

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149
2010, č. 3, s. 109–152
CLC EAL 149 (3)
109–152 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, č. 3

VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

REDAKČNÍ RADA

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

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

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

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

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.
Národné referenčné centrum pre manažment
a liečbu chronických hepatitíd
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

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

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

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma	
<i>Chlíbek R.</i> Nové možnosti očkování proti chřipce	111
Přehledový článek	
<i>Hrbáček J., Konopásek P., Heráček J., Pokorný J., El-Balouly K., Urban M.</i> Urologické komplikace HIV/AIDS	115
<i>Šimůnková K., Vondra K.</i> Adrenokortikální insuficience a diabetes mellitus typu 1	120
Původní práce	
<i>Martínek L., Jahoda P., Guňka I.</i> Predikce pooperačních komplikací a optimalizace chirurgické operační techniky	125
Kazuistika	
<i>Urban M., Netuka I., Paříková A., Malý J., Szárszoi O., Pirk J.</i> Vliv mechanické srdeční podpory na dynamiku renálních funkcí u pacienta v terminálním stadiu srdečního selhání	129
Speciální sdělení	
<i>Homolka J.</i> Rok 2010 – Rok plíce	133
<i>Nešpor K., Scheansová A., Karbanová H.</i> Praktická pomůcka při léčbě patologických hráčů a dalších silně zadlužených lidí	135
<i>Štěpánek J.</i> Nefrotoxické a kancerogenní riziko čínských rostlinných anorektik	137
Abstrakta	
<i>Ventruba P.</i> 19. sympozium asistované reprodukce a 8. česko-slovenská konference reprodukční gynekologie (Brno, 12. a 13. listopadu 2009)	140
<i>Bystron J.</i> Biologická léčba (Praha, 12. listopadu 2009)	142
Sjezdy	
<i>Kolář J.</i> Endosonografie a postprocesing (zámek Kozel, Stáhlavy u Plzně, 17.–18. září 2009)	145
<i>Lisá M.</i> XLIX. sympozium z historie farmacie a veterinární medicíny (Brno, 4. listopadu 2009)	145
<i>Lžičař M.</i> 13. kongres nemocničních lékárníků (Brno, 15. listopadu 2009)	146
Zprávy	128, 132, 148
Knihy	147
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	150
Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Čech P.</i> Maurice Hugh Frederick Wilkins	151

CONTENTS

(No. 3, 3rd Marz 2010) Journal of Czech Physicians

Topic	
<i>Chlíbek R.</i> New options of influenza vaccination	111
Review Article	
<i>Hrbáček J., Konopásek P., Heráček J., Pokorný J., El-Balouly K., Urban M.</i> Urologic complications of HIV infection	115
<i>Šimůnková K., Vondra K.</i> Adrenocortical insufficiency and diabetes mellitus type 1	120
Original Article	
<i>Martínek L., Jahoda P., Guňka I.</i> Prediction of postoperative complications and optimization of surgical technique	125
Case Report	
<i>Urban M., Netuka I., Paříková A., Malý J., Szárszoi O., Pirk J.</i> Impact of mechanical circulatory support on renal function in a patient with end stage heart failure	129
Special Articles	
<i>Homolka J.</i> 2010 – The Year of the Lung	133
<i>Nešpor K., Scheansová A., Karbanová H.</i> Practical instrument for pathological gamblers and other patients with heavy debts	135
<i>Štěpánek J.</i> Nephrotoxic and cancer risk of Chinese plant anorectics	137
Abstracts	
<i>Ventruba P.</i> Symposium on the Assisted Reproduction and Czech-Slovak Conference on the Reproductive Gynaecology (Brno, November 12 and 13, 2009)	140
<i>Bystron J.</i> Biological treatment (Praha, November 12, 2009)	142
Congresses	
<i>Kolář J.</i> Endosonography and postprocessing (Chateau Kozel, Stáhlavy u Plzně, September 17–18, 2009)	145
<i>Lisá M.</i> 39 th Symposium on the History of Pharmaceutics and Veterinary Medicine (Brno, November 4, 2009)	145
<i>Lžičař M.</i> 13 th Congress of Apothecaries at Hospitals (Brno, November 15, 2009)	146
News	128, 132, 148
Books	147
Instruction to the Authors	150
Nobel Prize Laureates	
<i>Čech P.</i> Maurice Hugh Frederick Wilkins	151

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegrasso, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12× ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €).

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 Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

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

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

Registrační značka MK ČR E 77.

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

Rukopis předán do výroby dne 20. 2. 2010. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP.

Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně 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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

AKTUÁLNÍ TÉMA

Nové možnosti očkování proti chřipce

Chlíbek R.

Univerzita obrany Brno, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové

SOUHRN

Jednou z cest jak zvýšit velice nízkou proočkovanost české populace proti chřipce je zavádění nových možností očkování, kterou může být metoda aplikace chřipkové vakcíny v podobě intradermálního podání. Tato cesta aplikace využívá vysokého imunitního potenciálu kůže, kde se nachází velké množství dendritických buněk, makrofágů, lymfocytů a bohaté kapilární a lymfatické zásobenosti. Inovativní mikrojehličkový systém aplikace umožňuje přesnost podání přímo do dermis a konzistentnost dávky bez nutnosti velkých zkušeností a tréninku intradermálního podání. S nižším obsahem antigenu a menším objemem vakcíny je dosahováno srovnatelných výsledků imunogenity jako u intramuskulární aplikace u dospělých osob do 59 let. Při použití stejného množství antigenu jako u intramuskulární aplikace u osob starších 60 let je dosahováno významně lepších výsledků. Nová intradermální vakcína IDflu je zaregistrována v Evropě pro osoby od 18 let věku a je další alternativní cestou zvýšení oblíbenosti chřipkové vakcinace u laické i odborné veřejnosti. Pro lékaře systém mikrojehličkové intradermální aplikace přináší snadnější způsob očkování s aplikací menšího objemu vakcíny, u kterého odpadá nutnost odstraňování vzduchu ze stříkačky a nutnost aspirace. Na českém trhu se vakcína objeví před chřipkovou sezonou 2010/2011.

Klíčová slova: vakcinace, chřipka, intradermální aplikace.

SUMMARY

Chlíbek R. New options of influenza vaccination

One of the ways to increase a low rate of vaccination against the flu in the Czech population is using new vaccination methods, e.g. the intradermal flu vaccine application method. This method uses a high skin immune potential, where a great amount of dendritic cells, macrophages, lymphocytes as well as abundant capillary and lymphatic supply can be found. A progressive microneedle application system allows the accurate application right into the dermis and a dosage consistency without any necessity of much experience and training in intradermal administration. Comparable results of immunogenity with lower antigen content and less vaccine amount are reached with intramuscular application in adults up to 59. Using the same antigen amount as in intramuscular application in people older than 60, significantly better results are reached. A new intradermal vaccine IDflu is registered in Europe for people from the age of 18 and it is considered to be a new alternative way to raise popularity of flu vaccination in lay and professional public. The microneedle intradermal application system brings an easier way of vaccination for doctors with application of less amount of vaccine and there is no need to remove air from the syringe and no need of aspiration. The vaccine will be introduced in the Czech market before the flu season 2010/2011.

Key words: vaccination, influenza, intradermal application.

Chl.

Čas Lék čes 2010; 149: 111–114

ÚVOD

Chřipka je jedno z nejčastějších infekčních onemocnění. Každý rok je možné označit rokem chřipky. Její dopady postihují v podobě zdravotních potíží nejenom nemocného jedince, ale v sociální oblasti postihují populaci na celém světě. Chřipkové epidemie typické pro zimní měsíce roku jsou známé svou explozivností a typickým šířením. Zpočátku bývá nejvyšší nemocnost mezi dětmi, zvláště pak mezi mladšími školáky. Mortalita této věkové skupiny je extrémně nízká. Tyto nemocné děti pak relativně snadno přenášejí onemocnění dále v populaci a infikují zejména vlastní rodiče, kteří nemoc šíří dál. Starší část populace je obvykle poslední cílovou skupinou chřipky, ovšem je hlavní skupinou v riziku vzniku kom-

plicací a následných úmrtí. Chřipka je onemocnění, které i přes znalost původce, klinického obrazu, možností léčby a prevence, stále překvapuje něčím novým. Objevila se postupná adaptace ptačích chřipkových virů na savce včetně člověka a došlo již k prvním interhumánním přenosům. Stoupá počet rezistencí na dostupná antivirotika, dosud není zaregistrovaná vakcína proti A/H5N1 viru a stále probíhá vývoj technologie přípravy možné pandemické vakcíny. Rozšiřují se indikační skupiny vakcinace, která je již v řadě zemí doporučována jako rutinní i u dětí. Objevily se i nové možnosti v expresní diagnostice chřipky do 30 minut, která se stále více posouvá i do ordinací lékařů prvního kontaktu s minimálními požadavky na materiálové vybavení.

