrnující například zhoršení paměti, psychomotorické rychlosti a manuální obratnosti a řadu dalších. Účinné látky z konopí v organismu dlouhodobě přetrvávají, i když jejich průkaz spolehlivě nekoreluje s mírou ovlivnění.

Závěrem lze říci, že stojíme na začátku nového způsobu léčby prostřednictvím ovlivnění endokanabinoidního systému, zejména v oblasti protizánětlivé, antiemetické, neuroprotektivní a protinádorové oblasti, a to u nemocí, kde dosud neexistuje uspokojivá léčba.

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: zimatom@mbox.cesnet.cz

Imunosuprese a neurosenzorický systém

UV radiace je efektivní způsob léčby chorob jako je psoriáza a jejich kožní neurosenzorický systém může v tom hrát roli. Autoři posuzovali možnosti UV modulace kožního neurosenzorického systému a vztah CGRP imunosuprese způsobené opakovanou subzánětlivou UV iradiací. V pokusu na myších třetí takové dávky týdně po dobu 4 týdnů významně zvýšily epidermál-

ní nervová vlákna imunoreagující na CGRP, aniž by se zmnožila vlákna ostatní. Také celková hladina CGRP po UV je zvýšená. Nejvíce patrné to bylo v prvním dnu po ozáření a během týdne vše ochabovalo. Byla vyšetřena také CGRP UV navozená imunosuprese u kontaktní alergické reakce po DNFB, která byla významně potlačitelná systémově podaným antagonistou CGRP receptorů. Širokospektré sanskriny aplikované před UV expozicí zvýšily hladinu CGRP a blokovaly imunosupresi. To podporuje úlohu CGRP

v lokální imunosupresi způsobené chronickou, opakovanou subzánětlivou UV expozicí.

Literatura:

Legat, F. J et al.: The role of calcitonin-gene related peptide in cutaneous immunosuppression induced by repeated subinflammatory ultraviolet irradiation exposure. *Experimental. Dermatol.*, 2004, 13, s. 242-250.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Sérové nádorové markery u exokrinních adenokarcinomů pankreatu

Holubec L., Fínek J., ¹Topolčan O., ²Svobodová Š.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN, Plzeň

¹ONM – úsek imunodiagnostiky FN, Plzeň

²III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Nádory pankreatu patří mezi nádorová onemocnění s nejhorší prognózou. Jedinou kurativní metodou je včasná radikální operace s kompletním odstraněním tumoru, ale pouze okolo 5 % nádorů je verifikováno v tomto stadiu. Více než 60 % případů je klasifikováno jako primárně pokročilé onemocnění, kde připadá v úvahu jen paliativní léčba. Pouze včasná diagnostika může přinést zlepšení léčebných výsledků. Vzhledem k anatomickému uložení pankreatu je časná diagnostika pomocí zobrazovacích či endoskopických metod v současné době omezená. Jednou z dalších diagnostických možností včasné detekce nádorů pankreatu může být vyšetření sérových nádorových markerů. V přehledovém článku proto autoři shrnují dosavadní poznatky o možném využití sérových nádorových markerů pro diagnostiku, prognózu a monitoraci terapie exokrinních adenokarcinomů pankreatu s ohledem na praktické využití v rutinní klinické praxi.

Klíčová slova: adenokarcinom pankreatu, nádorové markery, CA 19-9.

SUMMARY

Holubec L., Fínek J., Topolčan O., Svobodová Š.: Serum Tumor Markers at Exocrine Adenocarcinoma of Pancreas
Pancreatic cancer represents a group of cancers with the worst prognosis. There exists only one method of successful therapy - radical surgery, i.e. the complete resection of the tumor. However, only 5 % of cases are diagnosed in the early stage. More than 60 % are recognised in the period of advanced disease. For those patients only palliative treatment can be used. Only early diagnosis can ensure better therapy results. Possibility of early diagnosis based on imaging and endoscope methods is at present very limited due to the anatomical location of pancreas. Serum tumor markers assessment might represent one of the possibilities of early detection of the pancreatic cancer. Review summarizes current knowledge on the use of tumor markers for diagnosis, prognosis and therapy monitoring of pancreatic exocrine adenocarcinomas with respect to the clinical use at the daily routine practice.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, tumor markers, CA 19-9.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 86–88.

Nádory pankreatu mají obecně velmi špatnou prognózu s mortalitou dosahující 99 %. Jedinou kurativní metodou je včasná radikální operace s kompletním odstraněním tumoru. Nicméně pouze 5–10 % tumorů je detekováno v časném stadiu, které umožní radikální operaci (1). U primárně pokročilých nádorů pankreatu je prognóza velmi špatná, kdy pětileté přežití nepřesahuje u mužů i žen 5 %. Z toho vyplývá, že pouze včasná diagnostika nádorů pankreatu může přinést zlepšení léčebných výsledků. Vzhledem k anatomickému uložení pankreatu je včasná diagnostika pomocí zobrazovacích či endoskopických metod v současné době omezená, protože zhruba 60 % případů je klasifikováno jako primárně pokročilé onemocnění, kde je možná pouze paliativní léčba. Alarmující je skutečnost, že zhruba 30 % případů nádorů slinivky břišní je neléčeno, a tak diagnostikováno až při úmrtí (2). Proto jednou z dalších diagnostických možností včasné detekce nádorů pankreatu může být vyšetření sérových nádorových markerů. Protože zhruba 90 % exokrinních nádorů pankreatu je histologicky adenokarcinom z ductálních buněk, shrnují autoři v přehledovém článku dosavadní poznatky o možném využití sérových nádorových markerů pro diagnostiku, prognózu a monitoraci terapie exokrinních adenokarcinomů pankreatu s ohledem na praktické využití v rutinní klinické praxi.

VYUŽITÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ PRO DIAGNOSTIKU

Jak již bylo uvedeno, patří karcinomy pankreatu mezi poměrně těžko diagnostikovatelná onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. Přesto, že se v diagnostice používají stále modernější metody, není problematika diferenciální diagnostiky mezi benigním onemocněním pankreatu (např. chronická pankreatitida) a karcinomem pankreatu dořešená. Velká pozornost je proto v tomto ohledu věnována nádorovým markerům (3).

Nejčastěji užívaným nádorovým markerem je v případě adenokarcinomů pankreatu mucinový antigen CA 19-9 (4–7). Z publikace Steinberga et al. (5), která sumarizuje závěry 24 prospektivních studií, vyplývá, že průměrná senzitivita pro marker CA 19-9 je 81 % při průměrné dosažené specifitě 90 % (hraniční hodnota, tzv. cut off 37 U/ml). V této metaanalýze byla variabilita specifitě od 69 % do 93 % a senzitivita od 76 % do 99 % v závislosti na složení pacientů a stupně pokročilosti nádoru (5, 8, 9). Patologické hodnoty CA 19-9 však nejsou orgánově specifické pro pankreas, ale elevaci hodnot můžeme pozorovat také u adenokarcinomů jiných lokalizací. Vysoké hodnoty se vyskytují například u dalších malignit gastrointestinálního traktu (střevo, jícen, žaludek), zvláště u pozdních stadií nádoru. Elevace hodnot CA 19-9 můžeme

Tab. 1. Diagnostické senzitivity, specificity a cut off (hraniční hodnoty) nejčastěji sledovaných nádorových markerů u adenokarcinomu pankreatu

Druh markeru	senzitivity (od do)	specificity (od do)	cut-off
<i>glykoproteidy</i>			
CEA	16–92 %	49–93 %	5,0 ng/ml
POA	17–97 %	65–100 %	nestanovena
<i>cytokeratiny</i>			
TPA	36–96 %	67–92 %	140–320 U/l
TPS	50–98 %	22–73 %	40–630 U/l
<i>enzymy</i>			
elastáza-1	61–100 %	91–96 %	400 ng/dl
TATI	41–95 %	58–64 %	20–31 µg/l
<i>muciny</i>			
DU-PAN-2	49–87 %	63–80 %	150–200 U/ml
SPAN-1	78–93 %	58–82 %	30 U/ml
<i>antigeny CA typu</i>			
CA 19-9	69–93 %	46–98 %	37 U/ml
CA 50	65–96 %	58–73 %	17 U/ml
CA 242	57–83 %	79–90 %	20–30 U/ml
CA 125	45–60 %	76–86 %	35 U/ml
CA 195	69–83 %	53–92 %	9 U/ml

pozorovat též u benigních onemocnění (akutní i chronická pankreatitida, jaterní cirhóza, onemocnění žlučníku apod.). Hodnoty CA 19-9 nejsou elevovány u kuřáků (6). Obecně lze konstatovat, že sérové koncentrace CA 19-9 nad 37 U/ml jsou zjišťovány zhruba u 80 % adenokarcinomů pankreatu, ale zároveň také u 25–30 % chronických pankreatitid. Tato 70% specifita je ale z hlediska diferenciální diagnostiky nedostatečná. Doporučené specifitě 95 % (dle European Group on Tumour Markers- EGTM) nejčastěji odpovídá hraniční hodnota 120 U/ml. Hladiny CA 19-9 nad 120 U/ml se velmi zřídka vyskytují u benigních onemocnění pankreatu (do 5–10 %), ale produkuje je zhruba 80 % adenokarcinomů pankreatu v pokročilejších stádiích. U časných stádií do velikosti nádoru 3 cm se jedná zhruba o 55 % (6). Ze zobrazovacích metod se při diagnostice karcinomů pankreatu v rutinní praxi nejvíce používá počítačové tomografie (CT), z endoskopických metod pak endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografii (ERCP). Při korelaci výsledků naměřených hodnot CA 19-9 (cut off 120 U/ml) s výsledky CT a ERCP vyšetření se zjišťuje přibližně 90–95% shoda negativních a 75–80 % pozitivních výsledků. Příčiny neshody negativních výsledků spočívají ve výrazně zvýšené produkci CA 19-9 u 5–10 % chronických pankreatitid a neshody pozitivních výsledků v tom, že zhruba 20–25 % málo diferencovaných adenokarcinomů tento marker neprodukuje. Je třeba také brát v úvahu, že nádorový marker CA 19-9 neprodukuje jedinci s krevní skupinou Lewis^{a-} a Lewis^{b-} (3).

Nádorový marker CA 19-9 tedy může být v diagnostice karcinomu pankreatu pomocným parametrem zobrazovacích metod. Pozornost je však třeba věnovat nespecifickým elevacím markeru, které byly již zmíněny. Lze tedy konstatovat, že pro primární diagnostiku je využití markeru CA 19-9 limitováno a stanovení tohoto markeru je vyšetřením pomocným. Nicméně je jeho stanovení všeobecně doporučováno. Přínos stanovení hladin CA 19-9 pro diferenciální diagnostiku mezi chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu spočívá především v tom, že s vysokou procentuální pravděpodobností umožňuje upřesnit klinickou interpretaci nejednoznačně hodnocených nálezů přibližně u 20 % CT a ERCP vyšetření (3, 10).

Z dalších nádorových markerů je u adenokarcinomů pankreatu sledován glykoprotein CEA (karcinoembryonální antigen). Hodnoty CEA mohou být nespecificky lehce zvýšeny u kuřáků a dále u benigních onemocnění jater, extrahepatální cholestázy a u infarktu myokardu (nad 5 ng/ml). CEA je jeden z nejvíce studovaných nádorových markerů a po dvě desetiletí byl hlavním nádorovým markerem používaným klinicky v diagnostice nádorů pankreatu. V literatuře udávané senzitivity (16–92 %) při různé specifitě (49–93 %) sérových hodnot CEA (při cut off 5 ng/ml) jsou velmi rozdílné, a to především k nehomogenitě sledovaných referenčních skupin a nedodržování fixní specifity 95 %, která je doporučena EGTM. Lze konstatovat, že závěry jednotlivých studií nejsou velmi často vzhledem k výše uvedeným metodickým chybám věrohodné a nízké senzitivity (méně než 50 %) u většiny studií nejsou akceptovatelné pro užití CEA v rutinní praxi u exokrinních adenokarcinomů pankreatu. Nicméně řada doporučení o nádorových markerech udává karcinoembryonální antigen jako marker druhé volby (11). Senzitivity, specifity a hraniční hodnoty (cut-off) dalších sérových nádorových markerů, které byly studovány za účelem časně primární diagnostiky exokrinních adenokarcinomů pankreatu, jsou uvedeny v tabulce 1 (10). Lze konstatovat, že žádný z těchto nádorových markerů nedosahoval senzitivity a specifity mucinového antigenu CA 19-9.

VYUŽITÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ PRO STANOVENÍ PROGNÓZY A MONITORACI TERAPIE

V rutinní práci se doporučuje sledovat marker CA 19-9 jak za účelem prognózy, tak ke kontrole terapie, nicméně závěry prospektivních studií na toto téma nejsou jednoznačné. Obecně lze považovat vysoké předoperační hodnoty nad 500 U/ml či stoupající hodnoty v průběhu dispenzarizace za nepříznivý prognostický faktor, který je spojen s výskytem distančních metastáz. Limitací je špatná prognóza pacientů s karcinomem pankreatu a omezené možnosti terapeutické intervence, kde se většinou jedná o léčbu paliativní. Pokud je marker CA 19-9 sledován, diagnostickou cenu má pouze pravidelná monito-

race v pravidelném intervalu tří měsíců, protože diagnostický závěr nelze udělat z jedné absolutní hodnoty, ale pouze z dynamiky změn laboratorních hodnot. Za nepříznivý faktor lze považovat vzestup markeru alespoň dvakrát za sebou, a to nejméně o 25 % (6, 9, 12, 13).

Využití dalších nádorových markerů v diagnostice karcinomu pankreatu je značně limitováno. Byly studovány nádorové markery mucinového typu CA 50, CA 242, CA 195, DU-PAN 2 a CAM17.1/WGA (6, 7, 14, 15). U těchto markerů bylo provedeno méně prospektivních studií než u CA 19-9, nicméně u žádného z výše uvedených markerů nebylo dosaženo lepších výsledků než u CA 19-9. Nádorový marker CA 19-9 proto stále zůstává „zlatým standardem“ v laboratorní diagnostice karcinomu pankreatu. Je třeba však myslet na to, že se jedná pouze o pomocné vyšetření a že výpovědní hodnota tohoto markeru je omezená.

PERSPEKTIVNÍ NÁDOROVÉ MARKERY

CA 494

Přesná struktura CA 494 je prozatím neznámá, ale je detekovatelný monoklonální protilátkou BW 494. Friess et al. dosáhli u pacientů s nádory pankreatu ve srovnání s kontrolní skupinou chronických pankreatitid 90% senzitivitu při 94% specifitě, což by znamenalo, že test je vysoce senzitivní i specifický pro nádory pankreatu i ve srovnání s hodnotami u pacientů s benigní pankreatitidou, kde jsou obvykle hodnoty CA 19-9 zvýšené.

Nicméně se jedná o pilotní studii a k ověření těchto závěrů je třeba více prospektivních studií (16).

CAM 17.1

CAM 17.1 byl detekován monoklonální protilátkou CAM 17.1/WGA, což je protilátka typu imunoglobulinu M s vysokou specifičností k intestinální mukóze, zvláště v tlustém a tenkém střevě a dále ve žlučových cestách a v pankreatu. Parker et al. publikovali studii, kde srovnávali CAM 17.1 u pacientů s adenokarcinomem pankreatu, chronické pankreatitidy a zdravých kontrol. Ve srovnání s CA 19-9 byly shodné senzitivity, ale marker CAM 17.1. byl více specifický pro nádory pankreatu (17).

K- ras onkogen jako serologický test

Jako perspektivní se jeví sledování onkogenu K ras, kde se mutace kodonů 12,13 a 61 vyskytují u 80–95 % adenokarcinomů pankreatu, ale nevyskytují se u chronické pankreatitidy. Mulcahy et al. vyšetřovali mutace K-ras nejen z tkáně, ale i z plazmy, kde zjistili přítomnost mutací v 81 %. U pacientů, kde byla K-ras mutace plazmové DNA zaznamenána u chronických pankreatitid, se ve všech případech později vyvinul karcinom (18).

ZÁVĚR

Přínos sérových nádorových markerů pro diagnostiku, prognózu a monitoraci terapie exokrinních adenokarcinomů pankreatu s ohledem na praktické využití v rutinní klinické praxi je omezené. Markerem první volby je CA 19-9. V primární diagnostice nádorového onemocnění má význam stanovení CA 19-9 (cut off 120 U/ml) především v případech nejasné diferenciální diagnostiky mezi benigním a maligním onemocněním pomocí zobrazovacích a endoskopických metod (CT a ERCP). Extrémně vysoké hodnoty CA 19-9 (nad 500 U/ml), vyšetřené před začátkem léčby, jsou velmi nepříznivým prognostickým ukazatelem a jsou nejčastěji spojené s výskytem distančních metastáz. Vzhledem ke krátkodobému přežívání pacientů s exokrinním adenokarcinomem pankreatu má sledování nádorových markerů v průběhu dispenzární péče omezený význam. Pro sledování účinnosti léčby a včasné diagnostiky

recidivy má monitorace CA 19-9 smysl jedině tehdy, pokud jsou nádorové markery sledovány v pravidelných intervalech. Jednorázová stanovení nemají význam a jsou finanční ztrátou.

Zkratky

CA 19-9	– nádorový marker CA typu
CEA	– karcinoembryonální antigen
cut off	– hraniční hodnota
CT	– počítačová tomografie
EGTM	– European Group on Tumour Markers
ERCP	– endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
follow up	– dlouhodobé sledování po primární terapii
TPA	– tkáňový polypeptidický antigen
TPS	– tkáňový specifický polypeptidický antigen

LITERATURA

1. **Gudjonsson, B.:** Cancer of the pancreas. 50 year of surgery. *Cancer*, 1987, 60, s. 2284-2303.
2. **Klener, P.:** Nádory pankreatu. In: *Klinická onkologie*. Praha, Galén, 2002, s. 429-433.
3. **Kaužitz, J.:** Karcinomy pankreatu. In: *Radioimunoanalýza v onkologii*. Plzeň, KBC, 1993, s. 107-108.
4. **Duffy, M. J.:** CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann. Clin. Biochem.*, 1998, 35, s. 364-370.
5. **Steinberg, W.:** The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am. J. Gastroenterol.*, 1990, 85, s. 350-355.
6. European Group on Tumour Markers. Consensus Recommendations. *Anticancer Res.*, 1999, Jul-Aug; 19 (4A), s. 2817-2819.
7. **Moosa, A. R., Gemagami, R. A.:** Diagnosis and Staging of pancreatic neoplazma. *Surg. Clin. N. Am.*, 1995, 75, s. 871-890.
8. **Ritts, R. E.:** Comparison of preoperative serum CA 19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas*, 1994, 9, s. 707-716.
9. **Ziske, C., Schlie, C., Gorschluter, M. et al.:** Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br. J. Cancer*, 2003, 89, s. 1413-1417.
10. **Diamandis, E. P.:** Serological Tumor Markers in Pancreatic Cancer. In: *Tumor Markers*. Washington, AACC Press, 2002, s. 265-268.
11. **Fateh-Moghadam, A., Stieber, P.:** Gastrointestinale Tumoren. In: *Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz*. Marloffstein-Rathsberg, J. Hartmann Verlag, 1993, s. 49-54.
12. **Kim, J. E., Lee, K. T., Lee, J. K. et al.:** Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 19, s. 182-186.
13. **Micke, O., Bruns, F., Kurowski, R. et al.:** Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, 57, s. 90-97.
14. **Irigoyen Oyarzabal, A. M., Amiguet Garcia, J. A., Lopez Vivanco, G. et al.:** Tumoral markers and acute-phase reactants in the diagnosis of pancreatic. *Cancer Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, 26, s. 624-629.
15. **Yannakou, J. Y., Newland, P.:** Prospective study of CAM 17.1/WGA mucin assay for serological diagnosis of pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 1994, 69, s. 515-519.
16. **Friess, H., Buchler, M., Auerbach, B. et al.:** C424- a new tumor marker for the diagnosis of pancreatic cancer. *Int. J. Cancer*, 1993, 53, s. 759-763.
17. **Parker, N., Makin, C. A., Ching, C. K. et al.:** A new enzyme-linked lectin/mucin antibody sandwich assay (CAM 17.1/WGA) assessed in combination with CA 19-9 and peanut lectin binding assay for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer*, 1992, 70, s. 1062-1068.
18. **Mulcahy, H. E., Lyautey, J., Lederrrey, C. et al.:** A prospective study of K-ras mutations in the plasma of pancreatic cancer patients. *Clin. Cancer Research*, 1998, 4, s. 271-275.

MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.
 Onkologické a radioterapeutické oddělení FN
 305 99 Plzeň, E. Beneše 13
 fax: 377 153 222
 e-mail: holubec@fnplzen.cz

KOMENTÁŘ

K článku autorů Holubec L., Fínek J., Topolčan O., Svobodová Š. „Sérové nádorové markery u exokrinních adenokarcinomů pankreatu“

Karcinom pankreatu patří mezi nádory s nejhorší prognózou. Medián přežití od data diagnózy je uváděn pouze 3 měsíce, 5leté přežití se uvádí v jednotkách procent (1) a je dokonce nejhorší ze všech nádorů sledovaných v National Cancer Institute v USA (2). Výsledky léčby karcinomu pankreatu jsou také velmi špatné a pouze 18 % nemocných přežívá jeden rok (1). Ve světle těchto skutečností je naprosto zřejmé, že současná medicína postrádá nejen účinné terapeutické postupy, ale také dostatečně citlivé diagnostické nástroje, které by umožnily skutečně včasnou diagnostiku karcinomu pankreatu. Článek autorů Holubce a kolegů přehledným způsobem mapuje současný neutěšený stav problematiky laboratorní diagnostiky karcinomu pankreatu, dokumentuje přesná data týkající se senzitivity a specifity jednotlivých nádorových markerů rutinně používaných v diagnostice karcinomu pankreatu a nastiňuje nové možnosti, které by mohly a měly výrazněji změnit současnou situaci. V této souvislosti je možné zmínit některá další recentní data, která dále rozvádějí možné perspektivní metody uváděné autory. Jedná se zejména o detekci aktivačních mutací *K-ras* onkogenu v biopsiích pankreatické tkáně (3), pankreatické šťávě (4), stolici (5), plazmě (6) či dokonce v moči (7) pacientů s karcinomem pankreatu. Nutno podotknout, že tyto aktivační mutace jsou přítomny v nádorové tkáni až v 90 % všech případů adenokarcinomů pankreatu (8) a při zlepšení technických možností používaných detekčních metod lze velmi pravděpodobně očekávat i výrazné zlepšení senzitivity těchto testů. Zajímavé jsou i možnosti kombinace tohoto markeru s jinými molekulárními ukazateli, jako je třeba detekce mutací genu p53 (4), či kombinace s markerem CA 19-9 s výrazným zlepšením senzitivity detekce karcinomu pankreatu (6). Nelze také samozřejmě opomenout rozvoj technického komplementu používaného v diagnostice nádorů pankreatu, jako je například endosonografie a invazivní techniky endosonografie využívající, či modernější radiodiagnostické přístroje.

Na základě těchto dat je možné se domnívat, že v relativně krátké budoucnosti by se mohla včasná diagnostika tohoto zákeřného onemocnění výrazněji zlepšit.

LITERATURA

1. **Rosenberg, L.:** Pancreatic cancer: a review of emerging therapies. *Drugs*, 2000, 59, s. 1071-1089.
2. **Ries, L. A. G., Miller, B. A., Hankey, B. F. et al.:** SEER cancer statistics review, 1973-1991: tables and graphs. NHI pub. No. 94-2789. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1994, s. 356-368.
3. **Villanueva, A., Reyes, G., Cuatrecasas, M. et al.:** Diagnostic utility of *K-ras* mutations in fine-needle aspirates of pancreatic masses. *Gastroenterology*, 1996, 110, s. 1587-1594.
4. **Wang, Y., Yamaguchi, Y., Watanabe, H. et al.:** Detection of p53 gene mutations in the supernatant of pancreatic juice and plasma from patients with pancreatic carcinomas. *Pancreas*, 2004, 28, s. 13-19.
5. **Caldas, C., Hahn, S. A., Hruban, R. H. et al.:** Detection of *K-ras* mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res.*, 1994, 54, s. 3568-3573.
6. **Dianxu, F., Shengdao, Z., Tianquan, H. et al.:** A prospective study of pancreatic carcinoma by combined plasma *K-ras* mutations and serum CA19-9 analysis. *Pancreas*, 2002, 25, s. 336-341.
7. **Botezatu, I., Serdyuk, O., Potapova, G. et al.:** Genetic analysis of DNA Excreted in urine: A new approach for detecting specific genomic DNA sequences from cells dying in an organism. *Clin. Chem.*, 2000, 46, s. 1078-1084.
8. **Bos, J. L.:** *ras* oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res.*, 1989, 49, s. 4682-4689.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR/8132-3.

MUDr. Libor Vitek, Ph.D.
IV. interní klinika a Ústav klinické biochemie
a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: vitek@cesnet.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Protein promyelocytární leukémie a porucha signální dráhy transformačního růstového faktoru-beta u akutní promyelocytární leukémie

Fuchs O., Provazníková D., Pešlová G.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN

Translokace chromozómů jsou prokázány u 50–70 % případů lidské leukémie. Gen kódující protein PML (promyelocytární leukémie) se účastní přestavby chromozómů t(15;17) u akutní promyelocytární leukémie (APL). Gen PML kóduje protein, který se koncentruje v PML-jaderných tělískách. Histonacetyltransferázy a histondeacetylázy, proteiny modifikující chromatin, se také hromadí v těchto nukleárních tělískách v komplexech s proteinem PML a svědčí o úloze těchto komplexů v regulaci transkripce. Prokázané interakce proteinu PML s transkripčními faktory, koaktivátory a korepresory transkripce odpovídají účasti PML v regulaci transkripce. PML hraje důležitou úlohu v apoptóze, proliferaci a stárnutí buněk. Gen pro PML je genem potlačujícím vznik nádorů (tumour suppressor gene) a produkt jeho exprese ovlivňuje v negativním smyslu buněčné množení. Všechny tyto aktivity proteinu PML jsou připisovány jeho funkcím v jádře buněk. Cytoplazmatická forma PML (cPML) je také velmi důležitá a má významnou roli v přenosu signálu transformačního růstového faktoru- β (TGF- β). Cytoplazmatický PML reaguje s dvěma receptory pro TGF- β (T β RI a T β RII) na povrchu buňky a tvoří můstek mezi proteinem SARA (Smad anchor of receptor activation) a proteiny Smad a je důležitý pro dopravu celého komplexu do raných endozómů v přenosu signálu TGF- β . Ztráta funkčního cPML vede nejen k APL, ale přispívá obecně k rezistenci buněk na TGF- β a vzniku nádorů.

Klíčová slova: akutní promyelocytární leukémie, protein promyelocytární leukémie, protein SARA, proteiny Smad, transformační růstový faktor-beta.

SUMMARY

Fuchs O., Provazníková D., Pešlová G.: Promyelocytic Leukaemia Protein and Defect of Transforming Growth Factor-beta Signalling in Acute Promyelocytic Leukaemia

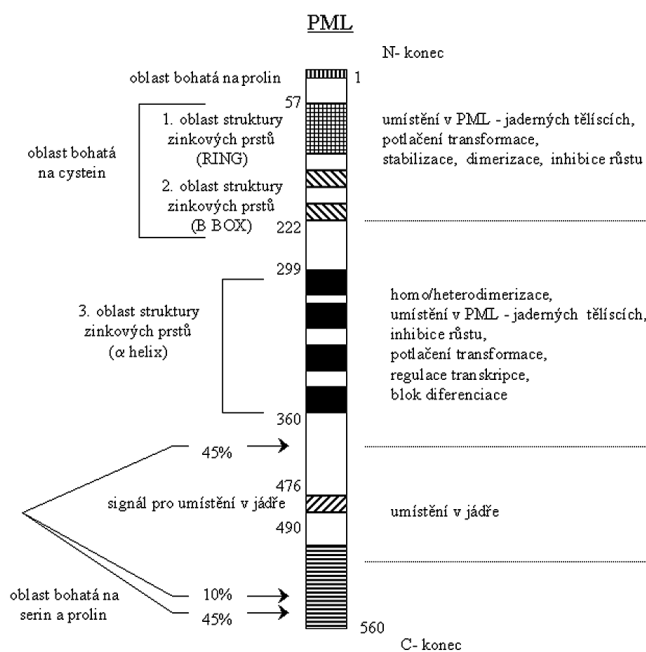
Chromosome translocations are detected in 50-70 % of human leukaemia. The promyelocytic leukaemia (PML) gene is involved in the t(15;17) chromosomal translocation of acute promyelocytic leukaemia (APL). PML gene encodes a protein, which was shown to be concentrated in PML-nuclear bodies. Histone acetyltransferases and deacetylases, and chromatin-modifying proteins are accumulated in complexes with PML protein in these nuclear bodies giving the evidence of their role in transcription regulation. Physical interactions of PML protein with transcription factors, co-activators and co-repressors of transcription correspond with the role of PML in transcription regulation. PML plays an important role in apoptosis, proliferation and senescence of cells. PML gene is a tumour-suppressor gene and a product of its expression acts as a potent cell growth suppressor. All these activities of PML protein are ascribed to its nuclear functions. Cytoplasmic form of PML (cPML) is also very important and it is critical for transforming growth factor- β (TGF- β) signalling. Cytoplasmic PML interacts with two TGF- β receptors (T β RI and T β RII) and acts as a bridging factor between protein called Smad anchor of receptor activation (SARA) and Smad proteins and it plays a role in the transport of whole complex into the early endosomes in TGF- β signalling. The loss of functional cPML induces not only APL but it might influence behaviour of cancer cells and their resistance to TGF- β .

Key words: acute promyelocytic leukaemia, promyelocytic leukaemia protein, SARA protein, Smad proteins, transforming growth factor-beta. *Fu.*

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 90–94.

Protein promyelocytární leukémie (PML), původně označovaný zkratkou MYL, byl nalezen (1–3) v souvislosti s přestavbou chromozómů t(15;17) u 98 % případů akutní promyelocytární leukémie (APL). Přestavba se týká genu PML na chromozómu 15 a genu pro α -receptor pro kyselinu retinovou (RAR α) na chromozómu 17. Výsledkem přestavby je exprese dvou fúzních proteinů PML-RAR α a RAR α -PML. Fúzní protein PML-RAR α má schopnost vytvořit heterodimer s proteinem PML, a tím blokovat důležité biologické funkce tohoto produktu exprese protoonkogeny PML (4).

Protein PML se podílí na regulaci transkripce, proliferace buněk, stárnutí buněk a programované buněčné smrti (4). Všechny tyto funkce jsou připisovány jaderné formě proteinu PML. Nedávno však byla popsána také důležitá funkce pro cytoplazmatickou formu proteinu PML (5, 6) v přenosu signálu transformačního růstového faktoru- β (TGF- β). Nové výsledky ukázaly, že nejen u APL, kde je přestavbou chromozómů t(15;17) porušena funkce jaderné i cytoplazmatické formy proteinu PML, ale také u řady karcinomů, dochází ke značně snížené expresi proteinu PML (7, 8). Cytoplazmatická forma proteinu PML má



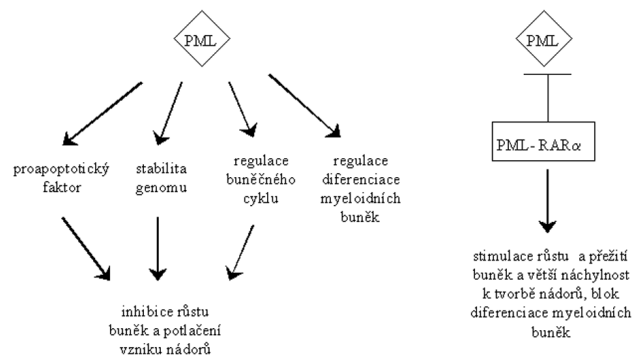
Obr. 1. Struktura proteinu PML a funkce jeho jednotlivých oblastí. Čísla udávají polohu odpovídajících aminokyselinových zbytků a jsou také šipkami ukázány možné polohy míst zlomu při tvorbě fúzního proteinu PML-RAR α .

proto zřejmě také aktivitu potlačující vznik nádorů podobně jako jaderná forma tohoto proteinu.

V tomto přehledu jsou podrobněji popsány funkce jaderné i cytoplazmatické formy proteinu PML a zejména úloha cytoplazmatické formy proteinu PML v přenosu signálu cytokinu TGF- β . Porucha přenosu signálu TGF- β způsobená blokem funkce cytoplazmatické formy proteinu PML zřejmě hraje důležitou úlohu v patogenezi APL.

STRUKTURA GENU A PROTEINU PML

Gen PML (35 kb) obsahuje 9 exonů kódujících odpovídající mediátorovou RNA (mRNA). Vzhledem k alternativnímu sestřihu vzniká sedm izoforem proteinu. Nejdelší forma odpovídá polypeptidu o 560 aminokyselinových zbytcích (9). Všechny izofomy proteinu PML mají shodnou N-koncovou část, ale liší se ve střední a C-koncové části. Protein PML obsahuje řadu domén (obr. 1), které dohromady tvoří důležitý motiv RBCC (RING finger motif, B-box, coiled-coil region). Uvedený motiv zahrnuje tři oblasti struktur zinkových prstů. První z těchto oblastí mezi aminokyselinovými zbytky 57–91 je označena RING (really interesting new gene) a její úlohou je zprostředkování interakcí mezi proteiny. Druhou oblastí je B-box mezi aminokyselinovými zbytky 140–222, který indukuje změny ve struktuře peptidů, a třetí oblast mezi aminokyselinovými zbytky 299–360 má tvar šroubovice a je odpovědná za multimerizaci PML a jeho heterodimerizaci s PML-RAR α . Další významnou oblastí mezi aminokyselinovými zbytky 476 a 490 je signál pro umístění v jádře buňky. Izofomy proteinu PML, které tuto oblast postrádají se nachází výhradně v cytoplazmě buněk. Ostatní izofomy proteinu PML se vyskytují v jádře i cytoplazmě buněk (10). C-konec proteinu PML obsahuje oblast bohatou na serinové a treoninové zbytky. Alternativní sestřih mRNA pro PML způsobuje různou délku této oblasti, která může sloužit jako cílové místo fosforylace. Podrobnější funkce jednotlivých popsanych oblastí jsou ukázány na obrázku 1.



Obr. 2. Funkce proteinu PML a jejich potlačení po vzniku fúzního proteinu PML-RAR α . Fúzní protein heterodimerizuje s proteinem PML a inhibuje jeho funkce.

PML-JADERNÁ TĚLÍSKA

Buňky obsahují v jádře 10 až 30 PML-jaderných tělísek, která mají průměr 0,2 až 1 μ m. Počet i velikost těchto tělísek se však mění během buněčného cyklu (11). Původně se tato tělíska označovala též jako PML-onkogenní domény (POD) nebo nukleární domény 10 (ND10). Kromě proteinu PML byly v PML-jaderných těliscích také nalezeny transkripční faktory, koaktivátory a korepresory transkripce, onkoproteiny a ribozomální proteiny. Interakce proteinu PML s některými těmito složkami byly prokázány, například s proteinem p53, proteinem retinoblastomu (pRb), proteinem CBP (cAMP response element-binding protein) a proapoptotickým proteinem Daxx (Fas death domain-associated protein). U buněk myši s vyřazeným genem pro PML byla nalezena změna umístění těchto proteinů, protože PML je důležitý pro tvorbu a celistvost PML-jaderných tělísek (12).

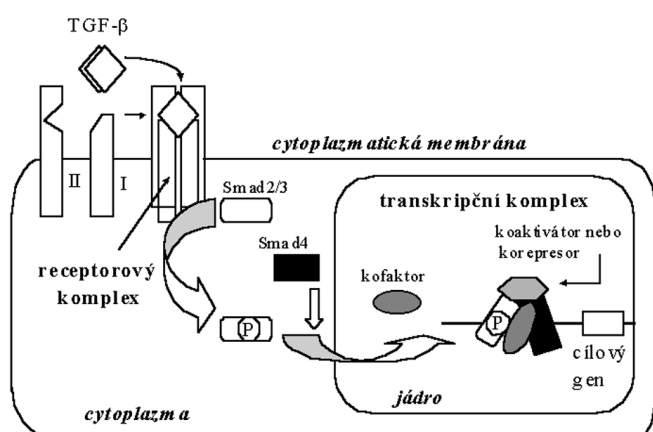
Modifikace proteinu PML sumoylací

Pro zachování struktury těchto tělísek je nezbytná modifikace proteinu PML sumoylací (13). SUMO (small ubiquitin-related modifier) proteiny modifikují celou řadu cílových proteinů a ovlivňují tak jejich interakce, umístění, aktivitu nebo stabilitu. Sumoylace hraje především úlohu v transportu proteinů mezi cytoplazmou a jádrem.

PML-jaderná tělíska se účastní regulace transkripce a pozitivně regulují stabilitu genomu a apoptózu buněk a negativně regulují buněčný cyklus. Podrobněji jsou biologické aktivity PML popsány v dalším odstavci. Při akutní promyelocytární leukémii (akutní myeloidní leukémie M3 podle francouzsko-americko-britské nomenklatury) s přestavbou chromozómů t(15;17) za vzniku fúzního proteinu PML-RAR α jsou blokovány funkce a celistvost PML-jaderných tělísek. Podobně je tomu při infekci viry (4), kdy dochází k porušení celistvosti těchto tělísek v důsledku ztráty proteinu PML.

BIOLOGICKÉ FUNKCE JADERNÉ FORMY PROTEINU PML

Řada biologických funkcí proteinu PML (obr. 2) je zprostředkována regulací exprese cílových genů na transkripční úrovni. Přímá vazba proteinu PML k DNA zatím nebyla prokázána. Protein PML ale interaguje s transkripčními faktory, koaktivátory a korepresory transkripce a tvoří složku aktivního transkripčního komplexu. Protein PML nemá aktivitu histonacetyltransferázy, ale interaguje s proteinem CBP s touto aktivitou, která rozvolňuje strukturu chromatinu, a tím podporuje transkripci (14), např. genů



Obr. 3. Schematické znázornění přenosu signálu cytokinu TGF-β

pro jaderné receptory (receptor pro glukokortikoidy a X receptor pro kyselinu retinovou).

Jednou z funkcí proapoptického proteinu Daxx je represe transkripce (15). Protein Daxx interaguje s korepresorem transkripce N-CoR/SMRT a histonacetylázou (HDAC1) a způsobuje kondenzaci chromatinu a inhibici transkripce např. genů pro matrixmetaloproteinázu-1, antiapoptický protein Bcl-2 a homeoprotein Pax3 (15). Protein PML interaguje s proteinem Daxx a způsobí jeho přesun do PML-jaderných tělísek, a tím inhibuje jeho funkci represora transkripce. Naopak fúzní protein PML-RAR α u APL nezpůsobí přesun proteinu Daxx do PML-jaderných tělísek a naopak podporuje represu transkripce uvedených cílových genů (15).

Izoforma IV proteinu PML reguluje aktivitu antionkogenu p53 a je schopna způsobit předčasnou smrt buněk (16). Transformace onkogenem Ras vede ke zvýšené expresi proteinu PML, který způsobí předčasnou smrt buněk aktivací proteinu p53. Jedním ze způsobů aktivace proteinu p53 je jeho acylace na lyzinovém zbytku 382, která vede k tvorbě stabilního transkripčního komplexu p53-PML-CBP v jaderných PML-tělíscích (17). Protein PML účinkuje jako transkripční koaktivátor proteinu p53 také při poškození DNA, např. γ -zářením. Dochází přitom k indukci cílových genů proteinu p53, kterými jsou proapoptický protein Bax a inhibitor buněčného cyklu, protein p21CIP1. Všechny tyto pochody jsou inhibovány při ozáření myši s vyřazeným genem PML (18). Protein PML působí jako stimulant funkce proteinu p53 a potlačuje tím vznik nádorů. Fosforylace serinového zbytku 46 proteinu p53 pomocí protein kinázy HIPK2, která interaguje s homeodómnou řadou transkripčních faktorů, vede také ke zvýšené aktivitě proteinu p53 a k apoptóze (19).

Protein PML se podílí na potlačení transkripce genu pro pRb, který hraje úlohu v regulaci buněčného cyklu a interaguje s pRb ve větším komplexu obsahujícím histonacetylázu 1. Uvedený komplex obsahuje také korepresory transkripce (protein c-Ski a příbuzný protein SnoN – Ski-related novel protein) a adaptorové proteiny N-CoR (nuclear hormone receptor co-repressor) a mSin3 (19). Tento mechanismus také přispívá k inhibici růstu buněk a k potlačení vzniku nádorů. Všechny tyto funkce proteinu PML a celistvost PML-jaderných tělísek jsou blokovány vznikem fúzního proteinu PML-RAR α v blastech APL (obr. 2). Z uvedeného je zřejmé, že protein PML reguluje transkripci pRb z PML-jaderných tělísek (19).

U transgenických myši s fúzním proteinem PML-RAR α dochází k leukémii teprve po více než roce, a to přibližně jen u 20 % těchto myši. Pro vznik leukémie je tedy třeba více genetických poruch (20).

Řada proteinů s funkcí ovlivňující stabilitu genomu se hromadí v PML-jaderných tělíscích (16, 21). Jedná se o protein Bloomův

syndrom, RecQ DNA helikázu, nibrin/p95, MRE11 a další proteiny, podílející se nejen na stabilitě genomu, ale i na opravách poškozené DNA. PML ovlivňuje správnou funkci těchto proteinů tím, že zajišťuje jejich umístění v PML-jaderných tělíscích. Další důležitou funkcí proteinu PML v PML-jaderných tělíscích je tzv. „subjaderný imunitní systém“, který je citlivý na proteiny obsahující polyglutamin (opakování trinukleotidu CAG), ataxiny a huntingtin u neurodegenerativních chorob (22).

FUNKCE CYTOPLAZMATICKÉ FORMY PROTEINU PML

Protein PML vykazuje další funkce v cytoplazmě buněk. Při infekci virem HIV dochází k nahromadění proteinu PML v cytoplazmě infikovaných buněk. Důsledkem je snížená schopnost viru integrovat se do genomu napadené buňky (23).

Velmi důležitá cytoplazmatická úloha proteinu PML byla objevena teprve nedávno (5, 6) a týká se přenosu signálu cytokinu TGF- β . TGF- β reguluje proliferaci a diferenciaci různých typů buněk. Dále je důležitý v embryonálním vývoji a při homeostáze tkání v dospělosti, při tvorbě extracelulární matrix, v krvetvorbě, v imunitní odpovědi a zánětu, při hojení ran a v apoptóze buněk (24–28). Aktivní homodimer TGF- β se váže na receptor typu II (T β RII) na povrchu buněk (obr. 3). Tento receptor je funkční ve formě homodimeru a je konstitutivní proteinkinázou, fosforylující serinové a treoninové zbytky v sekvenci TTSGSGSG molekul receptoru typu I (T β RI). T β RI je aktivní také ve formě homodimeru a váže se do komplexu TGF- β s T β RII (obr. 3). T β RI je také označován ALK5 („activin receptor like kinase“).

Proteiny Smad2 a Smad3 jsou přímo fosforylovány pomocí T β RI v sekvenci Ser-Ser-X-Ser v C-koncové oblasti proteinů Smad. Proteiny Smad2 a Smad3 se po této aktivaci přemístí do jádra, kde fungují jako složky transkripčních komplexů a ovlivňují expresi cílových genů (obr. 3). Vazba proteinů Smad2 a Smad3 s tak zvaným společným přenašečem Smad4 byla považována za nezbytný předpoklad transportu přes jadernou membránu. Dnes je však již jasné, že Smad4 je složkou transkripčních komplexů obsahujících proteiny Smad2 nebo Smad3, ale není nezbytný pro transport přes jadernou membránu (29, 30). Smad2 i Smad3 jsou přítomny jak v cytoplazmě, tak v jádře buněk. Mechanismus defosforylace proteinů Smad2 a Smad3 je zatím nedostatečně prozkoumán.