Přesto, že chřipce lze snadno předejít vakcinací a na trhu

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: chlibek@pmfhk.cz

je dostatek registrovaných štěpených i subjednotkových vakcín, není ochrana proti chřipce dostatečná. Důvodem je velice nízká proočkovanost v mnoha zemích světa a cíle Světové zdravotnické organizace – proočkovat 75 % starší populace v roce 2010 – nebude dosaženo. Proočkovanost proti chřipce se významně liší mezi jednotlivými zeměmi Evropa i světa. V západní Evropě nejvyšší proočkovanosti dosahuje Německo, Itálie, Velká Británie, s více jak dvojnásobnou spotřebou chřipkových vakcín než je například v Norsku nebo v České republice. Česká republika se spolu s Irskem a Slovenskou republikou svojí proočkovaností pohybuje na posledních místech v Evropě. Odhadovaná proočkovanost v sezóně 2008/2009 byla 8 % a bohužel má spíše klesající tendenci (v roce 2006 více jak 10 %, rok 2007 8,5 %). Proto dochází k intenzivnějším aktivitám směřujícím ke zvýšení proočkovanosti nejenom starší populace, ale i osob v produktivním věku a specifických skupin obyvatel, jako jsou například zdravotničtí pracovníci. Nejčastěji uváděné důvody nezájmu o tento typ očkování jsou neúčinnost vakcinace, strach z nežádoucích účinků očkování, strach z injekcí, podceňování dopadů chřipky, strach z onemocnění chřipkou bezprostředně po očkování. Cest jak zvýšit proočkovanost proti chřipce je několik a je nezbytné jejich současné uplatňování. Jednak praktičtí lékaři pro dospělé a lékaři prvního kontaktu musí být sami přesvědčeni o významu a správnosti očkování a toto očkování svým pacientům aktivně nabízet, dále musí dojít k prodloužení možného období pro očkování (do začátku epidemie, tedy od září do prosince/ledna), k propagaci významu očkování v médiích a známými osobnostmi. Další cestou je zvyšování compliance vakcinace proti chřipce, např. méně bolestivou aplikací vakcíny. Jednou z možností jak zmírnit strach z bolestivé aplikace a neopodstatněný strach z injekcí je nová metoda aplikace chřipkové vakcinace v podobě intradermálního podání.

INTRADERMÁLNÍ APLIKACE V AKCÍN

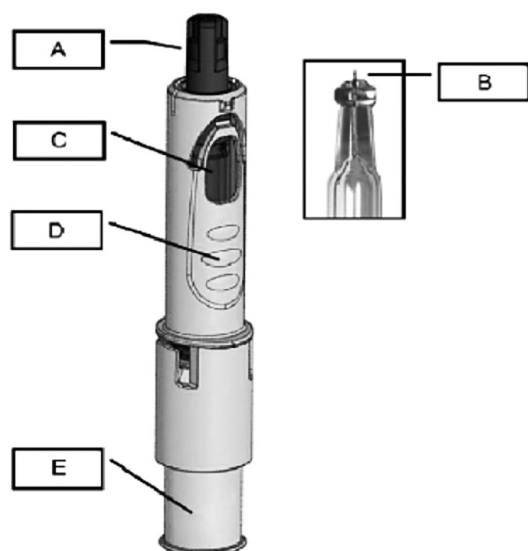
V souvislosti s očkováním bylo poprvé využito kůže (dermis) v roce 1908, kdy Charles Mantoux zavedl intradermální (ID) aplikaci tuberkulínu jako diagnostickou metodu průkazu protilátek proti TBC, dnes nazývanou tuberkulinovou zkouškou (Mantoux test) (1). První publikace o ID aplikaci vakcín se objevily v roce 1930. Kromě tuberkulinové zkoušky se intradermální cestou aplikovaly v minulosti zejména živé atenuované vakcíny proti žluté zimnici, variole, TBC a spalničkám, ale i inaktivované vakcíny proti vzteklině. V posledních 5 letech probíhá řada klinických hodnocení intradermálních aplikací, zejména u chřipkových vakcín (2, 3). Kůže je jedno z nejvhodnějších míst pro aplikaci vakcinálních antigenů. Díky přítomnosti velkého množství dendritických buněk, makrofágů, lymfocytů a bohatému kapilárnímu a lymfatickému zásobení hraje kůže klíčovou úlohu v cirkulaci imunokompetentních buněk a je místem, kde může být vakcinální antigen nejlépe nabízen buňkám imunitního systému. Imunitní odpověď pak bývá silnější a k navození dostatečné protekce stačí menší množství antigenu, tedy i objemu vakcíny (4). Většímu rozšíření této účinné aplikační metody pro vakcinaci doposud bránila nedostatečná zkušenost a zdatnost očkujícího zdravotnického personálu v intradermální aplikaci, která se často nepoužívá. Při běžné intradermální aplikaci léčivých přípravků se obvykle používá jehla 26 G 3/8, která je vedena paralelně s kožním povrchem a proniká do kůže s následnou pomalou aplikací léčiva za vzniku anemického pupence vzhledu pomerančové kůry. Tato technika vyžaduje dostatek cviku a praktických zkušeností. Správnost provedené aplikace je ovlivněna řadou negativních faktorů, jako jsou snížená elasticita kůže, anatomické změny kůže dané vyšším věkem apod. Intradermální aplikace byla dosud většinou lékaři odmítána, právě z těchto všech důvodů. Ani farmaceutický průmysl nepreferoval přípravu vakcín pro intradermální podá-

ní a klinické použití. Rozdílné zbytky vakcíny ve stříkačce po aplikaci a různé přístupy při odstraňování vzduchových bublin očkujících lékařů ovlivňovaly konzistentnost dávek (5). Proto se intradermální aplikace v České republice dosud rutinně používala pouze pro BCG vakcinaci. Další světově častou intradermální aplikací je očkování proti vzteklině. Intradermální aplikace anti-rabických vakcín se používá nejvíce v rozvojovém světě, protože nižší objem vakcíny zlevňuje vakcinaci a umožní při stejných finančních nákladech očkovat větší množství osob.

Výhodou ID aplikace je snadná přístupnost kůže, vysoká hustota dendritických buněk v kůži, dobrá imunogenita takto aplikovaných vakcín u dětí, dospělých i starších osob, úspora očkovací látky, nižší bolestivost aplikace – možnost lokálního znecitlivění, není nutné provádění aspirace pro vyloučení možného intravenózního přístupu. Naopak **nevýhodou ID aplikace** může být technická obtížnost aplikace, riziko nesprávného – např. subkutánního podání vakcíny s následným selháním účinku vakcinace, neznámý vliv modulače imunitní odpovědi ultrafialovým zářením nebo teplem (6). **Ideální ID aplikační systém** současnosti by měl splňovat podmínku jistoty aplikace antigenu přímo do dermis, snadnost použití bez nároků na velkou zručnost a zkušenost, nízké náklady, minimální riziko poranění o jehlu a nízkou bolestivost aplikace. Jedním z takovýchto nových aplikačních systémů je mikroinjekční vakcína proti chřipce přicházející na evropský trh.

IDFLU – NOVÁ INTRADERMÁLNÍ CHŘIPKOVÁ VAKCÍNA

Imunologicky potvrzený význam dendritických buněk v kvalitě postvakcinační odpovědi vedl k obnovení zájmu o kožní aplikace vakcín. Byly hodnoceny metody transdermálních náplastí, ultrazvukových systémů působících na kůži a aplikace pomocí intradermálních mikrojehel. Většímu rozšíření a obliby intradermální aplikace vakcín by měl přispět i nově vyvinutý systém intradermální mikroinjekce. Nová vakcína proti chřipce – IDflu (Sanofi Pasteur) byla zaregistrována Evropskou lékovou agenturou (EMA) 24. února 2009 a v České republice byla poprvé představena 19. března 2009. Intradermální mikroinjekční systém se skládá z předplněné stříkačky s obsahem pouze 0,1 ml vakcíny, což je 5x menší obsah než u intramuskulárních (IM) vakcín. K aplikaci je použita mikrojehlička o síle 0,31 mm (klasická jehla k IM aplikaci má rozměr 0,51 mm) a velmi krátké délky 1,5 mm (IM jehla je 10x delší – 16 mm) (obr. 1). Mikrojehla je zabezpečena plastovým krytem, který se bezprostředně před aplikací odstraní. Po dezinfekci příslušné části kůže – nejlépe v oblasti deltového svalu nedominantní horní končetiny, se aplikační systém pouze přiloží kolmo ke kůži (obr. 2). Vzhledem k 1,5 mm délce jehličky je zabezpečeno, že po přiložení ke kůži a zatlačení, pronikne automaticky jehlička pouze do kůže. Následně je pomocí mechanického stlačení pístu injikována vakcína přímo do kůže. Před aplikací není nutné odstraňovat vzduch ani provádět aspiraci. Po aplikaci se dalším zatlačení na píst aktivuje ochranný kryt, který se přesune přes jehlu a zabráni případnému poranění či znovu použití jehly (obr. 3). Vakcína se skladuje při teplotách 2–8 °C v původním obalu a před aplikací se ohřívá na pokojovou teplotu. V opakovaných klinických hodnoceních u obou pohlaví, různých etnik, různého věku (18–70 let), u obézních osob se prokázala optimální aplikace vakcíny do dermis při použití jehličky o délce 1,5 mm, s vakcinací do kůže deltové oblasti (průměrná tloušťka kůže 2,02 mm), supraskapulární oblasti (průměr 2,54 mm), přední oblasti stehna (průměr 1,55 mm) a oblasti pasu (1,91 mm) (7). Jako neoptimálnější aplikační oblast u dětí i dospělých je horní část deltové oblasti. Použití mikroinjekčního systému zajistilo konzistentnost aplikované dávky při snadnosti použití i pro netréované jedince, kteří použili tento systém poprvé (8).



Obr. 1. Schéma mikroinjekčního systému ID vakcíny
A – kryt jehly; B – mikrojehlička délky 1,5 mm; C – okénko pro kontrolu obsahu vakcíny; D – místo pro uchopení; E – místo stlačení pístu



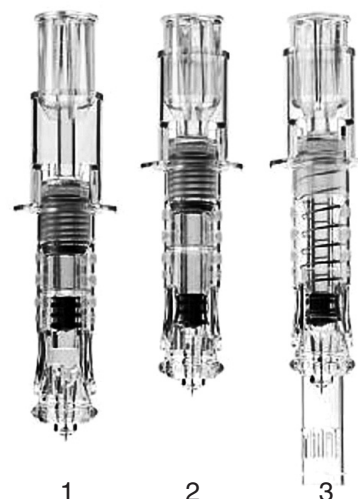
Obr. 2. Způsob ID aplikace

Vakcína IDflu je zaregistrována pro ID aplikaci pouze u dospělých osob ve věku od 18 let, pro podávání u dětí a mladistvých zatím nejsou dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti, proto se nedoporučuje. Jedná se o štěpenou, inaktivovanou, trivalentní vakcínu (2× antigen chřipkového kmene A, 1× chřipkového kmene B) připravenou klasickou metodou – pomnožením chřipkového viru na oplodněných slepičích vejcích. Pro osoby 18–59 let je vzhledem k vyšší imunogenitě ID vakcíny určena verze s nižším obsahem antigenu, než jsou klasické vakcíny, 3× 9 µg antigenu. Pro osoby 60 a více let pak se stejným množstvím antigenu jako u všech chřipkových vakcín, tedy 3× 15 µg.

Imunogenita ID chřipkové vakcíny byla hodnocena u 4600 dospělých osob (18–59 let) a 5200 starších osob (≥ 60 let) v klinických studiích fáze II a III v devíti zemích Evropy a Oceánie. Během těchto studií byla porovnáována ID aplikace s IM aplikací vakcíny Vaxigrip. U osob 18–59 let byla imunogenita i při nižším obsahu antigenu srovnatelná s IM aplikací. I přes to, že nebyl žádný statisticky významný rozdíl mezi ID a IM aplikací, při ID aplikaci bylo ve všech sledovaných parametrech (séroprotektce, sérokonverze a geometrické titry protilátek) dosaženo vyšších hodnot, nejvýraznějších u geometrických títů protilátek proti A/H3N2 viru (28,2 u ID versus 20,7 u IM aplikace). U ID aplikace bylo 21 dnů po vakcinaci dosaženo více jak 90% séroprotektce (% chráněných osob) proti všem třem chřipkovým virům (A/H1N1, A/H3N2, B). V případě H1N1 bylo dosaženo 92,4% séroprotektce u ID a 88,8% u IM, pro H3N2: 99,7%/98,7% u ID/IM aplikace a pro virus B: 90,6%/85,5% u ID/IM aplikace (9). Dynamika poklesu protilátek byla srovnatelná s IM vakcínou a hladiny protilátek byly dostatečné po dobu 12 měsíců po očkování.

Klinické studie se starší populací (≥ 60 let) prokázaly statisticky významný rozdíl v imunogenitě ID vakcíny v porovnání s IM aplikací při použití stejného množství antigenu ve vakcíně (3× 15 µg). Výsledky potvrdily jednoznačně vyšší účinnost ID vakcíny ve všech parametrech séroprotektce, sérokonverze a geometrických títů protilátek. Geometrické titry protilátek (GMT) byly nejvyšší proti H3N2 kmenu u ID aplikace s hodnotou GMT 298 v porovnání s IM aplikací a hodnotou GMT 181, proti H1N1 bylo dosaženo hodnot GMT 81,9/69,1 u ID/IM aplikace a proti B kmenu hodnot GMT 39,9/34,9 u ID/IM aplikace (10).

Současně byla hodnocena **bezpečnost ID chřipkové vak-**



Obr. 3. Mikroinjekční systém: 1 – před aplikací, 2 – po aplikaci, 3 – po bezpečném zajištění jehly krytem

cíny. Ve všech studiích byly sledovány očekávané místní i celkové nežádoucí účinky 7 dní po očkování a neočekávané účinky 21 dní po vakcinaci. Výskyt a množství nežádoucích účinků bylo srovnatelné u ID i IM aplikace s výjimkou očekávaných místních účinků, které se častěji vyskytovaly u ID aplikace v obou věkových kohortách (18–59 let a ≥ 60 let). Výskyt místních reakcí v podobě zarudnutí, otoku, zatvrdnutí a svědění byl velmi častý, častější po ID aplikaci než u IM vakcín. Nejčastějším místním příznakem bylo zarudnutí v místě vpichu, které se vyskytovalo u více jak 80 % dospělých osob do 60 let s ID aplikací versus 70 % osob s IM aplikací. 9,6 % očkovaných ID vakcínou hlásilo zarudnutí ≥ 5 cm vs. 0,8 % očkovaných IM vakcínou (9). Většina reakcí však byla přechodná a spontánně odezněla do 1–3 dnů po aplikaci. Bolesť v místě vpichu byla srovnatelná u ID i IM skupin. Z celkových reakcí byla u obou skupin srovnatelně nejčastější bolest hlavy. Naopak myalgie se vyskytovala častěji u osob s IM aplikací. Také výskyt neočekávaných účinků do 21 dnů po vakcinaci (pocit tepla, přechodná změna barvy kůže v místě aplikace) byl srovnatelný u ID a IM aplikace. Porovnáme-li výskyt nežádoucích účinků mezi oběma věkovými kohortami

bez ohledu na aplikaci, pak byl častější u 18–59letých než u ≥ 60 letých. Při opakovaných ID aplikacích (tři následující roky po sobě) nebyl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků, podobně jako při přechodu na ID aplikaci následující po dvou letech každoročních IM aplikací (11).

DISKUZE

Nová štěpená inaktivovaná vakcína k sezonní intradermální vakcinaci proti chřipce, IDflu, s redukováným obsahem antigenu ($9 \mu\text{g}/\text{kmen}$) je dostatečně imunogenní v jedné dávce. Její imunogenita je plně srovnatelná s intramuskulárně aplikovanou inaktivovanou vakcínou ($15 \mu\text{g}/\text{kmen}$), u osob ve věku 18–59 let. Vysoká imunogenita je zajištěna inovativní metodou efektivnější intradermální aplikace pomocí mikro-jehliček. Tato metoda aplikace jasně prokazuje vyšší potenciál imunitního systému kůže než intramuskulární aplikace. Nadějně jsou i výsledky studií hodnotící imunogenitu ještě nižších intradermálních dávek antigenu (3 a $6 \mu\text{g}/\text{kmen}$), které jsou dostatečně imunogenní, nicméně méně než IM aplikace $15 \mu\text{g}/\text{kmen}$. Druhá verze ID vakcíny byla vyvinuta pro osoby starší 60 let. Tyto osoby jsou nejvíce vystaveny riziku onemocnění chřipkou a vzniku závažných komplikací, při tom u nich dochází vlivem věku k poklesu imunitní odpovědi na vakcinaci klasickou IM vakcínou proti chřipce. Při stejném množství antigenu jako u IM aplikace je v této věkové kategorii dosaženo významně lepších výsledků imunogenity ID aplikace. Vyšší lokální reaktogenita ID aplikace v porovnání s IM aplikací, je součástí očekávané zánětlivé a imunitní odpovědi kůže na aplikované antigeny. Je možné, že frekvence lokálních reakcí zánětlivé povahy je stejná i u IM aplikace, ale vzhledem k hloubce lokalizace reakcí jsou tyto reakce méně nápadné. Tuto myšlenku by mohl podporovat vyšší výskyt myalgii u osob s IM aplikací. I přes častější výskyt místních reakcí u ID aplikace, 96–97 % očkovaných hodnotí tyto potíže jako velmi až plně akceptovatelné.