Protein SARA slouží k ukotvení proteinů Smad2 a Smad3 prostřednictvím jejich C-koncové oblasti. Protein SARA obsahuje specifickou oblast nejen pro vazbu proteinů Smad, ale svým C-koncem se váže i ke komplexu receptorů T β RI a T β RII s TGF- β (31, 32). Aktivace proteinů Smad2 a Smad3 fosforylací pomocí T β RI probíhá v raných endozómech. Endocytóza zprostředkovaná receptory poskytuje specifickou cestu do živočišných buněk. TGF- β v komplexu s receptory T β RI a T β RII na buněčném povrchu vstupuje do buňky v klatrinových váčcích. Váčky ztrácejí svůj plášť a potom fúzí s endozómy. V kyselém prostředí endozómu se proteiny Smad uvolní z komplexu s receptory pro TGF- β .

Endozómy jsou sada spojených membránových trubiček a větších váčků, které se dělí na rané endozómy těsně pod plazmatickou membránou a pozdní endozómy v blízkosti jádra buňky. Vnitřek endozomálního oddílu je udržován v kyselém stavu (pH 5–6) ATP-poháněnou H⁺-pumpou v endozomální membráně, která čerpá ionty H⁺ do endozomálního lumen z cytoplazmy. Umístění komplexu TGF- β s receptory T β RI a T β RII a proteiny Smad2 nebo Smad3 v raných endozómech je zajištěno proteinem SARA. Rané endozómy jsou charakterizovány přítomností raného endozomálního antigenu 1 (EEA1). Jedná se o protein důležitý pro fúzi raných endocytických váčků a pro přemístění proteinů Smad2 a Smad3. Protein EEA1 obsahuje oblast nezbytnou pro

vazbu fosfatidylinozitol-3-fosfátu. Aktivita fosfatidylinozitol-3-kinázy a Rab5 GTPázy (33) reguluje asociaci proteinu EEA1 s endozómy a jeho účast na následných fúzí endozomálních váčků.

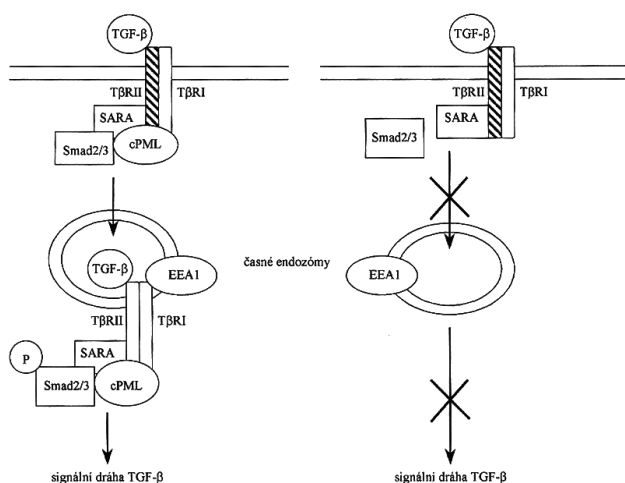
Oblast FYVE (Fab1p, YOTB, Vac1p, EEA1) zinkových prstů i oblasti, které interagují s aktivovaným proteinem Rab5 a kalmodulem, jsou umístěny na C-konci proteinu EEA1. Protein Rab je dalším charakteristickým znakem raných endozómů. Další vazebná oblast pro protein Rab5 se nachází také na N-konci proteinu EEA1 (34). Protein SARA obsahuje také oblast FYVE, která váže fosfatidylinozitol-3-fosfát (31, 32). Rané endozómy obsahují zvýšenou koncentraci fosfatidylinozitolu-3-fosfátu, a to předurčuje umístění proteinů s oblastí FYVE v těchto endozómech. Liu et al. (6) použili protilátky proti EEA1 a Rab5 k izolaci raných endozómů a k průkazu nezbytné přítomnosti cytoplazmatické formy proteinu PML v komplexu proteinu SARA s receptory TβRI a TβRII, TGF-β a proteiny Smad2 nebo Smad3 (obr.4). Přítomnost jednotlivých složek v uvedeném komplexu byla prokázána imunoprecipitací pomocí protilátek proti jednotlivým složkám komplexu. Na modelu myších embryonálních fibroblastů s vyřazeným genem pro PML homologní rekombinací potom ukázali, že fosforylace proteinů Smad2 a Smad3 pomocí TβRI a transport signálu TGF-β je blokován nepřítomností cytoplazmatické formy proteinu PML v uvedeném komplexu (obr. 4).

Blasty APL s fúzním proteinem PML-RARα v jaderné i cytoplazmatické frakci neodpovídají na signál TGF-β. Je to způsobeno heterodimerizací proteinu PML prostřednictvím jeho oblasti s motivem RBCC s fúzním proteinem PML-RARα. Fúzní protein inaktivuje protein PML a blokuje tím jeho úlohu v přenosu signálu TGF-β.

Množství funkčního PML může být u blastů APL dále sníženo mutacemi druhé alely nesoucí gen PML. Zatímco jedna alela se účastní přestavby chromozómů t(15;17), mutace genu PML druhé alely mají za výsledek tvorbu zkráceného a nefunkčního proteinu PML (35). V těchto případech APL je velmi špatná prognóza vzhledem k rezistenci na obvyklou léčbu kyselinou trans-retinovou, která je činidlem indukujícím diferenciaci leukemických buněk na zralé granulocyty (36, 37). Kromě kyseliny trans-retinové se k léčbě APL používá As₂O₃, který působí jako induktor apoptózy a diferenciaci leukemických buněk (37, 38). Obě tyto látky byly schopny potlačit rezistenci buněk linie NB4 (blastů APL s fúzním proteinem PML-RARα) k TGF-β, a to degradací fúzního proteinu a obnovením fosforylace Smad2 a Smad3 a jejich přemístění do jádra, kde regulují transkripci cílových genů (6).

PORUCHA FUNKCE PML U KARCINOMŮ

Porucha funkce proteinu PML byla pozorována nejen u blastů APL, ale i u řady karcinomů (7, 8). U karcinomů není způsobena vznikem fúzního proteinu ani expresí genu PML na úrovni transkripce, ale pravděpodobně nestabilitou proteinu PML. Ve srovnání se zdravými kontrolními tkáněmi nejsou hladiny mRNA pro PML pozměněny, ale hladiny proteinu PML jsou významně sníženy. Hladina proteinu PML zřejmě hraje regulační úlohu při vzniku nádorů plic, prostaty, mléčné žlázy a centrální nervové soustavy (7, 8, 39). Je třeba zjistit, zda obnovení exprese PML na úrovni proteinu potlačí růst nádoru. Dalším úkolem je objasnit, jaký post-transkripční mechanismus je zodpovědný za pokles hladiny proteinu PML. Pokud by byl rozklad PML způsoben proteazómou, nabízí se jako řešení použití kliniky odzkoušených inhibitorů proteazómů, např. bortezomibu (39, 40). Zatím používané inhibitory proteazómů nejsou však specifické pro protein PML a chybí experimentální důkaz pro specifické zvýšení hladiny PML po použití inhibitorů proteazómů v buňkách karcinomů (39).



Obr. 4. Schematické znázornění úlohy cytoplazmatické formy PML (cPML) v komplexu s proteiny TβRI, TβRII, TGF-β, SARA a Smad2 nebo Smad3 v umístění tohoto komplexu do raných endozómů, které je předpokladem pro následující fosforylaci proteinů Smad pomocí TβRI a pro transport do jádra, kde regulují transkripci cílových genů

Jsou porovnány dva případy, a to myší embryonální fibroblasty-divoký typ a typ s vyřazeným genem pro PML homologní rekombinací. Při vyřazení genu PML dochází k inhibici signální dráhy TGF-β.

ZÁVĚR

Jaderná forma proteinu PML se podílí na důležitých buněčných funkcích jako je proliferace, transkripce a apoptóza. PML je důležitý nádorový supresor. Nově objevená funkce cytoplazmatické formy proteinu PML v přenosu signálu TGF-β potom spojuje funkci tohoto dalšího supresoru nádorů s funkcí PML. Léčba APL je dnes velmi úspěšná. Je založena na rozkladu fúzního proteinu a obnovení funkce proteinu PML. Podobně se zdá, že i u řady nádorů bude důležité nalezení podmínek pro obnovu funkce PML.

Zkratky

- AML – akutní myeloidní leukémie
- APL – akutní promyelocytární leukémie
- protein CBP – cAMP response element-binding protein
- EEA1 – raný endozomální antigen 1
- Fab1p – fosfatidylinozitolfosfátkináza
- FYVE – Fab1p, YOTB, Vac1p, EEA1, oblast pojmenovaná podle prvních čtyř izolovaných proteinů, které ji obsahují
- HDAC1 – histonacetyláza
- HIPK2 – proteinkináza 2, která interaguje s homeodoménou
- ND10 – nukleární domény 10
- PML – promyelocytární leukémie
- POD – PML-onkogenní domény
- pRb – protein retinoblastomu
- RAR – receptor pro kyselinu retinovou
- RNA – kyselina ribonukleová
- RBCC – RING finger motif, B-box, coiled-coil region
- RING – really interesting new gene
- protein SARA – kotva pro proteiny Smad a receptory pro TGF-β
- Ser – serin
- Smad – proteiny zahrnuté v přenosu signálu TGF-β u savců
Označení vzniklo spojením názvů příbuzných genů nejprve objevených u *C. elegans* a *D. melanogaster* (Sma- small body size u *C. elegans* a Mad – mothers against decapentaplegic u drosofilu).
- SnoN – Ski-related novel protein
- SUMO – small ubiquitin-related modifier

TβR	– receptor pro transformační růstový faktor β
TGF-β	– transformační růstový faktor β
Vac1p	– protein kvasinek nezbytný pro vezikulární transport a třídění proteinů
YOTB	– protein izolovaný z <i>Caenorhabditis elegans</i> a obsahující oblast FYVE

LITERATURA

1. **de Thé, H., Chomienne, C., Lanotte, M. et al.:** The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus. *Nature*, 1990, 347, s. 558-561.
2. **Pandolfi, P. P., Grignani, F., Alcalay, M. et al.:** Structure and origin of the acute promyelocytic leukemia myl/RAR alpha cDNA and characterization of its retinoid-binding and transactivation properties. *Oncogene*, 1991, 6, s. 1285-1292.
3. **Kakizuka, A., Miller, W. H. Jr., Umesono, K. et al.:** Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*, 1991, 66, s. 663-674.
4. **Ruggero, D., Wang, Z.-G., Pandolfi, P. P.:** The puzzling multiple lives of PML and its role in the genesis of cancer. *BioEssays*, 2000, 22, s. 827-835.
5. **Le Roy, C., Wrana, J. L.:** An unexpected social servant. *Nature*, 2004, 431, s. 142.
6. **Lin, H.-K., Bergmann, S., Pandolfi, P. P.:** Cytoplasmic PML function in TGF- β signalling. *Nature*, 2004, 431, s. 205-211.
7. **Zhang, P., Chin, W., Chow, L.T. et al.:** Lack of expression for the suppressor PML in human small cell lung carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2000, 85, s. 599-605.
8. **Gurrieri, C., Capodiecì, P., Bernardi, R. et al.:** Loss of the tumor suppressor PML in human cancers of multiple histologic origins. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, 96, s. 269-279.
9. **Melnick, A., Licht, J. D.:** Deconstructing a disease: RAR α , its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1999, 93, s. 3167-3215.
10. **Flenghi, L., Fagioli, M., Tomassoni, L. et al.:** Characterization of a new monoclonal antibody (PG-M3) directed against the aminoterminal portion of the PML gene product: immunocytochemical evidence for high expression of PML proteins on activated macrophages, endothelial cells, and epithelia. *Blood*, 1995, 85, s. 1871-1880.
11. **Terris, B., Baldin, V., Dubois, S. et al.:** PML nuclear bodies are general targets for inflammation and cell proliferation. *Cancer Res.*, 1995, 55, s. 1590-1597.
12. **Ishov, A. M., Sotnikov, A. G., Negorev D. et al.:** PML is critical for ND10 formation and recruits the PML-interacting protein daxx to this nuclear structure when modified by SUMO-1. *J. Cell. Biol.*, 1999, 147, s. 221-234.
13. **Zhong, S., Muller, S., Freemont, M. S. et al.:** Role of SUMO-1 modified PML in nuclear body formation. *Blood*, 2000, 95, s. 2748-2752.
14. **Doucas, V., Tini, M., Egan, D. A. et al.:** Modulation of CREB binding protein function by the promyelocytic (PML) oncoprotein suggests a role for nuclear bodies in hormone signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, s. 2627-2632.
15. **Li, H., Chen, J. D.:** PML and the oncogenic nuclear domains in regulating transcriptional repression. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2000, 12, s. 641-644.
16. **Zimber, A., Nguyen, Q.-D., Gespach, C.:** Nuclear bodies and compartments: functional roles and cellular signalling in health and disease. *Cell. Signal.*, 2004, 16, s. 1085-1104.
17. **Pearson, M., Carbone, R., Sebastiani, C. et al.:** PML regulates p53 acetylation and premature senescence induced by oncogenic Ras. *Nature*, 2000, 406, s. 207-210.
18. **Guo, A., Salomoni, P., Luo, J. et al.:** The function of PML in p53-dependent apoptosis. *Nat. Cell. Biol.*, 2000, 2, s. 730-736.
19. **Salomoni, P., Pandolfi, P. P.:** The role of PML in tumor suppression. *Cell*, 2002, 108, s. 165-170.
20. **Rego, E., Wang, Z.-G., Peruzzi, D. et al.:** Role of promyelocytic leukemia (PML) protein in tumor suppression. *J. Exp. Med.*, 2001, 23, s. 521-529.
21. **Zhong, S., Hu, P., Ye, T. Z. et al.:** A role for PML and the nuclear body in genomic stability. *Oncogene*, 1999, 18, s. 7941-7947.
22. **Borden, K. L.:** Pondering the promyelocytic leukemia protein (PML) puzzle: possible functions for PML nuclear bodies. *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22, s. 5259-5269.
23. **Turelli, P., Doucas, V., Craig, E. et al.:** Cytoplasmic recruitment of INI1 and PML on incoming HIV preintegration complexes: interference with early steps of viral replication. *Mol. Cell*, 2001, 7, s. 1245-1254.
24. **Piek, E., Roberts, A. B.:** Suppressor and oncogenic roles of transforming growth factor-beta and its signaling pathways in tumorigenesis. *Adv. Cancer Res.*, 2001, 83, s. 1-54.
25. **Fuchs, O., Kubrová, O.:** Signální dráha indukovaná cytokiny rodiny transformačního růstového faktoru beta (TGF β). *Biol. listy*, 2002, 67, s. 1-39.
26. **Fuchs, O.:** Úloha signální dráhy indukované transformačním růstovým faktorem beta při vzniku nádorů. *Klin. Onkol.*, 2002, 15, s. 7-16.
27. **Miyazono, K., Suzuki, H., Imamura, T.:** Regulation of TGF- β signaling and its roles in progression of tumors. *Cancer Sci.*, 2003, 94, s. 230-234.
28. **ten Dijke, P., Hill, C. S.:** New insights into TGF- β -Smad signalling. *Trends Biochem. Sci.*, 2004, 29, s. 265-273.
29. **Shi, Y., Massague, J.:** Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, 2003, 113, s. 685-700.
30. **Fahrenkrog, B., Acti, U.:** The nuclear pore complex: nucleocytoplasmic transport and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2003, 4, s. 757-766.
31. **Tsakazaki, T., Chiang, T. A., Davison, A. E. et al.:** SARA, a FYVE domain protein that recruits Smad2 to the TGF β receptor. *Cell*, 1998, 95, s. 779-791.
32. **Itoh, F., Divecha, N., Brocks, L. et al.:** The FYVE domain in Smad anchor for receptor activation (SARA) is sufficient for localization of SARA in early endosomes and regulates TGF- β /Smad signalling. *Genes Cells*, 2002, 7, s. 321-331.
33. **Delprato, A., Merithew, E., Lambright, D. G.:** Structure, exchange determinants, and family-wide Rab specificity of the tandem helical bundle and Vps 9 domains of Rabex-5. *Cell*, 2004, 118, s. 607-617.
34. **Lawe, D. C., Sitouah, N., Hayes, S. et al.:** Essential role of Ca²⁺/calmodulin in early endosome antigen-1 localization. *Mol. Biol. Cell*, 2003, 14, s. 2935-2945.
35. **Gurrieri C., Nafa K., Merghoub, T. et al.:** Mutations of the PML tumor suppressor gene in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 2004, 103, s. 2358-2362.
36. **Huang, M., Yu-Chen, Y., Shu-Rong, C. et al.:** Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1988, 72, s. 567-572.
37. **Tallman, M. S., Nabhan, C., Feusner, J. H. et al.:** Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*, 2002, 99, s. 759-767.
38. **Shao, W., Fanelli, M., Ferrara, F. F. et al.:** Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML/RAR alpha protein in acute promyelocytic leukemia cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, s. 124-133.
39. **Dmitrovsky, E.:** Tissue microarrays for hypothesis generation. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, 96, s. 248-249.
40. **Voorhees, P. M., Dees, E. C., O'Neil, B. et al.:** The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, s. 6316-6325.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NC/7605-3.

ing. Ota Fuchs, CSc.
 Ústav hematologie a krevní transfuze
 128 20 Praha 2, U Nemocnice I
 fax: 221 977 370
 e-mail: ota.fuchs@uhkt.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Epidemiologické aspekty ženské močové inkontinence

Chmel R., Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Močová inkontinence je definována jako nechtěný únik moči, který způsobuje sociální a hygienický problém. Je symptomem, který má různé příčiny. Podle typických klinických projevů dělíme inkontinenci na stresovou, urgentní, reflexní a paradoxní. Stresová inkontinence se projevuje únikem zpravidla malého množství moči při fyzických aktivitách spojených s náhlým zvýšením intrabdominálního tlaku (při kašli, kýchnutí, nebo běhu). Urgentní inkontinence se projevuje náhlým neovladatelným nucením k mikci s únikem většího množství moči. U reflexní inkontinence se močový měchýř vyprazdňuje bez nutkání a reflexně. Paradoxní inkontinence je způsobena získanou slabostí svaloviny močového měchýře a projevuje se neúplným vyprazdňováním se zvětšujícím se močovým reziduem. Prevalence močové inkontinence stoupá s věkem. Významný nárůst symptomů inkontinence je v průběhu 5. a 6. dekády života. Močovou inkontinenci lze u žen v mladém a středním věku považovat více za dynamický než trvalý symptom, ale inkontinence v postmenopauze zpravidla spontánně neregreduje. Urgentní a smíšená inkontinence se ve srovnání se stresovou symptomatologií vyskytují v nižším procentu (kolem 10–15 %). Pouze 1,5–6 % inkontinentních žen v souborech hodnotících prevalenci a incidenci močové inkontinence hledá lékařskou pomoc. Pacientky s urgentní inkontinencí hledají pomoc obvykle častěji než ženy se stresovou inkontinencí, protože urgentní symptomatologie je zpravidla sociálně a hygienicky více omezující.

Klíčová slova: močová inkontinence, typy inkontinence, epidemiologie, prevalence, kvalita života.

SUMMARY

Chmel R., Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.: *Epidemiological Aspects of the Female Urinary Incontinence*

Urinary incontinence is defined as an involuntary loss of urine, which makes social and hygienic problem. It is a symptom with different causes. According to the typical clinical manifestation it is classified as stress, urge, reflex and paradox urinary incontinence. Loss of small amount of urine related to the increase of intraabdominal pressure (during coughing, sneezing or running) is characteristic for stress urinary incontinence. Sudden and uncontrollable voiding with loss of greater amount of urine is typical for urge incontinence. Reflex incontinence means that urinary bladder is emptying without voiding. Paradox incontinence is caused by an acquired smooth muscle weakness of the bladder and it manifests with incomplete emptying and with growing residual urine. Prevalence of urinary incontinence increases with age. Significant increase of female urinary incontinence symptoms is found in fifth and sixth decade. Urinary incontinence in young women is more a dynamic than a permanent symptom but the postmenopausal incontinence obviously does not disappear spontaneously. Urge and mixed incontinence are less frequent than stress symptomatology (between 10 and 15 %). According to the prevalence studies only 1,5 to 6 % of incontinent women are looking for a medical help. Because the urge symptoms are more limiting, the patients with urge incontinence are searching treatment possibilities more often than those with stress incontinence.

Key words: urinary incontinence, types of incontinence, epidemiology, prevalence, quality of life.

Chm.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 95–97.

Inkontinence moči je velmi rozšířený symptom, který postihuje desítky milionů lidí na celém světě a má vážný ekonomický a sociální dopad na celou společnost. Symptomy poruch držení moči jsou časté u obou pohlaví, ale až dvakrát více se vyskytují u žen (1).

Močová inkontinence není onemocněním *sui generis*, ale je symptomem, který má různé příčiny. Následky inkontinence se promítají do všech oblastí společenského života. Neschopnost udržet moč se významně podílí na snížení kvality života, která je podle Světové zdravotnické organizace hodnocena jako pocit nejen fyzického, ale i psychického a sociálního zdraví. Výzvu současnosti představuje široké využití všech dostupných diagnostických a terapeutických možností, které zmírní negativní následky močové inkontinence na jedince.

Močová inkontinence je definována podle International Continence Society (ICS) jako nechtěný únik moči, který způsobuje sociální a hygienický problém (2). Stále mnoho inkontinentních žen se domnívá, že jejich problém není léčitelný. Velké procento těchto žen proto nehledá pomoc a spoléhá na vlastní metody samo-

léčby. Mezi nejčastější příčiny nevyhledávání lékařské pomoci patří například: hodnocení inkontinence jako běžné součásti procesu stárnutí nebo normální ženské záležitosti, nedostatek informací o možnostech léčení, dostupnost absorpčních pomůcek či nedůvěra ve výsledky léčení.

Močová inkontinence zůstává dosud stále nedostatečně diagnostikována. Na jedné straně se pacient za svůj únik moči stydí a nepřiznává ho, na druhé straně se na tento problém lékař zapomíná dotazovat. Na rozdíl od 80 % urologů se totiž o symptomy inkontinence moči u svých pacientek zajímá pouze 30 % praktických lékařů. Ne každá žena s nežádoucím únikem moči musí být vyšetřena u specialisty. V případě zájmu o vyřešení problému je vhodná návštěva praktického lékaře nebo gynekologa, kteří části žen pomohou sami a složitější případy zpravidla odesílají k odborníkovi (urolog, urogynekolog), který se zabývá diagnostikou a léčbou močové inkontinence.

Častější výskyt močové inkontinence u žen souvisí mimo jiné i s anatomii ženských dolních močových cest. Močový měchýř je kulovitý dutý orgán s bohatou svalovinou. V hrdle močového

měchýře přechází vlákna svaloviny do močové trubice, která vystupuje pánevním dnem. Ženská uretra měří 3–4 cm a je spolu s hrdlem měchýře fixována a podepírána okolními strukturami v ideální poloze. Na kvalitě držení moči se podílí i jemná svalovina v oblasti hrdla měchýře a vůlí ovladatelné svaly pánevního dna. Souhra funkce měchýře, močové trubice a svalů pánevního dna zajišťuje shromažďovací a vyprazdňovací funkci dolních močových cest dospělých žen. Jakékoli porušení souhry vede k narušení funkční dokonalosti uretrovezikální jednotky a k rozvoji symptomatologie močové inkontinence.

ROZDĚLENÍ ŽENSKÉ MOČOVÉ INKONTINENCE

Podle typických klinických projevů dělíme inkontinenci na stresovou, urgentní, reflexní a paradoxní.

Stresová inkontinence se projevuje únikem zpravidla malého množství moči při fyzických aktivitách spojených s náhlým zvýšením intrabdominálního tlaku (při kašli, kýchnutí, smíchu, běhu, skákání, zvedání břemen). Stresová inkontinence vzniká následkem hypermobility hrdla měchýře a močové trubice nebo v důsledku nedostatečnosti vnitřního sfinkteru uretry. Únik moči je spojený s fyzickou námahou. Tato forma inkontinence postihuje jak mladší ženy, zpravidla po několika porodech, tak i starší ženy po menopauze. Pro určení závažnosti stresové inkontinence se používá dělení podle Ingelmann-Sundberga na tři stupně – lehká, středně závažná a těžká forma. Na rozvoji stresové inkontinence se podílí celá řada rizikových faktorů. Vrozená dispozice je obvykle základním stavebním kamenem, na který nasedají další rizikové faktory, působením kterých se inkontinence teprve projeví (obezita, parita a spontánní porod plodu o hmotnosti vyšší než 4000 gramů, postmenopauza, hysterektomie).

Urgentní inkontinence je druhou nejčastější formou nechtěného úniku a projevuje se náhlým neovladatelným nucením k mikci s únikem většího množství moči. Postižené ženy trpí polakisurií, nykturií, urgencí. Mezi nejčastější příčiny vzniku urgentní inkontinence patří infekce dolního močového traktu, stenóza uretry, divertikl uretry, nádory měchýře, urolitiáza, diabetes mellitus a degenerativní onemocnění centrálního nervového systému (např. roztroušená skleróza). Urgentní inkontinenci trpí zpravidla starší ženy, obvykle v důsledku změn, které souvisí s urogenitální atrofíí. Urgentní symptomatologie se rozvíjí také působením některých léků (diuretika).

Reflexní inkontinence je příznakem neurologického onemocnění anebo poranění mozku nebo míchy. V důsledku ztráty volní kontroly nad mikčním centrem v sakrální míše se močový měchýř vyprazdňuje bez nutkání a reflexně jako u kojence.

Paradoxní inkontinence je způsobená získanou slabostí svaloviny močového měchýře a projevuje se neúplným vyprazdňováním se zvětšujícím se močovým reziduem (příčinou bývá stenóza uretry či prolaps dělohy a poševních stěn).

EPIDEMIOLOGIE ŽENSKÉ MOČOVÉ INKONTINENCE

Zjištění výskytu močové inkontinence v populaci je obtížné. Nejčastěji se používá hodnocení prevalence, která je určena počtem všech případů v daném časovém okamžiku. Určitou nevýhodou stanovení prevalence je statický pohled na celou širší problematiku (incidence popisuje dynamický vývoj inkontinence, kdy mohou být registrovány i případy spontánní remise v čase). Určení prevalence močové inkontinence závisí hlavně na použité definici inkontinence (ne vždy je ve studiích použita definice ICS), na

metodice práce zkoumající prevalence a na charakteru a věkovém rozvrstvení studované populace (celá populace nebo jednotlivé věkové skupiny). Rozdíly v hodnocení prevalence inkontinence mohou souviset i s geografickými, kulturními a etnickými momenty, které ovlivňují popis závažnosti a přijatelnosti či nepřijatelnosti symptomů močové inkontinence. V souvislosti se zvyšujícím se průměrným věkem světové populace existuje reálný předpoklad neustále se zvyšujícího počtu inkontinentních žen (3). Znalost epidemiologických parametrů a rizikových faktorů podílejících se na vzniku problému s nechtěným únikem moči je nezbytnou podmínkou, která ovlivňuje strategii a racionalitu zdravotnické péče o pacienty trpící močovou inkontinencí. Náklady na diagnostiku a léčbu močové inkontinence jsou totiž velmi vysoké a v rozvinutých zemích dosahují výše celkových nákladů na diagnostiku a léčbu pacientů s cukrovkou (4).

Močová inkontinence se alespoň přechodně objevuje až u 50 % ženské populace. Vzniká jak u mladých dospívajících dívek a žen následkem zánětu dolních močových cest po započetí sexuálního života, tak i u žen v pokročilejším věku vlivem dlouhodobého působení různých rizikových faktorů. Frekvence výskytu inkontinence moči stoupá v závislosti na věku (5). Statistiky registrují významný nárůst příznaků nechtěného úniku moči v průběhu 5. a 6. dekády života. V kontextu s věkem je výjimečná literární zmínka o 28% prevalenci močové inkontinence u 20letých atletek podávajících vrcholné sportovní výkony (6).

Prevalence močové inkontinence je ve studiích zpravidla hodnocena na základě dotazníkových odpovědí. Je totiž prokázáno, že komparace mezi hodnocením prevalence močové inkontinence, která je postavena na výsledcích dotazníkových studií a prevalence stanovenou na základě klinického vyšetření vykazuje vysoký stupeň souhlasu (7) a použití objektivních metod vyšetření močové inkontinence (urodynamické vyšetření, ultrasonografie) je v neselektované populaci zpravidla velmi obtížné a u žen s lehkým stupněm potíží často málo senzitivní (8).

Močovou inkontinenci lze zejména u žen v mladém a středním věku považovat více za dynamický než chronický či trvalý symptom (9). Inkontinence v postmenopauze zpravidla spontánně neregreduje (10). Asi v 10 % případů ovšem může i u žen nad 60 let věku nastat spontánní vymizení symptomů.

V odborné literatuře je prezentováno mnoho studií hodnotících prevalence. Výsledky se pohybují mezi 22 a 40 % (11–13). Urgentní a smíšená inkontinence se ve srovnání se stresovou symptomatologií vyskytují v absolutní většině epidemiologických studií, až na výjimky (13), v podstatně nižším procentu (kolem 10–15 %).

Alarmující procento žen s příznaky močové inkontinence, které nehledají lékařskou pomoc, nutí k zamyšlení nad kvalitou osvěty. Pouze 1,5–6 % inkontinentních žen v souborech hodnotících prevalence a incidence močové inkontinence hledá lékařskou pomoc (9, 11). Pacientky s urgentní inkontinencí hledají pomoc obvykle častěji než ženy se stresovou inkontinencí, protože urgentní symptomatologie je zpravidla více sociálně a hygienicky omezující než příznaky stresové inkontinence (14).

Negativní vliv močové inkontinence na kvalitu života je neodiskutovatelný. S tím úzce souvisí i její vliv na sexualitu. Recentně publikovaná epidemiologická studie ovšem tvrdí, že negativní vliv močové inkontinence na kvalitu života je závažnější než její vliv na sexuální život (15).

ZÁVĚR

Pacientek jakéhokoli věku se symptomy inkontinence moči v našich ambulancích neustále přibývá. Tyto ženy již nepřichází pro předpis na pomůcky pro inkontinentní, ale se žádostí o vyřešení

závažného psychického i fyzického problému, který je invalidizuje a společensky značně omezuje. Znalost aktuálních diagnostických a terapeutických možností, ve snaze dosáhnout zlepšení kvality života inkontinencí postižených žen, je v každodenní klinické praxi velmi potřebná.

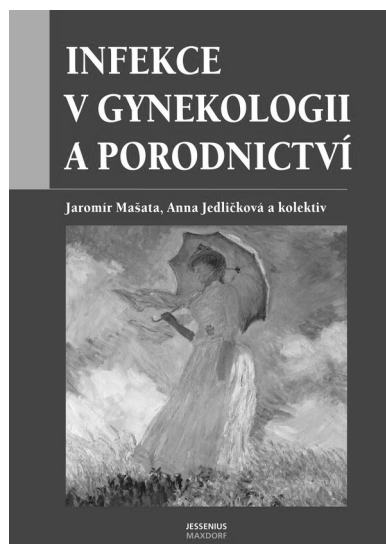
Zkratky

ICS – International Continence Society

LITERATURA

1. **Andersson, G., Johansson, J. E., Garpenholt, O., Nilson, K.:** Urinary incontinence - prevalence, impact on daily living and desire for treatment: a population-based study. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2004, 38, s. 125-130.
2. **Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. et al.:** The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.*, 2002, 21, s. 167-178
3. **Chen, Y. C., Chen, G. D., Hu, S. W. et al.:** Is the occurrence of storage and voiding dysfunction affected by menopausal transition or associated with the normal aging process? *Menopause*, 2003, 10, s. 191-192.
4. **Hampel, C., Weinhold, D., Benken, N. et al.:** Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur. Urol.*, 1997, 32 (Suppl. 2), s. 3-12.
5. **Chiarelli, P., Brown, W. J.:** Leaking urine in Australian women: prevalence and associated conditions. *Women Health*, 1999, 29, s. 1-13.
6. **Nygaard, I. E., Thompson, F. L., Svengalis, S. L., Albright, J. P.:** Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstet. Gynecol.*, 1994, 84, s. 183-187.
7. **Lagro-Janssen, A. L. M., Debruyne, F. M., Van Weel, C.:** Value of the patient's case history in diagnosing urinary incontinence in general practise. *Br. J. Urol.*, 1990, 67, s. 569-572.
8. **Jensen, J. K., Nielsen, F. J., Ostergard, D. R.:** The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet. Gynecol.*, 1994, 83, s. 904-910.
9. **Samuelsson, E. C., Victor, A. F. T., Svärdsudd, K. F.:** Five-year incidence and remission rates of female urinary incontinence in Swedish population less than 65 years old. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183, s. 568-574.
10. **Holtedahl, K., Hunskaar, S.:** Prevalence, 1-year incidence and factors associated with urinary incontinence: a population based study of women 50-74 years of age in primary care. *Maturitas*, 1998, 28, s. 205-211.
11. **Hording, U., Pedersen, K. H., Sidenius, K., Hedegaard, L.:** Urinary incontinence in 45-year-old women. An epidemiological survey. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1986, 20, s. 183-186.
12. **Burgio, K. L., Matthews, K. A., Engel, B. T.:** Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle-aged women. *J. Urol.*, 1991, 146, s. 1255-1259.
13. **Iosif, S., Hendriksson, L., Ulmsten, U.:** The frequency of disorders of the lower urinary tract, urinary incontinence in particular, as evaluated by questionnaire survey in a gynecological health control population. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1981, 60, s. 71-76.
14. **Hagglund, D., Walker-Engstrom, M. L., Larsson, G., Leppert, J.:** Quality of life and seeking help in women with urinary incontinence. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2001, 80, s. 1051-1055.
15. **Temml, C., Haidinger, G., Schmidbauer, J. et al.:** Urinary incontinence in both sexes: prevalence rates and impact on quality of life and sexual life. *Neurourol. Urodyn.*, 2000, 19, s. 259-271.

MUDr. Roman Chmel
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FNM
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
fax: 224 434 220
e-mail: chmel.roman@seznam.cz



INFEKCE V GYNEKOLOGII A PORODNICTVÍ

Jaromír Mašata, Anna Jedličková a kol.

V posledních letech se mění pohled na význam infekčních onemocnění v těhotenství. Dříve byly v centru pozornosti hlavně infekce, které působí kongenitální malformace. Na řadu těchto infekcí se dnes rutinně provádí skrínink. Při studiu negativního vlivu infekcí na plod se v poslední době začíná hlavně studovat význam subklinických nitroděložních infekcí. Nitroděložní infekce většinou vyvolávají fetomaternální zánětlivou reakci, při které se uvolňuje celá řada zánětlivých mediátorů a cytokinů. Tyto látky se výraznou měrou účastní procesu vyvolání předčasného porodu a mají význam při patogenezi poškození bílé mozkové tkáně plodu a vzniku bronchopulmonární dysplazie.

Důležitá je poslední kapitola knihy, která se věnuje antimikrobiální léčbě a podává ucelený přehled všech skupin léků užívaných v běžné každodenní praxi. Většina gynekologů a porodníků nejspíše uvítá přehled léků s možností jejich použití a kontraindikacemi v těhotenství a laktaci.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, formát A5, váz.,
ISBN 80-7345-038-0, 370 s., cena 485 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Diagnostické algoritmy u ženské močové inkontinence

Vlk R., Chmel R.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Inkontinence moči je častý problém, který má negativní dopad na kvalitu života. Správný algoritmus vyšetření vede k návrhu vhodné léčby. Anamnéza, správné posouzení symptomů inkontinence a podrobné gynekologické vyšetření jsou v úvodu diagnostického procesu velmi důležité. Negativní mikrobiologický močový nález je nutností před každým invazivním vyšetřením močových cest. Klinické vyšetření doplňují speciální dotazníky, mikční deník a klinické testy. Pad-weight test je založen na vážení vložky absorbující tekutinu po absolvování standardizovaných úkonů. Q-tip test hodnotí stupeň mobility uretry a hrdla močového měchýře. Většinu klinických testů dokáže nahradit ultrazvukové vyšetření (introitální nebo perineální přístup). Ultrazvuk se využívá k posouzení dynamiky uretry, hrdla močového měchýře a pochvy v klidu a za stresu. Urodynamické vyšetření zaznamenává tlakové změny v průběhu plnění měchýře, tlakové gradienty v močové trubici a rychlost proudu moči. Provádí se vždy před plánovanou antiinkontinentní operací nebo při neúspěchu konzervativní léčby. Urodynamické vyšetření pomáhá rozlišit stresový a urgentní typ inkontinence. Uretrocystoskopie je indikována při: recidivujících infekcích močových cest, urgentní inkontinenci s podezřením na strukturální patologii močového měchýře, iatrogení inkontinenci nebo pooperačních komplikacích.

Klíčová slova: ženská močová inkontinence, diagnostika, ultrasonografie, urodynamické vyšetření, uretrocystoskopie.

SUMMARY

Vlk R., Chmel R.: Diagnostic Algorithms in Female Urinary Incontinence

Urinary incontinence is frequent problem with significantly negative impact on the quality of life. The correct plan of examination leads to the proposal of the appropriate treatment. The history, correct judgment of symptoms of incontinence and detailed gynaecological examination are important at the beginning of the diagnostic process. Negative urine cultivation is necessary condition for the invasive investigation of the urinary tract. Special questionnaires, micturition diary and clinical tests belong to the physical examination. The pad-weight test is based on the measurement of weight gain of absorbent pads during a test period under standardised conditions. Q-tip test (cotton swab test) measures the degree of mobility of urethra and bladder neck. Most of the clinical tests can be replaced by the ultrasound examination (introital or perineal approach), which helps to appreciate the vigour of urethra, bladder neck and vagina during the resting period and at stress. Urodynamic examination records pressure changes during the bladder filling, pressure gradients in urethra and the velocity of the urinary flow. It should be carried out when antiincontinence surgery is planned or when conservative therapy failed. Urodynamic examination helps to distinguish between stress and urge type of incontinence. Uretrocystoscopy is indicated for the diagnosis of the recurrent urinary infections, urge incontinence when structural pathologies of the urinary bladder are suspected, iatrogenic incontinence or postoperative complications.

Key words: female urinary incontinence, diagnostics, ultrasonography, urodynamics, urethrocystoscopy. VI.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 98–101.

Nechtěný únik moči představuje velmi obtěžující a společensky znemožňující symptom. Správný algoritmus vyšetření vede k stanovení správné diagnózy a k návrhu odpovídající léčby, která zkvalitňuje život postižené ženy. Správné zaznamenání a zhodnocení získaných anamnestických údajů je pro určení konkrétního typu močové inkontinence velmi důležité. Celý diagnostický proces u pacientek s močovou inkontinencí jednoznačně podporuje tvrzení, že kvalitně odebraná anamnéza představuje polovinu diagnózy.

Vysoký výskyt močové inkontinence v populaci (1, 2) značně kontrastuje s relativně nízkým počtem žádostí o léčbu. Podle některých velkých dotazníkových studií dokonce i ženy, které trpí pomočováním denně, navštívily lékaře pouze v polovině případů. Přes velký současný pokrok v informovanosti a lepší dostupnosti osvětových materiálů jsou u velké části žen stále nutné aktivní dotazy praktických lékařů, urologů a gynekologů na přítomnost či nepřítomnost nechtěného úniku moči. Právě aktiv-

ní přístup lékaře je základem úspěchu při vyhledávání inkontinentních žen, které sice trpí, ale nechtějí se s svým privátním problémem primárně svěřit.

ANAMNÉZA

Pro posouzení symptomů močové inkontinence jsou nutné zpravidla úplné znalosti o interních, urologických, nefrologických, neurologických, psychiatrických a gynekologických chorobách prodělaných v minulosti nebo přetrvávajících do současnosti. Ve sledu dotazů se nesmí zapomínat na výskyt a kompenzaci diabetu či kardiální insuficience, na přítomnost hypertenze s užíváním diuretik, cévní mozkové příhody či Parkinsonovy choroby. Významnou úlohu v genezi inkontinence hrají i recidivující uroinfekce a chronické gynekologické poševní záněty. Příznaky urgentní inkontinence u mladých žen patří často mezi první známky onemocnění roztroušenou sklerózou.

Rizikové faktory vzniku stresové inkontinence jsou vcelku dobře známé. Patří mezi ně zeslabení podpory pánevního dna následkem vaginálního porodu (multiparita, porod novorozence o hmotnosti více než 4000 g, klešťový porod) a předchozích gynekologických abdominálních či vaginálních operací (hysterektomie, poševní plastiky). Obezita, genetické dispozice či deficit estrogenů v postmenopauze představují další možné kofaktory podílející se na rozvoji stresové inkontinence.

Nechtěný únik moči doprovázejí symptomy, které jsou specifické pro konkrétní typ močové inkontinence. Stresový typ je charakterizován únikem zpravidla menšího množství moči při zvýšení intraabdominálního tlaku. V závislosti na stupni postižení uniká moč při kýchnutí, kašli či smíchu (lehčí formy), u těžších forem se inkontinence projevuje při chůzi ze schodů, při zvedání těžkých břemen nebo při posazení se z lehu. Pro tyto pacientky nejsou typické urgencye (náhlé nucení k močení). Naproti tomu urgentní typ je doprovázen polakisuriemi, nykturiemi a urgencemi s následným únikem často většího objemu moči. Zvýšená frekvence mikce však není signifikantní jen pro urgentní, ale může doprovázet i stresovou inkontinenci (3).

vyšetření moči a gynekologická prohlídka

Základním krokem, který je možné provést v každé ambulanci, je vyšetření moči. Negativní mikrobiologický a mikroskopický močový náleze je nezbytným předpokladem správného vyšetřovacího postupu a nutností před každým invazivním vyšetřením dolních močových cest. Každá žena by měla být poučena o tom, že základní podmínkou spolehlivosti laboratorního vyšetření (a tedy úspěchu následné léčby) je kvalitní provedení odběru středního proudu moči bez přerušení mikce a s oddálením stydkých pysků po opláchnutí zevního ústí močové trubice vodou.

Po vyloučení uroinfekce je inkontinentní pacientka obvykle odeslána ke komplexnímu gynekologickému vyšetření. Gynekolog provede nejdříve zevní vyšetření pohledem, poté vyšetření v zrcadlech a palpační kontrolu orgánů malé pánve, posoudí případný pokles dělohy a poševních stěn, případně odhalí některé anomálie dolních močových cest (divertikl uretry, parauretrální cysta). Hypermobilita oblasti uretrovezikální junkce, pokles baze močového měchýře a proximální uretry se považuje za jednu z hlavních příčin pravé stresové inkontinence (4). Trpí-li pacientka onemocněním s možným vztahem k inkontinenci, je nutné provést specializované odborné vyšetření (např. interní, neurologické, ortopedické), které pomůže stanovit podíl této choroby na potížích pacientky.

Jednoduché testy

Pokud anamnéza, vyšetření moči a gynekologické vyšetření nevedou k jednoduchému stanovení příčiny inkontinence, měla by být pacientka odeslána k vyšetření do specializované ambulance, jenž se zabývá diagnostikou a léčbou ženské močové inkontinence. Správnou interpretaci symptomů a podrobné gynekologické vyšetření doplňují některé funkční testy, mezi něž patří např. měření zůstatku moči v měchýři po vymočení (takzvané postmikční reziduum) nebo stresový test, který slouží k objektivizaci úniku moči při kašli. Velmi starou a v dnešní době obsoletnou metodu představuje Q-tip test (5). Toto vyšetření popisuje úhel, který opíše tuhá uretrální cévka nebo štětička zavedená v celé délce uretry mezi stavem v klidu a po zatlačení při

Valsalvově manévru. Změna úhlu 30 stupňů a více svědčí pro hypermobilitu uretry (6). Test je však zatížen významnou chybou měření, například v závislosti na náplni močového měchýře, a proto neumožňuje přímé stanovení diagnózy stresové inkontinence (7).

Jednoduchý způsob měření úniku moči představuje test vážení vložky (pad-weight test), při kterém je žena po vypití předepsaného množství tekutiny vyzvána k provedení různých pohybových úkonů, chůzi po rovině, do schodů a ze schodů (8). Standardně je doporučován jednodurkový test, jehož senzitivita se pohybuje kolem 75 %, ale falešná negativita je poměrně vysoká (9). Proto bylo navrženo dlouhodobější testování (12hodinový nebo 24hodinový test), které je však náročné na dodržování stálého přísunu tekutin a předepsané fyzické aktivity. Někteří autoři doporučují i provádění kvalitativních testů, které mohou odlišit různé vaginální sekrety od unikající moči (10), ale tato hodnocení nedosahují v klinické praxi většího významu.