Při jakékoliv injekční aplikaci léčivého přípravku hrozí riziko poranění jehlou a přenosu infekčního onemocnění. Ročně se provádí až 12 miliard injekčních aplikací, z toho 5 % je spojeno právě s vakcinací. Na každých 100 injekcí pak připadá v průměru pět poranění jehlou, což není nevýznamné. Proto i přítomnost ochranného krytu jehly a jeho aktivace po aplikaci může snížit riziko těchto poranění. Nezanedbatelný je i fakt, že kryt znemožní opakované použití stříkačky a jehly, což má význam zejména v rozvojových zemích, kde jsou zaznamenávány případy přenosu infekcí opakovaným používáním nesterilních jehel.

ID aplikace umožňuje plně využití imunitního potenciálu kůže. Mikroinjekční systém je intuitivní a bezpečný, vyvolává menší strach a obavy u očkovaných. Imunogenita ID chřipkové vakcíny je plně srovnatelná s IM vakcínou při nižším obsahu antigenu ve vakcíně u osob 18–59 let. Imunogenita ID vakcíny u osob starších 60 let je významně vyšší než IM chřipkové vakcíny při stejném obsahu antigenu. ID chřipková vakcína ve všech hodnocených věkových skupinách splnila všechna kritéria EMEA stanovená pro hodnocení účinnosti chřipkových vakcín.

Nová možnost ID aplikace vakcín proti chřipce je alternativní cestou jak zvýšit proočkovanost populace proti chřipce. Minimální invazivita podání, přijatelnější vzhled mikro-jehličky pro osoby se strachem z injekcí, méně bolestivá aplikace a chuť vyzkoušet zcela nový systém vakcíny by mohly zvýšit atraktivitu očkování proti chřipce nejenom u laické, ale i odborné veřejnosti. Pro lékaře tento systém přináší snadný způsob aplikace, aplikace menšího objemu vakcíny, u kterého odpadá nutnost odstraňování vzduchu ze stříkačky a nutnost aspirace. Tato metoda aplikace může také zvýšit ochranu osob starších 60 let, kteří hůře odpovídají na klasické IM cesty podání. ID vakcína se objeví na českém trhu poprvé pro chřipkovou sezonu 2010/2011. Rozšířenějšímu používání by neměla bránit ani cena očkovací látky, která se v lékárnách předpokládá do 300 Kč.

Zkratky

ID – intradermální
IM – intramuskulární
GMT – geometrické titry protilátek

LITERATURA

1. **Mantoux C.** L'intradermo-reaction a la tuberculine et son interpretation clinique. *Presse Medicale* 1910; 18: 10–13.
2. **Belshe RB, Newman FK, Canon J, et al.** Serum antibody response after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004; 351: 2286–2294.
3. **La Montagne JR, Fauci AS.** Intradermal influenza vaccination can less be more? *N Engl J Med* 2004; 351: 2230–2232.
4. **Azad N, Rojanasakul Y.** Vaccine delivery-current trends and future. *Curr Drug Deliv* 2006; 3: 137–146.
5. **Strauss K, Van Zindert K, Frid A, Costiglioda V.** Pandemic influenza preparedness: the critical role of the syringe. *Vaccine* 2006; 24: 4874–4882.
6. **Ward BJ.** The potential Benefits of Intradermal Vaccination. Presentation on the 13th International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur, Malaysia, 21 June 2008.
7. **Laurent A, Mistretta F, Bottiglioli D, et al.** Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines. *Vaccine* 2007; 25: 6423–6430.
8. **Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, et al.** Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine* 2007; 25: 8833–8842.
9. **Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, et al.** Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008; 26: 6614–6619.
10. **Holland D, Booy R, De Looze F, et al.** Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008; 198(5): 650–658.
11. Sanofi Pasteur. Internal data. Clinical trials.gov NCT00258934.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Urologické komplikace HIV/AIDS

¹Jan Hrbáček, ²Pavel Konopásek, ³Václav Eis, ⁴Eva Hamšíková, ⁴Ruth Tachezy, ¹Jan Pokorný, ¹Karim El-Balouly, ¹Michael Urban, ¹Jiří Heráček¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Urologická klinika FNKV²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika nefrologie VFN³Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav patologie⁴Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN

Léčba infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) v posledních letech na základě nových poznatků vědy a rozvoje léčebných metod velmi pokročila. Cílem článku je shrnout urologické komplikace onemocnění HIV. Infekce močových cest se u HIV pozitivních pacientů vyskytují častěji než ve zdravé populaci, uplatňují se i atypická infekční agens. Ani se sexuálně přenosnými chorobami se neseťkáváme ojediněle. U pacientů s HIV také ve vyšší míře diagnostikujeme některé zhoubné nádory urogenitálního traktu. HIV-asociovaná nefropatie je obvyklým typem renálního postižení stejně jako akutní selhání ledvin. Antiretrovirotika mohou být příčinou vzácné indinavirové urolitiázy. Účinnou metodou prevence přenosu HIV na muže je cirkumcize.

Klíčová slova: HIV, infekce močopohlavních cest, nádor, komplikace, urologie.

SUMMARY

Hrbáček J, Konopásek P, Heráček J, Pokorný J, El-Balouly K, Urban M. Urologic complications of HIV infection

As life expectancy of patients infected by Human Immunodeficiency Virus (HIV) has prolonged, they are treated by physicians of different specialities. This article focuses on urologic complications of HIV infection. Urinary tract infections in HIV positive patients are more frequent than in otherwise healthy individuals and less common microorganisms can be involved. Sexually transmitted diseases are a commonplace. Certain malignancies of the genitourinary tract are more often diagnosed in HIV positive than in HIV negative population. Impairment of kidney function is usually caused by HIV-associated nephropathy. Acute renal failure can also occur. Indinavir causes urinary stones formation. Male circumcision is an effective method of HIV transmission prevention.

Key words: HIV, urinary tract infections, cancer, complications, urology.

Hr.

Čas Lék čes 2010; 149: 115–119

ÚVOD

Zatímco globální epidemie HIV/AIDS se v posledních letech zpomalila a počet infikovaných pacientů se přestal zvyšovat (v roce 2007 bylo virem HIV celosvětově postiženo 33 milionů osob), incidence HIV ve východní Evropě a střední Asii se ve stejném období zvýšila více než o 150 % (1). V České republice bylo v roce 2006 podle odhadů 920 osob s infekcí HIV, z nichž 209 trpělo syndromem získané imunodeficiency (AIDS) (2). Vzhledem k faktu, že délka přežití pacientů s HIV se díky efektivní léčbě prodlužuje, musí lékaři stále častěji řešit komplikace tohoto chronického onemocnění. Jejich přehled poskytuje tabulka 1.

INFEKCE MOČOVÝCH CEST

Náchylnost organismu k infekcím běžnými i oportunními patogeny je nepřímo úměrná aktuálnímu počtu CD4 lymfocy-

tů. Riziko se zvyšuje při poklesu pod 500/μl a dramaticky stoupá při hodnotách pod 200/μl krve. Výskyt infekcí močových cest (IMC) u pacientů s AIDS je mezi 7–50 %. Klinické příznaky se neliší od HIV negativních pacientů. Zahrnují dysurie, frekvence, urgence, zvýšenou teplotu, bolesti v bedrech i hematurii. Řada pacientů však zůstává bez příznaků. Převládá názor, že asymptomatická bakteriurie u HIV pozitivních osob nevyžaduje léčbu (3, 4).

Nejčastějším uropatogenem u HIV pozitivních pacientů je *Enterococcus faecalis* (5). Mezi další běžné původce IMC patří *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus epidermidis*, streptokoky skupiny D, *Serratia* spp. a *Salmonella* spp. Kmeny bakterií jsou často polyrezistentní (1). Užívání kotrimoxazolu jako profylaxe pneumocystové pneumonie snižuje počet bakteriálních infekcí včetně IMC. Méně typickými uropatogenními mikroorganismy jsou *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumo-*

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Hrbáček
Urologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: honzahrbacek@seznam.cz

Tab. 1. Nejčastější urologické komplikace HIV/AIDS podle anatomické lokalizace a typu patologie

Anatomická lokalita	Infekce, zánět	Nádor	Porucha funkce	Jiné
ledvina	pyelonefritida, renální absces, tuberkulóza	Kaposiho sarkom, NHL	HIVAN, akutní renální selhání	nefrototoxicita antiretrovirové terapie
močovod		obstrukční uropatie způsobená NHL		indinavirová urolitiáza
močový měchýř	cystitida (včetně atypických patogenů, např. CMV cystitida)			
prostata	akutní prostatitida, chronická prostatitida, prostatický absces			
varle, nadvarle, šourek	orchitida, epididymitida, Fournierova gangréna	Kaposiho sarkom, NHL varlete, seminom	endokrinní poruchy, poruchy fertility, snížení libida	atrofie varlat, gonadotoxicita antiretrovirové terapie
penis, močová trubice	uretritida, syfilis, ulcus molle, herpes genitalis, condylomata accuminata	karcinom penisu, Bowenova dermatóza, Kaposiho sarkom	erektilní dysfunkce	

HIVAN – HIV asociovaná nefropatie, NHL – non-hodgkinský lymfom

cystis carinii, *Mycobacterium* spp., cytomegalovirus a adenoviry. Infekce těmito patogeny doprovází obvykle diseminaci infekce a pokles počtu CD4 lymfocytů pod 100/μl (1, 3).

Neobvyklá infekční agens způsobují často infekce horních močových cest a ledvin – jako například stafylokokový renální absces. Léčbou první linie je drenáž ve spojení s antibiotickou terapií, při neúspěchu indikujeme nefrektomii (1).

Incidence bakteriální prostatitidy u HIV pozitivních mužů činí 3 % a u pacientů s AIDS 14 %, zatímco v běžné populaci je incidence 1–2 %. Akutní prostatitida se projevuje iritačními příznaky močových cest, horečkou a celkovou alterací. Antibiotickou léčbu nasazujeme dle výsledku bakteriologického vyšetření moče, empiricky doporučujeme fluorochinolony po dobu minimálně 4 týdnů, neboť dobře pronikají do prostatické tkáně. Vzhledem k možné rekurentní infekci léčíme i sexuální partnery pacientů (4). Častou příčinou elevace PSA je u HIV pozitivních pacientů chronická prostatitida, což může vést ke zbytečnému vyšetřování pro podezření na karcinom (6). Výskyt prostatických abscesů, které vznikají při velmi nízkých hladinách CD4 lymfocytů, se od zavedení HAART výrazně snížil. Prostatický absces bývá doprovázen akutní retencí moče a palpační bolestivostí žlázy s fluktuací. Stav vyžaduje perineální drenáž a dlouhodobou cílenou antibiotickou terapii. U necelé třetiny pacientů diagnostikujeme i po správné léčbě klinicky asymptomatickou prostatitidu způsobenou *C. neoformans*, která může být později zdrojem kryptokokové meningitidy (1, 3, 4).

Epididymitidu považujeme u mladých mužů za sexuálně přenosnou chorobu. Etiologickým agens je nejčastěji *Chlamydia trachomatis* a *Neisseria gonorrhoeae*, u análních styků koliformní bakterie. Purulentní nebo na antibiotika rezistentní epididymitida může být prvním příznakem infekce HIV (4). Původcem orchitidy je nejčastěji cytomegalovirus. Zpravidla se jedná o součást diseminované infekce s postižením dalších orgánů (7). HIV infekce se může primárně manifestovat Fournierovou gangrénou – nekrotizujícím zánětem zevního genitálu. Jedná se o život ohrožující stav vyžadující opakované nekrektomie a léčbu širokospektrými antibiotiky působícími na aerobní i anaerobní patogeny (1).

Typickým etiologickým agens uretritidy u HIV pozitivního pacienta je *C. trachomatis* a *N. gonorrhoeae*. Zánět močové trubice se projevuje dysurií a výtokem. Ve 30–50 % se jedná o společný výskyt obou patogenů, proto empiricky léčíme gonokokovou i chlamydiovou infekci současně. Vzhledem k tomu, že aktivní infekce nebo zánět urogenitálního traktu usnadňuje šíření viru HIV, měli by se pacienti po dobu léčby zdržet pohlavního styku (4).

Ulcerativní eflorescence na genitálu vedou lékaře k úva-

hám o herpes genitalis, syfilis, ulcus molle nebo herpes zoster. Ataky herpes genitalis způsobeného virem herpes simplex 2 (HSV-2, méně často HSV-1) se s pokračující infekcí HIV prodlužují a zotřívají. Testování na syfilis pomocí nepřímé sérologie není u pacientů s HIV spolehlivé a přináší falešně negativní výsledky. Diagnózu potvrdí mikroskopické vyšetření exsudátu nebo tkáně v zástině a přímý průkaz protilátek fluorescencí (4).

Condylomata accuminata postihují 20 % HIV pozitivních pacientů ve srovnání s 0,1% HIV negativních osob (4). Načervenalé papuly velikosti 1–5 mm s vkleslinou uprostřed představují typickou erupci molluscum contagiosum. U pacientů s HIV mívají větší rozměry (více než 1 cm v průměru) anebo jsou nahromaděna ve stovkách drobných papulek. Může dojít k bakteriální superinfekci a léze refrakterní vůči standardní léčbě se poté snadno šíří (3).

Odhaduje se, že třetina HIV pozitivních pacientů je infikována mykobakteriemi a polovina osob s AIDS na tuberkulózu (TBC) také umírá (8). Aktivní TBC bývá spojena s vysokou virovou náloží, nízkým počtem CD4 lymfocytů a rychlou progresí HIV v AIDS. U imunokompromitovaných osob se obvykle projevuje jako těžká systémová infekce s diseminací mnohočetných infekčních ložisek v parenchymatózních orgánech. Urogenitální TBC zpravidla postihuje nejdříve ledviny, odkud se šíří do dalších míst v těle. Nejčastějším agens je *M. tuberculosis* (4). Léčbou první linie jsou antituberkulotika podávaná šest měsíců. V některých případech si stav pacienta vynutí i operační zákrok, např. nefrektomii nebo augmentaci močového měchýře, ovšem nejdříve po dvouměsíční farmakoterapii a zvládnutí akutní fáze onemocnění (1).

MALIGNÍ NÁDORY

Nejčastějšími zhoubnými nádory pacientů s HIV jsou Kaposiho sarkom (KS), non-hodgkinské lymfomy (NHL) a cervikální karcinom.

KS je multifokální systémové onemocnění s variabilním klinickým průběhem kolísajícím od neškodných kožních lézí až po agresivní diseminovanou formu s postižením lymfatických uzlin a vnitřních orgánů. Výskyt choroby negativně koreluje s počtem CD4 lymfocytů. KS se může vytvořit kdekoli na kůži včetně předkožky nebo glandy penisu, ale také na sliznici úst nebo genitálu, v ledvinách nebo ve varlatech (1, 9). Postižení genitálu provází 20 % případů KS a způsobuje otok, iritační i obstrukční příznaky nebo retenci moče. Vzhledem k okluznímu postižení artérií

Tab. 2. Četnost výskytu maligních nádorů urogenitálního traktu u pacientů s HIV/AIDS (s výjimkou tzv. malignit spojených s AIDS)

Autor	n	Karcinom ledviny	Karcinom močového měchýře	Karcinom prostaty	Germinální nádory	Karcinom penisu
Hessol (12)	14 210	1,8	0,7	1,7	1,4	–
Patel (13)	54 780	1,8	0,5	0,6	1,6	–
Engels (15)	57 350	1	0,6	0,3	0,7	5,4

Uvedené údaje jsou standardizované incidenční indexy (SIR – poměr incidence nádoru v HIV pozitivní a v běžné populaci), tučně jsou vyznačeny výsledky, u nichž interval spolehlivosti (CI) nezahrnuje 1,0. n = počet pacientů, – = neuváděno.

může stav progredovat až ke vzniku gangrény (3). Při diagnostických rozpacích indikujeme biopsii z ložiska a lidský herpes virus typ 8 prokazujeme v tkáni pomocí polymerázové řetězové reakce. Základní léčbou je HAART, kterou lze dosáhnout kompletní remise onemocnění. Lokálně využíváme kryochirurgické postupy, aplikaci vinka-alkaloidů či retinoidů, intralezionální aplikaci bleomycinu nebo interferonu a radioterapii (9).

NHL jsou druhou nejčastější malignitou spojenou s HIV/AIDS. Primární výskyt NHL ve varlatech je u HIV pozitivních mužů častější než v běžné populaci, nemoc má agresivnější charakter, postihuje mladší muže a častěji zasahuje obě varlata. Retroperitoneální NHL postihuje i ledviny (v 6–12 % případů) (3) a často se manifestuje obstrukční uropatií s útlakem močovéhoodu s nutností zavedení ureterálního stentu nebo založení perkutánní nefrostomie (4). Terapeuticky se částečně osvědčuje radioterapie a kombinovaná chemoterapie, dočasnou remisi však zpravidla vystřídá rychlá progresse onemocnění (3).