Často se pro hodnocení typu a stupně inkontinence využívá speciálních dotazníků. U nás je oblíbený Gaudenzův dotazník, který pomocí číselného součtu jednotlivých odpovědí pacientky pomáhá odlišit stresový a urgentní typ močové inkontinence. Pomůckou v diagnostice bývá i mikční deník, ve kterém pacientka několik dnů zaznamenává čas mikcí během dne a noci spolu s výskytem epizod nechtěného úniku moči.

ultrazvukové vyšetření

S rozvojem ultrazvukových technik v gynekologii a porodnictví obecně nabývá na důležitosti neinvazivní ultrasonografické vyšetřování. V urogynekologii se využívá zejména introitální vyšetření transvaginální sondou nebo perineální vyšetření transabdominální sondou, kdy lze dobře popsat dynamiku uretry, hrdla močového měchýře a pochvy, sponu stydkou a okolní struktury. Ultrazvukové parametry dolního močového traktu zahrnují systém úhlů, úseček a vzájemných vzdáleností, pomocí nichž lze hodnotit pozici a mobilitu hrdla močového měchýře, tloušťku stěny močového měchýře a pohyb poševních stěn při stresových manévrech. U stresové inkontinentních pacientek bývá popisována vezikalizace proximální uretry, tj. její trychtýřovitě rozšíření při zvýšení intraabdominálního tlaku (11). Hlavní význam této vyšetřovací metody spočívá v situacích, kdy selže operační léčba, vznikne recidiva nebo v případech kombinovaných defektů spojených s poklesem pánevních orgánů (12, 13). Velkou výhodou ultrasonografie je poskytování dynamický pohled, ale nezanedbatelným je i fakt, že ultrazvukové snímky představují významný potenciál pro morfologickou dokumentaci.

urodynamické vyšetření

Potíže související s poruchou udržení moči mají funkční nebo anatomicou příčinu. Urodynamické vyšetření slouží k objasnění tohoto problému zaznamenáváním rychlosti proudu moči a změny tlaku v měchýři a močové trubici v průběhu plnění měchýře a při vytahování uretrální cévky (14). Vyšetření se zahajuje vždy s vyprázdněným močovým měchýřem, pacientka leží na gynekologickém vyšetřovacím stole a v této poloze je do měchýře močovou trubicí zaveden tenký třícestný katétr ke snímání tlaku v měchýři a močové trubici. Urodynamické vyšetření se skládá z plnicí cystometrie, profilometrie uretry a uroflowmetrie. V některých případech se rovněž provádí elektromyografie svalů pánevního dna. V běžné klinické praxi se využívají první tři metody, přičemž každá má své

místo v diagnostickém a diferencially-diagnostickém procesu (15).

Urodynamické vyšetření začíná zpravidla cystometrií, pomalým naplňováním močového měchýře sterilní vodou nebo fyziologickým roztokem se snímáním tlaku v něm během plnění. Zjišťuje se přitom především kapacita močového měchýře a přítomnost netlumených kontrakcí detruzoru, z vyhodnocovaných parametrů se sleduje pocit prvního nucení (FDV), objem měchýře (MCC) a compliance. Cystometrie představuje nejvýznamnější metodu k potvrzení či vyloučení přítomnosti urgentní inkontinence (15).

Vyšetření pokračuje měřením uretrálních tlakových profilů v klidu a za stresu. V obou případech se močový katetr pomalu vytahuje z močového měchýře a kontinuálně se snímá uzavírací tlak močové trubice. Z klidových parametrů se hodnotí zejména funkční délka uretry (FUL) a maximální uretrální uzavírací tlak (MUCP), ze stresových parametrů pak tzv. transmisivní faktor (TF), což je poměr nárůstu uretrálního a vezikálního tlaku při stresu (kašel).

V posledním desetiletí dochází k rozvoji urodynamických metod, které hodnotí intravezikální a intraabdominální tlak v okamžiku úniku moči. Mluví se o tzv. bodu úniku (leak point pressure – LPP), ať již při Valsalvově manévru (VLPP) nebo při kašli (CLPP). Současná odborná literatura se zabývá hodnocením vzájemné korelace těchto hodnot s některými klasickými urodynamickými parametry, zejména MUCP (16–18).

Po vytažení katetru z močových cest se provádí uroflowmetrie. Pacientka se přitom vymočí do speciální záchodové mísy se snímačem rychlosti proudu a množství moči. Kromě maximální rychlosti proudu vyšetření informuje rovněž o času mikce a přítomnosti postmikčního rezidua (podle rozdílu objemů instalované a vymočené tekutiny). Uroflowmetrické vyšetření je nezbytné pro vyloučení či potvrzení nedokonalého odtoku moči z měchýře na základě funkční poruchy vyprazdňování nebo anatomické překážky (19).

Elektromyografické vyšetření, které spočívá ve snímání elektrických potenciálů svalů pánevního dna, je indikováno pouze v některých případech, zejména při závažné detruzor – sfinkterové dyssyngii.

Urodynamické vyšetření není nutné provádět u všech inkontinentních žen, nezbytné je však vždy před plánovanou chirurgickou léčbou stresové inkontinence. Její příznaky jsou totiž často nespolehlivé a provedení operace pouze na základě symptomů je postupem non lege artis. Vyloučení urgentní inkontinence před chirurgickou léčbou pro symptomy stresové inkontinence je nezbytně nutné, urgence přítomné po operaci jsou totiž z pohledu pacientky synonymem neúspěchu léčby. Správná diagnóza, postavená na výsledku urodynamického vyšetření, je spolu s dobře provedenou operací základní zárukou vyléčení stresové inkontinence. U žen trpících urgentní inkontinencí je urodynamické vyšetření vyhrazeno pro případy s atypickým a nejasným klinickým obrazem nebo pro pacientky nereagující na standardní anticholinergní terapii. Urodynamické vyšetření lze využít i při jiných obtížích s vyprazdňováním moči, např. při neurologické etiologii.

URETROCYSKOSKOPIE

Endoskopické vyšetření močové trubice a měchýře (uretrocystoskopie) poskytuje možnost přímé optické vizualizace, popřípadě provedení jednoduchých chirurgických zákroků. Nepatří mezi rutinní vyšetřovací postupy u inkontinentních žen a je využíváno zejména u vybraných pacientek s urgentní inkontinencí, s recidivujícími infekcemi dolního močového traktu, s hematurií, s rekurtní močovou inkontinencí nebo při podezření na některou

z iatrogenních komplikací chirurgické urogynekologické léčby (např. suspekci na perforaci močového měchýře). Ostatní specializované zobrazovací metody, zejména nukleární magnetická rezonance či počítačová tomografie jsou v diagnostice močové inkontinence využívány jen raritně v indikovaných případech nebo v rámci klinických studií.

Zkratky

CLPP	– bod úniku při kašli
FDV	– pocit prvního nucení
FUL	– funkční délka uretry
LPP	– bodu úniku (leak point pressure)
MCC	– objem močového měchýře
MUCP	– maximální uretrální uzavírací tlak
TF	– transmisivní faktor
VLPP	– bod úniku při Valsalvově manévru

LITERATURA

1. **Milsom, I., Ekelund, P., Molander, U. et al.:** The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J. Urol.*, 1993, 149, s. 1459-1462.
2. **Chmel, R., Rob, L., Vlk, R. et al.:** Prevalence ženské močové inkontinence. *Čes. Gynek.*, 2004, 69, s. 339-344.
3. **Larsson, G., Victor, A.:** The frequency/volume chart in genuine stress incontinent women. *Neurourol. Urodyn.*, 1992, 11, s. 23-31.
4. **Zmrhal, J., Hradec, D., Sehnal, B. et al.:** Změny mobility uretrovezikální juncky po vaginálním porodu. *Prakt. Gynekol.*, 2002, 2, s. 12-13.
5. **Bergmann, A., Koonings, P. P., Ballard, C. A.:** Negative Q-tip test as a risk factor for failed incontinence surgery in women. *J. Reprod. Med.*, 1989, 34, s. 273-275.
6. **Cogan, S. L., Weber, A. M., Hammel, J. P.:** Is urethral mobility really being assessed by the pelvic organ prolapse quantification system? *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99, s. 473-476.
7. **Pollak, J. T., Jenkins, P., Kopka, S. L., Davila, G. W.:** Effect of genital prolapse on assessment of bladder neck mobility by the Q-tip test. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, s. 662-665.
8. **O'Sullivan, R., Karantanis, E., Stevermuer, T.L. et al.:** Definition of mild, moderate and severe incontinence on the 24-hour pad test. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 111, s. 859-862.
9. **Simons, A. M., Yoong, W. C., Buckland, S., Moore, K. H.:** Inadequate repeatability of the one-hour pad test: the need for a new incontinence outcome measure. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 108, s. 315-319.
10. **Siltberg, H., Victor, A., Larsson, G.:** Pad-weight tests, the best way to quantify urine loss in patients with incontinence. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997, 166, s. 28-32.
11. **Dietz, H. P., Clarke, B.:** The urethral pressure profile and ultrasound imaging of the lower urinary tract. *Int. Urogynecol. J.*, 2001, 12, s. 38-42.
12. **Martan, A., Mašata, M., Halaška, M.:** Ultrazvukové vyšetření po operacích provedených pro inkontinenci moče u žen. *Prakt. Gynek.*, 1999, 1, s. 38-42.
13. **Minaglia, S., Ozel, B., Klutke, C. et al.:** Bladder injury during transobturator sling. *Urology*, 2004, 64, s. 376-377.
14. **Diokno, A. C.:** Diagnostic categories of incontinence and the role of urodynamic testing. *J. Am. Ger. Soc.*, 1990, 38, s. 300-305.
15. **Zmrhal, J., Hradec, D., Horčíčka, L.:** Místo a význam urodynamických vyšetřovacích metod v současnosti. *Mod. Gyn. Porod.*, 2003, 12, s. 56-70.
16. **Martan, A., Mašata, M., Švábík, K. et al.:** Vzájemný vztah maximálního uzavěrového tlaku uretry a valsalva leak-point pressure u žen se stresovým typem inkontinence moči. *Čes. Gynek.*, 2004, 69, s. 267-272.
17. **Feldner, P. C., Bezzera, L. R., De Castro, R. A. et al.:** Correlation between valsalva leak point pressure and maximal urethral closure pressure in women with stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 2004, 15, s. 194-197.

18. Nager, C. W., Schulz, J. A., Stanton, S. L., Monga, A.: Correlation of urethral closure pressure, leak-point pressure and incontinence severity measures. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 2001, 12, s. 395-400.
19. Haylen, B. T., Law, M. G., Frazer, M. I., Schulz, S.: Urine flow rates and residual urine volumes in urogynecology patients. *Int. Urogynecol. J.*, 1999, 6, s. 378-383.

MUDr. Radovan Vlk
 Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FNM
 150 06 Praha 5, V Úvalu 84
 fax: 224 434 220
 e-mail: rakvkl@seznam.cz

KNIHY

Šmarda, J. et al.: BIOLOGIE PRO PSYCHOLOGY A PEDAGOGY

Praha, Portál, 2004, 420 s., cena 569 Kč.
 ISBN 80-7178-924-0.

Recenzovaná publikace je dílem pěti autorů – třech lékařů (R. Bahbouh, M. Orel, J. Šmarda), z nichž jeden (R. Bahbouh) je svým vzděláním současně psycholog, přírodovědec (Z. Šmahel) a psychologa (M. Svoboda). A budiž hned úvodem řečeno, že tento tým pod vedením prof. MUDr. J. Šmerdy, DrSc. pracoval znamenitě, neboť vytvořil kompendium biologických vědomostí nepostradatelných pro psychology a užitečných i pro pedagogy. Z pohledu psychologa je publikace cenná i proto, že v posledních letech dochází vlivem rychlého rozvoje neurovědy k silné a přirozené „biologizaci“ psychologie, kdy zevrubnější znalosti biologie jsou pro psychology nutností. Zdá se, že ke dříve často citované větě prof. MUDr. J. Charváta o tom, že „medicínu budeme psychologizovat“, lze nyní přidat dodatek – a „psychologii biologizovat“.

Kompendium sestává z deseti kapitol, jež vyjmenuji a uvedu i podkapitoly.

1. *Biologie a psychologie v systému věd* (M. Svoboda) – Pojetí psychologie – historie a současnost. Vztah psychologie a biologie v současném systému věd.
2. *Obecné základy molekulární a buněčné teorie* (J. Šmarda) – Biologie dnes. Buňka – jednotka struktury i funkce života.
3. *Reprodukce organismů* (J. Šmarda) – Rozmnožování nepohlavní (asexuální). Rozmnožování pohlavní (sexuální).
4. *Základy genetiky* (J. Šmarda) – Historie vzniku jednotlivých složek současné genetiky. Molekulární genetiky. Genetiky buněk.

- Genetika eukaryontních organismů. Genetika populací. Genetika člověka.
5. *Princip evoluce* (R. Bahbouh) – Přírodní výběr. Evoluce a genetiky. Evoluce a psychologie. Zobecnění evolučních principů.
 6. *Evoluce integrujících orgánových soustav* (R. Bahbouh) – Evoluce imunitní soustavy. Evoluce hormonální soustavy. Evoluce nervové soustavy.
 7. *Evoluce člověka* (Z. Šmahel) – Předpoklady vzniku člověka – chůze po dvou končetinách. První lidé (rod *Homo*) – lidská potravní strategie. Lidská proporcionalita – člověk lovec. Člověk vzpřímený – osídlení světa. Člověk heidelberský – směs znaků a verbální komunikace. Neandrtálci – slepá vývojová linie. Anatomicky moderní lidé – abstraktní myšlení.
 8. *Ontogeneze člověka* (M. Orel) – Embryonální období. Fetální období. Porod. Postnatální období.
 9. *Základy systémové anatomie a fyziologie člověka* (M. Orel) – Hierarchie uspořádání těla. Krev. Kosterní soustava. Kosterní svalstvo. Oběh krve a lymfy. Dýchací soustava. Vylučovací soustava. Kožní ústrojí. Trávicí soustava. Reprodukční soustava. Smyslová soustava.
 10. *Integrující soustavy člověka* (M. Orel) – Imunitní soustava. Endokrinní soustava. Nervový systém.

Za každou kapitolou nalezneme její souhrn, je zde uvedena i literatura k podrobnějšímu studiu, v níž zřetelně převládají práce v českém jazyce. Zcela závěrem knihy je zařazen věcný rejstřík.

Recenzovaná práce je prvním kompendiem biologických poznatků pro psychology v českém jazyce. Proto je dílem průkopnickým a potřebným. Je psána systematicky, její didaktické kvality včetně srozumitelnosti jsou zvýrazněny

i názorností – v knize nalezneme větší množství tabulek, grafů, nákrešů apod. Také členění kompendia je vyvážené a jeho pořadatel prof. MUDr. J. Šmardovi je třeba za psychologickou obec a zejména za její studentskou část vyjádřit vděčnost.

Recenzent nepochybuje o tom, že tato práce se dočká dalšího vydání. Proto dává k úvaze, zda by v tomto případě nebylo vhodné publikaci doplnit o část týkající se vzájemného ovlivňování psychologických, sociálních a biologických proměnných a stránek člověka tak, jak se těmito interakcemi kupříkladu zabývá psychoneuroimunologie, psychoendokrinologie a neuropsychoterapie – je známo, že psychologickými prostředky lze modulovat mechanismem učení i neuronové sítě. Možná by bylo vhodné zmínit i zobrazovací metody představující také obrat ve zkoumání psychofyzických vztahů. Recenzent si dovolí (jako psycholog) upozornit, že nejenom biologické a sociální vlivy utvářejí lidský organismus a osobnost člověka, nýbrž i sám jedinec v rámci sebetvorby – sebeřízení, jež předpokládá reflexi sebe sama a situace. Předchozí věta předpokládá, že existuje svobodné jednání a lidská vůle, které nejsou jenom nástrojem „slepé motivace“.

Závěrem je třeba poděkovat redakci nakladatelství Portál za vzorně provedenou práci, kdy záměnou číslovek na straně 20 označující rok vzniku první psychologické laboratoře na světě (nesprávně 1789, správně 1879) byla splněna pověstná „chyba“ nalézající se v každé publikaci. Nakladatelství Portál vydáním knihy *Biologie pro psychology a pedagogy* potvrzuje, že systematicky pečuje o rozvoj psychologie v naší republice.

Knihu lze doporučit psychologům, případně i pedagogům, zejména však studentům těchto oborů. Pro lékaře kniha představuje „minikompendium“ biologie.

Jan Vymětal
 128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40

PŮVODNÍ PRÁCE

Terapie akutního infarktu myokardu mimo kardiocentrum – zhodnocení diagnostických a léčebných postupů

Monhart Z., ^{1,2}Grünfeldová H., ³Kadlečková A., ⁴Janský P.

Interní oddělení Nemocnice Znojmo

¹Interní oddělení Městská nemocnice Čáslav

²EuroMISE centrum - Kardio, Praha

³Interní oddělení Nemocnice Kutná Hora

⁴Kardiocentrum dospělých FNM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. V České republice v současnosti neexistuje registr akutních koronárních syndromů. K dispozici jsou pouze data o pacientech s vybranými typy akutního infarktu myokardu, není však jasné, jaká je všeobecná praxe. Cílem práce bylo jednak zhodnotit a porovnat diagnostické a léčebné postupy u nemocných s akutním infarktem myokardu v nemocnicích Čáslav, Kutná Hora a Znojmo, dále posoudit dodržování aktuálních doporučení v klinické praxi.

Metody a výsledky. Soubor tvořilo 564 pacientů (300 mužů, 264 žen) průměrný věk $71 \pm 11,9$ let), u kterých byl v roce 2003 diagnostikován akutní infarkt myokardu. Základní demografická data se mezi nemocnicemi významně nelišila, z rizikových faktorů byla rozdílná jen prevalence kouření ($p < 0,01$). Častější byly infarkty bez elevací úseků ST – 73 %. Reperfuční terapie byla použita u 67 % pacientů s infarktem s elevacemi ST, jednoznačně převažuje přímá angioplastika (u 63 % pacientů s elevacemi ST), trombolytická terapie byla aplikována u 4 %. V terapii během prvních 24 hodin byl nejvíce zastoupen aspirin (78 %), heparin (82 %), betablokátory (34 %). Nejčastější komplikací bylo srdeční selhání – u 23 % nemocných. Hospitalizační mortalita se v jednotlivých nemocnicích významně nelišila, v celém souboru byla 15 %. V propouštěcí medikaci byl nejčastěji předepsán aspirin (76 %), dále betablokátory (63 %), inhibitory ACE (58 %) a statiny (54 %), statisticky významná odlišnost mezi jednotlivými nemocnicemi byla pouze v podávání thienopyridinů ($p < 0,001$).

Závěry. Mezi jednotlivými nemocnicemi byly jen malé rozdíly v léčebných postupech, ve všech třech nemocnicích je patrný odklon od trombolýzy ve prospěch přímé angioplastiky. Běžná praxe ve farmakoterapii nespĺňuje vždy současná doporučení pro léčbu infarktu myokardu.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, rizikové faktory, reperfuční léčba, farmakoterapie.

ABSTRACT

Monhart Z., Grünfeldová H., Kadlečková A., Janský P.: Therapy of Acute Myocardial Infarction in Unspecialised Medical Centres – Evaluation of Diagnostic and Therapeutic Practice

Background. No general register of patients with acute coronary syndrome is available in the Czech Republic. That is why the everyday clinical practice remains indeterminate. The aim of the study was to compare patients' characteristics, diagnostic and therapeutic procedures in patients with acute myocardial infarction admitted to three municipal hospitals (Čáslav, Kutná Hora, Znojmo) and to assess the correspondence of the local clinical practice with the current guidelines.

Methods and Results. A total of 564 patients (300 men, 264 women) mean age $71 \pm 11,9$ years) admitted for acute myocardial infarction was included into the study. No significant difference was found in the demographic data among the hospitals. Higher proportion of smokers was observed in the hospital of Kutná Hora ($p < 0,01$). In the studied sample, the proportion of myocardial infarctions without ST elevation was larger than that without it (311 pts. – 73 %). In the subgroup of patients with myocardial infarction and ST elevation 67 % received some form of reperfusion therapy (primary angioplasty in 63 % and fibrinolytic therapy in 4 %). Most patients received aspirin and heparin (78 % a 82 % respectively) within the first 24 hours; the treatment with beta-blockers was less common (34 %). The most frequent in-hospital complication was the heart failure (23 %). In-hospital mortality for all patients was 15%. At the discharge from hospital, patients received flowing treatment: aspirin (76 %), beta-blockers (63 %), ACE inhibitors (58 %), statins (54 %). A significant difference was found only in the use of clopidogrel and ticlopidin ($p < 0,001$).

Conclusions. This study reveals only minor differences in the management of patients among hospitals and demonstrates some differences between existing guidelines and current clinical practice. The vast majority of patients with acute myocardial infarction with ST elevation was treated by primary angioplasty.

Key words: acute myocardial infarction, risk factors, reperfusion therapy, medication.

Mo.

V České republice v současnosti neexistuje registr akutních koronárních syndromů. Jsou dostupná data z pracovišť, která se zabývají koronárními intervencemi, tyto údaje poskytují informace především o pacientech s infarkty s elevacemi ST (STEMI). O diagnostice a terapii pacientů s akutním koronárním syndromem existují dostupná data z let 2000–2001 ze studie organizované Evropskou kardiologickou společností – Euro Heart Survey – ACS (1), z předchozích let jsou údaje ze studií GRACE, ENACT a MITRA 1+2 (2–4). Na Slovensku proběhla v letech 1997–1998 studie AUDIT (5). V České republice nejsou tato data z posledních let dostupná. Cílem našeho sledování bylo popsat demografické charakteristiky a rizikový profil neselektované populace pacientů s akutním infarktem myokardu (AIM) v okresech Kutná Hora (nemocnice v Čáslavi a Kutná Hoře, spádová oblast 96 tis. obyva-

tel) a Znojmo (110 tis.), zhodnotit diagnostické a léčebné postupy v jednotlivých nemocnicích, výsledky porovnat se současnými doporučeními pro diagnostiku a léčbu AIM.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do souboru bylo zařazeno celkem 564 nemocných (300 mužů, 264 žen). Jedná se o všechny pacienty, kterým byl v průběhu roku 2003 diagnostikován AIM v Nemocnici Čáslav (86 nemocných), Kutná Hora (161 nemocných) a Znojmo (317 nemocných).

Kritériem zařazení do souboru byly buď elevace ST (u pacientů se STEMI odeslaných ihned k direktní angioplastice – dPCI), nebo pozitivita biochemických markerů nekrózy myokardu (troponin T nebo I, CKMB) u pacientů přijatých k hospitalizaci.

Tab. 1. Demografická data a rizikové faktory ICHS

	Čáslav n=86	Kutná Hora n=161	Znojmo n=317	p
věk (roky, mean ± SD)	70,4±12,2	71±11,2	71,9±12,2	n.s.
muži (%)	60,5	54,7	50,5	n.s.
věk muži (roky, mean ± SD)	68,6±13,4	67,6±11,7	67,3±12,5	n.s.
věk ženy (roky, mean ± SD)	73,1± 9,7	75,2± 9,1	76,6± 9,9	n.s.
věk nad 70 let (%)	53,5	59,6	59,3	n.s.
hypertenze (%)	76,5	81,8	69,8	n.s.
dyslipidémie (%)	55	60,3	48,4	n.s.
diabetes mellitus (%)	44,2	53,2	43	n.s.
kouření (%)	20,9	35,4	20,2	<0,01

Tab. 2. Hodnoty celkového, HDL a LDL cholesterolu

	Čáslav	Kutná Hora	Znojmo	p
celkový cholesterol (mmol/l) (mean ± SD)	5,46±1,29	5,34±1,39	5,05±1,44	<0,05
HDL cholesterol (mmol/l) (mean ± SD)	1,63±0,42	1,20±0,37	1,37±0,55	<0,001
LDL cholesterol (mmol/l) (mean ± SD)	3,45±1,11	3,37±1,10	3,24±1,11	n.s.

Tab. 3. EKG charakteristika a lokalizace IM, hemodynamický stav pacienta při přijetí

	Čáslav n=86	Kutná Hora n=161	Znojmo n=317	p
STEMI (%)	29,1	29,2	25,6	n.s.
Q IM (%)	32,6	26,1	25,6	n.s.
non Q IM (%)	62,8	68,9	73,2	n.s.
opakovaný IM (%)	25,6	28,6	32,5	n.s.
přední septální IM (%)	34,0	28,4	19,2	<0,001
spodní IM (%)	14,0	24,3	20,6	n.s.
boční (%)	19,0	11,8	22,7	n.s.
zadní (%)	6,0	1,2	1,7	<0,05
lokalizace neurčena (%)	27,0	34,3	35,8	n.s.
Killip I (%)	69,8	49,0	56,5	<0,01
Killip II (%)	14,0	25,5	32,5	*
Killip III (%)	8,1	23	8,5	*
Killip IV (%)	8,1	2,5	2,5	*

*Pomocí modelu logistické regrese byla hodnocena pouze kumulativní pravděpodobnost výskytu tříd Killip.

Tab. 4. Medikace podaná během prvních 24 hodin po přijetí

	Čáslav n=86	Kutná Hora n=161	Znojmo n=317	p
aspirin (%)	84,9	61,5	83,9	<0,001
streptokináza (%)	4,7	1,2	0,0	*
heparin nefrakcionovaný (%)	14	56,5	20,2	<0,001
nízkomolekulární heparin (%)	74,4	33,5	73,8	<0,001
betablokátor (%)	64,9	23,3	34,8	<0,001
nitrát i.v. (%)	41,9	32,8	70,3	<0,001
ACE inhibitor (%)	36,5	32,1	28,1	n.s.
statin (%)	21,6	16,8	25,8	n.s.

*nelze hodnotit logistickou regresí

Tab. 5. Komplikace v průběhu hospitalizace

	Čáslav n=86	Kutná Hora n=161	Znojmo n=317	p
srdeční selhání (%)	26,7	8,1	29,3	<0,001
šok (%)	11,6	1,9	10,7	<0,01
recidiva IM (%)	1,2	0,6	2,5	n.s.
perikarditida (%)	1,2	0,0	0,3	*
CMP (%)	0,0	2,5	5,4	*
závažné krvácení (%)	0,0	0,0	2,2	*
defibrilace (%)	2,3	2,5	6,0	n.s.
kardiostimulace (%)	1,2	0,6	3,5	*
exitus (%)	11,6	14,3	16,7	n.s.

* nelze hodnotit logistickou regresí

Tab. 6. Medikace při propuštění

	Čáslav n=86	Kutná Hora n=161	Znojmo n=317	p
aspirin (%)	79,0	68,9	78,0	n.s.
ticlopidin (%)	0,0	21,0	7,2	<0,001
clopidogrel (%)	6,6	6,5	39,8	<0,001
warfarin (%)	3,9	2,9	4,9	n.s.
betablokátor (%)	68,4	58,0	64,4	n.s.
ACE inhibitor (%)	54,0	47,1	64,0	n.s.
statin (%)	51,3	53,6	54,9	n.s.
kalciový blokátor (%)	10,5	13,0	11,0	n.s.
antiarytmika (%)	7,9	16,7	10,1	n.s.

Údaje byly získávány retrospektivně z dokumentace pacientů. Sledovali jsme výskyt rizikových faktorů ICHS, některé z nich jsme pro nízkou validitu nehodnotili – rodinnou anamnézu, obezitu a nejvyšší dosažené vzdělání. Hodnocena byla dále symptomatologie a hemodynamický stav pacienta při přijetí do nemocnice (podle Killipa), EKG nález při přijetí, lokalizace a případná recidiva IM.

V rámci hodnocení diagnostických postupů v jednotlivých nemocnicích byl sledován počet pacientů, kteří za hospitalizace podstoupili echokardiografické a koronarografické vyšetření.

Z terapeutických postupů byla hodnocena farmakoterapie během 24 hodin po přijetí, případná reperfuční terapie a léčba při propuštění. Byl sledován výskyt komplikací (srdeční selhání, šok, exitus, nutnost umělé ventilace či resuscitace) během hospitalizace.

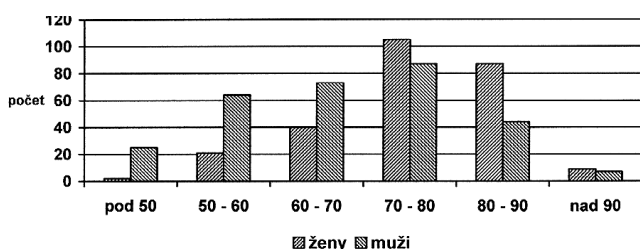
U sledovaných veličin byly spočteny základní charakteristiky uvedené v tabulkách 1 až 6 (průměr a směrodatná odchylka u spojitých veličin a poměrné zastoupení resp. odhad prevalence u veličin diskrétních).

Hypotézy o shodnosti poskytované léčebné péče ve spádových oblastech nemocnic v Čáslavi, Znojmě a Kutné Hoře byly testovány pomocí modelů logistické regrese adjustovaných na věk a pohlaví.

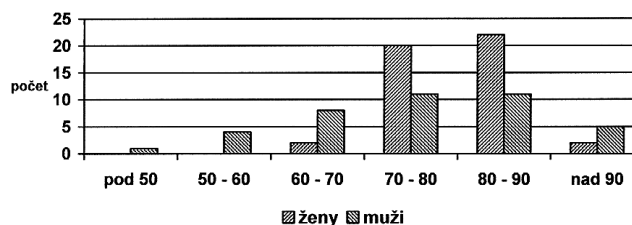
V souboru pacientů s IM mírně převažovali muži (300 pacientů) nad ženami (264 nemocných), průměrný věk v celém souboru byl 71,4±11,9 let, průměrný věk žen (75,8±9,7 let) byl vyšší než u mužů (67,6±12,4 let), v porovnání jednotlivých nemocnic se věkové složení významně neliší. Ve všech třech nemocnicích byla převaha pacientů ve věku vyšším než 70 let (graf 1).

VÝSLEDKY

Z rizikových faktorů ICHS byla nejčastěji zastoupena hypertenze. Ve výskytu sledovaných rizikových faktorů nebyl (kromě kuřáctví) statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými nemoc-



Graf 1. Soubor pacientů (n=564) – rozdělení podle pohlaví a věku (po deceniích)



Graf 2. Zemřelí pacienti (n=86) – rozdělení podle pohlaví a věku (po deceniích)

nicemi. V Kutné Hoře byl vyšší počet kuřáků proti Čáslavi a Znojmu (tab. 1, 2).

Hemodynamický stav pacientů při přijetí byl hodnocený podle Killipa. Hemodynamicky stabilní pacienti ve třídě Killip I převažovali v souboru nemocných v Čáslavi a ve Znojmě, v Kutné Hoře byl podíl pacientů ve třídě I signifikantně nižší.

Podle vstupní EKG křivky převažovaly infarkty bez elevací ST (NSTEMI) – 311 pacientů, podíl STEMI v souboru bylo nižší než jedna třetina ve všech třech nemocnicích. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi zastoupením STEMI/NSTEMI a Q IM/nonQ IM v souborech z jednotlivých nemocnic. EKG lokalizace – v Čáslavi a Kutné Hoře byla nejčastější anteroseptální, ve Znojmě anterolaterální, jedna třetina pacientů ve všech nemocnicích neměla jasnou lokalizaci EKG změn (tab. 3).

Reperfuční terapie byla v Čáslavi použita u 16 z 25 (64 %) pacientů se STEMI, v Kutné Hoře u 26 ze 47 (55 %) a ve Znojmě u 61 z 81 (75 %) pacientů se STEMI. Z reperfučních postupů jednoznačně převažuje dPCI nad trombolýzou – z Čáslavi bylo k dPCI odesláno 12 pacientů, trombolýza provedena u 4, v Kutné Hoře k dPCI odesláno 24 pacientů, trombolýza použita ve 2 případech, a ve Znojmě odesláno k dPCI 61 pacientů, trombolýzován nebyl nikdo. Důvodem nepoužití reperfuze u zbývajících STEMI pacientů v souboru byl pozdní příchod do nemocnice. Jako trombolýtikum byla u všech nemocných použita streptokináza.

Při vyhodnocení léčby pacientů s AIM v průběhu prvních 24 hodin po přijetí bylo zjištěno, že acetylsalicylová kyselina (ASA) byla ve všech nemocnicích nejčastěji podávaným lékem, v Kutné Hoře byla podávána méně často než v dalších nemocnicích. Podání betablokátoru po přijetí bylo statisticky významně vyšší v Čáslavi než v Kutné Hoře a ve Znojmě, nitráty byly nejčastěji použity ve Znojmě. Použití ostatních lékových skupin se v jednotlivých nemocnicích statisticky významně nelišilo, byly pouze rozdíly v poměru nefrakcionovaný/nízkomolekulární heparin (tab. 4).

Během hospitalizace byla provedena koronarografie (včetně pacientů odeslaných s diagnózou STEMI z příjmové ambulance k dPCI do katetrizační laboratoře) u 71 (44 %) pacientů v Kutné Hoře a 142 (45 %) pacientů ve Znojmě, v Čáslavi tento údaj nebyl sledován. Echokardiograficky bylo v průběhu hospitalizace vyšetřeno 37 (43 %) pacientů v Čáslavi, v Kutné Hoře 82 (50 %) a ve Znojmě 156 (49 %) pacientů.

Dále jsme hodnotili výskyt komplikací v průběhu hospitalizace (tab. 5). Hospitalizační mortalita se v jednotlivých nemocnicích nelišila statisticky významně – v Čáslavi zemřelo 10 pacientů (12 %), v Kutné Hoře 23 (14 %), ve Znojmě 53 (17 %) pacientů. Neprokázali jsme významnou souvislost mezi mortalitou a dalším sledovaným parametrem jako recidiva IM nebo diabetes mellitus.

V celém souboru byla průměrná doba hospitalizace 10,1±11,7 dne. Delší byla doba hospitalizace u žen (11,4±14,7 dne) než u mužů (9,0±8,1 dne). Průměrná délka hospitalizace v Čáslavi byla 7,6±5,8 dne, v Kutné Hoře 12,9±18,9 a 9,4±6,9 dne ve Znojmě. Průměrné doby hospitalizace se v rámci tří nemocnic u mužů významně neliší zatímco u žen ano (p<0,001).

Nejčastěji použitým lékem při propuštění byla ASA, její zastoupení v propouštěcí medikaci se pohybovalo od 69 % v Kutné Hoře do 78 %, resp. 79 % ve Znojmě a v Čáslavi, tyto rozdíly mezi jednotlivými nemocnicemi nebyly významné. Statisticky významné odlišnosti byly v použití thienopyridinů – v Kutné Hoře bylo častější užití ticlopidinu a ve Znojmě použití clopidogrelu. V použití dalších skupin léků při propuštění nebyly mezi jednotlivými nemocnicemi významné odlišnosti (tab. 6).

DISKUZE

Ve srovnání s literárními údaji je v našem souboru vyšší zastoupení pacientů s NSTEMI (73 %) (1–3, 6). Tento rozdíl pravděpodobně souvisí se senzitivnějšími biochemickými metodami (troponin I,T), které diagnostikují AIM u řady pacientů s atypickou symptomatologií a nediagnosticským EKG. NSTEMI je rovněž diagnostikován u pacientů s klinicky zřejmým akutním koronárním syndromem jen na základě pozitivivity troponinu (při hodnotě CKMB nepřesahující horní hranici normy). Tito pacienti by před několika lety byli klasifikováni „pouze“ jako nestabilní angina pectoris (2, 7).

Při hodnocení pacientů se STEMI je relativně vysoké procento pacientů, kteří nebyli léčeni žádným reperfučním postupem (33 %). V naprosté většině se jedná o pacienty, kteří vyhledali lékaře příliš pozdě shodně s údaji z jiných registrů AIM (8). Procento pacientů se STEMI, kteří byli léčeni některým z reperfučních postupů, však bylo v našem souboru vyšší než v Euro Heart Survey – ACS (1). Naše sledování jednoznačně potvrdilo převažující použití dPCI ve srovnání s trombolýtickou terapií. Díky rozvoji intervenční kardiologie v České republice jsou doporučení vyplývající ze studie PRAGUE-2 uvedena do každodenní praxe (9).

V medikaci během prvních 24 hodin je překvapivě málo časté podání betablokátorů v nemocnicích v Kutné Hoře a ve Znojmě v porovnání s procentem pacientů, kteří byli při přijetí hodnoceni jako Killip I – tedy bez oběhového selhávání.

Nemocniční mortalita našich pacientů s AIM se bez bližšího rozboru zdá vysoká – ve srovnání s údaji z České republiky z posledních let (10). Mortalita byla v našem souboru vyšší než v registrech Euro Heart Survey – ACS nebo GRACE (8 % resp. 7,7 %) (1, 2).

Pacienti v těchto registrech však byli určitým způsobem selektováni – zařazováni byli pouze pacienti přijímaní do nemocnice pro akutní koronární syndrom. V našem souboru jsou všichni nemocní, u kterých byl diagnostikován AIM, tedy i řada pacientů, kteří byli původně přijati pro jinou diagnózu (cévní mozková příhoda, septický stav, porucha vědomí) a diagnóza IM byla provedena v průběhu hospitalizace na základě pozitivivity biochemických markerů nekrotizy myokardu bez typické symptomatologie. Právě tyto polymorbidní pacienti ve vyšším věku jsou skupinou s nejvyšší mortalitou (graf 2). Ve srovnání s registrem GRACE byli naši nemocní také

výrazně starší – průměrný věk v našem souboru byl o více než 5 let vyšší. V německých studiích MITRA 1+2 byla nemocniční mortalita 14,2 % v nemocnicích s kardiologickým oddělením a 15,4 % v nemocnicích bez specializovaného kardiologického oddělení – a tato mortalita je srovnatelná s našimi výsledky (4).

Výsledky hodnocení medikamentózní terapie při propuštění demonstrovají rozdíl mezi současnými doporučeními pro léčbu AIM a běžnou praxí (11). Ve srovnání s dostupnými údaji o terapii pacientů po IM v České republice je v našem souboru nižší procento pacientů léčených ASA (76 %) i při zohlednění pacientů, kteří byli při propuštění léčení antikoagulancii (4 %) (12, 13). Použití beta-blokátorů (63 %) je nižší než ve studii GRACE (71 %), užití inhibitorů ACE je srovnatelné (58 % vs. 55 %), statiny jsme podávali častěji (54 % vs. 47 %) (14).

Údaje získané v našem sledování jistě nemají obecnou platnost, jejich výpovědní hodnota je limitována malým počtem pacientů i pracovišť, na kterých byl sběr dat prováděn. Je však patrná užitečnost těchto informací pro hodnocení a porovnání diagnostiky a léčby pacientů s AIM. Pro zobecnění těchto dat je potřebné podrobné sledování rozšířit na více nemocnic v České republice, optimálně vytvořit registr akutních infarktů myokardu (případně akutních koronárních syndromů).

Zkratky

ACE	– angiotenzin konvertující enzym
AIM	– akutní infarkt myokardu
ASA	– acetylsalicylová kyselina
CKMB	– kreatininkináza – myokardiální frakce
dPCI	– direktní angioplastika
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IM	– infarkt myokardu
nonQ IM	– IM bez vývoje patologického kmitu Q
NSTEMI	– infarkt bez elevací ST
ST	– segment na EKG křivce
STEMI	– infarkt s elevací ST
Q IM	– IM s vývojem patologického kmitu Q

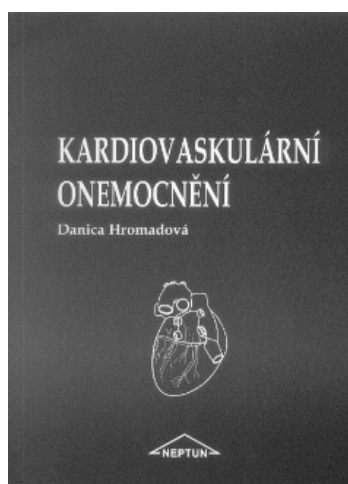
LITERATURA

1. **Hasdai, D., Behar, S., Wallentin, L. et al.:** A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, s. 1190-1201.
2. The GRACE Investigators: GRACE (Global Registry of Acute

- Coronary Events): a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.*, 2001, 141, s. 190-199.
3. **Fox, K., Cokkinos, D., Deckers, J. et al.:** The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, s. 1440-1449.
 4. **Gottwik, M., Zahn, R., Schiele, R. et al.:** Differences in treatment and outcomes of patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with or without departments of cardiology; results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA 1+2) Registries and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *Eur. Heart J.*, 2001, 22, s. 1794-1801.
 5. **Cagáň, S., Wimmerová, S., Besedová, I. et al.:** Akutní Q infarkt a non-Q infarkt myokardu u chorých s eleváciami segmentov ST. *Cor Vasa*, 2004, 46, s. 157-167.
 6. **Gregor, P., Widimský, P. et al.:** Kardiologie. Praha, Galén, 1999, 595 s.
 7. **Braunwald, E., Zipes, D., Libby, P.:** Heart disease. Philadelphia, Saunders, 2001, 2297 s.
 8. **Gitt, A., Senges, J.:** The patients with acute myocardial infarction who does not receive reperfusion treatment. *Heart*, 2001, 86, s. 243-245.
 9. **Widimský, P., Buděšínský, T., Voráč, D. et al.:** Long distance transport for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicenter trial „PRAGUE-2“. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, s. 94-104.
 10. **Spáčil, J., Hradec, J.:** Akutní infarkt myokardu na koronárních jednotkách v Praze v letech 1980 a 2000. *Cor Vasa*, 2002, 44, s. 254-256.
 11. **Widimský, P.:** Doporučení k přednemocniční a nemocniční diagnostice a léčbě akutního infarktu myokardu. Brno, Česká kardiologická společnost, 1998, 115 s.
 12. **Widimský, J.:** Farmakoterapie ischemické choroby srdeční. Praha, Grada, 1997, 260 s.
 13. **Špác, J., Pařenica, J., Partišová, M. et al.:** Nemocní s nestabilní anginou pectoris – jaká byla skutečnost v českých a moravských nemocnicích v roce 2000? *Vnitř. Lék.*, 2003, 49, s. 603-609.
 14. **Wienbergen, H., Schiele, R., Schiele, A. et al.:** Current prescription practice of statins at clinic discharge after acute myocardial infarction. *Z. Kardiol.*, 2001, 90, s. 394-400.

Práce vznikla za podpory projektu MŠMT LN 00B107.

MUDr. Zdeněk Monhart
Interní oddělení – JIP Nemocnice Znojmo, p.o.
669 02 Znojmo, Janského 11
fax: 515 215 408
e-mail: lekar.interni@nemzn.cz



KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Danica Hromadová

Publikace se daným tématem zabývá velmi komplexně s detailním přehledem současných poznatků. Autorka rozebírá nejrůznější etiologické faktory aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění, ať již působících rizikově, či naopak ochranně. Dále uvádí možnosti prevence, které jsou založeny na ovlivňování těchto etiologických faktorů, respektive na jejich zjišťování, měření a vyhodnocování a také doporučení farmakoterapie. Kniha je doplněna o příklady EKG, vzorové jídelníčky, tabulky potravin atd. Je to jediná publikace s tímto tématem na českém trhu. Kniha je určena zejména pro praktiky a kardiology.

Vydalo Nakladatelství Neptun v roce 2004, ISBN 80-902896-8-1, 190 str., cena 330 Kč.

Publikaci můžete objednat na adrese:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

KOMENTÁŘ

K článku autorů Z. Monharta, H. Grünfeldové, A. Kadlečkové a P. Janského „Terapie akutního infarktu myokardu mimo kardiocentrum – zhodnocení diagnostických a léčebných postupů“

Se zájmem jsem si přečetl přehled o diagnosticko-terapeutických postupech v péči o nemocné s akutním infarktem myokardu (AIM) v roce 2003 ve třech nemocnicích bez katetizační laboratoře v České republice. V souboru 564 pacientů byl u téměř třech čtvrtin diagnostikován AIM bez elevací ST úseku (NSTEMI), u zbývajících nemocných AIM s elevací ST úseku (STEMI). U pacientů se STEMI byla urgentní reperfuze léčba indikována v 67 % případů, v naprosté většině byla zvolena přímá perkutánní koronární intervence (d-PCI). Celková hospitalizační mortalita byla 15,3 %. Nemocní byli při propuštění léčeni nejčastěji kyselinou acetylosalicylovou (76 %), méně často betablokátory (63 %), inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (58 %) a statiny (54 %).