Infekce HIV zvyšuje riziko některých nádorů varlat, a to i při absenci klasických rizikových faktorů jako kryptorchismu nebo opakovaných orchitid v anamnéze. Synchronní výskyt různých histologických variant není výjimkou (7). Propojením databází pacientů postižených maligními nádory s registry HIV/AIDS z let 1980–2003 vyšlo najevo, že infekce HIV/AIDS významně zvyšuje riziko seminomu (standardizovaný incidenční index (SIR) 1,9; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,6–2,2) a extratestikulárních germinálních nádorů (SIR 2,1; CI 1,1–3,7), nikoliv však testikulárních non-seminomů (SIR 1,3; CI 0,96–1,7). Výskyt seminomů vykazuje klesající tendenci, zvláště po roce 1995/96, kdy byla do praxe zavedena HAART (10). Většina autorů doporučuje léčit testikulární tumory HIV pozitivních pacientů dle standardních schémat a současně vždy zvažovat přínosy a rizika terapie (11).

Několik recentních amerických studií (11–14) zkoumalo incidenci jednotlivých nádorových onemocnění u HIV pozitivních pacientů. Tabulka 2 uvádí údaje o neoplaziích urogenitálního traktu. Zajímavé je zjištění týkající se karcinomu prostaty (KP). Recentní reprezentativní a statisticky robustní studie shodně uvádějí nižší výskyt KP u HIV pozitivních pacientů než v běžné populaci (15). Vysvětlení tohoto jevu bude vyžadovat další výzkum: Je nutné vzít v úvahu i možný antitumorózní účinek antiretrovirotik na buňky KP, který byl prokázán *in vitro* a *in vivo* na zvířecích modelech (16, 17), a schopnost inhibitorů proteázy indukovat autofagii nádorových buněk (18).

Některé typy lidského papillomaviru (HPV) jsou spojovány se vznikem spinaliomu penisu, který má stejně jako verukózní karcinom u pacientů s HIV agresivnější průběh než u zdravých jedinců. U 40–45 % pacientů s karcinomem penisu prokazujeme DNA HPV; naopak u 36 % HIV pozitivních mužů byly nalezeny onkogenní typy HPV 16 a 18 bez průkazu nádorové patologie. Roli zřejmě hrají i jiné faktory, nicméně infekce HIV zvyšuje relativní riziko karcinomu penisu čtyřikrát. Častěji se vyskytuje i Bowenova dermatóza, která je považována za prekancerózu (1, 4).

NEMOCI LEDVIN

Poškození ledvin při infekci HIV (HIV associated renal disease) zahrnuje postižení způsobené přímo virem HIV (HIV asociovanou nefropatií), imunitně podmíněné choroby ledvin (např. glomerulonefritidy) a též postižení ledvin jako komplikaci HIV infekce (prerenální azotémie při dehydrataci, poškození nefrotoxickými léky).

Nejčastější příčinou chronického onemocnění ledvin u HIV pozitivních pacientů je HIV asociovaná nefropatie (HIVAN) (19). Poprvé byla popsána v roce 1984 jako unikátní a rychle progredující typ fokálně segmentální glomerulosklerózy u pacientů s AIDS (20). Ačkoli byla nejdříve pozorována u nemocných s pokročilými stadii AIDS, brzy se zjistilo, že můžeme klinickým symptomům této choroby i předcházet (21). HIVAN postihuje především černošskou populaci a manifestuje se rychle se zhoršující funkcí ledvin, výraznou proteinurií a nekontrolovanou progresí infekce HIV (22). Patogeneze HIVAN není zcela objasněna, bylo však prokázáno přímé působení viru HIV v ledvinách, a to změnou genové exprese v epitelových buňkách tubulů a glomerulů vedoucí k jejich dysregulaci a k indukci lokálních zánětlivých kaskád (23). Diagnóza HIVAN je založena na klinických symptomech a laboratorních nálezech (proteinurie, pokles glomerulární filtrace, nízký počet CD4 lymfocytů). Žádný z těchto příznaků není pro HIVAN patognomický, pro definitivní stanovení diagnózy musíme provést renální biopsii. V raných studiích zabývajících se pacienty s HIV a nefrotickou proteinurií renální biopsie potvrdila diagnózu HIVAN u 54 %, u 29 % byla prokázána jako příčina nefrotického syndromu glomerulonefritida (24, 25).

U každého pacienta vyšetřujeme v době stanovení diagnózy HIV močový sediment a glomerulární filtraci. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku HIVAN (černošská populace, pacienti s nízkým počtem CD4 leukocytů, s hypertenzí, s diabetem mellitus, s pozitivní rodinnou anamnézou renálního onemocnění) provádíme tato vyšetření pravidelně.

Doposud nebyl stanoven jednotný léčebný postup u pacientů s HIVAN, ale existují důkazy, že antiretroviróvá terapie může zpomalit progresi onemocnění. Zavedením HAART mezi běžně používané terapeutické postupy u HIV pozitivních osob se výrazně snížila mortalita pacientů s HIVAN a poklesl počet pacientů s HIV v terminální fázi chronického renálního selhání (26, 27).

Kortikosteroidy nepatří v současné době do standardní léčby HIVAN, ačkoli několik studií naznačuje zlepšení prognózy při jejich aplikaci (28). Doporučená terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory angiotenzinových receptorů je spíše extrapolací ze zkušeností s jejich využitím u jiných nemocí ledvin s proteinurií. Klinická data pro HIVAN chybějí (25). Vyšší výskyt renálních postižení je doprovázen také vyšší četností jaterních lézí, z nichž nejčastěji diagnostikujeme nealkoholickou jaterní steatózu (29).

Akutní selhání ledvin patří u HIV pozitivních pacientů mezi běžně popisované komplikace. Prerenální azotémii jako následek intravaskulární dehydratace nejčastěji způsobují

chronické průjmy, zvracení, snížený příjem tekutin, případně septický stav.

Přímé renální postižení jako příčina akutního selhání ledvin bývá nejčastěji u pacientů léčených potenciálně nefrotoxickými sloučeninami, mezi něž patří například antiretrovirové léky (indinavir, didanosin, ritonavir), antimykotika (amfotericin) a antibiotika (aminoglykosidy, rifampicin). Postrenální selhání ledvin (obstrukcí močových cest) se vyskytuje zřídka. Příčinou bývá urogenitální tuberkulóza nebo malignita v retroperitoneu (30).

KOMPLIKACE ANTIRETROVIROVÉ LÉČBY

Antiretrovirová terapie může zpomalit, popřípadě zcela zastavit progresi HIVAN, některé léky jsou však pro ledviny potenciálně toxické. Příkladem je akutní selhání ledvin s Fanconiho syndromem a akutní tubulární nekrozou po podání tenofoviru (31).

Zajímavou urologickou komplikací HAART obsahující indinavir je indinavirová urolitiáza (postihuje 5–25 % pacientů léčených indinavirem) s krystalurií a akutní intersticiální nefritidou (32–36). Indinavir se vylučuje stolici a z 20 % také močí. Při vyšším pH precipituje za vzniku krystalů, na které se naváže proteinová matrix. Na rentgenových snímcích ani při CT vyšetření se litiáza nezobrazuje; je nutná aplikace kontrastní látky. Při renální kolice postačí u 80 % případů konzervativní analgetická a hydratační léčba, avšak při obstrukci močových cest je nezbytné zavést stent do močovodu nebo založit perkutánní nefrostomii. Při zavádění stentu se často měkký indinavirový kámen sám rozpadne (4). Extrakorporální litotripse rázovou vlnou je pro gelatinózní konzistenci konkrementu neúčinná (3).

Analýza konkrementů po spontánním odchodu z močových cest pacientů užívajících indinavir prokázala u 89 % případů indinavir monohydrát, v 84 % byl jedinou složkou kromě proteinů (33). U pacientů hospitalizovaných pro renální koliku byl indinavir nalezen v 81 % zkoumaných konkrementů (34). Jiná studie prokázala indinavir pouze u 29 % případů, ostatní konkrementy tvořil kalcium oxalát, urát nebo amonium urát (35). Autoři studií shodně poukazují na výskyt hypocitraturie u pacientů s indinavirovými konkrementy (32, 34, 35).