Opakovaně bylo prokázáno, že v prvních 12 hodinách od začátku bolesti má d-PCI v léčbě STEMI přednost před systémovou trombolýzou (1, 2). Rozhodování, zda obecně indikovat či neindikovat reperfuze léčbu, již mnoho let nepatří do rozhodovacího algoritmu u nemocných se STEMI, vyjma ojedinělých specifických případů. Neptáme se tedy, zda reperfuze léčba ano či ne, ale ptáme se, jakým způsobem. Z přehledu je patrné, že zásady urgentní reperfuze léčby nemocných se STEMI, tak jak jsou uvedeny v doporučeních České kardiologické společnosti, jsou respektovány a dobře dodržovány. V naprosté většině případů byla preferována d-PCI (3). K tomuto přístupu jistě přispěla velkou měrou známá domácí klinická studie PRAGUE-2 (2). Srovnání s výsledky průzkumu Eur Heart Survey, kde byla u STEMI použita reperfuze léčba u 55,8 % nemocných a z nich d-PCI u méně než poloviny potvrzuje, že současná organizace léčby pacientů se STEMI je v České republice na vysoké úrovni (4). Na druhou stranu, i zde je jistě prostor k dalšímu zlepšování. Cílem musí být optimalizace spolupráce záchranných služeb a kardiocentru. Každý nemocný s bolestí na hrudi by měl být velmi rychle na místě zásahu na základě cílené anamnézy a vyšetření 12svodového EKG správně diagnostikován a v případě zjištění STEMI co nejrychleji transportován přímo do kardiocentra s katetizační laboratoří k invazivnímu ošetření. V případě dlouhé dojezdové doby je u nemocných s trváním bolesti ≤ 120 minut vhodné uvažovat o přednemocniční trombolýze či o podání inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa (facilitovaná PCI) (5, 6). Je třeba pracovat na zlepšení vybavení sanitních vozů (v některých regionech není k dispozici možnost provedení 12 svodového EKG), na edukaci personálu RZP jak v oblasti diagnostiky, tak přednemocniční léčby STEMI, na zlepšení organizace příjmu nemocných s bolestí na hrudi či již s diagnostikovaným STEMI i na optimalizaci úvodní farmakoterapie v nemocnici (zejména nitrožilní aplikace betablokátorů a časné nasazení statinů). V případě facilitované PCI hraje samozřejmě velkou roli i finanční náročnost tohoto postupu.

Překvapením je relativně vysoká mortalita nemocných s AIM (15,3 %) ve srovnání např. s výsledky Euro Heart Survey (7 % u nemocných se STEMI), přestože v publikovaném souboru byla reperfuze léčba poskytnuta více nemocným. Bohužel, na základě zde publikovaných dat nelze najít uspokojivé vysvětlení, které by vedlo ke konkrétnímu zamýšlení o případné změně stávajících postupů. Autoři správně uvádí, že vyšší mortalita může být částečně způsobena metodou výběru souboru a vyšším věkovým průměrem nemocných. Navíc, u části pacientů mohly vést ke zvýšení hladiny troponinů či MB frakce kreatinfosfokinázy jiné příčiny než AIM (chronická renální insuficience, srdeční selhávání, plicní embolie, cévní mozková příhoda apod.). Tato zjištění však zasluhují podrobnější analýzu jak z hlediska vstupních sledovaných parametrů, tak z hlediska použité statistické metody. Podobně je třeba nahlížet i na interpretaci výskytu dalších komplikací, zejména srdečního selhání a šoku.

Velmi zajímavé jsou informace o farmakoterapii. V iniciální léčbě během prvních 24 hodin byly zjištěny výrazné rozdíly mezi jednotlivými nemocnicemi. Přestože již nikdo nepochybuje o příznivém efektu ASA a betablokátorů na mortalitu i morbiditu nemocných po AIM, kyselina acetylosalicylová (ASA) byla podána pouze u 61,5–84,9 % nemocných betablokátory u 23,3–64,9 % pacientů. Souhrnné číslo pacientů léčených jakoukoliv formou heparinu autoři neuvádí (řada pacientů byla jistě léčena jak nefrakcionovaným, tak nízkomolekulárním heparinem). Při propuštění bylo léčeno ASA pouze 68,9–79 %, betablokátory 58–68,4 %, ACE-inhibitory 47,1–64 % a statiny dokonce pouze 51,3–54,9 % nemocných. Ve srovnání s výsledky Euro Heart Survey jsou podíly léčených nemocných srovnatelné v případě statinů a ACE-inhibitorů. O něco méně, než je evropský průměr, byly v publikovaném souboru indikovány betablokátory a ASA. Přestože u části nemocných byly jistě přítomny kontraindikace některých léků, nejde o nikterak povzbudivá zjištění.

Bohužel se prakticky nic nedozvídáme o diagnosticko-terapeutickém postupu a osudu nemocných s NSTEMI. Zde by bylo velmi zajímavé zjistit, zda a jakým způsobem probíhá stratifikace rizika těchto nemocných a následné načasování koronarografie.

Publikovaná práce tedy nabízí základní cenný přehled diagnosticko-terapeutických zvyklostí a postupů u nemocných s akutním infarktem myokardu v regionálních nemocnicích. Indikace k urgentní revaskularizaci u nemocných se STEMI probíhá v souladu s doporučeními České kardiologické společnosti. V ukazatelích farmakoterapie je však patrná nedostatečná praktická aplikace všeobecně známých doporučení. I mezi jednotlivými nemocnicemi jsou významné rozdíly. Toto zjištění se ale neliší od aktuální situace v jiných státech západní i východní Evropy, kde byla recentně zjištěna jak globálně nedostatečná farmakoterapie nemocných s AIM, tak výrazné interregionální rozdíly. Zejména na tomto poli vidím velký prostor ke zlepšení našich léčebných postupů. Autoři bohužel podrobněji neanalyzují příčiny relativně vysoké mortality nemocných a nenabízí zhodnocení postupů u pacientů s NSTEMI. Zajímavé by bylo zejména zhodnotit reálný stav stratifikace rizika a následné rozhodování o načasování koronarografie. Tato problematika by jistě mohla být tématem dalšího samostatného sdělení.

LITERATURA

1. **Keeley, E. C., Boura, J. A., Grines, C. L.:** Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003, 9351, S. 13-20.
2. **Widimský, P., Buděšínský, T., Voráč, D. et al.:** Long distance transport for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicenter trial „PRAGUE-2“. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, S. 94-104.
3. **Widimský, P., Janoušek, S., Vojáček, J.:** Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu. Česká kardiologická společnost. *Cor Vasa*, 2002, 44, S. K127-K130.
4. **Hasdai, D., Behar, S., Wallentin, L. et al.:** A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.*, 2002, 15, s. 1190-1201.
5. **Janoušek, S.:** Přednemocniční trombolýza. *Interv. Akut. Kardiol.*, 2003, 2, s. 184-189.
6. **Duane, S., Pinto, M. D., Julian, M. et al.:** State of the Art in Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Rev. Rep.*, 2003, 5, s. 267-275.

*MUDr. Roman Škulec
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: skulec@email.cz*

Léčebné postupy a přístroje v kardiologii

Základním principem medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) je klinická praxe vycházející z vědeckých základů, založených na výsledcích klinických studií.

V kardiologické medicíně je několik léčebných postupů založených na vysoce kvalitních důkazech. Například příznivý vliv statinů na mortalitu a snížení rizika infarktu myokardu byl hodnocen a prokázán v 10 velkých randomizovaných klinických studiích zahrnujících přes 70 000 pacientů. Je též důležité, že tyto studie ukázaly na skupiny pacientů, které mohou nejlépe profitovat z léčby statiny.

Důkazy hodnotící léčebné postupy a léčebné přístroje jsou méně nákladné než lékové studie. Náhodné přiřazení pacientů k léčebným procedurám je obtížnější než randomizace v lékové studii a dvojité slepé studie jsou zde prakticky neproveditelné. Regulační požadavky na přístroje nejsou tak striktní jako u léků a u nových chirurgických postupů neexistuje

regulace už vůbec. Medicína založená na důkazech představuje tedy v případě léčebných postupů a přístrojů jenom fragment důkazů pro použití léků.

Implantace koronárních bypassů je hlavním kardiologickým postupem. V roce 2001 bylo jen v USA takto ošetřeno 300 000 pacientů. Avšak do současné doby bylo jen 2649 pacientů ve světě náhodně přiřazeno buď do skupiny ošetřené provedením bypassu, nebo do skupiny léčené medikamentózně. Implantabilní kardioverter je v podobné situaci. Tato technická zařízení jsou velmi drahá. V roce 2000 bylo v USA provedeno 34 000 implantací. Časné klinické studie prokázaly snížení mortality u malé skupiny osob, které již prodělaly epizodu fibrilace komor či sustained komorovou tachykardií. Požadavek na aplikaci přístroje byl rozšířen na větší populaci osob s nižším rizikem, se srdečním onemocněním, které neprodělaly arytmiickou příhodu. I zde se kardioverter prokázal jako život zachraňující přístroj. Je to dostatečným důkazem pro expanzi indikací implantace kardioverterů? Do konce roku 2003 bylo publikováno 5 studií

s profylaktickou implantací kardioverterů, ale jejich výsledky se dosti liší. V roce 2004 byly publikovány výsledky dalších 4 klinických studií. Uvedených 9 studií s 6200 osobami skutečně prokázalo, že preventivní implantace kardioverteru snížila mortalitu u pacientů s ejekční frakcí <30%. Publikování těchto dat zvýší tlak na velké zdravotní pojišťovny (Medicare), aby rozšířily finanční pokrytí implantací těchto zařízení. Tak jako v případě aortokoronárních bypassů, které zažily rozmach již před nástupem éry medicíny založené na důkazech, klíčová otázka profylaktického použití kardioverterů není, zdali to vůbec „funguje“, ale jak rizika, benefit a cenové náklady korespondují s indikací u různých podskupin pacientů se srdečními onemocněními.

Literatura:

Hlatky, M. A.: Cardiac Procedures and Devices. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350, s. 2126-2127.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Využití funkce „Auto mode switching“ u pacientů se sick sinus syndromem

Vlašínová J.

Interní kardiologická klinika FN, Brno

ABSTRAKT

Východisko. Dvoudutinové stimulace, původně vyvinuté pro pacienty s atrioventrikulárními blokádami, jsou nyní ve velké míře používány pro pacienty se sick sinus syndromem tachy-bradykardickým. Tito pacienti však leckdy působí svým lékařům terapeutické rozpaky, kdy je nutno buď spoléhat na antiarytmickou medikaci k zamezení recidiv supraventrikulárních dysrytmií, způsobujících rychlou komorovou stimulaci, nebo při selhání antiarytmické terapie je nutno přeprogramovat tyto pacienty do režimu DDI/R, kdy vyloučíme fyziologickou VAT stimulaci. Funkce „auto mode switching“ zabezpečuje přiměřenou frekvenci komor při supraventrikulárních dysrytmiích.

Metody a výsledky. Sledovali jsme soubor 30 po sobě jdoucích pacientů, 18 žen, 12 mužů ve věku 40–70 let, u kterých jsme indikovali implantaci dvoudutinových kardiostimulátorů Trilogy DR+ opatřené funkcí AMS.

Závěry. V našem souboru ukazujeme, že dvoudutinové kardiostimulátory opatřené funkcí AMS, lze s výhodou indikovat u pacientů s paroxysmy fibrilace či flutteru síní s výsledným efektem snížení nákladů na opakované návštěvy lékaře, rehospitalizace i razantnost antiarytmické terapie.

Klíčová slova: auto mode switching, ss syndrom, supraventrikulární dysrytmie.

ABSTRACT

Vlašínová J.: The Use of Auto Mode Switching in Patients with Sick Sinus Syndrome

Background. At present the dual chamber pacing, originally developed for patients with AV blockades, is widely used also for patients with Sick sinus syndrome (tachycardic-bradycardic type). But these patients often cause therapeutical problems to their physicians. In these cases either antiarrhythmic therapy is necessary to prevent recurrent supraventricular tachycardias (which are cause of rapid ventricular pacing) or in the case of failure of AA therapy the pacing mode has to be changed to DDI/R, which excludes physiological VAT pacing. The Auto Mode Switching (AMS) function ensures adequate ventricular pacing rate in the time of SV arrhythmias.

Methods and Results. Effects of dual chamber pacemakers equipped with AMS were studied in a group of patients with paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter.

Conclusions. Therapy brings effects in lower of expenses due to less frequent visits at the physician, lower rate of rehospitalisations and lower need for powerful AA therapy.

Key words: Auto mode switching, Sick sinus syndrome, supraventricular tachycardia.

VI.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 109–111.

Pacienti se sick sinus syndromem (SSS) tvoří většinu v dnešních indikacích k implantaci PM. Tito pacienti se syndromem tachy-bradykardickým mají hemodynamicky významné bradykardie a současně paroxysmy supraventrikulárních dysrytmií nejčastěji fibrilací síní s rychlou odpovědí komor. Dvoudutinové PM, jako nejfyziologičtější forma stimulace byly implantovány u těchto nemocných vždy s obavou, že při snímání síňové arytmie může v režimu VAT (komorové stimulaci spouštěné vlastní aktivitou síní) dojít k rychlé stimulaci komor, a tím i k vážným problémům pacienta.

Dvoudutinové PM v režimu DDD/R bývají zabezpečeny proti supraventrikulárním dysrytmiím tak, že mají programovatelný práh pro maximální síňovou frekvenci tzv. „tracking“. V této funkci nastavená frekvence představuje horní frekvenční limit pro komorovou stimulaci spouštěnou síňovou aktivitou. Nad tento frekvenční limit již stimulator pracuje pod obrazem Wenckebachových period. U PM vybavených funkcí AMS dochází k automatické změně režimu DDD/R na DDI/R, jestliže síňová frekvence dosáhne nebo přesáhne detekční hranici pro síňovou tachykardii (graf 1).

K zapnutí této funkce je třeba 5–10 sekund síňové frekvence nad nebo rovné detekční hranici pro síňovou tachykardii. Čas prodlení je stanoven z důvodů zabezpečení PM před změnami režimu při krátce trvajících supraventrikulárních tachykardiích. Jakmile klesne

síňová frekvence pod nastavenou frekvenci pro síňovou tachykardii, dochází ke zpětné změně z režimu DDI/R na DDD/R (graf 2).

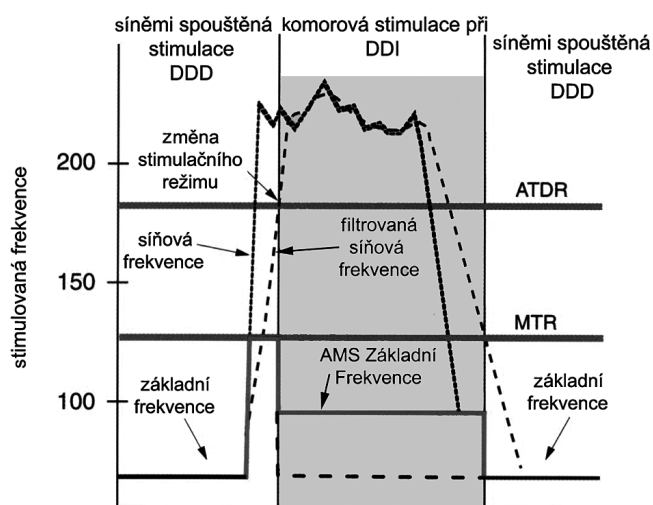
Cílem naší práce bylo zjistit, jaký význam má funkce AMS pro pacienty se SSS s paroxysmy fibrilací síní (1–3).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor tvořilo 30 po sobě jdoucích pacientů, z toho 18 žen a 12 mužů ve věku 40–70 let, průměrného věku 57 let. Indikační diagnózou byl SSS s paroxysmy fibrilace či flutteru síní. Všichni pacienti byli léčeni antiarytmiky; 12 pacientů, tj. 40 %, betablokátoři, 10 pacientů, tj. 33 %, užívalo propafenon a 8 pacientů, tj. 27 %, mělo amiodaron (tab. 1).

Tyto pacienty jsme indikovali k implantaci PM Trilogy DR+ opatřené funkcí AMS. Po implantaci jsme pacienty kontrolovali ve zvyklých intervalech po 1, 3 a 6 měsících, případně při potížích individuálně dle potřeby. Při kontrolách PM jsme využili záznamové funkce PM „switch mode histogramu“, a „event histogramu“, které v paměti přístroje uchovávají záznam příhod supraventrikulárních dysrytmií, a to, jak dle charakteru příhody a délky trvání, tak i celkového procenta paroxysmů ve sledovaném úseku.

U vybraných pacientů jsme provedli 24hodinové monitorování ekg pomocí Holtera nebo R-testu. U pacientů se subjektivními potížemi ve smyslu palpitací jsme využili funkce „pacientem spouštěné záznamy“, kdy pomocí magnetu přiloženého nad PM po dobu nejméně 5 sekund dochází



Graf 1. Grafické znázornění funkce auto mode switching – převzato z manuálu firmy Pacesetter
 Dolní plná linie znázorňuje maximální frekvenci komor u pacienta se SSS s paroxysmem SVT, s přechodem PM do režimu z režimu DDD do DDI a zpět po skončení dysrytmie.

k uchování symptomatické příhody v paměti přístroje k pozdějšímu lékařskému rozboru až na jednotlivé stimulační události. V paměti mohou být uchovány maximálně 3 epizody a při nahrávání každé další se nejstarší záznam automaticky přemaže.

VÝSLEDKY

Při kontrole pacientů po půl roce jsme si náš soubor mohli rozdělit do 3 skupin. Ve skupině A bylo 7 pacientů, kteří neměli žádný záznam na „switch mode histogramu“ a byli zcela bez potíží. Ve skupině B bylo 18 pacientů, kteří měli záznam na „switch mode histogramu“, ale subjektivně neudávali žádné potíže. Do poslední skupiny C bylo zařazeno 5 pacientů, kteří byli symptomatictí ve smyslu palpitací a současně měli záznam na „switch mode histogramu“.

Tab. 1. Soubor pacientů

	Počet (n)	věk	průměrný věk
muži	12	40–65	55
ženy	18	47–70	61

Tab. 2. Rozdělení pacientů dle vnímaných potíží a záznamu na histogramu

Skupina	A	B	C
počet pacientů	7	18	5
záznam	–	+	+
potíže	–	–	+

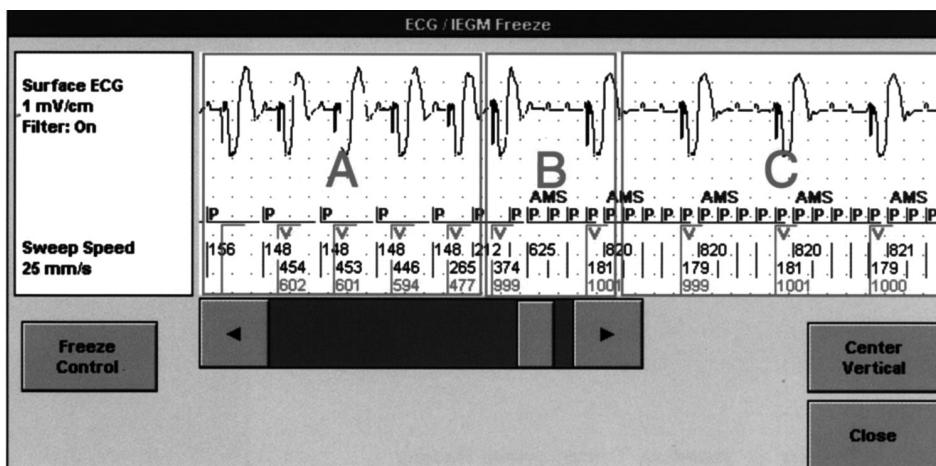
Po vyšetření těchto pacientů jsme dospěli k závěru, že u skupiny A, tj. 23 % pacientů, byla zavedena úspěšná antiarytmická medikace. U těchto pacientů se již nevyskytovaly supraventrikulární dysrytmie. U skupiny B u 60 % pacientů byla úspěšná kombinace antiarytmické medikace s funkcí AMS. V poslední skupině C, tj. 17 % pacientů, u kterých byly zaznamenány paroxysmy supraventrikulárních tachykardií a kteří měli potíže ve smyslu palpitací, jsme rozdali magnety k nahrávání jejich symptomatických příhod (tab. 2).

Po zhodnocení těchto pacientem spouštěných záznamů jsme zjistili, že ani jeden z oněch 5 pacientů neměl své potíže způsobeny paroxysmem supraventrikulární tachykardie, nýbrž všichni negativně pocítovali přechod VAT stimulace do DDD režimu, tudíž počátek síňové stimulace. Potíže těchto pacientů vymizely po preprogramování PM do nižších frekvencí tak, aby byl preferován jejich vlastní rytmus. Touto změnou nastavení byly subjektivní potíže pacientů odstraněny.

DISKUZE

Pacienti se SSS tachy-bradykardickým mívají významné bradykardie se symptomy MAS paroxysmů či ekvivalentů na straně jedné a supraventrikulární tachykardie, nejčastěji fibrilace síní, které mohou být také hemodynamicky významné, na straně druhé. Tito nemocní jsou indikováni k implantaci PM k zabránění komplikací

- A. Síňová tachykardie
- B. Změna režimu DDD na DDI
- C. Stimulovaná frekvence v režimu DDI



Graf 2. Ukázka funkce AMS na intrakardiálním ekg – převzato z manuálu firmy Pacesetter
 A – síněmi spouštěná tachykardie, B – iniciace funkce „auto mode switching“, C – komorová stimulace s vyloučením snímání síní (DDI)

spojených s bradykardií a současně k antiarytmické terapii jako léčbě tachykardických epizod.

Často se ale objevují rozpaky při výběru stimulačního režimu. Stimulační režimy u SSS byly předmětem zkoumání v četných randomizovaných studiích. Např. ve studii Eldery, kde byly sledovány paroxysmy fibrilace síní, mozkové příhody, výsledky zcela jasně zněly pro DDD stimulaci proti nefyziologické VVI.

U nemocných s paroxysmální fibrilací síní vede trvalá komorová stimulace k urychlení vzniku chronické fibrilace síní.

Při dvoudutinové fyziologické stimulaci bylo nutno spoléhat na účinnost antiarytmické medikace. Jestliže antiarytmika nejsou účinná, je pacient ohrožen při vzniku SV tachykardie spuštěním kardiostimulátorové tachykardie se všemi následky, které tento stav přináší.

Proto je při selhání antiarytmické medikace většina těchto pacientů přeprogramovaná do režimu DDI bez možnosti fyziologické VAT stimulace.

U pacientů, jejichž PM je vybaven funkcí AMS, je každou epizodou síňové tachykardie, která překročí frekvenční limit pro detekci síňové tachykardie a která má trvání delší než 5–10 sekund, automaticky změněn režim frekvenčně závislý na síních na režim frekvenčně nezávislý (4–6).

Tito pacienti dle našeho sledování nemají subjektivní potíže charakteru palpitací. Podle četnosti paroxysmů SV dysrytmií v naší studii jsme také jedné skupině pacientů nasadili antikoagulační terapii. U těchto nemocných je účinná kombinace antiarytmické medikace a funkce AMS. Je možné v antiarytmické terapii u těchto pacientů přikročit k méně agresivní léčbě než u pacientů s PM bez AMS, kde se vždy snažíme udržet sinusový rytmus (7–9).

Vyšší dávky antiarytmik, případně kombinovaná antiarytmická medikace s sebou může přinášet řadu nežádoucích účinků. U některých pacientů přistupujeme k elektrické kardioverzi, která přináší určité riziko poškození PM a pro pacienta nepříjemnou nutnost hospitalizace (10–12).

ZÁVĚR

Z uvedeného vyplývá, že PM opatřené funkcí AMS lze s výhodou použít u pacientů se SSS s paroxysmy fibrilace či flutteru síní. Těmto nemocným PM s AMS přináší větší životní komfort a jejich výhody nelze popřít ani z hlediska ekonomického. Pacienti daleko méně navštěvují lékaře, nejsou nutné opakované rehospitalizace a je možnost ordinovat méně agresivní antiarytmickou terapii.

Otázkou je zavedení antikoagulační terapie u těchto nemocných.

Zkratky

AMS – automatická změna stimulačního režimu (auto mode switching)
 DDD/R – dvoudutinová stimulace síní i komor s frekvenční adaptabilitou
 DDI/R – dvoudutinová stimulace s frekvenční adaptabilitou bez možnosti komorové stimulace spouštěné síňovou aktivitou

MAS – kardiální synkopa (Morgagn-Adams-Stokes)
 PM – kardiostimulátor (pacemaker)
 SSS – sick sinus syndrom
 SV – supraventrikulární
 VAT – komorová stimulace spouštěná vlastní aktivitou síní
 VVI – jednodutinová komorová stimulace

LITERATURA

1. **Novák, M., Kamarýt, P., Mach, P.:** Nové technologie v oblasti kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů – defibrilátorů. In: Lukl, J., Heinc, P. et al.: Moderní léčba arytmií. Praha, Grada Publishing, 2001, s. 173-180.
2. **Kamarýt, P.:** Čtyřicet let trvalé kardiostimulace v České republice. *Cor vasa*, 2002, 44, s. 367-369.
3. **Bytešník, J.:** Kardiostimulace. Kapitola 11. In: Kölbl, F.: Trendy současné kardiologie. Praha, Galén, 1999, s. 251-261.
4. **Frost, L., Engholm, G., Moller, H.:** Decrease in mortality in patients with a hospital diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980–1993. *European Heart Journal*, 1999, 20, s. 1592-1599.
5. **Ward, K. J., Willet, J. E., Bucknall, C. et al.:** Atrial arrhythmia suppression by atrial overdrive pacing: pacemaker Holter assessment. *Europace*, 2001, 3, s. 108-114.
6. **Fauchier, L., Florent, B., Soto, F. X. et al.:** Management of Atrial Tachyarrhythmias: Benefits of Pacemaker Diagnostic. *PACE*, 2003, 26, s. 223-235.
7. **Wen-Chung, Y. U., Chin-Feng Tsai, ming-Hsiung Hsieh et al.:** Prevention of the Initiation of Atrial Fibrillation: Mechanism and Efficacy of different Atrial Pacing Modes. *PACE*, 2000, 23, s. 373-379.
8. **Riva, S., Tondo, C., Carbucchio, C. et al.:** Incidence and clinical significance of transformation of atrial fibrillation to atrial flutter in patients undergoing long-term antiarrhythmic drug treatment. *Europace*, 1999, 1, s. 242-247.
9. **Nowak, B., Kracker, S., Rippin, G.:** Effect of the Atrial blanking time on the detection of atrial fibrillation in dual chamber pacing. *PACE*, 2001, 24, s. 496-499.
10. **Fauchier, L., Briand, F., Soto, F.:** Management of atrial tachyarrhythmias: Benefits of Pacemaker diagnostic, Part II. *PACE*, 2003, 26, s. 233-235.
11. **Jais, P., Barold, S., Shah, D. et al.:** Pacemaker Syndrome Induced by the mode switching Algorithm of a DDDR Pacemaker, *PACE*, 1999, 22, s. 682-684.
12. **Heřman, D., Kebza, V., Herold, M.:** Kvalita života pacientů s implantovaným kardiostimulátorem starších 70 let v závislosti na stimulačním režimu – pilotní sledování. *Cor et vasa suppl.*, 2003, 45, s. 27.

MUDr. Jitka Vlašínová
 Interní kardiologická klinika FN
 625 00 Brno, Jihlavská 20
 e-mail: vlasinova@centrum.cz

KOMENTÁŘ

K článku autorky J. Vlašínové „Využití funkce »Auto mode switching« u pacientů se sick sinus syndromem“

Zavedení automatické změny stimulačního režimu (**Auto Mode Switching – AMS**) při výskytu supraventrikulárních tachykardií (SVT) u AV sekvenční stimulace v první polovině 90. let minulého století bylo významným pokrokem. Do té doby při výskytu fibrilace síní (FiS), flutteru síní (FluS) či jiné SVT pokračovala stimulace v trvale nastaveném režimu se všemi důsledky pro pacienta – akcentace palpitací díky četným splynulým stahům, prohloubení mitrální a trikuspidální regurgitace, zhoršení plnění levé komory a dlouhodobě mohlo dojít i k remodelaci levé komory, dilataci levé síně a k projevům srdečního selhání (1). Díky tomu byly aktivovány některé patofyziologické mechanismy, které vedly k udržení fibrilace síní a jejímu přechodu do permanentní formy bez možnosti zpětného nastolení sinusového rytmu (2).

Součástí moderní technologie aktuálně používaných kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů je vždy AMS, který využívá nejrůznějších algoritmů, resp. jejich kombinací s cílem zvýšit specifickou a senzitivitu změny stimulačního režimu. Některé systémy nabízejí dokonce možnost individuální volby více různých typů AMS s ohledem na vznik a frekvenci paroxysmů SVT u daného nemocného (3). V klinické praxi se poměrně často můžeme setkat s nemocnými, kteří mají implantován kardiostimulátor s AMS a přesto na EKG je evidence o fibrilaci síní a neadekvátní AV sekvenční stimulaci. Nejčastější příčinou je neaktivní AMS, a to již od doby primoinplantace. Je třeba připomenout, že výskyt SVT u nemocných s DDD stimulací je poměrně vysoký (až 50 %) , stoupá s časem od implantace (4, 5) a navíc řada epizod je zcela asymptomatických (6). Dalším problémem je amplituda síňového signálu v době epizody fibrilace síní, která může být výrazně nižší než u sinusového rytmu v době implantace a je mimo hranic nastavené citlivosti síňového kanálu. To znamená, že AMS nemůže být adekvátně aktivován a nedochází tedy ke změně stimulačního režimu.

V době implantace systému je nutno z pohledu správné funkce AMS:

1. Zajistit stabilní síňovou elektrodu nejen s optimálním stimulačním prahem ale i s co nejlepšími vlastnostmi snímání (max. amplituda P-vlny).
2. Aktivovat AMS, a to i u pacientů bez dosavadní evidence SVT.

AMS není v současné době jediným algoritmem pro supraventrikulární arytmie, kterým disponují moderní stimulační systémy. Snaha o postižení některých mechanismů vzniku fibrilace a flutteru síní vedla k vývoji tzv. **preventivních stimulačních algoritmů**, které jsou součástí některých KS. Na základě analýzy dat o vzniku FiS (7) bylo vyvinuto až 6 různých preventivních režimů stimulace, které je možné libovolným způsobem kombinovat. Je však nutno zdůraznit, že samotné použití těchto algoritmů (např. aktivace všech) bez hlubší analýzy mechanismů vzniku a udržení arytmií není indikováno. Naopak použití kombinace radiofrekvenční ablace (RFA) fibrilace síní a preventivních algoritmů se zdá být slibné a může vést k významné redukci paroxysmů FiS po provedené RFA (8).

Současná doba je v oblasti trvalé kardiostimulace charakterizována snahou o co nejvíce fyziologický přístup. Kromě alternativních míst stimulace je jednou z možností **automatická změna síňové stimulace na AV sekvenční**, a to v závislosti na stavu síňokomorového převodu.

Tento koncept vychází ze skutečnosti, že antegrádní převod je u nemocných se sick sinus syndromem nestabilní a mění se v čase (9). Preference AAI/R režimu, který se nejvíce blíží sinusovému rytmu, je po maximální dobu stimulace a v době, kdy se AV převod prodlouží nad stanovený limit, je automaticky aktivován režim DDD/R. Dojde-li k normalizaci AV převodu, vrací se původní režim síňové stimulace.

Závěrem lze říci, že digitální systémy třetího tisíciletí nabízejí uživatelům řadu možností, jak zlepšit kvalitu života u nemocných se sick sinus syndromem a paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi. Budoucnost ukáže, zda „více fyziologické“ režimy a místa stimulace mohou v dlouhodobém sledování eventuálně ovlivnit i mortalitu, resp. některé fatální komplikace trvalé kardiostimulace. Je třeba však zdůraznit, že naším cílem by měla být snaha o kauzální ovlivnění supraventrikulárních arytmií. Každý nemocný s typickým flutterem síní by měl být indikován k provedení katetrizační ablace, u nemocných se symptomatickou paroxysmální fibrilací síní bez významnějšího strukturálního postižení myokardu by také měla být zvážena modifikace substrátu z levé síně některou z metod katetrizační ablace. V neposlední řadě bychom neměli zapomenout na nemocné, kteří jsou indikováni k provedení kardiochirurgického výkonu a mají evidenci o fibrilaci síní, kde by nedílnou součástí měla být i „Maze procedure“ . Je evidentní, že efektivní a komplexní řešení trvalé kardiostimulace a supraventrikulárních arytmií je možné ve velkých specializovaných centrech, kam by měli být referováni. V současné době je pro pacienty v České republice k dispozici řada pracovišť, která výkony tohoto typu provádějí.

LITERATURA

1. Gelder, V., Crijs, H. J., Blanksma, P. K. et al.: Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72, s. 560-566.
2. Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, M. G. et al.: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1397-1402.
3. Stroobrandt, R., Willems, R., Vandenbulcke, F. et al.: DDDR pacemakers: A framework for the understanding of atrial and ventricular based device timing. *Eur. J. Cardiac. Pacing Electrophysiol.*, 1991, 2, s. 151.
4. Andersen, H. R.: Incidence of chronic atrial fibrillation in patients randomized to atrial and ventricular pacing. *Lancet*, 1994, 344, s. 1523-1528.
5. Bailin, S. J.: The role of atrial lead position on AF burden. *J. Cardiovasc. Electrophysiology*, 2001, 12, s. 912-917.
6. Sweeney, M. O.: The impact of ventricular pacing on atrial tachycardias. *Circulation*, 2003, 107, s. 2932-2937.
7. Hoffmann, E.: Onset of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 98, s. 415 (abstrakt).
8. Neuzil, P., Reddy, V., Táborický, M. et al.: HAPPI-AF Study – preliminary results. *Progress in Clinical Pacing*, Rome, 2004, (abstrakt – v tisku).
9. Santini, M., Alexidou, G., Ansalone, G. et al.: relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defect and modes of permanent cardiac pacing. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, s. 735-738.

MUDr. Miloš Táborický, CSc., MUDr. Petr Neuzil, CSc.
Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce
150 30 Praha 5, Roentgenova 37/2
e-mail: milos.taborsky@homolka.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Molekulárně-genetická studie příčin Prader-Williho a Angelmanova syndromu

Čapková P., Vrtěl R., Šantavá A., ¹Zapletalová J., ²Kršiaková J.,
Hyjánek J., Šantavý J.

Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN, Olomouc

¹Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

²Oddělení lékařské genetiky MFN, Martin, Slovenská republika

ABSTRAKT

Východisko. Prader-Williho syndrom a Angelmanův syndrom jsou geneticky podmíněná onemocnění, která jsou způsobena ztrátou paternální nebo maternální genové exprese z chromozomální oblasti 15q11–q13. Oba syndromy mají svůj vlastní klinický obraz, který se liší v různých věkových obdobích. Cílem práce je zjištění různých příčin podílejících se na ztrátě genové exprese u těchto pacientů a volba nejvhodnější metody, která by sloužila ke skríninku genomových změn u pacientů se suspektním Prader-Williho syndromem a Angelmanovým syndromem.

Metody a výsledky. K testování byla použita metylační analýza (MS PCR) lokusu SNRPN, STR (short tandem repeat) analýza a metoda fluorescenční in situ hybridizace. Ve skupině 55 pacientů testovaných na Prader-Williho syndrom a Angelmanův syndrom byla u 11 pacientů detekována pouze maternální alela a u jednoho pacienta pouze paternální alela v lokusu SNRPN: 10 mikrodelecí 15q11–13, 1 UPD(15)mat a 1 UPD(15)pat.

Závěry. Metoda MS PCR se ukázala být nejefektivnější k provedení první selekce u pacientů s podezřením na Prader-Williho syndrom i Angelmanův syndrom. Prokáže-li se nepřítomnost paternální nebo maternální alely, je nezbytné použití dalších molekulárně diagnostických metod k odlišení jednotlivých mechanismů vedoucích k tomuto onemocnění. V případě Angelmanova syndromu je nutné ověřit možnou přítomnost mutací v UBE3A, je-li metylační vzorec nezměněn.

Klíčová slova: Prader-Williho syndrom, Angelmanův syndrom, metylační analýza, fluorescenční in situ hybridizace, STR analýza.

ABSTRACT

Čapková P., Vrtěl R., Šantavá A. et al.: *Molecular Genetic Study of Causes of the Prader-Willi and Angelman Syndrome*

Background. Prader-Willi syndrome (PWS) and Angelman syndrome (AS) are distinctive diseases with severe impairment of psychomotoric development and behaviour. Both syndromes are caused by the loss of paternal (PWS) or maternal (AS) gene expression of chromosomal region 15q11-13. The work reveals the various causes of this loss. The choice of the most suitable method for screening of the genome mutations in the patients suspected of PWS and AS is another purpose of the work.

Methods and Results. The methyl specific analysis (MS PCR) in locus SNRPN, short tandem repeat (STR) analysis and fluorescent in situ hybridization (FISH) were used. In the group of 55 patients tested for PWS and AS only maternal allele was present in 11 patients and only paternal allele was present in 1 patient in the locus SNRPN: 10 microdeletions 15q11-13, 1 UPD(15)mat and 1 UPD(15)pat.

Conclusions. MS PCR seems to be the most profitable method for the first step of selection of PWS patients. In positive cases is inevitable to use also additional tests of molecular diagnosis to distinguish the particular mechanism leading to the disorders. In AS patients is also MSPCR recommended as the first step although it is necessary to exclude mutation in UBE3A gene in case of MS PCR negativity.

Key words: Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, methyl specific analysis, fluorescent in situ hybridization, short tandem repeat analysis. Ča.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 113–118.

Prader-Williho syndrom (PWS) byl poprvé popsán skupinou švýcarských endokrinologů vedených profesorem Andreou Praderem v roce 1956 (1). V kojeneckém věku dominuje nápadná svalová hypotonie a neprospívání, které je postupně vystřídáno nadměrnou chutí k jídlu vedoucí k patologické obezitě často již v předškolním věku. Děti s PWS málo rostou v důsledku porušené tvorby růstového hormonu a častý je u nich hypogonadotropní hypogonadismus, který je u chlapců provázen hypoplazií zevního genitálu a retencí varlat. Příčinou je funkční postižení hypothalamu, které má za následek rovněž poruchy termoregulace, zvýšený práh

pro čítí bolesti a poruchy chování. Pacienti s PWS mají obvykle snížený intelekt. Typická je jejich facies s mandlovým tvarem očí, úzkými rty s dolů stočenými koutky, světlá pleť a vlasy a akromiokrie, která kontrastuje se statným tělem.

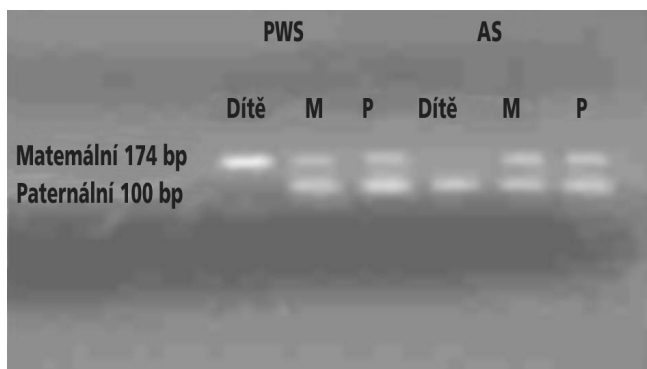
Angelmanův syndrom (AS), který byl poprvé popsán v roce 1965 Harrym Angelmanem, je charakterizován závažnou psychomotorickou retardací, poruchou řeči, ataktickou chůzí, abnormálním chováním zahrnujícím častý neopodstatněný smích – odtud používané označení „happy puppet“, hyperaktivitou, epileptickými záchvaty, abnormálním EEG. Novorozenci mají normální

Tab. 1. Přehled genomových změn u pacientů s PWS a AS a metod vedoucích k jejich odhalení

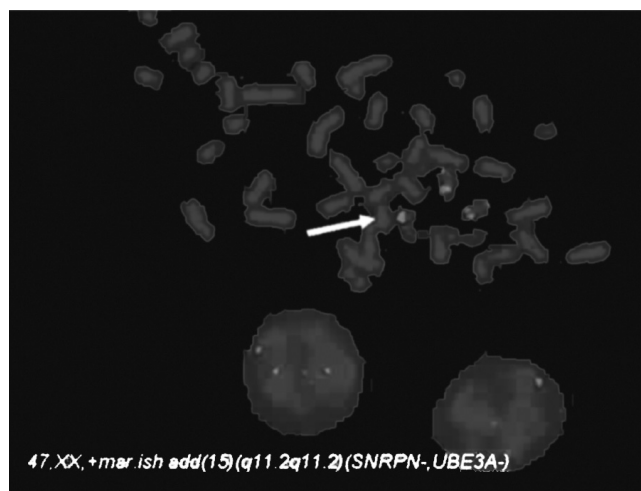
Metoda	odhalené mutace	frekvence PWS	mutací AS	riziko opakování
chromozomální vyšetření				až 50 %
metylační analýza	FISH 3-5Mb delece	<5 %	~1,0 %	<1%
	abnormální metylační vzorec na UPD test	~60–70 %	~70,0 %	<1%
	MSPCR	~20–30 %	~7,0 %	<1%
	mutační analýza			
	vznikající z: iprintingový defekt s delecí IC	~1–5 %	<1,0 %	až 50 %
	imprintingový defekt bez delece IC	0 %	~2,5 %	< 1%
	sekvenční analýza			
	UBE3A mutace	0 %	~11,0 %	až 50 %
	žádná	<1 %	~ 10–15,0 %	až 50 %

fenotyp. Vývojové opoždění může být zaznamenáno od 6. měsíce, avšak plná manifestace klinického obrazu nastává až po prvním roce života. Chromozomální oblast zodpovědná za obě klinicky odlišná onemocnění byla odhalena teprve v roce 1981 (2) a jde o proximální část dlouhého raménka chromozómu 15. Pomocí chromozomální analýzy s vysokou rezolucí bylo odhaleno, že většina pacientů s PWS a AS má mikrodeleci v oblasti 15q11–13 o velikosti 3–4 Mb zahrnující několik genů. Proto také tato onemocnění byla zařazena do skupiny tzv. „contiguous gene syndromes“. Použitím molekulárních technik bylo později prokázáno, že u PWS je delece přítomna na paternálním homologu, zatímco v případě AS na maternálním homologu chromozómu 15. Další možnou příčinou vzniku obou syndromů je uniparentální dizomie (UPD) – oba chromozómy 15 jsou zděděny pouze od jednoho z rodičů. U PWS chybí paternální homolog chromozómu 15 – maternální uniparentální dizomie, u AS chybí maternální příspěvek – paternální uniparentální dizomie. Třetí možnou příčinou těchto onemocnění jsou imprintingové mutace (IM) postihující imprintingové centrum a měnící metylační vzorec v oblasti mající zásadní význam u obou syndromů, a tím ovlivňují i expresi genů tohoto regionu (tab. 1). Vedle výše zmíněných příčin jsou klinické obrazy PWS a AS také popisovány v souvislosti s chromozomálními aberacemi zahrnujícími chromozóm 15: nebalancované reciproké translokace, marker chromozómy, balancované reciproké a Robertsonské translokace a pericentrické inverze. V případě AS může být příčinou i bodová mutace v genu pro ubiquitin protein ligázu (UBE3A), který je kandidátním genem pro AS. Ve většině případů mikrodeleci a UPD jde o událost *de novo* a riziko rekurence je zanedbatelné (<1 %).

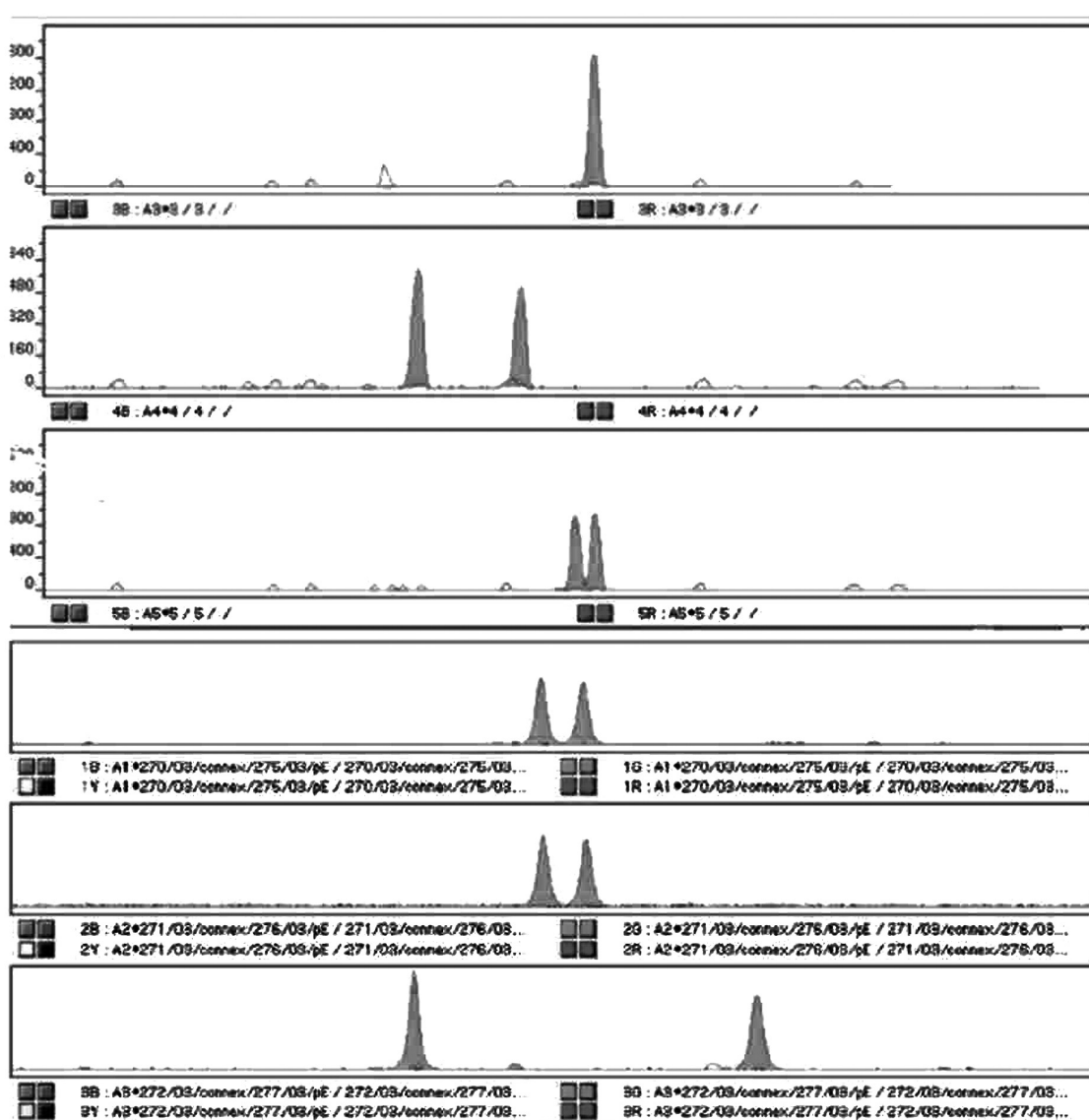
U některých imprintingových mutací (famiální deleční typy) a mutací v UBE3A platí stejná pravidla jako u autozomálně dominantních monogenních onemocnění a riziko pro další potomky může představovat až 50 % (tab. 1). Proto vyšetření příčin u obou těchto syndromů představuje zásadní krok pro poskytnutí zodpovědné genetické konzultace v rodinách s dítětem s PWS či AS. Stanovení včasné diagnózy je významné zejména u PWS, protože jen tak mohou pacienti využít všech moderních terapeutických postupů, zahrnujících jak substituční (hormonální), tak i symptomatickou léčbu. PWS a AS jsou nejznámější příklady poruch zvláštního typu dědičnosti nazývaného genomický imprinting. Na rozdíl od mendelovské dědičnosti mají imprintované geny odlišnou expresi v závislosti na svém parentálním původu. V oblasti 15q11–13 se nachází geny, které jsou exprimovány pouze z paternální alely, a jiné, které jsou exprimovány pouze z maternální alely. PWS vzniká v důsledku ztráty (cestou mikrodelece, UPD či IM) exprese z paternálně derivovaných genů a AS v důsledku ztráty exprese z maternálně derivovaných genů. V případě AS bylo prokázáno, že pouze jediný gen je přednostně exprimován z maternálního homologu chromozómu 15 v tkáních mozku. Jedná se o kandidátní gen pro AS – gen kódující ubiquitin protein ligázu 3A (UBE3A). Na rozdíl od AS je kandidátních genů pro PWS několik a jsou exprimovány zásadně z paternální kopie chromozómu 15: ZNF127 (MKRN), NDN (necdin), MAGEL2, SNURF-SNRPN a IPW.



Obr. 1. Výsledná separace DNA fragmentů z MS PCR v rodině s dítětem postiženým PWS a v rodině s dítětem postiženým AS
M – matka, P – otec



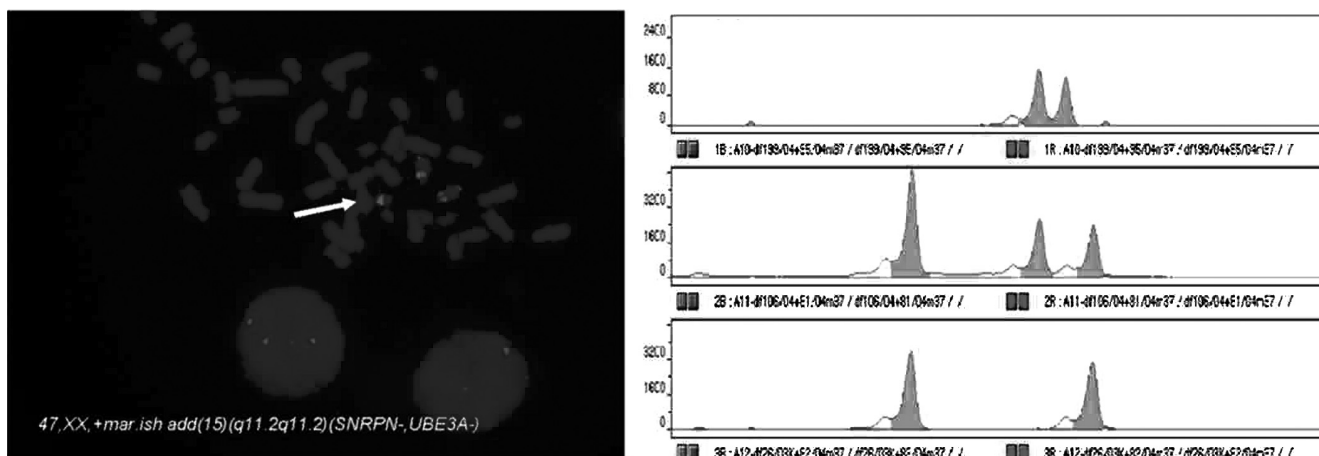
Obr. 2. FISH na kultivovaných lymfocytech pacienta s PWS
Šipka ukazuje chybění lokusu 15q11–q13 prokazané sondou pro lokus SNRPN.



Obr. 3. Výsledná separace DNA fragmentů na kapilárové elektroforéze

Shora – v pořadí pod sebou: proband, jeho matka a otec – rodina s AS pacientem, u něhož byla detekována paternální uniparentální izodizomie (chybí maternální alela).

Ve spodní části obrázku v pořadí pod sebou: proband, jeho matka a otec – rodina s PWS pacientem, u něhož byla odhalena uniparentální maternální heterodizomie (chybí paternální alela). Nonpaternita byla vyloučena STR analýzou v lokusech chromozómů 21 a 18.



Obr. 4. FISH na kultivovaných lymfocytech u pacientky s marker chromozómem v karyotypu – vlevo

Prokázání původu nadbytečného lokusu metodou STR analýzy se separací DNA fragmentů na kapilárové elektroforéze – vpravo; shora – otec, proband, matka

Tab. 2. Stanovení jednotlivých typů mutací ve skupině pacientů se suspektním PWS a AS

Metoda	MSPCR		FISH		STR		UPD		IM		celkem pozitivních negativních	cytogenetický nálezn u pacientů s nepotvrzenou diagnózou
	negat.	pozit.*	negat	pozit.*	negat.	pozit.*	neinf.					
PWS pacienti celkem 45	34	11	1	10	32	11	2	1	0	11	34	46,XY,inv(15)(q11.2q22) 48,XXYY 46,XY,i(9p)t(9;11)(q13;q24)
AS pacienti celkem 10	9	1	1	0	9	1	0	1	0	1	9	46,XX,t(1;7)(p13.3;q22)

* Pozitivita označuje chybní paternální resp. maternální alely (lokusu).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

K detekci PWS a AS jsou nejčastěji používány metody molekulární analýzy DNA (MS PCR, STR analýza) a metody molekulárně cytogenetické (FISH). Nejrozšířenější a nejcitlivější metodou se stala metyl senzitivní PCR (MS PCR), která je schopna odlišit paternální a maternální alelu chromozómu 15. Metoda vychází z vysoké frekvence 5-metylcytosinů v oblasti 15q11–13, které způsobují hypermetylacii, a tím také zabránění genové exprese z příslušných oblastí. Jako první krok se používá bisulfittické ošetření DNA, které vede k deaminaci a konverzi cytosinu na uracil. 5-metylcytosin nepodléhá deaminaci. Podle toho jsou konstruovány příslušné primery. Vzhledem k tomu, že metylační vzorec paternální a maternální alely je odlišný – maternální alela je metylovaná, paternální nemetylovaná, lze pomocí takto konstruovaných primerů odlišit oba parentální příspěvky. Metodou MS PCR v lokusu SNRPN bylo testováno všech 55 pacientů susp. na PWS (45) a AS (10). Protože MS PCR nerozliší jednotlivé typy mutací, bylo provedeno v případě pozitivity, to je chybní paternální resp. maternální alely, testování zaměřené na vyloučení mikrodelece metodou FISH v lokusech SNRPN, D15S10, UBE3A. Pokud test vyloučil přítomnost mikrodelece, byly rozhodující výsledky z STR analýzy, které potvrdily či vyvrátily UPD. UPD byla vždy potvrzena alespoň ve dvou lokusech. STR analýza byla prováděna kontinuálně s MS PCR u všech pacientů pro porovnání výsledků obou testů. Pro potvrzení a upřesnění typu IM a mutací v UBE3A je nutné provést mutační analýzu, která není součástí studie, ale je plánována jako další etapa výzkumu po získání většího souboru pacientů.

Soubor nemocných

Bylo testováno 45 pacientů ve věku 1. měsíc až 35 let, se suspektní diagnózou PWS a 10 pacientů ve věku 2 roky až 19 let s podezřením na AS. U všech pacientů bylo provedeno chromozomální vyšetření metodou kultivace lymfocytů periferní krve.

Izolace DNA

DNA probanda a jeho rodičů byla izolována vysolovací metodou z 10 ml krve v EDTA (Miller). Koncentrace DNA byla odečtena spektrofotometricky. DNA byla naředěna na 200 ng/μl.

Deaminace DNA

2,5 μg denaturované DNA (0,2 μg/μl) bylo smícháno s 2,8 M roztokem natriumbisulfitu (Na₂S₂O₃). Směs byla inkubována 16 hod. při teplotě 55 °C ve vodní lázni. Dále byly vzorky DNA purifikovány pomocí soupravy „Wizard DNA Clean-Up Resin“, denaturovány 3 M NaOH a precipitovány v 96% etanolu. Takto ošetřená DNA byla rozpuštěna v Tris/EDTA.

PCR protokol pro MS PCR

Pro amplifikaci byly použity primery (paternální, maternální) nasedající v oblasti SNRPN o velikosti 100 bp resp. 174 bp. 30 μl reakční směsi obsahovalo 100 ng deaminované DNA, 2,4 μl paternálního (PWS) nebo maternálního (AS) primeru (konc. 10 μM), 10 mM dNTPs, 25 mM MgCl₂, 0,6 U polymerázy Platinum Taq spolu s příslušným reakčním pufrem. PCR podmínky: 10 min. denaturace při 95 °C, 35 cyklů (denaturace 30 s při 94 °C, 30 s annealing při 62 °C, 30 s elongace při 72 °C). Finální extenze 10 min při 72 °C. Produkty byly separovány na 2% agarózovém gelu a obarveny ethidiumbromidem (0,5 μg/ml).

PCR protokol pro STR analýzu

Pro STR analýzu byly využity primery M37 (tetranukleotid) o velikosti 326 bp nasedající v oblasti 15q11–13, dále penta E (Promega) a dinukleotidové repetice (CA repeat), ležící v oblasti 15q11.2, 4-3RCA (D15S11), LS6--1CA (D15S113), GABR GABRB3CA (stejnomený lokus). Reakce byla prováděna v objemu 25 μl. Do reakční směsi byl použit 10xPCR pufr 2,5 μl, 100 mM dNTPs 0,20 μl, 2,5 μl MgCl₂, primery o finální koncentraci 15 pmol, 100 ng DNA a 0,5 U Tag polymerázy. Vlastní amplifikaci předcházela 5minutová denaturace při 95 °C, 30 cyklů zahrnovalo denaturaci 94 °C 1 min, annealing při 55 °C 1 min, elongaci při 72 °C 2 min. PCR byla zakončena sedmiminutovou finální elongací při 72 °C. V případě dinukleotidových primerů byla separace produktů prováděna na 6% denaturačním polyakrylamidovém gelu. Vzorky byly před nanášením smíchány s denaturačním nanášecím pufrem a následně tepelně denaturovány. Vizualizace byla provedena barvením dusičnanem stříbrným. V případě tetra- a penta-nukleotidových repetic byla analýza fragmentů prováděna na kapilární elektroforéze s fluorescenčně značenými primery. Denaturované produkty PCR reakce byly separovány v kapiláře na přístroji ABI Prism 310. Výsledky byly shromážděny softwarem Data Collection a vyhodnoceny softwarem Gene Scan.

V případě, že MS PCR prokázala chybní paternální nebo maternální alely, byla vždy prováděna FISH reakce na kultivovaných lymfocytech periferní krve, a to podle firemního protokolu dodávaného s příslušnými sondami. K detekci mikrodelecí byly použity sondy SNRPN (Cytocel, Qbiogene), D15S10 (Vysis), UBE3A (Qbiogene). Kultivace vzorků lymfocytů periferní krve byla provedena podle standardních laboratorních postupů.

VÝSLEDKY

Z 45 pacientů s klinickým obrazem PWS jsme metodou MS PCR potvrdili ztrátu paternální alely u 11 pacientů (25 %) (obr. 1), další testování (FISH) odhalilo 10 mikrodelecí na paternálním homologu chromozómu 15 (91 %) (obr. 2), u jednoho pacienta byla odhalena uniparentální maternální heterodizomie potvrzená STR analýzou (obr. 3). Ve dvou případech byla STR analýza neinformativní.

U 10 pacientů testovaných na AS byla zachycena pouze jedna pozitivita (10 %), jednalo se o paternální uniparentální izodizomii (obr. 3) potvrzenou jak MS PCR, tak STR analýzou.

U 3 pacientů suspektních na PWS ale s nepotvrzenou diagnózou byl nalezen aberantní karyotyp (tab. 2). Ve skupině pacientů testovaných na AS byl zachycen 1 případ balancované translokace (tab. 2). U jednoho dětského pacienta se podařilo odhalit duplikaci celého regionu 15q11–13, a to u děvčátka, jehož obraz neodpovídal klinicky PWS ani AS, ale byla zaznamenána psychomotorická retardace se záchvaty instability a hyperaktivity a abnormní EEG. Chromozomální vyšetření odhalilo přítomnost marker chromozómu derivovaného z chromozómu 15: karyotyp 47,XX,+mar ish.der(15)(WCP15). FISH testem se sondami SNRPN a UBE3A (obr. 4) a následnou STR analýzou byla potvrzena přítomnost nadbytečného lokusu 15q11–13 derivovaného maternálně, který je pravděpodobně zodpovědný za fenotyp pacientky mírně připomínající AS. V pěti rodinách bylo prováděno prenatální vyšet-

ření zaměřené na vyloučení PWS. Indikací k výkonu bylo postižení sourozence tímto syndromem (4 případy řešené metodou FISH), nebo náhodný nálezn chromozomální aberace zahrnující chromozóm 15 při vyšetření buněk z plodové vody: karyotyp 46,XX, i(15q)[1]/46,XX [20] – kde se vylučovala UPD 15 u plodu.

DISKUZE

Majoritní podíl na vzniku PWS mají intersticiální delece – 91 %, což potvrzuje závěry mnoha autorů uvádějících zastoupení delece u PWS mezi 70–80 % (3–5). Maternální UPD způsobuje PWS u 20–30 % pacientů (3, 6). Naše studie zachytila pouze jeden případ (9 %), jde však prozatím pouze o malý soubor pacientů. Podobná čísla vykazují další studie (4, 7). Imprintingový defekt postihuje 1–5 % pacientů. Ve studii nebyl zachycen žádný případ. Záchyt pericentrické inverze u jednoho pacienta (tab. 2) podporuje zjištění, že pericentrické inverze na chromozómu 15 se podílejí přibližně 1 % na vzniku PWS (8). V případě AS je situace komplikovanější značnou variabilitou fenotypových znaků. Do skupiny byli zařazeni i pacienti s možnou diagnózou AS, kteří však nespĺňovali všechna kritéria typická pro AS. Ze skupiny 10 pacientů byla pouze u jednoho zachycena změna metylačního vzorce (10 %) – maternální UPD, její zastoupení jako příčiny AS bývá udáváno mezi 10–15 % (3, 4). Mikrodeleci se nepodařilo zachytit, ačkoliv je uváděna jako nejčastější příčina AS. Imprintingové defekty pokrývají stejně jako u PWS 5 %. Bodové mutace v UBE3A se podílí přibližně 11 %. Příčinu klinického obrazu se nezdařilo najít u 10–15 % (3) případů. V posledních dvou jmenovaných případech zůstává metylační vzorec pacienta nezměněn. Potvrzení PWS se pomocí MS PCR podařilo u 11 (25 %) pacientů z 45 klinicky indikovaných k vyšetření. Podobných výsledků dosahují i další studie (5, 4). Efektivitu záchytu do velké míry ovlivňuje rozptýl u některých klinických znaků nebo překrytí s jinými klinicko-genetickými jednotkami. Nejsnadnější diagnostika u PWS je mezi 3.–7. rokem, kdy se většina fenotypových znaků již projeví. V diferenciálně diagnostické rozvaze přicházejí v úvahu ještě Martin-Bellův syndrom (syndrom fragilního X), nervosvalová onemocnění, deficiencie arylsulfatázy C, Kabuki syndrom, pseudohypotyroidismus, Alstroemův syndrom a široká oblast nedědičných příčin obezity či hypogonadismu. Dále je možná přítomnost jiných cytogenetických strukturálních změn nežli v oblasti 15q11–13, např. dupl.(X)(q23q25) (9) nebo del(15)(q22-q22) (10). Klinické označení takovýchto pacientů je „Prader-Willi like“ syndrom.

V případě AS je záchyt pouze 10 % z důvodu malého souboru pacientů. I zde hraje velmi důležitou úlohu značná variabilita ve fenotypu u těchto pacientů. Z diferenciální diagnostiky zde připadá do úvahy ještě Rettův syndrom či některé z dědičných metabolických poruch. Z nedědičných poruch např. cerebelární forma DMO. Klinickou diagnostiku navíc komplikuje možná přítomnost bodových mutací v UBE3A, které nejsou cestou MS PCR odhalitelné. Nezanedbatelný je vysoký podíl neobjasněných příčin, který napovídá o pravděpodobné přítomnosti defektu v metabolických drahách UBE3A. V neposlední řadě je zapotřebí také zmínit význam duplikací a triplicací regionu 15q11–13, viz. případ nálezu marker chromozómu v karyotypu dítěte. Jedná se o markery nebo méně časté intersticiální duplikace. Výsledný klinický obraz v tomto případě může mít specifické znaky PWS anebo AS v závislosti na parentálním původu duplikovaného regionu (11). Nejčastějším doprovodným znakem bývá hyperaktivita, autismus, popř. opoždění psychomotorického vývoje (12). Tyto fenotypové znaky byly pozorovány i u naší pacientky s prokázanou maternální duplikací regionu. V daném spektru vyšetření je nutno brát zřetel i na tento typ mutace genetického materiálu. Spolu s delecí je intersticiální duplikace považována za reciproký produkt nerovnoměrného „crossing-overu“ (rekombinace) (13, 14). Robinson et al. (1993) demon-

strovali přítomnost UPD(15)mat u dítěte s PWS, které mělo marker derivovaný z 15. chromozómu v mozaice a UPD(15)pat s tímtož nálezem u dítěte s AS. Tyto závěry vedou k nezbytnosti molekulární analýzy nejen v případě negativního, ale i v případě pozitivního cytogenetického nálezu u dětí s PWS a AS. Včasná diagnóza a odhalení molekulárního typu mutace u syndromu PWS a AS je významná nejen pro klinickou prognózu pacienta, ale především i pro další genetickou péči v rodině.

Metyl senzitivní analýza DNA poskytuje téměř 100 % (shoda MS PCR a STR analýzy v naší studii byla 96 %) možnost potvrzení či vyvrácení diagnózy PWS. Pokud je metylační vzorec normální, je málo pravděpodobné, že pacient má PWS. Tak lze jedním testem provést prvotní selekci pacientů. Ve srovnání s STR analýzou zde není striktně požadován vzorek DNA matky a otce. Analýza není založena na jejich vzájemném porovnávání, což představuje výhodu tam, kde je DNA rodičů nedostupná, stejně jako v případě neinformativity v rodině. U AS pacientů představuje tento test východisko pro diagnostiku. Při nezměněném metylačním vzorci je vhodné doporučit pacienta na mutační analýzu v genu UBE3A. Vzhledem k tomu, že MS PCR nemožňuje odlišit jednotlivé typy genetický defektů, je použití STR analýzy eventuálně metody FISH, nevyhnutelné při dalších diagnostických krocích u pacientů se změněným metylačním vzorcem.

Zkratky

AS	– Angelmanův syndrom
DMO	– dětská mozková obrna
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
EEG	– elektroencefalogram
FISH	– fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
IM	– imprintingové mutace
IPW	– gen uložený terminálně od SNRPN
MAGEL2	– protein exprimovaný v hypothalamu
MKRN	– synonymum pro ZNF127
MS PCR	– metyl senzitivní polymerázová řetězová reakce
NDN	– necdin
PWS	– Prader-Williho syndrom
SNURF-SNRPN	– malý nukleární ribonukleoproteinpolypeptid-N
STR	– analýza krátkých tandemových repeticí
UBE3A	– gen kódující ubiquitin protein ligázu 3A
UPD	– uniparentální dizomie
UPD(15)mat	– cytogenetické označení UPD15 maternálního homologu
UPD(15)pat	– cytogenetické označení UPD15 paternálního homologu
ZNF127	– zinc-finger protein

LITERATURA

1. Prader, A., Labhart, A., Willi, H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotoniertigem Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz Med. Wochenschr., 1956, 86, s. 1260-1261.
2. Ledbetter, D., Riccardi, V., Airhart, S. et al.: Deletions of chromosome 15 as cause of Prader-Willi syndrome. A Eng. J. Med., 1981, 304, s. 325-329.
3. Driscoll, D. J.: The Genetics of Prader-Willi Syndrome. Biannual Report, 2002, 20, s. 5-10.
4. Buchholz, T., Jackson, J., Robson, L., Smith, A.: Evaluation of methylation analysis for diagnostic testing in 258 referrals suspected of Prader-Willi or Angelman syndromes. Hum. Genet., 1998, 103, s. 535-539.
5. Bóday, A., Máfoška, V., Seemanová, E. et al.: Detekce delecí a uniparentálních disomií u Praderova-Williho a Angelmanova syndromu – metodické a interpretační hledisko. Čes.-slov. Pediat., 2000, 55, s. 3-8.
6. Nicholls, R. D., Ohta, T., Gray, T. A.: Genetic abnormalities in Prader-Willi syndrome and lessons from mouse models. Acta Paediatr., 1999, 433 (Suppl.), s. 99-104.

7. **Lin, S. P., Yen, J. L., Tsai, L. P. et al.:** Prader-Willi syndrome in Taiwan: Diagnosis and Management. *EJHG*, 2004, 12 (Suppl. 1), s. 89.
8. **McKusick, V. A.:** Mendelian inheritance in man. The John Hopkins University Press, 1990, s. 1498-1501.
9. **Monaghan, K. G., Van Dyke, D. L., Feldman, D. L.:** Prader-Willi like syndrome in patient with an Xq23q25 duplikation. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 80, s. 227-231.
10. **Schinzel, A.:** Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. De Gruyter, 2001, s. 640.
11. **Ungaro, P., Christian, S. L., Fantes, J. A. et al.:** Molecular characterisation of intrachromosomal triplication of chromosome 15q11-q14. *J. Med. Genet.*, 2001, 38, s. 26-34.
12. **Thomas, J. A., Johnson, J., Kraai Peterson, T. L., Wilson, R. et al.:** Genetic and Clinical Characterization of Patients With an Interstitial Duplication 15q11-q13, Emphasizing Behavioral Phenotype and Responce to Tretment. *Am. J. Med. Genet.*, 2003, 119A, s. 111-120.
13. **Hou, J. W., Wang, T. R.:** Unusual features in children with inv dup(15) supernumerary marker: a study of genotype-genotype correlation in Taiwan. *Eur. J. Pediatr.*, 1998, 157, s. 122-127.
14. **Repetto, G. M., White, L. M., Bader, P. J. et al.:** Interstitial Duplications of chromosome region 15q11q13: clinical and molecular characterization. *Am J. Med. Genet.*, 1998, 79, s. 82-89.

Práce byla podporována z prostředků Výzkumného záměru MŠMT CR CEZ J14/98 1511000006.

*prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.
Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny
775 20 Olomouc, I. P. Pavlova 6
e-mail: santavy@fnol.cz*

Kontroly pacientů po kurativní chirurgické léčbě pro kolorektální karcinom

Kolorektální karcinom (KK) je příčinou smrti u více než 50 000 osob ročně v USA. 70–80 % diagnostikovaných případů všech KK může v době diagnózy podstoupit kurativní chirurgickou léčbu. Z pacientů po operaci lokalizovaného tumoru přežívá 90 % dobu pěti let. V případě, že jsou přítomny metastázy v regionálních lymfatických uzlinách, přežívá jen 65 %. Více než 90 % relapsů nastává do pěti let, většina z toho již do tří let od operace. Proto je velmi zásadní otázka, jak tyto pacienty sledovat a v jakých časových intervalech. Optimální strategie ambulantních kontrol u nemocných po kurativní operaci pro KK zůstává nadále nejasná. Obvykle se doporučuje sledovat pacienta každých 3–6 měsíců po dobu tří let po operaci, následující dva roky je možno frekvenci kontrol snížit. Je třeba instruovat pacienta, aby v případě, že se v mezidobí objeví obtíže, sám vyhledal svého lékaře. Pacienty je rovněž třeba informovat, že i členové rodiny mohou být

ohroženi vyšším rizikem vzniku KK a nabídnout jim preventivní vyšetření. V případě, že je potvrzena absence tumoru či polypů v tlustém střevě, doporučuje se provádět kontrolní kolonoskopie každých 3–5 let. Riziko vzniku sekundární neoplazie pokračuje i po době pěti let, a proto by kolonoskopické kontroly měly i nadále pokračovat po uplynutí pěti let od operace. Důležitou otázkou zůstává, jaké spektrum vyšetření je nejvhodnější k včasné detekci recidivy onemocnění. U osob, které evidentně nejsou vhodné k případnému dalšímu chirurgickému výkonu, se další kontrolní testy nedoporučují. Článek prezentuje v tabelární formě výběr metod a frekvenci kontrol u osob po operaci pro KK a analyzuje jejich výběr. Spektrum zvolených vyšetření neshledává vždy optimální. Vyšetření jsou nejednou abundantní, cenově neúměrně náročná a nezaručují vždy spolehlivou detekci recidivy onemocnění. Některá doporučení a novější meta-analýzy doporučují sledovat karcinoembryonální antigen (CEA), provádět zobrazovací vyšetření jater a RTG plic. Autoři se domnívají, že z navrhovaných postupů je nejužitečnější vyšetření CEA každých 3–6 měsíců po dobu pěti let. Někteří

onkologové ale užitečnost těchto vyšetření zpochybňují. Rozhodně dosud chybí dostatek dat z prospektivních studií, existuje i nejednoznačnost v interpretaci dosavadních dat, které hodnotí efektivitu uvedených vyšetření v sledování pacientů po operaci pro KK. Novější techniky, jako jsou endoskopická ultrasonografie a pozitronová emisní tomografie, nemají v tomto sledování dosud stanovené místo.

Data o pacientech sledovaných v době více než pěti let od operace jsou kusá, nicméně je pravda, že po době >5 let je riziko recidivy tumoru již malé. Nicméně trvá nutnost dalších kolonoskopických kontrol i po této době. Vzhledem k faktu, že pacient je nejednou sledován u více odborníků, je třeba, aby jen jeden z měl primární odpovědnost za sledovaného pacienta.

Literatura:

Pfister, D. G., Benson, A. B., Somerfield, M. R.: Surveillance Strategies after Curative Treatment of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350, s. 2375-2382.

O. Louthan

Zanedbávaná psychika u akníků

Proběhlo srovnání 61 pacientů a 38 zdravých dobrovolníků. Bez ohledu na hodnocení stavu a kvality akné u pacientů je zřejmě zvýšené riziko obav a deprese oproti normální popula-

ci. Akné negativně postihuje QoL (kvalita života) a s její velikostí stoupá i deprese a strachové poruchy.

Literatura:

Yazici K et al.: Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *JEADV Online* Early DOI:10.1111/j.1468-3083.2004.00946.x

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Dlouhodobé sledování funkce ledvin po ortotopické transplantaci jater

Schück O., ¹Gottfriedová H., ¹Malý J., ¹Špičák J., ¹Trunečka P.,
²Ryska M., ²Bělina F., ³Skibová J., Štollová M., Brůžková I.

Klinika nefrologie IKEM, Praha

¹Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

²Klinika transplantáční chirurgie IKEM, Praha

³Transplantační centrum IKEM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Renální dysfunkce u jedinců po ortotopické transplantaci jater (OTJ) je častá a významně se podílí na morbiditě a mortalitě těchto nemocných. Cílem této práce bylo zjistit úroveň glomerulární filtrace (GF) v 1.–5. roce po OTJ.

Metody a výsledky. U 75 jedinců byla sledována sérová koncentrace kreatininu (S_{kr}), clearance kreatininu (C_{kr}) a predikovaná hodnota clearance kreatininu na podkladě vzorce Cockcrofta a Gaulta (CG). Normální hodnoty sledovaných parametrů ($S_{kr} < 110 \mu\text{mol/l}$, $C_{kr} \geq 1,3 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) byly zjištěny pouze u 16 % jedinců. Významné snížení GF ($C_{kr} < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) bylo zaznamenáno v 24 % případů, ve 4 % případů došlo k akutnímu selhání ledvin, které vyžadovalo přechodnou dialyzační léčbu. V 60 % případů bylo zaznamenáno snížení GF různého stupně nevyžadující dialyzační léčbu.

Průměrná hodnota S_{kr} se ve sledovaném období pohybovala v rozmezí $112,1 \pm 27,0$ až $127,0 \pm 41,3 \mu\text{mol/l}$, C_{kr} činila $1,1 \pm 0,4$ až $1,3 \pm 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a CG se pohybovala v rozmezí $1,0 \pm 0,4$ až $1,2 \pm 0,6 \text{ ml/s/1,73 m}^2$.

Závěry. Úroveň renální funkce nejevila významnou závislost na hodnotě krevního tlaku a sérové hladině lipidů. Jako významný faktor se jeví úroveň renální funkce před OTJ. Vzhledem k tomu, že úroveň renální funkce po OTJ může významně ovlivňovat potransplantační průběh, je nezbytné u těchto jedinců pravidelně sledovat hodnotu GF.

Klíčová slova: ortotopická transplantace jater-funkce ledvin.

ABSTRACT

Schück O., Gottfriedová H., Malý J. et al.: Long-term Follow up of Renal Function After Orthotopic Liver Transplantation

Background. Renal dysfunction in patients after the orthotopic liver transplantation (OLT) is frequent and it significantly contributes to the morbidity and mortality. The aim of our work was to assess the level of glomerular function (GFR) within the first to fifth year after OLT.

Methods and Results. Serum creatinine concentration (S_{kr}), creatinine clearance (C_{kr}) and predicted value of creatinine clearance using the Cockcrofta a Gaulta formula (CG) were assessed in 75 patients. Normal values of the given parameters ($S_{kr} < 110 \mu\text{mol/l}$, $C_{kr} \geq 1,3 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) were found only in 16 % of all patients. Significant decrease of GFR ($C_{kr} < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) was found in 24 % of cases, acute renal failure, which required transitory haemodialysis developed in 4 % of patients. In 60 % of patients various degree of GFR decrease was found without the necessity of haemodialysis.

Conclusions. Level of renal functions was not significantly related to the blood pressure or serum lipids concentration. An important factor appeared to be the level of renal function before OLT. Because the level of renal function after OLT can significantly influence the post transplantation development, regular follow up of GFR is recommended.

Key words: orthotopic liver transplantation, renal function.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 119–122.

Řada prací nasvědčuje tomu, že na dlouhodobé prognóze pacientů po ortotopické transplantaci jater (OTJ) se významně uplatňuje úroveň renální funkce (1–3). Na rozvoji renální dysfunkce u těchto jedinců se podílí podávání nefrotoických farmak především cyklosporinu A (CsA) nebo FK 506 (4, 5). Z tohoto hlediska je situace podobná jako u jedinců po transplantaci srdce (6–8).

U nemocných se závažným jaterním onemocněním může též dojít k rozvoji některých forem glomerulonefritid. Jedná se zejména o jaterní cirhózy na podkladě virových hepatitid B a C (9, 10). Jaterní cirhóza etylické etiologie může být spojena s IgA nefropatií, kombinované postižení jater a ledvin je dobře známé u Wilsonovy choroby. Hepatorenální syndrom (HRS) je funkční

renální selhání charakterizované hypoperfuzí ledvin, které se vyskytuje u nemocných s akutní i chronickou jaterní insuficiencí.

K významnému poškození funkce ledvin může dojít v souvislosti s náročným chirurgickým výkonem (krvácení, hypotenze).

Pozorování řady pracovních skupin (4) svědčí pro to, že v prvních 6 týdnech po OTJ dochází k poklesu glomerulární filtrace (GF) asi o 40 % a v následujících 4 letech zůstává její hodnota přibližně stabilizovaná. Pokud byla v těchto případech provedena biopsie ledviny, histologické nálezy nejčastěji odpovídaly cyklosporinové nefrotoxicitě. Jako rizikové faktory pro rozvoj cyklosporinové nefrotoxicity se jeví vyšší denní dávky CsA prvý měsíc po OTJ a vyšší kumulativní dávka CsA (5). Obdobné nálezy byly zjiš-

těny též při sledování renální funkce po OTJ u jedinců léčených FK 506 (9).

V této retrospektivní studii jsme se pokusili zhodnotit úroveň renální funkce u našich pacientů v prvních 5 letech po OTJ. Dále jsme se pokusili zjistit, jakým způsobem a jak dalece se vedle již výše uvedených faktorů může v potransplantačním průběhu uplatnit renální funkce před OTJ, rozvoj arteriální hypertenze a hyperlipidemie po OTJ.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V této práci bylo sledováno 75 jedinců, u kterých byla provedena OTJ v IKEM v letech 1995–1999. V tomto souboru bylo 31 mužů, 41 žen a 3 jedinci ve věku do 15 let. Průměrný věk v době transplantace byl 43,9±12,9 roků. Diagnóza jaterního onemocnění byla stanovena na základě podrobného vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, ultrasonografie, computerová tomografie, v některých případech endoskopická retrográdní cholangiografie nebo jaterní biopsie). Zastoupení jednotlivých hepatologických diagnóz je uvedeno v tabulce 1. V případech jaterní cirhózy kombinované etiologie se nejčastěji jednalo o kombinaci etylické etiologie a stavu po proběhlé hepatitidě.

Nemocní byli na základě funkční klasifikace Child-Pugh zařazeni do skupiny A, B či C. Do skupiny A bylo zařazeno 10 pacientů, do skupiny B 34 pacientů, do skupiny C 31 pacientů.

Hodnocení renálního onemocnění před OTJ se zakládalo na osobní anamnéze, fyzikálním vyšetření, močovém nálezu (moč chemicky a sediment, mikrobiologické vyšetření moči), na stanovení sérové koncentrace kreatininu (S_{kr}) a močoviny (S_{urea}), u jedinců schopných přesného sběru moči též na renální clearance kreatininu (C_{kr}) a na ultrasonografickém zobrazení ledvin.

Imunosupresivní protokol zahrnoval cyklosporin A (Sandimmun Neoral, sol. nebo cpsl., Novartis) v úvodní dávce 3,75 mg/kg 12 hodin po operaci a dále 7,5 mg/kg/den. Úvodní dávka byla většinou aplikována do sondy, pouze výjimečně intravenózně. Další dávkování CsA bylo upravováno podle krevních koncentrací. Prvé 3 měsíce po OTJ bylo terapeutické rozpětí hladin CsA 150–300 ng/ml a v dalším období 150–200 ng/ml. Krevní hladiny CsA byly stanoveny pomocí RIA metody (kit Cyclo-Trac SP, USA). Azathioprin (Imuran, tbl., Wellcome) byl podáván v dávce 1–2 mg/kg, mycofenolát mofetil (CellCept, cpsl., Roche) byl podáván v dávce 1–2 g denně. Počáteční dávka kortikoidů (Prednison, tbl., Léčiva) činila 0,5 mg/kg/den, dále byla dávka postupně snižována na udržovací 5–10 mg/kg/den. Antithymocytární globulin (ATG Fresenius) v dávce 0,75–2 mg/kg byl podáván prvních 3–5 dnů po OTJ. Ostatní farmakoterapie zahrnovala u některých vyšetřovaných jedinců antihypertenziva (nejčastěji blokátory kalciového kanálu a inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu) – dávkování těchto farmak bylo individuali-

Tab. 1. základní diagnózy vyšetřovaného souboru

Cirhóza na podkladě hepatitidy C	10
cirhóza etylická	18
cirhóza komb. etiologie	5
cirhóza autoimunitní	5
primární biliární cirhóza	10
sekundární biliární cirhóza	2
primární sklerotizující cholangitida	6
cirhóza kryptogenní	7
Wilsonova choroba	6
deficit alfa 1 antitrypsinu	2
hemochromatóza	1
epiteloidní hemangioendotelium	3

zováno dle potřeby, v ojedinělých případech jako 3. lék s antihypertenzivním účinkem byla obvykle užitá diuretika. Dále medikamentózní léčba zahrnovala hypolipidemika (nejčastěji ze skupiny statinů), kyselinu ursodeoxycholovou (Ursofalk, cpsl., Falk) aciclovir (Herpesin, tbl., Léčiva) nebo valaciclovir (Valtrex, tbl., GlaxoWellcome) u všech jedinců většinou do 6. měsíce po OTJ, kalcium (Ca effervescens, tbl., Pharmavit), magnézium (Mg effervescens, tbl., Pharmavit).

Vyšetřování S_{kr} , S_{urea} , C_{kr} a výpočet hodnoty C_{kr} predikované na podkladě vzorce Cockcrofta a Gaulta (CG) byly prováděny v několikaměsíčních intervalech při ambulantních kontrolách eventuálně při přechodné hospitalizaci. Hodnoty S_{kr} a C_{kr} byly hodnoceny s ohledem na aktuální sérovou koncentraci bilirubinu (11, 12).

Koncentrace kreatininu a močoviny byly stanoveny pomocí autoanalyzátorů Hitachi 704 a 717, koncentrace celkového cholesterolu (S_{chol}) pomocí CHOD-PAP, Boehringer, cat No 236691 a triacylglycerolů (S_{TG}) pomocí CHOD-PAP, Boehringer cat No 543004.

Ke statistickému zhodnocení byly užitý hodnoty sledovaných parametrů za 1, 2, 3, 4 a 5 roků po OTJ. Při hodnocení S_{kr} a C_{kr} jsme zaznamenali i hodnoty 3 měsíce po OTJ. Počet vyšetřených jedinců se s časovým odstupem od OTJ snižuje, protože v době vyšetření byl časový interval od transplantace různý. Za 1. a 2. rok bylo vyšetřeno 75 jedinců, za 3. rok 55 pacientů, za 4 roky 27 a za 5 let pouze 10 jedinců (program transplantací jater v IKEM byl zahájen v roce 1995).

Při statistickém zpracování byl použit program BMDP PC 90. Byly vypočítány základní statistické charakteristiky (průměr, směrodatná odchylka) a udány minimální a maximální hodnoty. Dále byly užitý: jednorozměrná regresní analýza, změřené veličiny byly longitudinálně hodnoceny pomocí analýzy variance při mnohonásobném srovnávání.

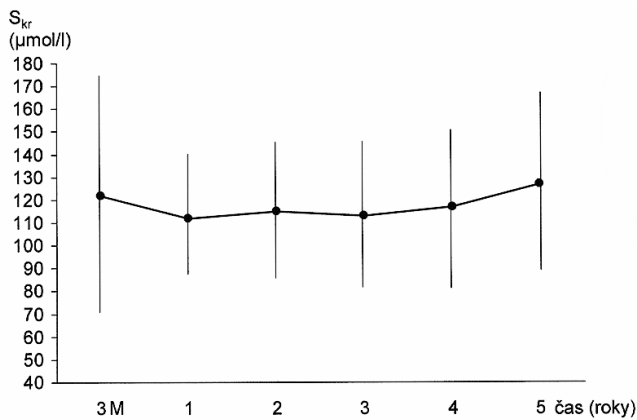
Tab. 2. Průměrné hodnoty, směrodatná odchylka a rozpětí S_{kr} a S_{urea} u vyšetřovaného souboru před OTJ a 1.–5. rok po OTJ

	Před	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
S_{kr} ($\mu\text{mol/l}$)	75,9±23,9 (26–179)	112,1±27,0 (69–186)*	115,9±29,2 (60–206)*	113,9±30,9 (80–195)*	117,5±30,1 (82–186)*	127±41,3 (81–193)*
S_{urea} (mmol/l)	5,1±3,7 (1,7–26,9)	8,5±2,9 (3,6–15,9)*	8,7±3,2 (3,6–19,6)*	8,5±3,0 (2,5–14,8)*	9,3±3,0 (5,0–15,0)*	9,0±3,5 (5,0–15,0)

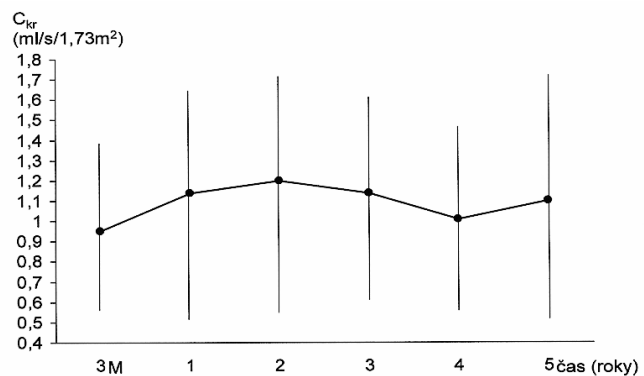
*statistická významnost $p < 0,001$ oproti hodnotě před OTJ

Tab. 3. Průměrné hodnoty, směrodatná odchylka a rozpětí hodnot C_{kr} a CG u vyšetřovaného souboru 1.–5. rok po OTJ

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
CG (ml/s/1,73m^2)	1,3±0,5 (0,4–2,7)	1,2±0,5 (0,4–2,5)	1,2±0,4 (0,3–2,1)	1,1±0,4 (0,6–1,8)	1,2±0,5 (0,6–2,2)
C_{kr} (ml/s/1,73m^2)	1,1±0,4 (0,5–2,3)	1,2±0,6 (0,4–3,6)	1,1±0,5 (0,4–2,8)	1,0±0,4 (0,4–1,9)	1,1±0,5 (0,5–1,8)



Graf 1. Časový průběh sérové hodnoty kreatininu (S_{kr}) po OTJ
Kolmé příčky vyjadřují hodnotu SD.
M – měsíc po OTJ



Graf 2. Časový průběh hodnot clearance kreatininu na podkladě jeho močového vylučování (C_{kr}) po OTJ
Kolmé příčky vyjadřují hodnotu SD.
M – měsíc po OTJ

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami (SD) S_{kr} a S_{urea} zjištěné před OTJ a ve sledovaných časových intervalech po transplantaci jsou zachyceny v tabulce 2.