UROLOGICKÁ OPERATIVA PACIENTŮ S HIV/AIDS

Chirurgické výkony obecně představují pro organismus značnou zátěž, a proto je nutné, aby k elektivním operacím přicházeli pacienti v dobrém zdravotním stavu. Jako proměnné, jež ovlivňují výsledek zákroku u HIV pozitivních pacientů, se uvádějí počet lymfocytů CD4⁺, klinická kategorie infekce HIV, druh operačního výkonu a hladina sérového albuminu. Operační výkony v břišní dutině u HIV pozitivních pacientů (ve srovnání se zdravou populací) vykazují vyšší počet komplikací než menší otevřené operace a endoskopické výkony (36). Data pro urologii chybějí. Lze dovodit, že běžné urologické výkony (transuretrální resekcce prostaty nebo močového měchýře, menší otevřené operační zákroky) séropozitivita HIV výrazně neovlivňuje, zatímco u náročnějších procedur (nefrektomie, radikální prostatektomie, cystektomie) lze dopad narušené imunity těžko předvídat. Příprava HIV pozitivního pacienta před radikální prostatektomií zahrnuje všechna běžná předoperační vyšetření, a dále počet CD4⁺ lymfocytů, virovou nálož, hladinu albuminu a anamnézu prodělaných oportunních infekcí (37).

Riziko infekce po parenterální expozici HIV pozitivní krví je 0,2–0,4%. Profylaxi doporučujeme v případech s vysokým rizikem přenosu: po hlubších poraněních, při evidentní přítomnosti infikované krve na předmětu, který poranění způsobí,

nebo jde-li o pacienta s vysokou virovou náloží. Při potřísnění intaktní kůže a sliznice nebo po kontaktu s močí a jinými tělesnými tekutinami bez příměsi krve není indikována. Antiretrovirovika podáváme do 1–2 hodin po expozici, současně stanovujeme sérové HIV protilátky a vyšetření pravidelně opakujeme po dobu 6 měsíců. Později je sérokonverze již velmi nepravděpodobná (3).

CIRKUMCIZE JAKO PREVENCE PŘENOSU HIV

Jedna čtvrtina celosvětové mužské populace podstoupí během svého života obřízku (38). Cirkumcize poskytuje částečnou ochranu proti pohlavně přenosným chorobám včetně infekce HIV na základě tří teoretických poznatků: Jemná kůže předkožky je náchylnější k traumatizaci a vzniku vstupní brány infekce; infekční agens déle přežívají v teple a vlhku předkožkového vaku než na volné kůži; vnitřní list předkožky není dostatečně keratinizován a obsahuje větší množství cílových buněk pro virus HIV než pokožka vnějšího listu nebo glandu (1). Randomizovaná kontrolovaná studie, které se v Jihoafrické republice zúčastnilo 3274 mladých mužů, prokázala u skupiny s provedenou cirkumcizí o 61 % vyšší ochranu proti přenosu HIV (95% CI 34–77 %). Kromě sexuální abstinence a bezvýhradného používání kondomu zřejmě neexistuje účinnější preventivní opatření, které by zabránilo přenosu viru HIV (1, 39).

ZÁVĚR

Péče o pacienty infikované virem HIV je v souvislosti s jejich delším přežíváním stále komplexnější. Vzhledem k charakteru základního onemocnění se u těchto pacientů častěji než u běžné populace setkáváme s řadou chorob, mimo jiné i s infekcemi močových cest včetně abscesů a gangrén, sexuálně přenosnými chorobami, se zhoubnými nádory nebo poruchami funkce ledvin. Lékaři všech specializací včetně urologů by se měli o komplikace HIV/AIDS ve svém oboru zajímat, zejména vzhledem k rostoucímu počtu nově nakažených ve střední a východní Evropě a celosvětově rozšířené migraci, jež je pro dnešní dobu charakteristická.

Zkratky

AIDS	– Acquired Immunodeficiency Syndrome, syndrom získané imunodeficience
CI	– interval spolehlivosti
CT	– počítačová tomografie
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
HAART	– Highly Active Antiretroviral Therapy, vysoce aktivní antiretrovirová terapie
HIV	– Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunodeficience
HIVAN	– HIV asociovaná nefropatie
HPV	– lidský papillomavirus
HSV	– herpes simplex virus
IMC	– infekce močových cest
KP	– karcinom prostaty
NHL	– non-Hodgkinský lymfom
SIR	– standardizovaný incidenční index
TBC	– tuberkulóza

LITERATURA

1. **Heyns CF, Groeneveld AE, Sgarroa NB, et al.** Urologic complications of HIV and AIDS. *Nature Clin Pract Urology* 2009; 6(1): 32–43.
2. **HIV/AIDS v České republice** [online]. SZÚ, Národní referenční laboratoř pro AIDS, 2007. [cit. 2009-10-09]. Dostupný z [www: <http://www.aids-hiv.cz/grafyok/graf3x784x600.html>](http://www.aids-hiv.cz/grafyok/graf3x784x600.html).

3. **Heyns CF, Fisher M.** The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int* 2005; 95: 709–716.
4. **Lee LK, Dinneen MD, Ahmad S.** The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int* 2001; 88: 500–510.
5. **Schönwald S, Begovac J, Skerk V.** Urinary tract infections in HIV disease. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 309–311.
6. **Crum NF, Spencer CR, Amling CL.** Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2004; 101: 294–299.
7. **Leibovitch I, Goldwasser B.** The spectrum of acquired immunodeficiency syndrome-associated testicular disorders. *Urology* 1994; 44: 818–824.
8. TB and HIV/AIDS [online]. CDC, 2008, last modified: January 28, 2008 [cit. 2009-07-02]. Dostupný z [www: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hivtb.htm>](http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hivtb.htm).
9. **Schoefer H, Sachs DL.** Kaposi's sarcoma. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, et al. *HIV Medicine 2007*. 15th rev. edition. [s.l.] : Flying Publisher, 2007. s. 477–488. Dostupný z WWW: <<http://hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf>>.
10. **Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, et al.** Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1266–1269.
11. **Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al.** Incidence of types of cancer among HIV infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Int Med* 2008; 10: 728–736.
12. **Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, et al.** The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1143–1153.
13. **Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al.** Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505–1511.
14. **Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al.** Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123: 187.
15. **Hrbáček J, Heráček J, Eis V, et al.** Incidence, diagnostika a léčba karcinomu prostaty u HIV pozitivních pacientů. *Čes Urol* 2009; 14: 16–23.
16. **Yang Y, Ikezoe T, Takeuchi T, et al.** HIV-1 protease inhibitor induces growth arrest and apoptosis of human prostate cancer LNCaP cells in vitro and in vivo in conjunction with blockade of androgen receptor STAT3 and AKT signaling. *Cancer Sci* 2005; 96: 425–433.
17. **Ikezoe T, Hisatake Y, Takeuchi T, et al.** HIV-1 protease inhibitor, ritonavir: a potent inhibitor of CYP3A4, enhanced the anticancer effects of docetaxel in androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2004; 64: 7426–7431.
18. **Esperl L, Biard-Piechaczyk M.** Autophagy in HIV-induced T cell death. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 335: 307–321.
19. **Wyatt CM, Klottman PE.** HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2, Suppl 1: S20–S24.
20. **Rao TK.** Associated FSGS in AIDS. *N Engl J Med* 1984; 310: 669–673.
21. **Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, et al.** Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1989; 87: 389–395.
22. **Atta MG, Lucas GM, Fine DM.** HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 3: 365–371.
23. **Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, et al.** The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2009; 75: 428–434.
24. **Cohen SD, Kimmel PL.** Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIV-associated renal diseases. *Nature clinical practice Nephrology* 2009; 5: 22–23.
25. **Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO.** Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 202–208.
26. **Palela FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Eng J Med* 1998; 26: 853–860.
27. **Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, et al.** HAART and the epidemic of HIV positive end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2412–2420.
28. **Eustace, Nueremberger E, Choi M, et al.** Cohort study of the treatment of severe HIV – associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 2000; 58: 1253–1260.
29. **Crum-Cianflone N, Collins G, Medina S, et al.** Prevalence and factors associated with liver enzyme abnormalities among HIV-infected. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 2: 183–191.
30. **Perazella MA.** Acute renal failure in HIV-infected patients: a brief review of common causes. *Am J Med Sci* 2000; 319: 385–391.
31. **Madeddu G, Quirino T, Carradori S, et al.** Renal toxicity in HIV-infected patients receiving HAART including tenofovir. *Infez Med* 2006; 3: 125–134.
32. **Bruce RG, Munch LC, Hoven AD, et al.** Urolithiasis associated with the protease inhibitor indinavir. *Urology* 1997; 50(4): 513–518.
33. **Daudon M, Estépa L, Kébédé M, et al.** Urinary calculi and crystalluria in HIV + patients treated with indinavir sulphate. *Presse Med* 1997; 26(34): 1612–1615.
34. **Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA.** Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. *J Urol* 1999; 161(6): 1765–1768.
35. **Nadler RB, Rubenstein JN, Eggener SE, et al.** The etiology of urolithiasis in HIV infected patients. *J Urol* 2003; 169(2): 475–477.
36. **Rho M, Perazella MA.** Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 147–154.
37. **Huang WC, Kwon EO, Scardino PT, et al.** Radical prostatectomy in patients infected with human immunodeficiency virus. *BJU Int* 2006; 98: 303–307.
38. **Moses S, Bailey RC, Ronald AR.** Male circumcision: assessment of health benefits and risks. *Sex Transm Infect* 1998; 74(5): 368–373.
39. **Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, et al.** Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 trial. *PLoS Med* 2005; 11(2): e298.