Z této tabulky je zřejmé, že průměrné hodnoty S_{kr} a S_{urea} před OTJ byly ve sledovaném souboru v mezích normy. Po OTJ došlo k významnému vzestupu ($p < 0,001$) S_{kr} a S_{urea} . Při statistickém zhodnocení však nebyly prokazatelné rozdíly v průměrných hodnotách S_{kr} a S_{urea} zjištěných v 1. až 5. roce po OTJ. Tabulka 3 udává průměrné hodnoty a SD C_{kr} a CG v 1. až 5. roce po OTJ.

Z těchto hodnot je zřejmé, že průměrné hodnoty těchto veličin byly sniženy pod dolní hranici normy ($1,33 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Rozptyl hodnot je velký. Normální hodnota glomerulární filtrace ($>1,33 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) byla zjištěna pouze v 16 % a výrazně nízké hodnoty ($<0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) ve 24 % případů. Ve zbývajících 60 % případů glomerulární filtrace dosahovala úrovně mezi těmito limitními hodnotami. Dále je zřejmé, že průměrné hodnoty C_{kr} a CG byly téměř shodné. Mezi jednotlivými hodnotami C_{kr} a CG zjištěnými v 1. až 5. roce po OTJ nebyly zjištěny statisticky významné

rozdíly. U 3 (4 %) jedinců došlo bezprostředně po výkonu k akutnímu selhání ledvin. Všichni tyto jedinci byli dialyzováni pouze přechodně a žádný z nich nebyl během 5letého sledování zařazen do chronického dialyzačního programu. Nefrologická anamnéza byla u všech pacientů negativní. Průměrná předtransplantační hodnota S_{kr} u těchto jedinců činila $136 (83-179) \mu\text{mol/l}$ při průměrné S_{bil} $386,3 (96-734) \mu\text{mol/l}$. Průměrné hodnoty S_{kr} v 1. a 3. roce po OTJ byly 117 a $131 \mu\text{mol/l}$, v případě C_{kr} $1,05$ a $1,13 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. K plné normalizaci renální funkce došlo u 1 pacienta.

Časový průběh S_{kr} a C_{kr} ve sledovaných obdobích je zachycen v grafech 1 a 2. Na těchto grafech jsou rovněž zachyceny hodnoty S_{kr} a C_{kr} zjištěné ve 3. měsíci po OTJ. Z obrázků je patrný velký rozptyl hodnot ve všech sledovaných údobích po transplantaci.

Tabulka 4 podává přehled průměrných hodnot, SD a maximálních a minimálních hodnot systolického (sTK) a diastolického (dTK) krevního tlaku. Hodnoty krevního tlaku byly udržovány na uvedené úrovni při současném podávání antihypertenziv. Tabulka 4 dále udává průměrný, maximální a minimální počet antihypertenziv užitých v jednotlivých obdobích po OTJ. Z tabulky vyplý-

Tab. 4. Průměrné hodnoty, směrodatná odchylka a rozpětí hodnot sTK a dTK a průměrný počet antihypertenziv u vyšetřovaného souboru 1.–5. rok po OTJ

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
sTK (mm Hg)	132±13 (105–170)	130±14 (100–180)	133±18 (90–180)	128±18 (95–160)	130±13 (110–150)
dTK (mm Hg)	81±9 (60–100)	79±10 (60–100)	82±11 (60–105)	77±12 (50–100)	83±9 (70–100)
průměrný počet antihypertenziv	1,1 (0–3)	1,1 (0–3)	1,1 (0–2)	1,3 (0–3)	1,5 (0–2)

Tab. 5. Průměrné hodnoty, směrodatná odchylka a rozpětí hodnot S_{chol} a S_{TG} u vyšetřovaného souboru 1.–5. rok po OTJ

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
S_{chol} (mmol/l)	5,4±1,1 (2,8–7,6)	5,0±1,0 (2,1–7,1)	4,9±0,9 (2,8–6,7)	4,8±0,9 (3,3–6,3)	5,4±1,3 (4,4–7,6)
S_{TG} (mmol/l)	2,1±1,0 (0,7–5,4)	2,1±1,2 (0,6–7)	1,9±1,5 (0,7–10,3)	2,6±1,1 (0,8–4,3)	2,0±0,5 (1,2–6)

vá, že se počet podávaných antihypertenziv v průběhu sledovaného období zvyšoval.

Tabulka 5 zachycuje průměrné hodnoty, SD a rozsah sérových koncentrací S_{chol} a S_{TG} ve sledovaném období po OTJ. Z uvedených dat je zřejmé, že průměrné hodnoty S_{chol} a S_{TG} kolísaly při horní hranici normy, nebo tuto hodnotu v některých údobích překračovaly. Úroveň hladiny sérových lipidů byla terapeuticky ovlivňována podáváním statinů. Mezi průměrnými hodnotami S_{chol} a S_{TG} zjištěnými ve sledovaném období nebyly zjištěny významné rozdíly, rovněž nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi hodnotami sérových lipidů a C_{kr} .

DISKUZE

Na základě zjištěných nálezů lze soudit, že renální funkce posuzovaná na podkladě S_{kr} , CG a C_{kr} u jedinců po OTJ je snižena. Průměrné hodnoty v 1. až 5. roce po OTJ sice nejsou výrazně sníženy po dolní hranici normy, ale jejich rozptyl je značný. C_{kr} některých jedinců odpovídá pokročilejšímu stadiu chronické renální insuficience.

Hodnoty sledovaných renálních parametrů byly v 5letém období po OTJ stabilizované. Vzhledem k tomu, že počet jedinců je v 1., 2. a 3. roce po OTJ dostatečně velký, můžeme soudit, že v tomto období nedochází k progresivnímu zhoršování renální funkce. Tyto nálezy jsou v souladu s údaji publikovanými Wilkinsonem a Cohenem (8).

Je otázkou, které faktory se podílejí na snížení renální funkce po OTJ. Všeobecně je přijímáno, že jedním z hlavních faktorů je chronická nefrotoxicita CsA, proto nelze vyloučit, že v delším časovém odstupu od OTJ by mohlo docházet k postupnému zhoršování renální funkce podobně jako u jedinců po transplantaci srdce (6, 7). Pravidelné sledování renální funkce po OTJ je proto nezbytné.

Na základě dosažených nálezů lze soudit, že arteriální hypertenze a hyperlipidémie ve sledovaném období neovlivňují úroveň renální funkce. V úvahu je třeba vzít skutečnost, že jak arteriální hypertenze, tak hyperlipidémie byly léčeny.

Je třeba též uvážit možnost postižení ledvin před OTJ, které by mohlo být v souvislosti se základním jaterním onemocněním nebo by mohlo jít o současně probíhající (nebo již dříve proběhlé) renální onemocnění. Z těchto důvodů jsme sledovali vztah mezi S_{kr} před OTJ a S_{kr} v 1., 2. a 3. roce po OTJ (13). Zjistili jsme, že v 1. roce po OTJ existuje mezi těmito veličinami statisticky významný vztah ($r=0,500$, $p<0,01$), podobně i v 3. roce po OTJ jsme zaznamenali významnou závislost ($r=0,365$, $p<0,05$). Ve 2. roce po OTJ jsme statisticky významnou závislost nezaznamenali (13). Máme zkušenosti s jedinci, u kterých se před OTJ zjistí tak závažné postižení funkce ledvin, že je třeba uvážit kombinovanou transplantaci jater a ledviny. Tato rozhodnutí bývají obvykle těžká, vyžadují podrobnější vyšetření renální funkce (clearance inulinu nebo měření glomerulární filtrace pomocí izotopových metod) a zkušený tým odborníků (14).

Podrobné nefrologické vyšetření před OTJ považujeme za nezbytné nejen z hlediska seriózního posouzení funkce ledvin, ale i z hlediska správného dávkování farmak.

Při hodnocení renální funkce na podkladě S_{kr} a C_{kr} musíme přihlížet k současné hodnotě S_{bil} (negativní interference při stanovení S_{kr} při hyperbilirubinémii). Jestliže je hodnota S_{bil} zvýšená je třeba užít jiné vyšetřovací postupy (13). Naše zjištění nasvědčují tomu, že k posouzení glomerulární filtrace po OTJ bude velmi výhodné sledování sérové koncentrace cystatinu C (15).

Zkratky

CsA	– cyklosporin A
dTK	– diastolický krevní tlak
GF	– glomerulární filtrace
HRS	– hepatorenální syndrom
chol	– cholesterol
IgA	– imunoglobulin A
OTJ	– ortotopická transplantace jater
SD	– směrodatná odchylka
sTK	– systolický krevní tlak
TG	– triacylglycerol

LITERATURA

1. **Mc Cauley, J., Van Thiel, D. H., Starzl, T. E. et al.:** Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*, 1990, 55, s. 121-128.
2. **Ayres, R., Ismail, L., Angrisani, J. et al.:** Long-term renal function in liver transplantation. *Fed. Proc.*, 1991, 23, s. 1469-1470.
3. **Monsour, H. P., Wood, R. P., Dyer, C. H. et al.:** Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Sem. in Liver dis.*, 1995, 2, s. 123-132.
4. **De Mattos, A., Olyaei, A. J., Bennett, M. W.:** Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am. J. Kid. Dis.*, 2, 2000, s. 333-346.
5. **Bennet, W. M., De Mattos, A., Meyer, M. M. et al.:** Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int.*, 1996, 50, s. 1089-1100.
6. **Hornberger, J., Best, J., Geppert, J. et al.:** Risks and costs of end-stage renal disease after heart transplantation. *Transplantation*, 1998, 66, s. 1763-1770.
7. **Viklický, O., Podzimeková, M., Matl, I. et al.:** Renální funkce po transplantaci srdce u příjemců léčených cyklosporinem A: dlouhodobé sledování. *Cor Vasa*, 1999, 3, s. 131-134.
8. **Wilkinson, A. H., Cohen, D. J.:** Renal failure in the recipients of non-renal solid organ transplants. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, s. 1136.
9. **Pham, P. T. T., Pham, P. Ch. T., Wilkinson A. H.:** The kidney in liver transplantation. *Adv. in Liver Transplant.*, 2000, 4, s. 567-590.
10. **Eknoyan, G.:** Glomerular abnormalities in liver disease. In: *The kidney in liver disease* (M. Epstein, ed.), Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996, s. 123-150.
11. **Smrčková, I., Charvát, J., Malá, D. et al.:** Vliv negativní interference patologických hladin bilirubinu na stanovení sérové koncentrace kreatininu. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 13, s. 406-408.
12. **Gottfriedová-Hrnčárková, H., Schück, O., Malý, J. et al.:** Hodnocení funkce ledvin u pacientů před a po ortotopické transplantaci jater. *Vnitř. Lék.*, 2000, 2, s. 102-106.
13. **Gottfriedová-Hrnčárková, H.:** Renální funkce po ortotopické transplantaci jater. Kandidátská dizertační práce, Praha, IKEM, 2001.
14. **Backman, J., Olausson, M., Mjornstedt, G. et al.:** Renal function after liver transplantation. In: *Abstract Book S 9.3, A Transplant*. Odyssey, Istanbul, 2001.
15. **Schück, O., Gottfriedová, H., Malý, J. et al.:** Glomerular filtration rate assesment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transplantation*, 2002, 8, s. 594-599.

Práce byla podpořena grantovým projektem GA ČR č. 305/00/1502.

*prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
Klinika nefrologie IKEM
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9
fax: 261 363 168
e-mail: otto.schuck@medicon.cz*

KAZUISTIKA

Orgánové komplikace navozené ergotovými agonisty dopaminu – čas na změnu léčebných doporučení?

Roth J., Ulmanová O., Růžička E.

Centrum extrapyramidových onemocnění – Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Při užití ergotových agonistů dopaminu (EAD: např. pergolid, bromokriptin, dihydroergokriptin) v léčbě Parkinsonovy nemoci mohou vznikat orgánové fibrotické změny pleuropulmonální, perikardiální, retroperitoneální a chlopenní. Příklad 1: 56letá nemocná s Parkinsonovou nemocí, léčená od července 2002 pergolidem v dávce 3x1 mg/24 hod. V červnu 2003 byly shledány otoky dolní končetin, echokardiografie prokázala nevelkou mitrální regurgitaci při morfologicky prakticky intaktním nálezu na chlopni. V lednu 2004 se vyvinula rychle progredující levostranná srdeční insuficience. Byla zjištěna významná mnohotná chlopenní vada s dominující mitrální regurgitací a provedena náhrada mitrální chlopně a pergolid vyměněn za ropinirol. Kardiální funkce ani hybný stav nejsou zatím zcela kompensovány. Příklad 2: 66letý nemocný s Parkinsonovou nemocí od roku 1996, od roku 1999 léčen pergolidem v konečné dávce 3 mg/24 hod. Počátkem roku 2004 se objevily lividní otoky dolních končetin. Zjištěna oboustranná hydronefróza se strikturou ureterů, počínající renální insuficience. Byla provedena plastika obou ureterů, histologicky prokázána periureterální fibróza, nasazeny kortikoidy a pergolid vyměněn za pramipexol. Přesto nastala progresse nálezu, nemocný byl indikován k provedení ureterálních stentů. Z literatury a z našich vlastních zkušeností vyplývají následující doporučení k omezení rizika komplikací: Nenasazovat EAD jako agonisty dopaminu první volby. Pravidelně klinicky monitorovat všechny nemocné léčené EAD. Významné projevy: dušnost, kašel, subakutně vznikající únavový syndrom, přibývání či ubývání na váze, otoky dolních končetin (i asymetrické), mikční obtíže, rozvoj srdeční insuficience, bolesti na hrudi, srdeční šelest. Záchyt zvýšené sedimentace, bílkovin akutní fáze či anémie má podpůrný význam. U všech symptomatických nemocných provést pomocná vyšetření (podle charakteru komplikací): RTG snímek plic či CT hrudníku, spirometrie, echokardiografie, vyšetření renálních funkcí, sonografie ledvin a močových cest, CT retroperitonea. Před zahájením terapie EAD provést vyšetření renálních funkcí, RTG plic a echokardiografii. Kontrolní echokardiografii provést po 3–6 měsících a následně vždy po 6–12 měsících.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, fibróza, ergotová skupina, pergolid.

SUMMARY

Roth J., Ulmanová O., Růžička E.: Organ Changes in Duced by Ergot Derivative Dopamine Agonist Drugs: Time to Change Treatment Guidelines in Parkinson's Disease?

Ergot derivative dopamine agonists, e.g. pergolide, bromocriptine, dihydroergocriptine used in treatment of Parkinson's disease can cause pleural, pericardial, retroperitoneal and valvular fibrotic changes. Case No 1: A 56-year-old woman with PD was treated with pergolide 3mg/24h since July 2002. In June 2003, edema of lower extremities was first noticed and echocardiography found a minor mitral regurgitation without any morphological changes of the valve. In January 2004, left-sided cardiac failure rapidly developed and echocardiography revealed multivalvular insufficiency with predominating severe mitral regurgitation. Mitral valve replacement was performed and pergolide was changed to ropinirole. Until now, neither cardiac functions nor motor status are sufficiently compensated. Case No 2: A 66-year-old-man with PD since 1996 was treated with pergolide 3mg/day since 1999. In the beginning of 2004, leg edema appeared. On examination, bilateral hydronephrosis with ureteric strictures and incipient renal insufficiency was found. Bilateral ureteroplasty was performed and the histology showed periureteric fibrosis. Treatment with steroids was initiated and pergolide was changed to pramipexole. Despite the treatment, the fibrosis progressed, requiring ureteral stenting. Based on the literature review and on our own experience, we propose following guidelines to minimize the risk of complications: A. Not to use EAD as the first-line dopamine agonists. B. Regularly follow all patients treated with EAD, especially monitor the majorsymptoms: dyspnea, cough, fatigue, leg edema (also asymmetric), symptoms of urinary outflow obstruction, cardiac insufficiency, chest pain, heart murmur. An elevated ESR, C-reactive protein or anemia support the diagnosis. C. All symptomatic patients should undergo workup for serosal fibrosis (according to type of complication): chest X-ray or CT scan, spirometry, renal functions, renal ultrasound, CT of retroperitoneum. D. Before the introduction of EAD therapy, examine the renal functions, perform chest X-ray and echocardiography. Screening echocardiography should be performed in 3–6 months and subsequently in every 6–12 months.

Key words: Parkinson's disease, fibrosis, ergot derivatives, pergolide.

Ro.

Parkinsonova nemoc (PN) vzniká v důsledku nadměrného odumírání dopaminergních neuronů pars compacta substantiae nigrae v mesencefalu. Nedostatek dopaminu ve striatu je podkladem hlavních projevů PN, tj. akineze, rigidity a tremoru. Substituce chybějícího dopaminu je podkladem léčby pomocí L-3,4-dihydroxyfenylalaninu (L-DOPA) a agonistů dopaminu.

Agonisté dopaminu (AD) jsou látky s mohutným přímým agonistickým účinkem na dopaminové receptory ve striatu, proto se léčebně využívají jak v časných, tak v pozdních fázích PN. V časných stadiích nemoci je jejich použití opodstatněno nejen symptomatickým účinkem na hybné projevy nemoci, ale i prokazatelně nižším a oddáleným výskytem pozdních komplikací PN ve srovnání s podáváním L-DOPA od počátku nemoci. Kombinovaná léčba AD s L-DOPA je postupem volby v terapii pozdních hybných komplikací PN.

Dělení AD je dáno jejich chemickou strukturou: preparáty odvozené od námelových (ergotových) alkaloidů se nazývají ergolinové či ergotové (EAD), oproti preparátům non-ergolinovým, tj. s jinou chemickou strukturou.

Mimo PN se AD užívají i k léčbě syndromu neklidných nohou a v endokrinologii, především v léčbě prolaktinomu. Z ergotové skupiny jsou odvozena i některá antimigrenika, jako je např. ergotamin, dihydroergotamin a metylsergid.

Hlavními představiteli EAD jsou: pergolid (u nás registrován Permax, Hizest), bromokriptin (Medocriptine, Serocriptin, Parlodel), lisurid (t.č. u nás neregistrován), tergurid (Mysalfon), dihydroergokriptin (Almirid) a kabergolin (t.č. u nás neregistrován pro indikaci PN).

U většiny z těchto preparátů byly ojediněle popsány komplikace typu fibrotických orgánových změn, především v retroperitoneálním prostoru, dále pleuropulmonálně a perikardiálně.

První takovýto vedlejší účinek léčby byl zaznamenán již v roce 1966 u nemocných s bolestmi hlavy léčených metylsergidem (1). U nemocných s PN byly popsány fibrotické retroperitoneální, pleuropulmonální a perikardiální komplikace později, a to jak při použití bromokriptinu (2–6), tak pergolidu (7, 8). Perikardiální a pleuropulmonální fibrotizace byla zachycena nedávno i při použití kabergolinu (9). Obecně se však tento typ komplikací až doposud považoval za velmi vzácný a v běžné neurologické praxi na něj nebylo příliš pomýšleno.

V posledních letech však byly opakovaně zachyceny při léčbě těmito preparáty, především při léčbě pergolidem (jeden z nejčastěji používaných AD), také fibrotické změny na trikuspidálních, mitrálních i aortálních chlopních, vedoucí k významné regurgitaci a u některých pacientů k náhlému umrtí či bezprostřednímu ohrožení života (10–16).

Některé z těchto prací přinášejí varující údaje o výskytu chlopenních vad u nemocných s PN léčených pergolidem. Van Camp (13) ve studii na 78 nemocných s PN léčených pergolidem našel pomocí transthorakální echokardiografie restriktivní chlopenní vadu u 26 osob (33 %). Významný stupeň postižení byl zachycen u 15 z nich (19 %). Nejčastěji byla postižena trikuspidální chlopeč. Ze studie vyplývá, že dominující postižení trikuspidální chlopeč společně s normální šíří stěny komory a s nepřítomností kalcifikací v echokardiografickém obrazu nasvědčuje pro možnost polékového postižení či nálezu při karcinoidu (viz níže). Oproti tomu u starších osob s jiným původem chlopenních změn, např. s degenerativním či zánětlivým postižením, bývá trikuspidální chlopeč relativně ušetřen a jsou často přítomny kalcifikace.

Podle informací výrobce přípravku Permax (Eli Lilly) bylo celosvětově do 15. září 2004 hlášeno 94 případů valvulopatie, 84 z nich bylo posouzeno jako pravděpodobně souvisejících s pergolidem, 32 dalších případů bylo hlášeno v průběhu postmarketingových studií a v odborné literatuře. Přípravkem bylo dosud léčeno přibližně 1 700 000 pacientů (17).

Mechanismus, jak dochází k rozvoji fibrotizace, je zatím nejasný. V minulosti se zvažovala idiosynkratická imunitní odpověď předisponovaného organismu na zevní spouštěč – lék.

V současnosti se však zdá, že určující a příčinný význam zřejmě má serotoninový systém a serotonergní efekt těchto léčiv. Hlavní roli hraje pravděpodobně 5-HT_{2B} typ receptorů, jejichž aktivací dochází k stimulaci fibroblastů a indukci tvorby pojiva (14, 18). Tyto receptory jsou přítomny například i v srdečním svalstvu. Pro serotoninovou hypotézu svědčí též fakt, že velmi podobné fibrotické chlopenní změny vznikají také u karcinoidu (tvorba serotoninu) a při použití centrálních anorektik fenfluraminu a jeho derivátů (serotonergní efekt) (19–21). Vznik fibrotických komplikací podle některých studií však zřejmě není závislý na délce podávání a vyšší dávky indukujících léků. Byl popsán vznik klinických obtíží z komplikací již po několika měsících podávání pergolidu i po mnoha letech (13).

Vznik fibrotických komplikací se až doposud považoval za přímo související s ergotovou strukturou (15). S non-ergotovými agonisty dopaminu – v současnosti se používají pramipexol (Mirapexin) a ropinirol (Requip) – je zatím mnohem kratší zkušenost a nelze tedy vyloučit, že se i u nich objeví další poznatky o nežádoucích účincích. Je např. známo, že pergolid a bromokriptin mohou vyvolávat úporné otoky dolních končetin. Podobné otoky se však objevují i u některých pacientů léčených pramipexolem či ropinirolem. I když se v těchto případech neprokazují fibrotické změny, není vyloučený příbuzný mechanismus vzniku otoků (22). Zcela recentní práce (23) skutečně prokázala výskyt chlopenních vad také u nemocných s PN léčených ropinirolem.

Vysazení indukujícího preparátu může vést k regresi fibrotických změn, není to však pravidlem. Excesivní fibrotizace může být příznivě ovlivněna dlouhodobou léčbou kortikoidy (15).

Následujícími dvěma kazuistikami chceme přiblížit závažnost orgánových fibrotických komplikací.

KAZUISTIKA 1

Žena, 56letá nemocná, se léčí s PN od roku 2001, měla v iniciální terapii selegilin a biperiden, od července 2002 pergolid v dávce 3x1 mg/24 hod. V roce 2000 byla po lehké ischemické cévní mozkové příhodě provedena echokardiografie s nálezem normální funkce levé komory bez dilatace, hypertrofie a nevýznamných degenerativních změn na mitrální chlopni. V červnu 2003 byly shledány otoky dolní končetin do poloviny bérců, kontrolní echokardiografie prokázala nevelkou mitrální regurgitaci při morfologicky prakticky intaktním nálezu na chlopni. V lednu 2004 se vyvinula během několika dnů rychle progredující dušnost a rozsáhlé otoky dolních končetin. Byla diagnostikována levostranná srdeční insuficience a echokardiograficky byly zjištěny mnohotné chlopenní změny s dominující mitrální regurgitací, aortální a trikuspidální regurgitace byly hodnoceny jako střední tíže. V předchorobí nebyly přítomny údaje o proběhlé revmatické horečce ani o používání léku typu fenfluraminu. Nemocná netrpěla ischemickou chorobou srdeční. V dubnu 2004 byla provedena operační náhrada mitrální chlopeč. V pooperačním období byl pergolid vyměněn za ropinirol v dávce 3x6 mg. Pro ne zcela uspokojivý hybný stav byla po několika týdnech přidána L-DOPA v dávce 3x50 mg. Nemocná není dosud kardiálně ani motoricky zcela kompenzována.

KAZUISTIKA 2

Muž, 66letý nemocný, s PN od roku 1996 byl od počátku léčen L-DOPA. V roce 1999 byl přidán pergolid v dávce 1,5 mg/24 hod., od roku 2000 zvýšen na 3 mg/24 hod. Počátkem roku 2004 se obje-

Tab. 1. Projevy nastupujících orgánových fibrotických komplikací

<p>Pleuropulmonální fibróza dušnost kašel bolest na hrudi hubnutí či přibývání na hmotnosti únavový syndrom</p> <p>Retroperitoneální fibróza otoky dolních končetin (i asymetrické) mikční obtíže přibývání na hmotnosti (retence tekutin) únavový syndrom</p> <p>Perikardiální a chlopenní fibróza rozvoj srdeční insuficience bolesti na hrudi hubnutí či přibývání na hmotnosti dušnost srdeční šelest únavový syndrom</p>
--

Tab. 2. Vyšetřovací metody umožňující diagnózu fibrotické komplikace

<p>Pleuropulmonální fibróza spirometrie RTG snímek plic CT hrudníku nespecifické: anémie, vyšší sedimentace, proteiny akutní fáze</p> <p>Retroperitoneální fibróza vyšetření renálních funkcí sonografie ledvin a močových cest CT retroperitonea nespecifické: anémie, vyšší sedimentace, proteiny akutní fáze</p> <p>Perikardiální a chlopenní fibróza echokardiografie nespecifické: anémie, vyšší sedimentace, proteiny akutní fáze</p>
--

vily lividní otoky dolních končetin. Byla zjištěna oboustranná hydronefróza se strikturou ureterů a počínající renální insuficience. Následně byla provedena plastika obou ureterů: Histologicky byla prokázána periureterální fibróza. Pooperačně byly nasazeny kortikoidy a pergolid byl zaměněn pramipexolem. Stav hybnosti nemocného se po hybné stránce stabilizoval, přes terapii kortikoidy se však opět vyvinula hydronefróza a nemocný je t.č. indikován ke stentové operaci obou ureterů pro přetrvávající stenózy.

DISKUZE

Naše dosavadní zkušenosti s léčebnými efekty pergolidu a dalších AD potvrzují jejich význam pro léčbu časných i pozdních stadií PN (24). V našem souboru jsme až do jara 2004 nepozorovali výskyt závažných orgánových komplikací. Je však možné, že se subklinické změny přehlížely a na možnost fibrotických komplikací se nemyslelo.

Případ nemocné s mnohotnými chlopenními vadami poukazuje na skutečnost, že pergolid může indukovat fibrotické změny závažného stupně i v případech, kdy je podáván v střední terapeutické dávce a to pouze po dobu 22 měsíců (kumulativní dávka cca 2 g). Ke vzniku fibrotických komplikací tedy skutečně není nutné dlouhodobé používání vysokých dávek pergolidu.

U nemocné byla provedena první echokardiografie v době, kdy ještě pergolid neužívala. Lehká mitrální regurgitace bez zjevných patologických změn na chlopni velmi pravděpodobně nemohla být zodpovědná za náhlou dekompenzaci stavu po dalších třech letech života nemocné, kdyby nebylo indukujícího faktoru – pergolidu. Histologické vyšetření vyňaté tkáně nebylo bohužel provedeno, proto souvislost s léčbou EAD nemohla být plně potvrzena.

U našeho nemocného s retroperitoneální fibrózou neexistuje zřejmě jiné možné vysvětlení fibrotických změn než indukce pergolidem. U tohoto nemocného byl fibrotizující proces potvrzen i histologickým vyšetřením vzorku odebrané tkáně.

Je velmi důležité se uvědomit, že i lehké otoky dolních končetin nebo jiné nespecifické projevy (tab. 1) u nemocných s PN léčených EAD mohou signalizovat nástup fibrotických komplikací. Tyto nemocné je nutné aktivně vyhledávat a dále vyšetřovat (tab. 2). I při podezření na fibrotické komplikace je zpravidla nutné pokračovat v léčbě agonisty dopaminu, protože ve většině případů by hrozilo závažné zhoršení stavu pacienta s PN. Záměna EAD za non-ergotový preparát se tu nabízí jako samozřejmý krok k zábraně rozvoje dalších změn.

ZÁVĚR A NÁVRH OPATŘENÍ

Agonisté dopaminu jsou dnes nezbytnou součástí symptomatické léčby PN, v jejíž první linii stojí společně s L-DOPA.

Současný stav poznání nás však vede ke změně postoje k používání ergotových agonistů dopaminu v léčbě PN:

1. Nedoporučujeme nasazovat ergotové deriváty jako AD první volby. Jak v monoterapii, tak v kombinované terapii PN by měly mít dnes přednost AD non-ergotového typu, tj. pramipexol či ropinirol.

2. Pokud ropinirol či pramipexol v terapii selže (intolerance léku, imperativní usínání, neuspokojivý hybný efekt při obvyklé terapeutické dávce), lze jako druhou volbu použít ergotové deriváty. Jasnou absolutní kontraindikací použití EAD je však tkáňová fibróza či valvulopatie v anamnéze.

3. Vždy před nasazením EAD je nutné nemocným vysvětlit možná rizika a provést vyšetření renálních funkcí, RTG plic a echokardiografii k detekci preexistujících abnormit. Echokardiografii je doporučeno opakovat po 3–6 měsících a další echokardiografické kontroly provádět v intervalu 6–12 měsíců. Pokud je zachycena valvulopatie, je nutné léčbu ihned přerušit. Při použití pergolidu by jeho dávka neměla překročit 5 mg/den.

4. V současnosti nepovažujeme za správné vysadit ergotové deriváty u nemocných s PN, kteří z terapie profitují a nevykazují klinické známky komplikací. Všichni tyto nemocní by však měli být pravidelně monitorováni (viz bod 3).

Poznámka

Dodavatel pergolidu (firma Eli Lilly ČR) rozeslal českým lékařům v listopadu 2004 dopis, ve kterém informuje o změnách v Souhrnu informací o přípravku (SPC) Permax v souvislosti se zvýšeným počtem hlášených případů výskytu valvulopatie spojených s používáním přípravku. Změny SPC byly diskutovány a odsouhlaseny Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Firmou doporučená opatření jsou v souladu s naším výše uvedeným doporučením.

Zkratky

AD	– agonisté dopaminu
EAD	– ergotoví agonisté dopaminu
L-DOPA	– prekurzor dopaminu
PN	– Parkinsonova nemoc
SPC	– souhrn informací o přípravku

LITERATURA

1. **Graham, J. R., Suby, H. I., LeCompte, P. R., Sadowsky, N. L.:** Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 17, s. 359-368.
2. **Rinne, U.:** Pleuropulmonary changes during long term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet*, 1981, 1, s. 44.
3. **Bowler, J., Ormerod, I., Legg, N.:** Retroperitoneal fibrosis and bromocriptine. *Lancet*, 1986, 2, s. 466.
4. **Ward, C., Thompson, J., Humby, M.:** Pleuropulmonary and retroperitoneal fibrosis associated with bromocriptine treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1987, 50, s. 1706-1707.
5. **Todman, D. H., Oliver, W. A., Edwards, R. L.:** Pleuropulmonary fibrosis due to bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Clin. Exp. Neurol.*, 1990, 27, s. 79-82.
6. **Saura, J., Aguilar, M., Alio, J.:** Pleural effusion and pericarditis secondary to bromocriptine treatment. *Neurologica*, 1991, 6, s. 331-333.
7. **Jimenez-Jimenez, F. J., Lopez-Alvarez, J., Sanchez-Chapado, M. et al.:** Retroperitoneal fibrosis in a patient with Parkinson's disease treated with pergolide. *Clin. Neuropharmacol.*, 1995, 18, s. 277-279.
8. **Shaunak, S., Wilkins, A., Pilling, J. B., Dick, D. J.:** Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 66, s. 79-81.
9. **Townsend, M., MacIver, D. H.:** Constrictive pericarditis and pleuropulmonary fibrosis secondary to cabergoline treatment for Parkinson's disease. *Heart*, 2004, 90, s. 47.
10. **Serratrice, J., Disdier, P., Habib, G. et al.:** Fibrotic Valvular Heart Disease Subsequent to Bromocriptine Treatment. *Cardiology in Review*, 2002, 10, s. 334-336.
11. **Pritchett, A. M., Morrison, J. F., Edwards, W. D. et al.:** Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin. Proc.*, 2002, 77, s. 1280-1286.
12. **Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B. et al.:** Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology*, 2003, 61, s. 859-861.
13. **Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B. et al.:** Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 2004, 363, s. 1179-1183.
14. **Horvath, J., Fross, R. D., Kleiner-Fisman, G. et al.:** Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov. Dis.*, 2004, 19, s. 656-662.
15. **Agarwal, P., Fahn, S., Frucht, S. J.:** Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov. Dis.*, 2004, 19, s. 699-704.
16. **D. G., O'Suilleabhain, P. E., Reimold, S. C. et al.:** Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*, 2004, 27, s. 301-304.
17. *Clinical Expert Statement LY127809*, Eli Lilly, 1 July 2004.
18. **Fitzgerald, L. W., Burn, T. C., Brown, B. S. et al.:** Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol. Pharmacol.*, 2000, 57, s. 75-81.
19. **Redfield, M. M., Nicholson, W. J., Edwards, W. D., Tajik, A. J.:** Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, s. 50-52.
20. **Robiolio, P. A., Rigolin, V. H., Wilson, J. S. et al.:** Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*, 1995, 92, s. 790-795.
21. **Connolly, H. M., Crary, J. L., McGoan, M. D. et al.:** Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, s. 581-588.
22. **Rascol, O., Pathak, A., Bagheri, H., Montastruc, J. L.:** Concerns about old drugs: Valvular heart disease on ergot derivative dopamine agonists as an exemplary situation of pharmacovigilance. *Mov. Dis.*, 2004, 19, s. 611-613.
23. **Chaudhuri, R., Vandena, D.:** Valvular Heart Disease and Fibrotic Reactions May Be Related to Ergot Dopamine Agonists, But Non-ergot Agonists May Also Not Be Spared. *Mov. Dis.*, 2004, 19, s. 1522-1523.
24. **Růžicka, E., Jech, R., Roth, J. et al.:** Agonisté dopaminu v léčbě Parkinsonovy nemoci: Zkušenost s pergolidem. *Čes. a Slov. Neurol. Neurochir.*, 2000, 63, s. 283-290.

*doc. MUDr. Jan Roth, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
120 21 Praha 2, Kateřinská 30
e-mail: roth@cesnet.cz*



VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNÍK

4. vydání

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Čtvrté, rozšířené vydání výkladového slovníku lékařských termínů pro odbornou veřejnost a čtenáře s hlubším zájmem o medicínu. Více než 36.000 hesel zachycuje celou anatomickou terminologii, biochemii a molekulární biologii, patologii, farmakologii, několik tisíc vnitřních, neurologických a vrozených nemocí, obsáhle je zatoupena psychiatrie, chirurgické obory, gynekologie, sexuologie, ORL, oční lékařství, stomatologie a řada dalších oborů. Slovník klade důraz na souvislosti uvnitř medicíny i mimo ni.

Vydal Maxdorf v roce 2004, váz., formát B5, 966 s., 1495 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

STATISTIKA

Příspěvek k nápravě opomíjení významu síly testů ve studiích z experimentální medicíny

Knížek J., Stránský P.
Ústav lékařské biofyziky LF UK, Hradec Králové

SOUHRN

Práce poskytuje základní informaci o tom, co z hlediska správného využívání matematické statistiky v medicíně se rozumí pod pojmem „statistická analýza síly testu“. Jsou zde podrobně popsána pravidla statistického rozhodování. Dále práce obsahuje ukázkou aplikace analýzy síly testu na nepárový t-test.

Klíčová slova: rozhodování, statistika, data statistická - interpretace.

SUMMARY

Knížek J., Stránský P.: Contribution to Neglecting of Power Analysis in Experimental Medicine Studies

The work provides basic information about what is being understood under the term „statistical analysis of power of test“ from the viewpoint of correct use of mathematical statistics in medicine. The detail rules of statistical decision-making are described. Furthermore, the work contains an illustration of power analysis of test application when using unpaired t-test.

Key words: decision making, statistics, statistical data – interpretation.

Kn.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 127–130.

Statistická analýza síly testu (SAST) umožňuje určit smysluplné množství měření či pozorování. SAST umožňuje stanovit potřebné množství měření či pozorování takové, aby při dosažení požadované síly testu byla splněna standardní hladina pravděpodobnosti a test tak mohl být považován za vědecky validní. SAST též umožňuje účinně zmenšovat riziko vedoucí k tomu, že budoucí vědecká studie bude produkovat neužitečné výsledky a že bude vybrán způsob experimentování, který není nejcitlivější z hlediska plánování pokusu. V současné době se SAST stává integrální součástí experimentální a behaviorální medicíny a její používání vytrvale vzrůstá ve všech empirických studiích.

SAST je schopna optimalizovat nutné množství experimentů, a tím určit způsob provedení studie při dosažení maximálně přesvědčivých výsledků. Nejefektivněji může působit aplikace SAST při plánování pokusů, kdy stimuluje pohotovou spolupráci mezi výzkumníkem a statistikem. SAST může zaměřit jejich pozornost na to, aby bylo prováděno optimální množství pozorování, a tím usměrnit základní vědecký proces.

Ke všem výpočtům v článku uváděným byl použit program (1). Pod názvem SOLO vznikl v prostředí DOS jako statistický software pro nestatistiky. Jeho autor se podílel na tvorbě prvního velkého souboru statistických programů orientovaných na použití v medicíně BMDP. Moduly pro analýzu síly testu jsou součástí i dalších programových balíčků, jako jsou Statistica či SPSS.

Pro vysvětlení podstaty SAST vyjdeme z modelového příkladu. Z populace nemocných s hypertenzí byly vybrány dva nezávislé vzorky pacientů. První vzorek, čítající N_1 osob, byl léčen přípravkem *A* a druhý vzorek, čítající N_2 osob, přípravkem *B*. Po aplikaci obou léků byl pro první vzorek pacientů zjištěn aritmetický průměr systolického tlaku krve (STK) $\bar{x}_1 = 170$ mmHg se směrodatnou odchylkou $s_1 = 17$ mmHg a pro druhý vzorek pacientů STK $\bar{x}_2 = 175$ mmHg se $s_2 = 17$ mmHg.

STATISTICKÉ ROZHODOVÁNÍ

Základem statistického testování, tj. statistického rozhodování, je ověření platnosti tzv. *nulové hypotézy* H_0 . V tomto příkladu předpokládáme, že průměr STK nemocných léčících se přípravkem *A* \bar{x}_1 je shodný s průměrem nemocných léčících se přípravkem *B* \bar{x}_2

$$H_0: \bar{x}_1 = \bar{x}_2 \rightarrow \bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 0$$

tj., že jejich rozdíl se rovná nule (proto nulová hypotéza).

Ještě před provedením pokusu zvolíme *hladinu významnosti testu*, což je maximální přípustná pravděpodobnost toho, že zamítneme nulovou hypotézu, i když ve skutečnosti platí, tj. eventuální rozdíl mezi průměry je náhodný. Takovému nesprávnému rozhodnutí se nazývá *chyba 1. druhu*. Hladina významnosti testu se zpravidla značí symbolem α ; její hodnota se v medicíně volí 0,05 nebo 0,01 (tj. 5 % nebo 1 %).

Můžeme-li zamítnout *nulovou hypotézu* H_0 , přijímáme *hypotézu alternativní* H_1 . Alternativní hypotézou při porovnání průměrů STK nemocných s hypertenzí léčících se přípravky *A* a *B* je tvrzení, že oba průměry se mezi sebou *oboustranně* liší.

$$H_1: \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$$

V odůvodněných případech můžeme formulovat *alternativu jednostrannou*:

$$H_1: \bar{x}_1 > \bar{x}_2 \text{ nebo } H_1: \bar{x}_1 < \bar{x}_2$$

K *chybě 2. druhu* dochází, když *nulová hypotéza* H_0 neplatí (rozdíl průměrů není náhodný), ale my ji nezamítneme. Její pravděpodobnost se označuje β . Doplněk pravděpodobnosti *chyby 2. druhu* do jedničky, $1 - \beta$, se nazývá *síla testu*.

Tab. 1. Možné výsledky statistického rozhodování

Rozhodnutí	skutečnost	
	H_0 platí	H_0 neplatí
H_0 zamítnout	chyba 1. druhu	správné rozhodnutí
H_0 nezamítnout	správné rozhodnutí	chyba 2. druhu

Síla testu je pravděpodobnost, s jakou objevíme neplatnost nulové hypotézy H_0 . Pro velikosti síly testu jsou přijata základní pravidla (2, 3):

při $\alpha = 0,05$ má být $1-\beta(\alpha) \geq 0,80$;

při $\alpha = 0,01$ má být $1-\beta(\alpha) \geq 0,95$,

kde $\beta(\alpha)$ je závislost chyby 2. druhu β na chybě 1. druhu α .

Při statistickém rozhodování se mohou vyskytnout celkem čtyři situace (tab. 1). Když nulová hypotéza H_0 platí a my ji zamítáme dopouštíme se chyby 1. druhu jen s malou pravděpodobností α (tj. s pravděpodobností 5 % event. 1 %). Když nulová hypotéza H_0 platí a my ji nezamítáme, činíme tak správné rozhodnutí s vysokou pravděpodobností $1-\alpha$ (tj. s pravděpodobností 95 % event. 99 %). Když nulová hypotéza H_0 neplatí a my ji nezamítáme, dopouštíme se chyby 2. druhu jen s malou pravděpodobností $\beta(\alpha)$ (tj. s pravděpodobností 20 % event. 5 %). Když nulová hypotéza H_0 neplatí a my ji zamítáme, činíme tak správné rozhodnutí s vysokou pravděpodobností $1-\beta(\alpha)$ (tj. s pravděpodobností 80 % event. 95 %), nazývanou též síla testu.

ANALÝZA SÍLY TESTU NEPÁROVÝM T-TESTEM

Formulace účelu testování

Přípravek A má statisticky odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B.

Formulace nulové hypotézy H_0

Průměr STK \bar{x}_1 nemocných s hypertenzí léčících se přípravkem A je shodný s průměrem STK \bar{x}_1 nemocných léčících se přípravkem B, tj.

$$H_0 : \bar{x}_1 = \bar{x}_2$$

Formulace hypotézy alternativní H_1

Průměr STK \bar{x}_1 nemocných s hypertenzí léčících se přípravkem A je rozdílný od populačního průměru STK \bar{x}_2 nemocných léčících se přípravkem B, tj.

$$H_1 : \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$$

Předpoklady

Předpokládáme, že (Gaussovo rozdělení mající) data – systolické tlaky krve – jsou spojité proměnné a že „data A“ a „data B“ jsou vzájemně nezávislé výběry údajů o STK z populace nemocných s hypertenzí. Není-li některý z předpokladů splněn, nelze popisovaný test použít.

Volba požadované hladiny významnosti testu α

Zpravidla volíme $\alpha = 0,05$. V odůvodněných případech, např. při srovnávání účinku nového, dražšího léku s lékem již zavedeným volíme $\alpha = 0,01$ nebo i $\alpha = 0,001$. Naopak, zkoumáme-li např., zda je proti chorobě, proti které lék zatím není znám, nový lék vůbec účinný, volíme $\alpha = 0,1$ nebo i $\alpha = 0,2$.

p-hodnota

Výsledkem použití t-testu je tzv. dosažená hladina testu p , tj. pravděpodobnost platnosti nulové hypotézy H_0 . Tuto hodnotu porovnáme s požadovanou hladinou významnosti testu $\alpha = 0,05$, resp. $\alpha = 0,01$. V případě, že $p \leq \alpha = 0,05$, zamítáme hypotézu H_0 (po provedení uspokojivé analýzy síly testu) na hladině významnosti 5 %. V případě, že $p \leq \alpha = 0,01$, zamítáme H_0 dokonce na hladině významnosti 1 %.

Možné případy rozhodnutí o uzavření nebo pokračování testování

Při statistickém rozhodování při dvou hladinách významnosti a dvou různých silách testu může dojít k 6 možným situacím; z toho výsledkem dvou je úspěšné testování – a), b), dalších dvou je potenciálně úspěšné testování – c), d) a zbývajících dvou neúspěšné testování – e), f):

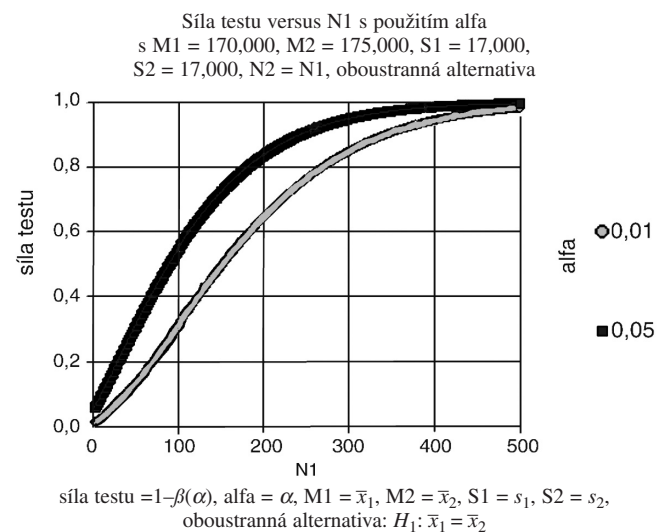
a) Když $0,01 < p \leq 0,05$ a $1-\beta(0,05) \geq 0,8$, lze konstatovat, že přípravek A má statisticky významně odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B při dostatečné síle testu a je možné prohlásit testování za úspěšné a ukončené.

b) Když $p \leq 0,01$ a $1-\beta(0,01) \geq 0,95$, lze konstatovat, že přípravek A má statisticky vysoce významně odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B při dostatečné síle testu. V této fázi opět prohlásíme testování za úspěšné a ukončené.

c) Když $0,01 < p \leq 0,05$ a $1-\beta(0,05) < 0,8$, lze konstatovat, že přípravek A má velkou šanci mít statisticky významně odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B. Je však zapotřebí posílit test tak, aby $1-\beta(\alpha) \geq 0,8$.

Navýšit sílu testu je možné dvěma způsoby:

1. Zvýšením počtu experimentů, tj. v našem případě provedením dodatečného výběru z populace nemocných s hypertenzí. Rozsah dodatečného výběru se odečte ze závislosti odhadu síly testu na počtu pozorování. Tato závislost má odmocninový charakter vyznačující se asymptotickým přibližováním k síle testu $1-\beta(\alpha) = 1$ (obr. 1). V praxi to znamená, že čím vyšší je dosažená síla testu, tím menší má další zvyšování počtu vzorků vliv na její navýšení. Z obrázku je též patrné, že menší α znamená též menší sílu testu.



Obr. 1. Závislost odhadu síly testu na počtu pozorování N1 (=N2) vypočítaná pomocí PASS (1) pro případ populace nemocných s hypertenzí s krokem jednoho pozorování

Tab. 2. Tabele grafu z obrázku 1 pro $\alpha = 0,05$
 Z „kritického“ výsledku, kdy $1 - \beta(0,05) \geq 0,8$, vyplývá odhad počtu pozorování $N1 = N2 = 182$

Numerické výsledky pro dvouvýběrový t-test
 nulová hypotéza: průměr 1 = průměr 2; alternativní hypotéza průměr 1 \neq průměr 2
 Standardní odchylky byly považovány za předem neznámé a sobě rovné.¹

síla testu	umístění			alfa	beta	průměr1	průměr2	S1	S2
	N1	N2	poměr						
0,79657	180	180	1,00	0,05000	0,20343	170,000	175,000	17,000	17,000
0,79875	181	181	1,00	0,05000	0,20125	170,000	175,000	17,000	17,000
0,80091	182	182	1,00	0,05000	0,19909	170,000	175,000	17,000	17,000
0,80304	183	183	1,00	0,05000	0,19696	170,000	175,000	17,000	17,000
0,80516	184	184	1,00	0,05000	0,19484	170,000	175,000	17,000	17,000
0,80726	185	185	1,00	0,05000	0,19274	170,000	175,000	17,000	17,000
0,80934	186	186	1,00	0,05000	0,19066	170,000	175,000	17,000	17,000
0,81140	187	187	1,00	0,05000	0,18860	170,000	175,000	17,000	17,000
0,81344	188	188	1,00	0,05000	0,18656	170,000	175,000	17,000	17,000

¹Tento komentář upozorňuje, že ve vstupu programu PASS (1) nebyla zadána apriorní znalost směrodatných odchylek; pro odhad síly testu je v tomto případě používáno t-rozdělení poměr = $N2/N1 = 1$, $\alpha = \alpha$, $\beta = \beta(\alpha)$, průměr 1 = \bar{x}_1 , průměr 2 = \bar{x}_2 , $S_1 = s_1$, $S_2 = s_2$

Tab. 3. Tabele grafu z obrázku 1 pro $\alpha = 0,01$
 Z „kritického“ výsledku, kdy $1 - \beta(0,01) \geq 0,95$, vyplývá odhad počtu pozorování $N1 = N2 = 413$

Numerické výsledky pro dvouvýběrový t-test
 nulová hypotéza: průměr 1 = průměr 2; alternativní hypotéza: průměr 1 \neq průměr 2
 Standardní odchylky byly považovány za předem neznámé a sobě rovné.

síla testu	umístění			alfa	beta	průměr1	průměr2	S1	S2
	N1	N2	poměr						
0,94765	408	408	1,00	0,01000	0,05235	170,000	175,000	17,000	17,000
0,94820	409	409	1,00	0,01000	0,05180	170,000	175,000	17,000	17,000
0,94874	410	410	1,00	0,01000	0,05126	170,000	175,000	17,000	17,000
0,94928	411	411	1,00	0,01000	0,05072	170,000	175,000	17,000	17,000
0,94981	412	412	1,00	0,01000	0,05019	170,000	175,000	17,000	17,000
0,95084	413	413	1,00	0,01000	0,04966	170,000	175,000	17,000	17,000
0,95086	414	414	1,00	0,01000	0,04914	170,000	175,000	17,000	17,000
0,95138	415	415	1,00	0,01000	0,04862	170,000	175,000	17,000	17,000
0,95189	416	416	1,00	0,01000	0,04811	170,000	175,000	17,000	17,000

2. *Snížením velikosti rozptylu.* Tato varianta je možná pouze tehdy, jestliže jsme schopni provést revizi návrhu celé studie takovým způsobem, že měření budou v příští etapě provedena znovu a přesněji a že budou odstraněny zdroje působící navyšování rozptylu pozorování. V našem případě by zřejmě pod tímto krokem přicházelo v úvahu provést stratifikaci výběru vzorků STK pacientů z regionální populace nemocných s hypertenzí, např. snížením intervalu věku pacientů apod.

d) **Když $p \leq 0,01$ a $1 - \beta(0,01) < 0,95$,** lze konstatovat, že přípravek A má velkou šanci mít statisticky vysoce významně odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B. Je však zapotřebí posílit test tak, aby $1 - \beta(\alpha) \geq 0,95$. V případě, že se to nepodaří, je nutné se navrátit k původní hladině testu $\alpha = 0,05$.

e) **Když $p > 0,05$ a $1 - \beta(0,05) \geq 0,8$,** lze konstatovat, že přípravek A nemá statisticky významně odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B při dostatečné síle testu, a tedy nemá smysl provádět další experimenty, tj. v našem případě provádět dodatečné výběry z regionální populace nemocných s hypertenzí. V této fázi je nutné prohlásit testování za neúspěšné a ukončené.

f) **Když $0,01 < p \leq 0,05$, $1 - \beta(0,05) < 0,8$** a nepodařilo se navýšit sílu testu, lze konstatovat, že přípravek A možná má statisticky významně odlišný účinek na nemocné s hypertenzí

ve srovnání s přípravkem B, avšak **test není dostatečně silný.** V této fázi je nutné prohlásit testování za neúspěšné a ukončené. Co ale znamená prakticky, když **síla testu není dostatečná?** Síla testu je pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy H_0 , když platí hypotéza alternativní H_1 . Tj., v našem případě není dostatečně vysoká pravděpodobnost zamítnutí hypotézy, že průměr STK nemocných s hypertenzí léčících se přípravkem A je shodný s průměrem STK nemocných léčících se přípravkem B, když ve skutečnosti přípravek A má statisticky odlišný účinek na nemocné s hypertenzí ve srovnání s přípravkem B. A to byl hlavní účel testu, který jsme chtěli prokázat. V takovémto případě je možné s neúnosně vysokou pravděpodobností učinit nesprávné rozhodnutí.

V učebnicích statistiky se již asi 50 let striktně doporučuje a dokazuje, že statistické rozhodování je plně validní jedině v tom případě obsahuje-li i SAST. Zřejmě však teprve s všeobecnou dostupností osobních počítačů a vhodného statistického softwaru nastává doba respektování SAST.

Z příkladu testování účinku dvou léčebných přípravků na nemocné s hypertenzí vyplývá, že je zcela nezbytné provádět SAST. V opačném případě je možné s neúnosně vysokou pravděpodobností učinit nesprávné rozhodnutí.

Zkratky

- BMDP – balíček bio-medicínských dat (Bio-Medical Data Package)
- DOS – diskový operační systém (Disk Operating System)

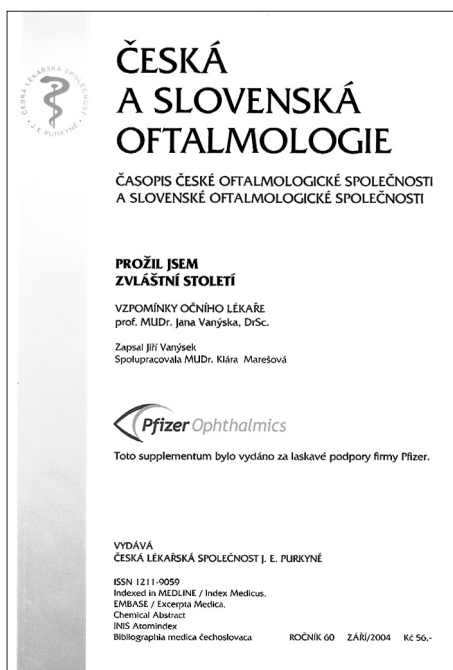
SAST – statistická analýza síly testu
 SOLO – obchodní název některých produktů firmy
 BMDP Statistical Software
 SPSS – statistický balíček pro společenské vědy
 (Statistical Package for the Social Sciences)
 STK – systolický tlak krve

2. **Cohen, J.:** Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd edn. Mahwah, New Jersey, Lawrence Erlbaum, 1988.
3. **Daly, L. E., Bourke, G. J.:** Interpretation and Uses of Medical Statistics, 5th edn. Oxford, Blackwell Science, 2000, s. 276-279.

Ing. Jiří Knížek, CSc.
 Ústav lékařské biofyziky LF UK
 500 38 Hradec Králové, Šimkova 870
 fax: 495 816 172
 e-mail: knizekj@lfhk.cuni.cz

LITERATURA

1. **Hintze, J.:** NCSS and PASS. Number Cruncher Statistical Systems and Power Analysis Statistical Systems. Kaysville, Utah, 2001, www.ncss.com



**ČESKÁ
A SLOVENSKÁ
OFTALMOLOGIE**

ČASOPIS ČESKÉ OFTALMOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKÉ OFTALMOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

**PROŽIL JSEM
ZVLÁŠTNÍ STOLETÍ**

VZPOMÍNKY OČNÍHO LÉKAŘE
prof. MUDr. Jana Vanýska, DrSc.

Zapsal Jiří Vanýsek
Spolupracovala MUDr. Klára Marešová

Pfizer Ophthalmics

Toto supplementum bylo vyčleněno za laskavé podpory firmy Pfizer.

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ISSN 1211-9059
 Indexed in MEDLINE / Index Medicus,
 EMBASE / Excerpta Medica,
 Chemical Abstract
 INS Atomindex
 Bibliographia medica czechoslovaca

ROČNÍK 60 ZÁŘÍ/2004 Kč 56,-

PROŽIL JSEM ZVLÁŠTNÍ STOLETÍ

Vzpomínky očního lékaře prof. MUDr. Jana Vanýska, DrSc.

Supplementum časopisu Česká a slovenská oftalmologie

Profesor Jan Vanýsek byl jednou z nejvýznamnějších osobností našeho očního lékařství 20. století. Vedl 24 let oční kliniku v Hradci Králové a v Brně. Zaváděl u nás keratoplastiku, elektroretinografii, oční ultrazvukovou diagnostiku a implantace nitroočních umělých čoček. V šedesátých letech se stal členem řídicích výborů evropských a světových vědeckých lékařských organizací. Význačně se zúčastnil oftalmologických kongresů v Evropě, USA a v Asii. Deset let byl předsedou České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Vanýskovy memoáry jsou subjektivním svědectvím, ale zároveň přiléhavě charakterizují dobové poměry v lékařství a ve vědě. Koncentrovaně se zde odrážejí postoje, přístupy a činy příznačné v onom zvláštním století. K nejzajímavějším pasážím patří vylíčení okolností koncem 2. světové války v Brně, které ve faktografické a historické literatuře takto nejsou popsány. Pochopitelně se zrcadlí momenty rivality mezi centry oftalmologického výzkumu – Hradcem Králové, Brnem a Prahou a jejich protagonisty. Vanýskovy výtky však budí spíš úsměv. Ostatně se kriticky zmiňuje hlavně o nejbližších spolupracovnících.

Každý, kdo tu dobu prožil, porozumí Vanýskovu líčení průběhu, postav a neblahých důsledků normalizace 70. let v akademickém prostředí, které jeho osobně velice tragicky postihly. Přidružila se pak u něho invalidita s problémy typickými za tehdejšího režimu.

Vzpomínky připravil k publikaci Jiří Vanýsek pomocí magnetofonových záznamů vyprávění svého otce.

Vydalo NTS ČLS JEP v roce 2004, B5, ISSN 1211-9059, 150 s. Pro předplatitele je supplementum zdarma. Ostatní zájemci si jej mohou objednat za cenu běžného čísla, tj. 56 Kč (77 Sk) na adrese:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Psychiatrie má nejen léčebné funkce*

Baudiš P.

Psychiatrické centrum Praha

SOUHRN

V přednášce se popisuje vztah psychiatrie a společnosti a jejich vzájemné ovlivňování. Je charakterizováno zvláštní postavení psychiatrie mezi lékařskými obory. Uvedeny indikace a způsoby restriktivních opatření v psychiatrii. Kromě léčebné i regulativní funkce má psychiatrie i povinnost ochraňovat jednak pacienty a jednak společnost. Jsou popsány omezovací prostředky (hospitalizace bez souhlasu nemocného, uzavřená oddělení, omezení fyzické i medikamentózní, izolace, ochranné psychiatrické léčení aj.). Je upozorněno na lékařsko-právní dilemata v psychiatrické praxi. Jsou popsány oficiální i neoficiální způsoby regulace chování nemocného a nutnost tyto zásahy si uvědomovat, ovládat a kultivovat.

Klíčová slova: psychiatrie a společnost, lékařsko-právní dilema.

SUMMARY

Baudiš P.: Psychiatry is More Than Therapy

Presentation describes the relation between psychiatry and society and their mutual interplay. The special status of psychiatry among the medical disciplines is characterized. Indications and methods of restriction in psychiatry are given. Beside its curative and regulative function, psychiatry has to protect both the patients and the society. The means of restriction are presented (hospitalisation without the patient's consent, locked departments, physical and pharmacological restrictions, protective psychiatric treatment and other). Problems of medical-juristic dilemma in psychiatric praxis are discussed. Official and unofficial methods of the regulation of patient's behaviour are described together with the necessity to develop and cultivate them.

Key words: psychiatry and societies, medical-juristic dilemma.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 131–133.

V posledních desetiletích se společnost a medicína navzájem stále více ovlivňují a využívají. Společnost se medicínizuje a medicína sociologizuje. Ať chceme, či nechceme, ať se nám to líbí, či ne. Pro státní politiku je v mnoha směrech výhodnější, ale i levnější, protěžovat medicínská řešení a nikoli hledat kořeny společenské. Toxikomani nebo gemblerři jsou posíláni spíše do psychiatrických zařízení, stejně jako různí násilníci a sexuální devianti, u nichž je diagnostikována psychická porucha. Tedy projevy medicínizace. Na druhé straně lze pozorovat demedicínizaci, např. homosexuality anebo nově v podobě domácích porodů.

Psychiatrie vždy měla a má i dnes zvláštní postavení mezi lékařskými vědami. Někdy glorifikovaná, jindy podceňovaná, lhostejná až zatracovaná. Její pozice na samé hranici věd biologických a společenských ji předurčuje, že bude ovlivňována více než ostatní medicínská odvětví vlivy psychologickými, sociálními, ale i politickými. Ale i naopak bude sama ovlivňovat i oblasti nemedicínské. Tomu říkáme psychiatrizace.

Odtud ale pramení i určitá nebezpečí – využívání psychiatrie a někdy i zneužívání ve formě ideologické, politické, ale i nadužívání psychiatrie společností, zdravotníky, příbuznými nemocných i nemocnými samými.

Psychiatrie, resp. psychiatři, mají tedy neobvyklé postavení. Kromě funkce lékařské, tedy léčebné (tu mají společnou s ostatními obory) jim společnost i legislativa přiznávají i pravomoci v ostatní medicíně neobvyklé: možnost omezit osobní svobodu duševně nemocného, možnost léčit bez souhlasu nemocného, vydá-

vat odborná vyjádření v soudních sporech trestních (schopnost rozpoznat a ovládat své jednání, posoudit společenskou nebezpečnost aj.) i občansko-právních (schopnost činit právní úkony, např. závět, schopnost vychovávat děti a další).

Kromě těchto zákonných pravomocí se veřejnost, společnost i politici někdy snaží činit psychiatrii zodpovědnou a schopnou řešit a vyřešit i problémy celospolečenské: alkoholismus, ostatní drogové závislosti, sebevražednost, nezaměstnanost, gemblerství, extrémní sektářství, protispolečenské revolty a protesty mladé generace, ale i životní nespokojenost anebo osobní neštěstí.

Na druhé straně nejsou zcela výjimečné názory, že psychiatrie a psychiatři jsou škůdci společnosti, kteří záměrně diagnostickým nálepkováním a medicínizací a hledáním biologických příčin zakrývají pravou příčinu společenských problémů, kterou je nezdravá, ba patologická společnost. Scientologické hnutí je extrémní ukázkou takových postojů. Zde jsou některé citace z oficiálního časopisu českých scientologů:

„Psychiatři jsou lidmi s nejvyšším počtem sebevražd ... nejvyšším výskytem zneužívání drog, ... 10 % psychiatrů sexuálně zneužívá své pacientky“.

„91 % psychofarmak vyvolává psychické poruchy“.

„Za 10 let zemřelo v USA 730 000 starých osob nesprávným předpisem medikamentů, zatímco ve Vietnamu zemřelo jen 58 000 vojáků“.

„Ernest Hemingway během série brutálních elektrokonvulzí, při nichž ztratil z velké části paměť, spáchal sebevraždu“.

„Dvě třetiny psychiatrů trpí závažnou duševní poruchou“.

*Přednáška byla proslovena ve Spolku českých lékařů v Praze 1. listopadu 2004 (Vondráčkův večer – téma „Duševní poruchy a lidská práva“).

Dostáváme se k otázce hranic a možností psychiatrie. Psychiatrie se dlouhá století vyvíjela stranou medicíny. Tehdejší lůžková zařízení – psychiatrické léčebny – někdejší pilíře svého působení, stála prakticky do 50. let minulého století mimo a bez spojení se všeobecnými nemocnicemi. Jejich klientelu představovali hlavně nemocní s progresivní paralýzou, se schizofrenií a těžkou stařeckou demencí. Teprve od 30. let uplynulého století se psychiatrie počala pozvolna integrovat do zdravotnictví.

Klientela psychiatrických léčen, ale i ambulancí se měnila, rozšiřovala a počty evidovaných a léčených nemocných se zvyšovaly. Přibývaly hlavně poruchy neurotické, depresivní a psychosomatická onemocnění. Hranice působnosti psychiatrie se stále více posunovaly směrem k psychické normalitě, k lehčím poruchám. Epidemiologické studie populace odhalily až 330/1000 osob s tzv. subklinickým neurotickým syndromem (který byl definován jako nervozita, deprese, nespavost a nadměrná dráždivost, projevující se v posledních 4 týdnech) a až 25 % pacientů s většími či menšími psychickými poruchami v klientele praktického lékaře.

Hranice působnost psychiatrie se tak dostaly až na samou mez možností a dnešní, ne zcela přesvědčivé prognózy o výskytu deprese v budoucích letech, předpovídají ještě další rozšíření.

Psychiatrie se zabývala a denně zabývá otázkou hranice normality, otázkou, kdy ještě jde u pacienta o nemoc a kdy již o nespokojenost, neštěstí, nemorálnost, nedostatek disciplíny, neodpovědnost, neloajalitu, o protest, využívání, schválnosti a podobné stavy a reakce lidské existence a lidského jednání. Jde o neustále životem a každodenní praxí předkládané otázky, které zůstávají klíčovým problémem praktické psychiatrie.

Jak jsme na tom dnes s diagnostikou a s definicemi a kritérii chorobných duševních stavů?

Dnes máme – díky poměrně rozsáhlé kapitole MKN-10 – poměrně přesně definované stavy, které již lze pokládat za chorobné, tedy za poruchu či nemoc. Jsou zde poprvé definována kritéria například pro poruchy neurotické, ale i pro poruchy psychotické i pro závislost na alkoholu a drogách (dříve se podle okřídleného úsloví považoval za alkoholika ten, kdo konzumoval více alkoholu než já). Dnes musí splňovat alespoň tři z následujících šesti kritérií: silné pužení užívat alkohol, potíže v kontrole pití, odvykací stav, zvýšení tolerance, zanedbávání jiných zájmů, pokračování v pití i přes škodlivé následky.

Každý lékař v praxi má své povinnosti léčitelské, ale kromě nich i povinnosti administrativní, rozhodovací, normativní, při nichž zastupuje státní správu. Jde například o uznávání pracovní neschopnosti, invalidity, posuzování schopnosti k zaměstnání, vlastnění řídičského průkazu, zbraně apod. Méně těchto administrativních funkcí mají například kolegové patologové, pediatři, poměrně hodně jich mají posudkoví lékaři.

Psychiatrie má i zde zvláštní postavení: mj. úkol a povinnost u duševně nemocných chránit jednak je samotné, jednak ochraňovat práva ostatních občanů a společnosti před nezákonným jednáním duševně nemocných.

Prostředky, kterých k tomu psychiatrie využívá, jsou známy: psychoterapie, psychofarmakoterapie, ale i hospitalizace bez souhlasu nemocného, dispenzární péče a v případech trestné činnosti i ochranné léčení, tedy soudem nařízené nucené léčení v psychiatrických zařízeních, a to ambulancí nebo ústavních. Ochranné léčení psychiatrické, sexuologické, protialkoholní, protitoxikomaničké anebo kombinované.

V České republice je asi 4000 osob v ochranném psychiatrickém léčení, z toho asi 800 v ochranném léčení ústavním.

V roce 1914 bylo v Zemských ústavech pro choromyslné (jak zněl tehdy název pro psychiatrické léčebny) celkem 212 pacientů, kteří spáchali trestný čin.

Asi 1/10 stížností, docházejících na MZD se týká psychiatrie. Z toho je 3/4 směřuje na lůžková psychiatrická zařízení, převážně na psychiatrické léčebny. Nejvíce z nich se týká úředních rozhod-

nutí, jako je hospitalizace bez souhlasu, ochranné léčení anebo omezení způsobilosti k právním úkonům. Stížností by bylo podstatně méně, kdyby se psychiatrie nezabývala opatřeními administrativními, právními, regulativními.

Naše zákonná úprava dovoluje hospitalizaci bez souhlasu nemocného v indikaci „nebezpečný sobě nebo okolí“. Někdejší další důvod „nebezpečný veřejnému pořádku“ byl vynechán po neblahých zkušenostech se zneužíváním v nedávné minulosti. Bohužel jsou často tyto zákonné důvody vykládány v praxi velice úzce. Některé jiné státy připouštějí ještě jiné další důvody nedobrovolné hospitalizace: „potřebu léčení“ (Dánsko, Anglie), „neléčení zhorší zdravotní stav“ (Rusko) nebo „narušené hodnocení reality“ (Izrael). Usilujeme o to, aby termín „nebezpečný sobě nebo okolí“ byl vykládán o něco obsírněji, než je tomu dnes.

Tím se psychiatrie v oblasti administrativních výkonů odlišuje od ostatních zdravotnických oborů a byla nucena přijmout postupy sice též léčebné, ale současně z části represivní a ochrannářské. Psychiatrie u pacientů v ochranné léčbě hledá a určuje rovnováhu mezi léčbou pacienta a ochranou společnosti.

Dnešní psychiatrie jako by se styděla za užívání restriktivních, omezujících opatření. Málokdy se o nich hovoří, jen sdělovací prostředky přináší někdy kritické reportáže. V současných učebnicích psychiatrie se o těchto problémech jaksi taktně mlčí (na rozdíl od např. učebnice Kuffnerovy před 100 lety).

Ony vlastně existují dvě různé psychiatrie: jedna jakási salonní, soukromá, univerzitní a též vědecká, výzkumná, uznávaná, vyhledávaná a chválená a druhá, o které se příliš nehovoří – odvrácená, nepopularizovaná, obviňovaná z nelidskosti, ale též současně méně úspěšná v léčení. Ta druhá se zabývá hlavně péčí o nemocné s diagnostovanou mentální retardací, chronické schizofrenie a demence.

Psychiatrické postupy se u malého počtu pacientů dostávají do střetu se základními lidskými právy. A to nejen proto, že lidská, občanská a patientská práva jsou dnes značně protěžována. Listina základních práv a svobod představuje výsledek dlouholetého úsilí o humanizaci světa a kořeny sahají až do francouzské revoluce. Symbolem, pravděpodobně historicky ne zcela věrohodným, je známý francouzský reformátor Philip Pinel (1755–1828), který na známém obraze představuje osvobození duševně nemocných z vězeňského zařízení pod heslem „zbavil duševně choré řetězů a blázince proměnil v nemocniční ústavu“. Nebylo to ale tehdy tak jednoduché, jak to na obraze vypadá. V roce 1791 šlo o jednání značně odvážné a je znám výrok tehdejšího představitele justice: „Občane, svou hlavou mi ručíš, jestli ty bestie něco udělají“.

Listina základních práv a svobod byla v České republice přijata do ústavního pořádku v roce 1993. Psychiatrie se z ní týká dvě oblasti, na které se klade zvláštní důraz: 1) každé omezení svobody musí být určeno zákonem a 2) zachovávat důstojnost člověka.

Duševně nemocní patří nepochybně mezi ohrožené minority, společně se starými lidmi, dětmi, vězni, tělesně hendikepovanými, kteří zasluhují zvláštní ochranu.

Práva pacientů u nás určuje etický kodex České lékařské komory (1991), kodex práv pacientů (1992, Centrální etická komise Ministerstva zdravotnictví) a listina práv psychiatrických pacientů (1996, Psychiatrická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně) (1, 2). Ve světě i u nás probíhají někdy i bouřlivé diskuze o právech pacientů, extrémní názory propagují i u nás například občanské komise pro ochranu před zneužíváním psychiatrie, anti-psychiatrické hnutí a jeho aktivisté, scientologové, ale i někteří publicisté. Naopak pozitivní přístup přináší některé organizace pacientů a jejich příbuzných nebo Rada vlády ČR pro lidská práva a její výbor pro lidská práva a bioetiku. Často jsme svědky střetů pohledu lékařského a pohledu právního, ale též střetu práv duševně nemocného na straně jedné a povinnosti zdravotníku na straně druhé (3). Nejčastěji jde o tyto právně-etické konflikty:

– povinnost lékaře léčit proti právu pacienta léčení odmítnout,

- povinnost lékaře zabránit škodě na zdraví a majetku proti omezení svobody jedince,
- ohlašovací povinnost stanovená u některých nemocí nebo nebezpečnost proti zachování důvěrnosti informací,
- svobodná volba lékaře proti rajonizaci péče a proti sektorizaci,
- zařazení do dispenzarizace proti právu na rozhodování o léčbě.

Společnost právem žádá, aby abnormní, eventuálně kriminální jednání osob s duševní chorobou, které byly soudem uznány za nepřítelné (nebo zmenšeně přítelné), bylo pod kontrolou, bylo regulováno a usměrňováno, případně omezováno. Psychiatři jsou tak nejen svědky, ale i aktéry určité funkce represivní. Represe jednak fyzické, jednak psychologické. Fyzická omezení se užívají při projevech závažných duševních chorob, kdy nemocný ohrožuje sebe, osoby anebo věci ve svém okolí. Mají dlouhou historii i tradici. Je ale třeba říci, že jejich používání se v posledních 60 letech podstatně omezilo a dnes jsou jen výjimečná, regulovaná, evidovaná a kontrolována.

Před 50 lety byla paleta omezovacích prostředků širší. O fyzických omezovacích opatřeních, k nimž počítáme nedobrovolné přijetí, tedy přijetí bez souhlasu nemocného, uzavřené oddělení, imobilizaci (v podobě imobilizačních pásů – kurtování, svěrací kazajky), dále umístění v izolační místnosti, sedativní medikaci, síťová lůžka, o nichž jsme zažili v nedávné době veřejnou, vzrušenou a posléze zmedializovanou a zpolitizovanou debatu. Podnětem k ní byla mj. zpráva Mental Health Advocacy Center z Budapešti, která vydala ne zcela objektivní zprávu o klecových a síťových lůžkách v Čechách, na Slovensku, v Maďarsku a ve Slovinsku. Jejím pozitivním výsledkem je, že vyprovokovala vytvoření poměrně jasných a přesných pravidel pro užívání jak fyzických, tak i farmakologických represivních opatření. Negativním důsledkem emotivních debat je prohloubení již tak nemalé stigmatizace psychiatrických nemocných a psychiatrie obecně.

Psychologická represivní opatření, a to nejen v psychiatrii, ale ve zdravotnictví obecně jsou méně nápadná, mnoho se o nich nehovoří, jsou více skrytá, neoficiální. Těž nejsou příliš zveřejňována ani propagována, spíše tajena. Mají bezpochyby regulační vliv na obyvatele, na určitý menší počet pacientů, na konzumaci zdravotní péče, zdravotnických služeb, na nemocnost, na využívání, nadužívání, ale i na zneužívání zdravotního systému a zdravotnictví vůbec.

Známe je ale dobře a užíváme je více nebo méně vědomě v denní praxi, kdy jsme nuceni řešit kromě zdravotnických i nemedicínských konflikty: nezaměstnanost, konflikty na pracovišti i v rodině, postoj k práci, propouštění ze zaměstnání. Odráží se to při uznávání pracovní neschopnosti pacientů, posuzování invalidity, omluvy z úředního nebo soudního jednání a dalších.

Již tradičně jsou stanoveny výhody a nevýhody, úlevy a sankce poskytované osobám zdravým a osobám nemocným (4). Osoba deklarovaná jako nemocná požívá určitých výhod: ohleduplnost okolí, soucit, úlevy pracovní i jiné, osvobození od denních povinností. Na druhé straně se musí podrobovat stanovenému režimu: léčebnému rádu, omezení dispozice s volným časem, povinnosti snášet vyšetřovací výkony, eventuálně hospitalizaci, finanční újmu, zachovávat určitá omezení. Osoba deklarovaná jako zdravá požívá naopak obrácených výhod a nevýhod. Měla by zde platit zásada: Není možné využívat výhod statusu nemocného a souběžně výhod statusu zdravého. Obecným záměrem je bezpochyby protěžovat status nemocného jako nežádoucí.

Zdravotnictví takovouto skrytou represí ovlivňuje kromě samotného zdravotního stavu i psychologické a společenské postoje a reakce pacientů. Již dávno není medicína jen služba a věda. Navíc přístupují i pohnutky regulativní. Nejsou jednotné názory v tom, zda zdravotnictví má též vychovávat k serióznímu a zodpovědnému postoji pacientů nejen ke zdravotnímu stavu, ale i ke společnosti. Ale ať chceme nebo nechceme, těmto problémům se zdravotnictví vyhnout nedokáže.

I odeslání k psychiatrickému vyšetření se někdy užívá jako pohrůžka, hrozba, jindy jako výraz bezradnosti, někdy poslouží k potupení pacienta. Není divu, že více než 50 % osob odeslaných praktickým lékařem k psychiatrickému vyšetření, do psychiatrické ordinace nedorazí.

Měli bychom si tedy uvědomovat a vědět, že psychiatrická, ale i zdravotnická praxe užívá do určité míry kromě zdravotnických i výchovné, regulativní a represivní postupy. Dobře to znají posudkoví lékaři. Pro psychiatrii jsou legalizovány metody oficiální, pro nepsychoiatrické obory pak postupy neoficiální. Měli bychom si jich být vědomi a podle okolností je využívat, ovládat a regulovat a kultivovat. To ale již patří nikoli do lékařské vědy, ale do lékařského umění.

LITERATURA

1. **Baudiš, P., Libiger, J.:** Psychiatrie a etika. Praha, Galén, 2002, 156 s.
2. **Baudiš, P.:** Práva psychiatrických pacientů. ČS Psychiat., 1995, 91 (Suppl.1), s. 11-15.
3. **Stolínová, J., Mach, J.:** Právní odpovědnost ve zdravotnictví. Praha, Galén, 1998, 346 s.
4. **Chromý, K.:** Duševní nemoc. Sociologický a sociálně psychologický pohled. Praha, Avicenum, 1990, 83 s.

MUDr. Pavel Baudiš, CSc.
Psychiatrické centrum Praha
180 00 Praha 8, Ústavní 80
e-mail: baudisp@volny.cz

Nová tvář *Propionibacterium acnes*

Původní spojení *Propionibacterium acnes* s akné se postupně rozšiřuje o účastenství v abscesech, v endokarditidě a meningitidě. Pravděpodobně je to v souvislosti s interakcí bakterie s imunitním systémem. V pokusu

bylo ukázáno, že při *Propionibacterium acnes* endokarditidě byla lymfocytární stimulace nevýhodná pro mikroorganismus, a proto její nedostatečnost může být relevantní v patogeneze endokarditidy.

Literatura:

Jappe, U. et al.: Evidence for diversity within *Propionibacterium acnes*: a comparison of the stimulatory activity of isolates from inflammatory acne, endocarditis and the laboratory JEADV OnlineEarly10.1111/j.1468-3083.2004.00950.x

P. Barták

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Farmakogenetika v pohledu jednání koordinační skupiny pro farmakogenetiku při OECD

Brdička R.

Laboratoř molekulární genetiky ÚHK, Praha

V Paříži se 15. října loňského roku uskutečnila první schůzka koordinační skupiny pro farmakogenetiku (Steering group for Pharmacogenetics) pracující v rámci skupiny pro Biotechnologii při OECD.

Ke své hanbě musím přiznat, že současný stav výuky farmakogenetiky na straně výchozí a jejím uplatnění ve výrobě v rámci farmaceutického průmyslu u nás je mi zahalen tajemstvím.

Jak upozorňovali někteří účastníci jednání, dožije se farmakogenetika záhy padesátiletého výročí svého vzniku (1). První poznatky, které bychom mohli považovat za „farmakogenetické“ nebo „xenogenetické“, se týkají poznatku o individuální rozdílnosti ve vnímání některých látek (PTC – fenylthiokarbamid), a možná, že bychom mohli najít ještě starší.

Soudě podle informací o současném uplatnění farmakogenetiky, které si účastníci jednání navzájem vyměňovali, není na tom o mnoho lépe než o několik desetiletí mladší genová terapie. Do obou odvětví genetiky byla v době jejich raného mládí vkládána velká naděje a očekávalo se, že záhy změní nazírání na způsob boje s lidskými chorobami. V roce 2004 se naopak zdálo, že obě odvětví stojí teprve na samém začátku svého rozvoje a uplatnění. Byly pochopitelně potřebné k tomu, abychom vůbec připustili, že každý z nás může být jiný a uvědomili si, že rozdíly v genetické výbavě mohou způsobovat neúčinnost léků nebo nadměrnou přecitlivělost na ně.

Podobně jako genová terapie i farmakogenetika přinesla na svém počátku více otázek, než na které dokázala odpovědět. Reakce našeho organismu na „léky“ je závislá na mnoha faktorech, a i když se budeme zajímat jen o genetické a ponecháme stranou všechny ostatní, jako je například věk, pohlaví, stav výživy apod., budeme muset sledovat „lék“ od místa jeho vstupu do organismu, přes jeho putování tělem až k místu účinku. Pouze podání farmak, ať už se děje vdechováním, polykáním, kůží, žilou nebo tlustým střevem, ovládáme sami nebo prostřednictvím nějakého pomocníka. Vstup samotný již s naší genetickou výbavou souvisí.

Během svého pobytu v našem těle je ovšem lék vystaven působení látek našemu tělu vlastních, které ho mohou nejrůznějšími způsoby pozměnit. A všechny tyto procesy – souhrnně označované jako farmakokinetika a farmakodynamika – jsou ovládány geny.

Pokud je zkoumáme v jednotlivostech, v podobě významu jednotlivých genů, pohybujeme se v oblasti farmakogenetiky, pokud v jejich celistvosti, pak se posouváme do oblasti farmakogenomiky.

Čirou shodou okolností jsem po návratu z uvedeného jednání obdržel upozornění, že společnost Merck&Co., stahuje produkt VIOXX® a CEEOX® (rofecoxib) (COX-2 inhibitory) z trhu. Důvodem je zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů původně léčených pro adenomy tlustého střeva, které se projevovalo až po 18 měsících srovnávací klinické studie. Ke stažení různých léků z trhu došlo v minulosti již mnohokrát a jistě každý

z lékařů se ve své praxi setkal s pacienty, kde v obvyklých dávkách běžně účinný lék byl účinný málo nebo vůbec a naopak, kde „běžně neškodné“ dávky vyvolávaly vedlejší nežádoucí účinky. Mezi staženými bychom našli řadu těch, které jsou metabolizovány cytochromovým systémem např. ovládaným genem CYP2D6 – *propulsid, redux, seldane*.

Cytochromový systém představuje dnes nejlépe prozkoumanou oblast farmakogenetiky a je známo, že jeho účinek může nejen vést ke snížení účinnosti podávaného farmaka, ale i k jeho zvýšené toxicitě. Takovým příkladem může být toxicita *acetaminophenu*, kdy CYP2E1, jehož metabolická cesta je užívána jen v nepatrné míře (méně než 5 %) a přednost je dávana systému glukuronidace nebo sulfatace, se v důsledku omezení na těchto dvou stane více používanou. A může k tomu dojít nejen z genetických důvodů, ale i pro jejich přetížení.

Dalšími významnými geny z této skupiny jsou například CYP2D6, CYP2D19 atd. (2). Na zasedání byly diskutovány i další příklady využití farmakogenetických zjištění, týkajících se například exprese HER2 proteinu významného při léčbě metastazujícího karcinomu prsu.

Výsledky farmakogenetického vyšetřování mají ohromný význam nejen pro zdravotní péči, kde se uplatní při rozhodování, který lék a v jaké dávce použít, ale i pro výrobce léků (3), a to nejen z hlediska nově zaváděných léků, ale bylo by užitečné zhodnotit význam genetického podkladu farmakokinetiky a farmakogenetiky léků „starých“ – používaných řadu, někdy i desítky let. Bylo by to velice užitečné zvláště proto, že dnes běžně užíváme léky „hromadně“ a ve stále vzrůstajícím množství. Jak je vidět, nestačí sledovat jen jejich interakce, ale potřebujeme poznávat i jejich genetickou kontrolu.

V neposlední řadě je na farmakogenetiku nezbytné pohlížet i z hlediska etiky. Touto stránkou problému se zabývá Nuffield Council on Bioethics, která připravuje do tisku příslušnou monografii – <http://www.nuffieldbioethics.org>.

Neměl bych zapomenout ani na otázky etnické a rasové (což, bohužel, neradi zmiňujeme, protože jsme si tento pojem zkruslili do ošklivosti). Je všeobecně známo, že distribuce lidských polymorfizmů není na zeměkouli rovnoměrná, některé alely se vyskytují někde méně, jinde více. Měli bychom se farmakogenetice věnovat i na populární úrovni.

Několik terminologických hesel

Farmakogenetický test – vyšetření zkoumající interindividuální rozdíly v DNA sekvenci ve vztahu k farmakokinetice a farmakodynamice příslušného léku (= identifikující alely odpovědných genů – pozn. autora)

Farmakogenomický test – vyšetření zkoumající interindividuální rozdíly v celém genomu, případně v jednonukleotidových polymorfizmech kandidátních genů, haplotypové markery, odlišnosti v genové expresi, které mohou mít vztah k účinku farmak.

LITERATURA

1. **Motulsky, A. G.:** Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. J. Am. Med. Assoc., 1957, 165, s. 835-837.
2. **Shah, R. R.:** Regulatory aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz., 2003, 46, s. 855-867.
3. Guidance for Industry. Pharmacogenomics Data Submissions (Draft

guidance). Division of Dockets management (HFA-305), Food and Drug Adm. Rockville, MD 20852, USA, November 2003 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).

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

Nové léky na revmatoidní artritidu

Imunomodulační lék **leflunomid** je derivát izoxazolu. Jde o kompetitivní inhibitor dihydroorotát dehydrogenázy, intracelulární enzym nutný pro syntézu pyrimidinů. Blokádou syntézy pyrimidinů má antiproliferativní efekt. Vzhledem k aditivnímu účinku leflunomidu a metotrexatu v inhibici syntézy pyrimidinů a purinů byla kombinace obou léků navržena jako potenciálně komplementární léčba. Leflunomid je prekurzor aktivního metabolitu, který má dlouhý poločas, a proto dosažení steady-state trvá až dva měsíce. Leflunomid inhibuje cytochrom P-450 2C9, a může tedy zvýšit antikoagulační účinek warfarinu. Rifampicin zvyšuje koncentraci aktivního metabolitu leflunomidu o 40 %. Velké placebem kontrolované studie porovnávající lék s metotrexatem (MTX) a sulfalazanim prokázaly srovnatelnou účinnost. Z nežádoucích účinků jde především o hepatotoxicitu. Zvýšené hladiny transaminázy se objevily ve 2–4 %, incidence hepatocelulární nekrózy byla jen 0,02–0,04 %. Kombinace leflunomidu s metotrexatem zvyšuje hepatotoxicitu na 1,2 % až 10 % podle různých studií. U některých nemocných bylo popsáno zvýšení krevního tlaku. Látka je rovněž teratogenní.

Antagonisté tumor necrosis faktoru α (TNF α): Pacienti s revmatoidní artritidou mají vysoké koncentrace TNF α v pannusu i ve zdravé chrupavce. Vysoké koncentrace TNF α jsou spojeny s rizikem kostních erozí.

Etanercept je solubilní TNF receptorový fúzní protein složený ze dvou dimerů. Protein se

váže na TNF α a TNF β . Účinnost v podobě kritérií response ACR20 se podle 6 měsíční randomizované studie pohybovala v 51 % či 59 % responsí podle dávky 10 mg či 25 mg s.c. Studie, srovnávající etanercept s MTX, což je vhodný standard k porovnávání, ukázala srovnatelné účinky obou léků v terapii revmatoidní artritidy. Přidání etanerceptu k předchozí léčbě MTX, u něhož nebyl dostatečný efekt, prokázalo zlepšený benefit pro pacienta.

Infliximab je chimérická IgG1 antiTNF α protilátka, která váže s vysokou afinitou solubilní a membránově vázaný TNF α . Infliximab též zabíjí buňky exprimující TNF α . Farmakokinetika je interindividuálně poměrně proměnlivá.

Účinky: Již po jedné infuzi infliximabu se rychle zlepšují symptomy choroby. Studie jednoznačně prokázaly efektivitu léku, nevýhodou je tvorba protilátek proti infliximabu. Proto je vhodnější kombinovat infliximab s MTX. Všechny léčebné režimy obsahující kombinace infliximab + MTX byly účinnější než samotný MTX. U pacientů s nedostatečnou responsí protokol doporučuje zkrátit intervaly mezi infuzemi anebo zvýšit dávky infliximabu až na maximální 10 mg/kg.

Adalimumab je rekombinantní IgG1 monoklonální protilátka, která váže s vysokou afinitou TNF α . Při podávání s metotrexatem byl prokázán aditivní efekt.

Nežádoucí účinky TNF antagonistů: Může jít i o závažné bakteriální infekce, aktivaci tuberkulózy, aspergilózu, listeriózu, pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* aj. Infekce jsou častější u osob starších 65 let. Nutno ovšem vzít v úvahu, že riziko infekčních onemocnění je u revmatoidní

artritidy 2x vyšší i bez léčby. U všech 3 antagonistů TNF α byl popsán výskyt maligních lymfomů, ale kauzální vztah je nejasný.

Nevýhodou je vznik protilátek, protilátky proti infliximabu byly popisovány v 53 % u dávky 1 mg/kg infliximabu a 7 % u dávky 10 mg/kg. Nižší výskyt je popisován při kombinaci s MTX. Protilátky zvyšují clearance infliximabu a zkracují response u pacientů s Crohnovou chorobou. U adalimumabu se protilátky objevily ve 12 %. Antinukleární protilátky se objevily v 60 % u osob léčených infliximabem a MTX ve srovnání s 26 % u léčby samotným MTX.

Dále byly popsány demyelinizační syndromy.

Účinky: TNF antagonisté jsou jednoznačně efektivní, rychle účinkující v léčbě revmatoidní artritidy. Odpověď se dostaví do několika týdnů. Nedoporučuje se zahájit léčbu u recentních infekcí. Je třeba pacienty sledovat z hlediska možné reaktivace staré TBC. Obezetnost je třeba i u kardiální insuficience.

Anakinra je rekombinantní forma antagonisty receptoru pro interleukin-1, který je zacílen na typ I receptoru pro interleukin-1. IL-1 je produkován makrofágy a monocyty, má zánětlivé účinky. Pro krátký poločas je třeba lék aplikovat denně. Lék je účinný v monoterapii či v kombinaci s MTX. Nejčastějším vedlejším účinkem je lokální kožní iritace a zvýšené riziko infekcí.

Literatura:

Olsen, N. J., Stein, C. M.: New Drugs for Rheumatoid Arthritis. The New England Journal of Medicine, 2004, 350, s. 2167-2179.

O. Louthan

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Zemský vrchní zdravotní rada prof. MUDr. Bohdan F. Hejduk – neprávem zapomínaný český chirurg (1900–1967)

Pospíšil L.

Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno

Dnes se již stěží najdou pamětníci krátkého působení skvělého chirurga prof. dr. Bohdana Hejduka v čele II. chirurgické kliniky LF MU ve FN u sv. Anny v Brně (obr. 1). Vzešel ze dvou slavných brněnských chirurgických škol reprezentovaných prim. Bakešem a profesorem Petřivalským. Byl žákem obou. Na rozdíl však od svých vrstevníků (Podlaha, Rapant, Zahradníček, Novák, Navrátil, Bedrna a další) je u nás nespravedlivě téměř zapomenut. Přispěly k tomu nepochybně jeho životní, vpravdě dobrodružné životní osudy.

Bohdan Hejduk se narodil 28. června 1900 v Bystřici nad Pernštejnem jako syn ředitele tamní měšťanské školy. Maturoval s vyznamenáním v roce 1918 na Státním reálném gymnáziu v Kyjově. Studium medicíny zahájil na Karlově univerzitě v Praze. Po zřízení druhé české univerzity – Masarykovy v Brně – pokračoval ve studiu na její lékařské fakultě, kde byl 12. května 1924 slavnostně promován na doktora veškerého lékařství.

Za studií pracoval jako demonstrátor v patologicke-anatomickém ústavu vedeném tehdy profesorem MUDr. Pavlem Kučerou. Hejdukovu pozdější dráhu lékaře ovlivnily další osobnosti tohoto ústavu – prof. MUDr. Václav Neumann (přednosta po prof. Kučerovi) a prof. MUDr. Jan Kabelík (později prosektor v Olomouci a přednosta Hygienického ústavu lékařské fakulty olomoucké univerzity). Hejdukův pobyt na patologii nebyl náhodný, ale cílený. Byl v souladu s tehdejší běžnou praxí budoucích chirurgů, pobývajících před nástupem na chirurgii nějaký čas právě na ústavech patologické nebo normální anatomie.

Po promoci pracoval dr. Hejduk víc než 9 roků jako sekundární lékař a asistent na II. chirurgickém oddělení zemské nemocnice v Brně. Asistentem I. chirurgické kliniky byl od 1. října 1933 do 6. února 1940. Toho dne opustil ilegálně Protektorát Čechy a Morava, zřízený po německé okupaci v roce 1939 a vstoupil do československé zahraniční armády.

Jako velký patriot a důstojník zdravotnictva československé armády se po dobrodružném útěku přes Maďarsko, Jugoslávii, Itálii a Francii – připojil v Paříži k tisícům dalších příslušníků československé armády, kteří se rozhodli opustit okupovanou vlast. Prvou část jeho útěku nelze v žádném případě považovat za pohodlné cestování: Prchal na tendru lokomotivy pod hromadou uhlí pokryté bílou pokrývkou nečekaně napadaného sněhu. Po útěku z vlasti okupované nacisty mu byl v jeho nepřítomnosti zabaven veškerý majetek. To bylo poprvé. Celkem mu byl totiž veškerý majetek v době jeho boje za lepší budoucnost milovaného Československa zabaven třikrát.

Působil jako major – chirurg ve Francii, v Anglii, ve Skotsku. Konec války ho zastihl jako majora – chirurga 55. hlavní nemocnice armády USA.

Po pádu Paříže se z českých vojáků stali pro Němce nebezpeční zrádci, jimž hrozily nejvyšší tresty. Anglické lodě je proto urychleně přepravili z jihu Francie do Anglie, kde byla ustavena česká exi-



Obr. 1. Prof. MUDr. Bohdan F. Hejduk

lová vláda. Major Hejduk byl odvelen – po dohodě mezi americkým vrchním velitelstvím a československou vládou – do americké 55. všeobecné nemocnice v Malveru ve Worcesteru.

Spojené státy navštívil Dr. Hejduk poprvé za války v roce 1942 jako reprezentant své země na mezinárodním sjezdu Asociace vojenských chirurgů.

Po demobilizaci se v lednu 1946 dr. Hejduk vrátil do Brna. Po návratu domů zjistil, že jeho bankovní konta, navýšená o úroky za léta 1939–1946, která by podle jeho odhadu stačila na zakoupení několika domů, byla konfiskována. Tak podruhé přišel o osobní majetek.

Byl ustanoven primářem chirurgického oddělení Zemské nemocnice v Brně. V roce 1948 se habilitoval pro obor patologie a terapie chorob chirurgických a současně se stal přednostou nově založené II. chirurgické kliniky, která se brzy po založení stala rovnocenným partnerem I. chirurgické kliniky s daleko bohatší tradicí. (Stalo se tak na mimořádném zasedání profesorského sboru LF MU 1. března 1948. Předseda akčního výboru LF MU profesor Karel Hora referoval o usnesení Akčního výboru zemské nemocnice v Brně z 28. února 1948 „chirurgické oddělení primáře dr. Hejduka budtež ihned přeměněno v oddělení klinické“). Profesorský sbor jednomyslně schválil, aby „vedením nové chirurgické kliniky, zřízené ze zemského oddělení, byl pověřen dr. Hejduk a jmenován

BULLETIN
of the
Czechoslovak Medical Association
in
Great Britain

No. 3

1942

Published by the
CZECHOSLOVAK RESEARCH INSTITUTE
Fursecroft, George Street
London, W.1

Obr. 2. Publikace prof. F. B. Hejduka za 2. světové války

řádným profesorem“. Na zasedání profesorského sboru LF MU 27. ledna 1949 bylo však jednomyslně usneseno „navrhnout ministerstvu školství, věd a umění jmenování doc. dr. Hejduka placeným mimořádným profesorem pathologie a terapie chorob chirurgických a přednostou nově zřízené II. chirurgické kliniky MU“.

V roce 1948 byl dr. Hejdukovi dekretem Zemského národního výboru v Brně propůjčen úřední titul „Zemský vrchní zdravotní rada“. Pod vedením prvního přednosty se na II. chirurgické klinice rozvíjela hrudní chirurgie, dále chirurgie jícnu a byla provedena první operace perikardu. V roce 1950 byl dr. Hejduk jmenován placeným mimořádným profesorem. Nevyčkal však oficiálního předání profesorského dekretu a podruhé ve svém životě ilegálně opouští republiku. Odchází na „západ“.

Po komunistickém puči v roce 1948 byl dr. Hejduk stále pod dohledem. Přesto se mu podařil útěk přes „železnou oponu“. Ocitnul se v uprchlickém táboře. Tehdy měl jen tlumok a v něm několik věcí osobní potřeby a s nostalgií zanechal za oponou své příbuzné a přátele. V ČSR mu mezitím byl – potřeť – zabaven veškerý majetek.

Z tábora pro uprchlíky se dostal do Mnichova. Byl ustanoven vedoucím chirurgem nemocnice Červeného kříže v Gantingu. Tato organizace po roce nemocnici opustila, ale dr. Hejduk v ní působil dál několik roků, jelikož nemocnici převzaly německé úřady.

Později odešel do Anglie, protože měl ještě stále platnou britskou lékařskou licenci. Působil jako chirurg v několika nemocni-

Some Problems of War Surgery to be Solved in Post-War Czechoslovakia.

By DR. BOHDAN HEJDUK.

IN comparison with the Great War and preceding ones, the main characteristics of the present war are the mobility of the fighting forces causing very rapid changes of front, the danger of air attacks on the civilian population as well as on troops, and the possibility of the landing of parachutists by the enemy.

The experience of our allies is very important to us. It is very necessary for us to profit from it in re-organising our national defence when we return to Czechoslovakia. The possibility in Great Britain of meeting representatives of all allies to discuss their experiences is, for us, a valuable opportunity which must not be neglected. Here in Great Britain we have also had the opportunity of observing personally the courage and morale of the civilian population in air raids and the efficient functioning of the various air raid defence services. Having access to the publications which are now beginning to appear on this subject, and also to those which have already appeared on the campaigns in Poland, France, Belgium and Holland, as well as on the Civil War in Spain, we are able to recognise the problems presented by this modern style of warfare, and must now prepare to solve them for the future.

For war surgery, the question is not only of variations in treatment but much more of adaptation to the very different conditions which now prevail. The efforts of the surgeon in modern warfare extend not only to the fighting forces, but at least as often to the civilian population and to the auxiliary services (Home Guard, etc.). The surgeon can no longer work in comparative security, as in the last war, when danger from shelling was to be expected only at times in the field hospitals; base hospitals were practically immune from attack by enemy long-range artillery. In the war of to-day large unprotected hospitals far behind the front have not proved satisfactory, for the reason that they can easily be bombed. It is, indeed, the aim of the Nazi, waging his total warfare, to destroy the last remnants of security even for the wounded, protected in all preceding wars and in all civilised countries by the Geneva Convention. The preference of the Nazi bomber for targets "protected" by the Red Cross is too well known to need further emphasis. Civilian hospitals, built in peace time, with large airy wards, well lit by plenty of windows, form an even more perfect

21

Obr. 3. K publikaci prof. F. B. Hejduka za 2. světové války

cích. Po kratší době dostal lukrativní nabídku do etiopské nemocnice nesoucí jméno císařovy dcery (Princess Tsakai Hospital v Addis Abebě).

Jeho žádosti o imigraci do USA podané v Německu a v Anglii zůstaly bez odpovědi. Teprve žádost podaná v Addis Abebě se zvolna začala vyřizovat.

V Etiopii pobyl dr. Hejduk téměř 5 let. I zde byl velice úspěšným chirurgem. Jeho operační dovednost byla obdivována. Mezi jeho pacienty patřili i příslušníci císařské rodiny. Korunní princ ho vyznamenával mimořádnou osobní přízní.

Bývalý velitel 55. americké nemocnice, ve které dr. Hejduk v Anglii za války pracoval, se dozvěděl o jeho nevyřízené žádosti o vycestování do USA. Napsal osobní dopis tehdejšímu americkému ministru zahraničí, aby dr. Hejdukovi umožnil imigraci. Téměř okamžitě následovalo povolení.

V roce 1959 dr. Hejduk přistál v Americe v přístavu San Pedro – bez státní příslušnosti, bez občanství, s hrozbou trestního stíhání v případě návratu do vlasti. Na prahu šedesátky přijel do nové země, aby začal znovu.

Studoval jeden rok v Claremontu v Kalifornii. Bydlel v domě svého dřívějšího velitele, po jehož interpelaci mohl vcestovat do USA. Získal zaměstnání v Gaston Hospital v Dallasu. Během tří let složil všechny nostrifikační zkoušky a získal lékařskou chirurgickou licenci v Texasu. Jako jeden ze dvou texaských chirurgů se stal členem mezinárodně proslulé společnosti vynikajících chirurgů

(International Surgical Society). Od srpna 1964 působil jako chirurg v Muensteru v Texasu.

V prosinci 1965 získal americké občanství. Kariéra tohoto pozoruhodného muže nečekaně skončila v roce 1967. V květnu toho roku navštívil své tři kolegy na chatě v Gainesville. Všichni čtyři byli druhého dne nalezeni mrtví, patrně po otravě oxidem uhelnatým unikajícím ze špatně fungujícího tepelného zdroje.

Zrekonstruovat odborný a lidský profil profesora Hejduka v návaznosti na dějinné události doby, ve které žil, není snadné. Některé údaje jsou zjištělné v archivech, leč některé důležité momenty jeho života – zejména celá epocha po odchodu do zahraničí v roce 1950 – jsou zmapovatelné zcela nedostatečně.

V odborných kruzích své doby byl dr. Hejduk hodnocen jako lékař oddaný svému chirurgickému oboru a vynikající odborník i v radiologii a v laboratorních metodách vyšetřování, k nimž základy (zejména v histologické patologii) získal za svého působení na ústavu patologické anatomie. V průběhu jeho habilitačního a profesorského řízení byly vysoce ceněny jeho šetrné operační techniky, činnost didaktická a vědecká. Po stránce vědecké řešil praktické klinické i čistě teoretické problémy dosud nerozřešených chirurgických otázek. Jeho publikace měly vždy ohlas nejen v českých odborných kruzích, ale i ve světě. Řadu publikací též věnoval oboru válečné chirurgie. Byl publikačně činný i za války – za svého pobytu v Anglii, jak dokazují přiložené fotokopie. Ty dokumentují

i málo známou existenci „Československého výzkumného ústavu“ v Anglii za druhé světové války (obr. 2 a 3).

Často se zúčastňoval odborných zahraničních sjezdů a stáží (Německo, Francie, Anglie, Švýcarsko, Rakousko). Dokonale hovořil německy, anglicky a francouzsky. Vynikal neobyčejnou pílí, svědomitostí a charakterizovaly ho vysoké etické lékařské vlastnosti. Nelze se divit, že pro své význačné osobní, mravní a lékařské vlastnosti, pro svou píli a svědomitost v poměrně rychlému sledu po své repatriaci v roce 1946 dosáhl akademických hodností docenta a profesora (1948, 1950).

Jeho okouzující mužný zjev, připomínající některého z amerických filmových idolů, šarmantní vybrané společenské vystupování, jazyková vybavenost a vynikající pověst odborníka mu otevíraly dveře salonů nejvyšších společenských kruhů. Přesto emigrace, dokonce dvojnásobná, byla tragédií jeho osobního života – obdobně jako u mnoha našich exulantů. Ta je také příčinou, že v historii nejen lékařské fakulty Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny, ale i v celé české chirurgii, je tento skvělý chirurg a ušlechtilý člověk téměř zapomenut.

*prof. MUDr. et MVDr. h.c. Leopold Pospíšil, DrSc.
Výzkumný ústav veterinárního lékařství
621 32 Brno, Hudcova 70
fax: 541 211 229
e-mail: pospisil@vri.cz*

Prevalence karcinomu prostaty u mužů s prostatickým specifickým antigenem <4,0 ng/ml

Dosud není známa optimální horní hranice normálního rozpětí hodnot prostatického specifického antigenu (PSA). Prezentovaná studie hodnotila prevalenci karcinomu prostaty u PSA $\leq 4,0$ ng/ml. Pozitivní prediktivní hodnota hladin PSA nižších než 4,0 ng/ml nebyla dosud jasně definována. Do studie bylo zahrnuto 18 882 mužů, z nichž 9459 bylo náhodně přiřazeno do skupiny, již bylo podáváno placebo. U těchto mužů bylo každoročně prováděno vyšetření PSA a vyšetření per rectum. U této skupiny 2950 mužů nemělo hladinu PSA nikdy vyšší než 4,0 ng/ml, mělo normální nález per rectum. Po sedmi letech sledování u nich bylo na závěr sledování provedeno finální vyšetření PSA a biopsie prostaty. U těchto mužů ve věku 61 až 90 let byl karcinom prostaty biopsicky diagnostikován v 15,2 % (449 osob). Z tohoto počtu mělo 67 osob Gleasonovo skóre ≥ 7 , tedy vyšší staging. Prevalence karcinomu prostaty bylo 6,6 % u osob

s PSA $\leq 0,5$ ng/ml, 10,1 % u osob s PSA 0,6–1,0 ng/ml, 17 % s PSA 1,1–2,0 ng/ml, 23,9 % s PSA 2,1–3,0 ng/ml a 26,9 % s hodnotami PSA 3,1–4,0 ng/ml. Prevalence high-grade karcinomu činila 12,5 % u osob s PSA $\leq 0,5$, ale plyných 25 % u osob s PSA 3,1–4,0 ng/ml.

Studie prokázala, že karcinomy prostaty včetně high-grade karcinomů nejsou vzácné ani u mužů s hladinami PSA 4,0 ng/ml a méně, tedy u hodnot, které jsou považovány za normální. Je třeba proto dobře uvážit snížení prahových hodnot PSA pro indikaci biopsie prostaty. I když například v USA vedlo vyšetřování PSA ke včasné diagnostice karcinomu prostaty a posunu stadia, ve kterém je diagnóza stanovena, k nižším stupňům, není přesto jisté, zdali testování PSA snižuje úmrtnost na karcinom prostaty. Existuje významný rozdíl mezi rizikem úmrtí na karcinom prostaty (3–4 %) a rizikem diagnózy karcinomu prostaty (16,7 %). To signalizuje, že část případů karcinomu prostaty zjištěných v rutinní praxi není tak zcela klinicky závažná. Otázka začíná být zkoumána ve velké studii Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Bez těchto výsledků nelze dob-

ře rozhodnout o další strategii screeningu karcinomu prostaty. Prezentovaná Thompsonova studie ukázala, že až u 15 % mužů s hladinou PSA považovanou za normální, byl prokázán karcinom prostaty. Snížení horní hranice normy může vést ke „předdiagnotikování“ klinicky nevýznamných stavů. Tato dilemata jsou dosud ve stadiu řešení. Pomocí mohou studie zaměřené na biomarkery karcinomu. Studie se realizuje v rámci projektu Early Detection Research Network prováděného NCI (National Cancer Institute). Cílem je identifikovat biomarkery v séru a v nádorové tkáni, které by dovedly odlišit biologicky nevýznamné formy nádoru od forem biologicky závažných.

Literatura:

Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J. et al.: Prevalence of Prostatic Cancer among Man with a Prostate-Specific Antigen Level $\leq 4,0$ ng per Milliliter. The New England Journal of Medicine, 2004, 350, s. 2239-2245.

O. Louthan

ZPRÁVY

**SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH
V PRAZE**

pořádá v březnu 2005 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.
Začátek je vždy
v 17 hodin v Lékařském domě
v Praze 2, Sokolská 31.

7. BŘEZNA 2005

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, přednosta prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.

Seklův večer

Novinky v klinické genetice

Koordinátor: prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.

1. P. Goetz: Úvod (5 min)
2. M. Macek sr., M. Simandlová, P. Hájek, B. Houbová, Š. Vilímová, P. Potužníková, M. Havlovicová: Možnosti využití PAPP-A a proMBP proteinů v diagnostice těžkých poruch prenatálního vývoje a chorob koronárních cév (10 min)
3. M. Simandlová, M. Macek sr., D. Novotná, M. Libic, M. Havlovicová: Nové přístupy v prenatální diagnostice - zajímavé případy (10 min)
4. J. Diblík: Preimplantační skrínink aneuploidii (10 min)

5. Z. Vlčková: Využití a význam diagnostiky subtelomerických delecí chromozomů (10 min)
6. Š. Vilímová: Genetické příčiny neplodnosti (10 min)

7. A. Puchmajerová, A. Křepelová, Z. Sedláček, M. Havlovicová: Hereditární nádorová predispozice (10 min)

Diskuze

14. BŘEZNA 2005

Přednáškový večer I. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady v Praze, přednosta prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Jonášův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

1. J. Horák: Úvod – Hemochromatóza v roce 2005 (7 min)
 2. J. Stránský: Chronická hepatitida C-retrospektivní analýza 225 případů (15 min)
 3. J. Hnaniček: Klinické a metabolické souvislosti Dupuytrenovy kontraktury (15 min)
 4. J. Žabka: Význam a smysl renální biopsie v současné nefrologii (15 min)
 5. M. Havrda: Nové metody výuky nefrologie (15 min)
- Diskuze

21. BŘEZNA 2005

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Pelnářův večer

Arteriální plicní hypertenze-nové možnosti diagnostiky a léčby

Koordinátor: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

1. M. Aschermann: Úvod (5 min)
 2. M. Škvařilová: Plicní arteriální hypertenze, klinické projevy a prognóza (12 min)
 3. T. Paleček: Echokardiografické hodnocení nemocných s plicní hypertenzí (12 min)
 4. P. Jansa: Možnosti farmakoterapie u nemocných s plicní hypertenzí (12 min)
 5. J. Lindner: Chirurgická léčba nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (12 min)
 6. M. Aschermann: Závěrečné slovo (5 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

vědecký sekretář

prof. MUDr. František Kölbl

předseda

Spolek lékařů českých v Praze je držitelem akreditace České lékařské komory čj. 003/16/2001 ke školení v systému celoživotního vzdělávání lékařů. Účast na večeru je hodnocena 2 kredity, pro přednášejícího dle platných směrnic ČLK. Potvrzení o účasti vydá na žádost sekretář Spolku.

**CENY NADAČNÍHO FONDU
DR. PAULA JANSSENA ZA
ROK 2003**

Cílem Nadačního fondu dr. Paula Jansseny je podpora vědeckého bádání ve vybraných oborech medicíny v České republice. Nadační fond nese jméno fenomenálního chemika – farmaceuta dr. Paula Adriana Jana Jansseny, který bohužel 11. 11. 2003 náhle zemřel. Na slavnostním zasedání byly ve staroslavné aule Karolina 3. listopadu 2004 Nadačním fondem dr. Paula Jansseny předány ceny za nejlepší práce v jednotlivých oborech publikované v roce 2003.

Cena Dr. Lišky – obor alergologie a klinická imunologie

MUDr. František Kopriva, Ph.D., Dětská klinika FN a LF Olomouc:
Chronický eosinofilní zánět a asthma bronchiale
Praha, Maxdorf, 2003. 224 s.

Poznatky o stále nových mediátorech zánětu a jejich podílu na rozvoji zánětlivé odpovědi organismu naplňují poslední desetiletí stránky odborných lékařských časopisů jak teoretických, tak všech spe-

cializací současné medicíny. Nárůst prevalence alergických onemocnění v populaci vyzdvihl do popředí zájmu eosinofilní alergický zánět. V předkládané knize jsou vyloženy základy zanětlivé odpovědi organismu a je popsán neutrofilní zánět a detailně chronický eosinofilní zánět a jejich odlišnosti. Asthma bronchiale je chronické multifaktoriální zánětlivé onemocnění dýchacích cest; v druhé polovině knihy je rozebrána patogenese této nemoci, projevy a důsledky probíhajícího eosinofilního zánětu- hyperreaktivita a přestavba dýchacích cest. Přehledně je uvedena možnost sledování aktivity zánětu a projevů onemocnění v praxi, diferenciální diagnostika i principy současné léčby. Závěrem jsou uvedeny práce zabývající se sledováním aktivity eosinofilního zánětu, které prováděl autor se spolupracovníky na Dětské klinice FN Olomouc.

Pawlíkova cena – obor gynekologie a porodnictví

Prof. MUDr. Michael Halaška, DrSc., přednosta Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a FN Na Bulovce a proděkan 1. LF UK Praha pro zahraniční styky a vnější vztahy

Ralph, G., Wiedemann, A., Primus, G., Ballering-Brühl, B., Höfner, K., Jonas, U.: Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term

tolerability efficacy of tropsium chloride in patients with detrusor instability
World J. Urol. 20, 2003, p. 392-399.

Cílem studie bylo posoudit snášenlivost a účinnost kvartérní amoniové báze, tropsium chloridu, při dlouhodobém podávání u pacientů s urgentní symptomatikou. Velký počet (358) pacientů byl randomizován do dvou skupin, a jako srovnávací preparát byl vybrán oxybutinin. Diagnóza byla stanovena na základě urodynamického vyšetření, které autoři opakovali uprostřed a na závěr studie. Stejně byla prováděna i laboratorní a elektrokardiografická vyšetření. Důležitou pomůckou k hodnocení změn kvality života pacientů byl mikční deník sledující parametry mikce a epizod urgence. Analýza výsledků během léčby prokázala příznivý efekt obou preparátů bez signifikantního rozdílu mezi nimi. Statisticky významně vyšší byl při používání tropsium chloridu nárůst kapacity měchýře jako důležitého parametru cystometrie. Ostatní urodynamické parametry se v obou skupinách nelišily. Podíl nežádoucích účinků – zejména pocitu sucha v ústech – byl ve skupině léčené tropsium chloridem nižší, nedosáhl však statistické významnosti. Autoři konstatovali, že tropsium vykazuje srovnatelnou účinnost s oxybutininem, a to při lepší snášenlivosti ze strany nemocných.

Hynkova cena – obor hematologie

Doc. MUDr. Jaroslav Michálek, Ph.D.,
1. dětská klinika, LF MU Brno
**J., Collins, R.H., Durrani, H.P.,
Václavková, P., Ruff, L.E., Douek, D.C.,
Vitte, E.S.: Definitive separation of
graft-versus-leukemia- and graft-versus-
host- specific CD4+ T cells by virtue of
their receptor β loci sequences**
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 2003,
p. 1180-1184.*

Autoři studovali možnost identifikace antigen-specifických T lymfocytů v situaci alogenní transplantace kostní dřeně. Jednalo se o identifikaci dárcovských T lymfocytů vyvolávajících reakci štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease; GVHD) a dále o identifikaci dárcovských T lymfocytů vyvolávajících reakci štěpu proti leukémii (graft-versus-tumor; GVL). Pomocí smíšené leukocytární kultury, průtokové cytometrie a molekulární detekce T lymfocytárního receptoru beta bylo možno identifikovat individuální klonu GVHD-specifických a GVL-specifických T lymfocytů *in vitro* před samotnou transplantací a sledovat jednotlivé klonu kvantitativně *in vivo* po transplantaci. Tento nový přístup lze aplikovat pro identifikaci a kvantitativní monitorování individuálních klonů T lymfocytů v alogenní i autologní situaci a využít jej při sestavování klinických studií využívajících adoptivní imunoterapie nádorově-specifickými klonu T lymfocytů.

Staškova cena – obor onkologie

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Interní hematologická klinika LF MU Brno
Vorlíček, J., Koptíková, J.: Obecná onkologie a podpůrná léčba
Praha, Grada Publ., 2003. 787 s.

U mužů je v USA pravděpodobnost výskytu zhoubného nádoru 44,7 % a celoživotní riziko úmrtí na zhoubný nádor 23,61 %. U žen je pravděpodobnost výskytu maligní choroby 38 % a riziko úmrtí na tuto nemoc 20,5 %. Pro obyvatele ČR je riziko, že onemocní a zemře na nádorové onemocnění, samozřejmě vyšší, udává se 25 %. Cílem knihy je pojmenovat všechny rizikové faktory a napomoci k jejich snižování. Informace o biologii maligní buňky, o příznacích těchto chorob a o možnostech skríninku mají lékařům napomáhat snižovat mortalitu časným zachytem těchto chorob. Proto je kniha určena širokému spektru lékařů, nejen onkologům. Informace o diagnostických a léčebných metodách mají sloužit k úspěšnému provádění kurativní léčby. Léčba kurativní, ale i nekurativní je spojena s četnými komplikacemi. O nich a o jejich zvládnutí pojednávají kapitoly z oblasti podpůrné léčby, neboť ta, podobně jako diagnostika maligních chorob, není pouze v rukou onkologů, ale multioborové lékařské veřejnosti. V kapitolách jsou analyzovány současné možnosti řešení jednotlivých problémů

a vyvozována doporučení dle principů medicíny založené na důkazech.

Tato obsáhlá kniha nebyla sepsána k přečtení jedním dechem, spíše si její autoři představovali, že bude ležet na stole lékařů pro příležitostné nahlédnutí při zvažování řešení konkrétní situace u konkrétního pacienta. Kniha *Obecná onkologie a podpůrná léčba* (Grada 2003) tvoří jednotný celek s navazující publikací, druhým vydáním knihy *Diagnostické a léčebné postupy* (Grada 2004), které informuje o léčbě jednotlivých maligních chorob, ale navíc od prvního vydání uvádí i doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu infekcí u těchto imunokompromitovaných osob. I tato kniha je psána pro širokou lékařskou veřejnost.

Cena Jana Broda – obor nefrologie

As. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.,
Ústav lékařské biochemie 1. LF UK, Praha,
a spolupracovníci

Soubor prací na téma konečné produkty pokročilé glykace v nefrologii, publikovaných 2003:

**Kalousová, M., Zima, T., Tesař, V.,
Sulková, S., Fialová, L.: Relationship
between advanced glycoxidation end
products, inflammatory markers/acute-
phase reactants, and some autoantibodies
in chronic hemodialysis patients**
*Kidney Int., vol. 63, 2003, suppl. 84,
p. S62-S64.*

**Kalousová, M., Sulková, S., Fialová, L.,
Soukupová, J., Malbohan, I.M., Špaček,
P., Braun, M., Mikulíková, L., Fořtová,
M., Hořejší, M., Tesař, V., Zima, T.:
Glycoxidation and inflammation in
chronic haemodialysis patients**
*Nephrol. Dial. Transplant., 18, 2003, p.
2577-2581.*

**Kalousová, M., Sulková, S., Zima,
T., Deppisch, R., Beck, W., Bednářová,
V., Fořtová, M., Tesař, V.: Advanced
Glycation end products in hemodialy-
zed patients with diabetes mellitus cor-
relate with leptin and leptin/body fat
ratio**
*Renal Failure, vol. 25, 2003, no. 2, p. 277
až 286.*

Produkty pokročilé glykace (AGEs) a produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP) se spoluúčastní v patogenezi řady onemocnění (diabetes mellitus, selhání ledvin, ateroskleróza) a jejich závažných komplikací. Popsali jsme významné zvýšení AGEs i AOPP v séru dialyzovaných pacientů. AGEs mají vztah k nutrici a nutričnímu stavu (nalezli jsme korelaci s leptinem a poměrem leptin/tělesný tuk u hemodialyzovaných diabetiků, kde jsou AGEs ve vyšší koncentraci než u hemodialyzovaných nediatetiků) a mohou lépe sloužit jako marker chronického poškození. AOPP úzce souvisejí se zánětem - zjistili jsme vztah k reaktantům akutní fáze a ukázali i souvislost s PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), novým markerem nestabilních ateromatůzních plátů.

Naše studie ukazují vhodné využití stanovení parametrů glykace a oxidace – AGEs a AOPP u některých onemocnění a jejich komplikací. AOPP jako marker čistě oxidačního poškození popisují akutnější změny, zatímco AGEs vzniklé vlivem neenzymatické glykace a oxidačního a karbonylového stresu mohou sloužit jako marker chronického poškození, závislý na nutričním stavu. Ukazuje se tak, že produkty pokročilé glykace a oxidace, jejich vznik, metabolismus a biologické účinky jsou ovlivněny multifaktoriálně a je nutné se jimi komplexně zabývat, aby bylo možné správně preventivně a terapeuticky zasáhnout.

Práce byla podpořena grantem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví NB/7035-3.

Haškovicova cena – obor neurologie

MUDr. David Školoudík, Neurologická klinika FN sP Ostrava – Poruba
**Škoda, O., Bar, M., Brozman, M.,
Václavík, D.: Neurosonologie**
Praha, Galén, 2003. 304 s.

Neurosonologie je mladý, dynamicky se rozvíjející interdisciplinární obor, který tvoří spojení mezi neurologií, radiologií, vnitřním lékařstvím, oftalmologií, onkologií, otorhinolaryngologií, anesteziologií a resuscitací, cévní chirurgií a neurochirurgií. Všechny tyto odbornosti mohou využívat ultrazvukového vyšetření krku, hlavy a mozkových struktur k diagnostice svých pacientů. Publikace Neurosonologie je na českém trhu první, která shrnuje poznatky o ultrasonografické diagnostice krku, hlavy a mozku u dospělých, se zvláštním zřetelem k vyšetření cévních struktur. Na jejím vzniku se podílel patnáctičlenný autorský kolektiv českých a slovenských lékařů – neurologů, radiologů, internistů a neurochirurgů. Výsledkem je ucelené dílo s více než 500 obrázky a schématy, které by se mělo stát příručkou pro lékaře různých oborů a jehož cílem je ukázat možnosti a význam neurosonografického vyšetření u mnoha rozličných diagnóz. Bohatá původní obrazová dokumentace s grafy a schématy vytvořila výborný obrazový atlas, který může být užitečnou pomůckou nejen pro ultrazvukové začátečníky, ale i pro zkušenější sonografisty při řešení nejasných a komplikovaných nálezů. Námí oceňovaná publikace již získala i další významná ocenění – Hlávkovu cenu a cenu Nadace Českého literárního fondu za nejlepší publikaci v oboru vědecké literatury.

Cena prof. Hanzlíčka – obor psychiatrie

MUDr. Jiří Koutek, Dětská psychiatrická klinika FN v Praze-Motole
J. Kocourková: Sebevražedné chování. Současné poznatky o suicidalitě a její specifika u dětí a dospívajících
Praha, Portál, 2003. 127 s.

Monografie se zabývá problematikou sebevražd a sebevražedných projevů zejména u dětí a dospívajících, která představuje závažný medicínský, psychologický a sociální problém. Autoři vymezují základní témata: epidemiologii sebevražedného chování dětí a adolescentů, klinické projevy a související psychopatologii, zvláštní pozornost věnují vývojovým a rodinným aspektům. Zdůrazněny jsou rizikové faktory tohoto jednání a zejména detekce suicidálního rizika. Uváděné informace umožňují odborníkům z oblasti medicíny i příbuz-

ných profesí lépe hodnotit a reagovat na signály hrozícího rizika sebevraždy a zvolit adekvátní intervenci. Monografie je doplněna řadou kasuistických ukázek. Práce je výsledkem dlouholeté zkušenosti dětského psychiatra a klinické psycholožky v oblasti práce se suicidálními dětmi a dospívajícími. Představuje publikaci, která v České republice toto téma předkládá po více než třiceti letech v ucelené podobě a je přínosem zejména pro diagnostiku, terapii a prevenci suicidálního chování dětí a adolescentů.

Cena prof. Trapla – obor dermatovenerologie

Nebyla udělena z důvodu nedostatečného počtu přihlášených prací – přihlášena pouze jedna práce, která přechází do soutěže za rok 2004.

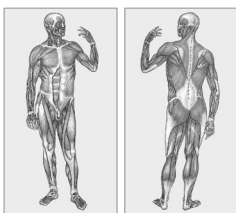
Charvátova cena – obor popularizace vědy

Nebyla udělena - přihlášené práce svým obsahem nevyhovovaly kategorizaci Charvátovy ceny.

7. rozšířené vydání

Praktický slovník MEDICÍNY

Martin Vokurka • Jan Hugo
11 000 HESEL • ANATOMICKÁ PŘÍLOHA



MAXDORF

PRO KROUKOU
VĚRBYNOST

PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY (7. vydání)

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Sedmé, další rozšířené vydání úspěšného výkladového slovníku lékařské terminologie. Obsahuje více než 11 000 hesel s velkým počtem příkladů, některá hesla jsou doplněna ilustracemi. Slovník zachycuje aktuální českou lékařskou terminologii ne pouze ve formě vyučované na lékařských fakultách, ale také tak, jak je užívána v každodenní zdravotnické praxi. V tomto duchu obsahuje také řadu hovorových výrazů užívaných zdravotníky, přehled a výklad zkratk užívaných v současné české medicíně aj. Publikace je prvním výkladovým slovníkem lékařských termínů srozumitelným široké veřejnosti u nás.

Vydal Maxdorf v roce 2004, formát A5, váz.,
ISBN 80-7345-009-7, 490 s., cena 595 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Počínaje číslem 1/2005 Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

S oznámením o doručení rukopisu redakce zašle autorovi formulář objednávky k publikaci práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy aj.

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

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopise. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originále a dvou kopiích. Na kopiích uveďte pouze název práce (bez jmen autorů a pracoviště). K rukopisu přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text na disketě (Word 6.0/95 a vyšší verze, disketa 3,5", typ písma Times New Roman, velikost 12). Pište po jedné straně kvalitního bílého nelesklého papíru formátu A4, minimálně 2,5 cm od obou okrajů. Mezery mezi řádky volte všude 2 řádky; na jedné straně nesmí být více než 30 řádek po 60 úhozech. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Jinak text graficky neupravujte.

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

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

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svůj e-mailovou adresu.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte. Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlenním přikládáte na zvláštním listu.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky, přeplněné daty, nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslovaná arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá

dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macek1.tif). Názvy mohou být maximálně osmimístné.

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD ...). Legendy k ilustracím se píšou na zvláštní list. **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti barevné reprodukce jsou v časopisu omezeny. Časopis přechází na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s plátbou. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **si hradí autoři sami**. Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.

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

1. **Medková, Z., Kalousek, J., Jarčuška, P.:** Chlamydiové infekce. Praha, Triton, 2001, 111 s.

2. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: Trendy soudobé pediatrie. sv.1, Praha, Galén, 1999, s. 24–26.

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

4. **Saudek, F., Bouček, P., Adamec, M.:** Transplantace pankreatu: komu a kdy? Čas. Lék. čes., 2001, 140, s. 195–199.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyzádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, eventuálně osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let). Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,

- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

- krátký, výstižný název,
- zkratka křestního jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a poslání časopisu danou problematiku publikovat.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
nebo petr.bartunek@lf1.cuni.cz

VÝZVA REDAKCE

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

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci

Redakční rada Časopisu lékařů českých

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

Jan Jessenius

Jan Jessenius (a Jessen či de Magna Jessen) se narodil 27. prosince 1566 ve Vratislavi. Jeho matka pocházela z vratislavské měšťanské rodiny. Jesseniův otec, původem ze zemanské rodiny, přišel do Vratislavi z Horného Jasena, dnes Turčianského Jasena. Rodina žila ve Vratislavi životem cechovního měšťanstva a ke svému šlechtickému přídomku se začal Jan Jessenius hlásit až při studiích na univerzitě. Po absolvování nejlepší vratislavské měšťanské školy začal Jessenius roku 1583 studovat filozofii a poté medicínu v saském Wittenbergu. Roku 1585 přešel na univerzitu v Lipsku a studia medicíny úspěšně dokončil v Padově, kde sídlila jedna z nejstarších a nejlepších evropských lékařských fakult. Zde v srpnu 1591, tedy ve svých 25 letech, obhájil filozofickou práci „O nároku lidu na odpor proti tyranům“ a vzápětí i práci z oblasti medicíny „O onemocnění žluči při týdenní zimnici“.

Lékařský diplom však Jessenius jako protestant ve striktně katolické Padově nemohl obdržet. Podle tehdejší běžné praxe dostal od fakulty osvědčení o úspěšném absolvování studia, které si nechal v Praze nostrifikovat. Tam potom dva roky provozoval lékařskou praxi, ale vzhledem ke své ctižádostivé povaze měl cíle mnohem vyšší. Roku 1593 věnováním svého spisu „Zoroaster. Nová krátká a pravdivá filozofie veškerenstva“ získal náklonnost saského kurfiřta Fridricha Viléma a záhy se stal jeho dvorním lékařem. Kurfiřtem pak byl také jmenován profesorem anatomie a chirurgie na witemberské univerzitě, kde předtím studoval. Jeho činnost zde však byla velice rozsáhlá. Přes počáteční nepří-

zeň a řevnivost svých kolegů obstál dobře, neboť se roku 1597 stal děkanem univerzity a pak i rektorem.

V roce 1600 přijel do Prahy na návštěvu za svým přítelem Tychonem Brahe a při této příležitosti zde provedl první veřejnou pitvu. Její sepsání vyšlo o rok později ve Wittenbergu zároveň s několika dalšími lékařskými spisy (Traktát o kostech, Chirurgické učení, Semeiotiké). Od roku 1602, kdy Rudolf II. požádal saského kurfiřta o jeho uvolnění, žil v Praze a živil se lékařskou praxí. Podařilo se mu sblížit s českou akademickou společností, jejíž čtení představitel také pocházeli ze Slovenska, a protestantskou šlechtou, mezi níž našel četné příznivce. V Praze publikoval několik dalších odborných a filozofických spisů: „O krvi“, „O moru“ a „O duši a lidském těle“. Živě se zajímal též o historii, kterou dokonce později na pražské univerzitě přednášel.

Přes velmi úporné snahy se mu nedařilo proniknout na císařský dvůr. Asi také proto roku 1608 Jessenius Prahu opustil a v Bratislavě se účastnil korunovace bratra a zároveň největšího Rudolfova protivníka arciknížete Matyáše Habsburského na uherského krále. Při této příležitosti napsal a králi Matyášovi věnoval spis „Krátká chronografie království a králů uherských“. Dostal se ke dvoru arciknížete Matyáše, kde pak pobýval asi až do roku 1611 jako lékař a historikograf. Osobním lékařem Matyáše – jakož ani Rudolfa II. – ovšem nikdy nebyl.

Do Prahy se vrátil natrvalo až po několikaletem cestování po různých evropských zemích roku 1617, kdy byl zvolen rektorem pražského učení. S přijetím této funkce převzal Jessenius

závažný úkol politicky hájit univerzitu proti konkurenční katolické koleji – jezuitskému Klementinu – a zároveň proti habsburské moci. V tomto období Jessenius vydal několik protihabsburských a protijezuitských letáků. V létě 1618 byl vyslán vládou stavovských direktorů na sněm uherských stavů, aby je získal pro podporu českého povstání. Začátkem července však byl v Bratislavě zatčen a převezen do vídeňského vězení. Po půl roce byl vyměněn za dva rukojmí, držené v Praze. V roce 1619 pronesl slavnostní řeč při korunovaci Fridricha Falckého a účastnil se jeho cesty po Moravě a Slezsku. Ještě téhož roku byl znovu zvolen rektorem pražské univerzity a byl jím až do podzimu 1620.

Více než práci na univerzitě se samozřejmě věnoval politické a diplomatické činnosti, zejména po vypuknutí českého stavovského povstání. V létě 1620 byl jako člen poselstva vyslán k sedmihradskému knížeti Gáboru Bethlenovi do Banské Bystrice k jednání o vojenskou pomoc českému povstání. Po svém návratu do Prahy a oněch nešťastných, všeobecně známých událostech byl jako jeden z prvních zatčen a s ostatními pány 21. června 1621 na Staroměstském náměstí po tělesném mučení popraven. Tímto svým osudem vstoupil nejen do historie medicíny a pražské univerzity, ale i do našich národních dějin.

Mgr. Bohdana Divišová
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK
121 08 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: divisova@lf1.cuni.cz



Velice málo věcí se stalo v pravý čas
a ty ostatní se nestaly vůbec.

HÉRODOTOS