Práce vznikla za podpory grantu č. NS9984 IGA MZ ČR.

Epidermis ve stáří

Stará epidermis prolifерuje hůře než mladá, což je dobře vidět na hojení ran. Není ale jasné, čím to je. V dřívějších studiích byla nalezena normální nebo snížená frekvence náhodných kmenových buněk v epidermis v závislosti na stárnutí. V dlouhodobé populaci se

ukazuje i bez výraznějších změn, že počet kmenových buněk ve stáří je snížen a je přitom prodloužena doba keratinocytového cyklu. Nicméně, prodloužení cyklu přispívá ke snížení proliferace stárnoucích progenitorů, ale současně s tím kmenové buňky mohou mít kompenzační účinek, aby byl deficit snížen.

Literatura:

Charruyer A, et al. Transit-Amplifying Cell Frequency and Cell Cycle Kinetics Are Altered in Aged Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 2574–2583.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Adrenokortikální insuficience a diabetes mellitus typu 1

^{1,2}Kateřina Šimůnková, ¹Karel Vondra

¹Endokrinologický ústav, Praha

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Adrenokortikální insuficience u nemocných s diabetes mellitus 1. typu je významným problémem a zůstává proto v popředí zájmu řady kliniků. Při jejím vzniku se uplatňují faktory jak autoimunitní, tak i regulační v rámci nedostatečně kompenzovaného diabetu. Problémem je zvláště včasné rozpoznání nedostatečné funkce kůry nadledvin. Diagnostické přístupy nejsou jednotné, předmětem diskuze je zvláště jejich hodnocení.

Problematickým tématem zůstává i léčba zjištěného, zejména subklinického hypokortikalismu u nemocných s diabetem. Dosud užívané substituční režimy nejsou schopné plně nahradit diurnální rytmus glukokortikoidů, a to i přes řadu nově vyvíjených lékových forem. Stále trvá vyšší riziko předávkování glukokortikoidy se svými důsledky, které jsou u diabetiků prvního typu většinou závažné. Trvale jsou nutné úpravy inzulinoterapie.

Klíčová slova: Addisonova choroba, adrenokortikální insuficience, diabetes mellitus 1. typu, nízkodávkový ACTH test, protilátka proti 21 hydroxyláze, autoimunitní hypofyzitida, autoimunitní polyglandulární syndrom, 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza typu 1.

SUMMARY

Šimůnková K, Vondra K. Adrenocortical insufficiency and diabetes mellitus type 1

Adrenocortical disorders represents an important problem in patients with type 1 diabetes mellitus and therefore many physicians are concerned with this issue. The causes of adrenocortical insufficiency include both autoimmunity and dysregulation related to insufficiently compensated diabetes. Early diagnosis of hypocorticism remains doubtful. Diagnostic approaches are not standardized or unified and especially their evaluation and interpretation are a matter of discussion.

Treatment of proven hypocorticism, notably of the subclinical form in diabetic patients, remains questionable. Modes of substitution used presently cannot mimic fully diurnal rhythm of glucocorticoid secretion in spite of newly developed drug forms. The risk of glucocorticoid overdose persists, and insulinotherapy need to be adjusted permanently.

Key words: Addison's disease, adrenocortical insufficiency, diabetes mellitus type 1, low-dose ACTH test, autoantibodies against 21 hydroxylase, autoimmune hypophysitis, autoimmune polyglandular syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Š.

Čas Lék čes 2010; 149: 120–124

ÚVOD

Funkce kůry nadledvin u diabetes mellitus typu 1 (DM 1) může být ovlivněna více mechanismy. Především se adrenokortikální nedostatečnost (AI) velmi často manifestuje spolu s dalšími autoimunitně podmíněnými endokrinopatiemi v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS). U autoimunitního diabetes mellitus v dospělosti se často zjišťují i adrenokortikální poruchy funkce bez projevů autoimunitní adrenality (AA). Diskutovanou otázkou jsou příčiny této poruchy. Důvodem mohou být změny v regulaci osy hypothalamus – hypofýza – nadledviny (HPA) nebo subklinický hypokortikalismus způsobený desenzibilizací kůry nadledvin vůči stimulačním podnětům v rámci aktivace imunitního systému u autoimunitních onemocnění. Hypokortikalismus se může vyvíjet roky, a přesto nemusí vždy dojít k plné manifestaci Addisonovy nemoci (AD). Riziko nepoznaného subklinického

hypokortikalismu spočívá ve skutečnosti, že může dojít k jeho první manifestaci v zátěžových situacích (stres, operace) formou život ohrožující addisonské krize. Proto je důležité sníženou funkci kůry nadledvin včas diagnostikovat. V současnosti jsou stále subklinické formy hypokortikalismu diagnostickým problémem a jsme svědky dalšího vývoje v diagnostických přístupech.

AUTOIMUNITNÍ POLYGLANDULÁRNÍ SYNDROM

Nejčastější a velmi dobře popsanou asociací je kombinace DM1 a autoimunitní thyroiditidy (1). Nejzávažnější, ale nejzávažnější je kombinace DM1 a Addisonovy choroby (AD).

V rámci APS 2 nacházíme řadu orgánově specifických

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Kateřina Šimůnková, PhD.
Endokrinologický ústav
Národní třída 8, 116 94 Praha 1
fax: +420 224 905 330, e-mail: ksimunkova@endo.cz

i nespecifických protilátek v séru pacienta (2). Protilátky proti kůře nadledvin (ACA) jsou protilátky orgánově specifické zaměřené proti cytoplazmatickému antigenu všech tří vrstev kůry nadledvin. ACA jsou však nespecifické, protože mohou zahrnovat celou řadu protilátek proti strukturám nadledvin. Tyto protilátky jsou detekovány až u 61 % pacientů s autoimunitní AD. Vzhledem k nespecifičnosti ACA protilátek nemusí jejich přítomnost vést k manifestaci AD. Stanovují se nepřímou imunofluorescencí (3).

Specifickým orgánovým antigenem je protilátka proti enzymu 21-hydroxyláze (21-OH Ab). Nacházíme ji pozitivní cca v 78 % případů autoimunitní AD. V populaci pacientů s autoimunitním onemocněním se pak nachází pozitivita v 1,4 % případů (4). Protilátka 21-OH Ab je považována za nejcitlivější marker autoimunitní AD a je vysoce specifická pro rozvoj klinické formy AD. Stanovení se provádí pomocí imunoprecipitace (3).

V popředí zájmu autorů je stále role protilátek jako markerů přítomnosti AA a progresu do manifestní AD (5–7). Protilátky mohou být zjišťovány mnoho let nebo měsíců před vznikem vlastního onemocnění, a mohou tak být markery počínajícího onemocnění. Existují stavy s dlouholetou přítomností protilátkové aktivity bez další progresu poruchy funkce orgánu. Proto můžeme odlišit fáze poškození orgánu na potencionální, subklinické a klinické, které daly podklad pro klasifikaci poškození kůry nadledvin na 4 stupně (4).

V současnosti se stále častěji doporučuje hodnocení snížené funkce kůry nadledvin pomocí nízkodávkového ACTH testu, i když jsou naopak studie, které zpochybňují superioritu nízkodávkového testu nad klasickým 250 mikrogramovým stimulem. Řada prací ukazuje, že při hodnocení adrenokortikální funkce je výhodné vyšetření kortizolu ve slinách (8). Zásadní výhodou je neinvazivnost odběru a odpadnutí stresových faktorů ovlivňujících koncentrace sérového kortizolu a možnost odběru i v nestandardních podmínkách mimo ambulanci. Stanovení kortizolu ve slinách je ale spojeno s některými metodickými problémy a nutností dodržovat striktně zásady správného odběru slin. Metodická nejednotnost neumožňuje vypracovat obecně přijatelná referenční rozmezí. Je proto na jednotlivých pracovištích, aby si stanovila referenční meze pro jimi používanou metodiku. Z těchto a některých dalších důvodů použití slinného kortizolu v diagnostice hypokortikalismu nebylo zatím obecně akceptováno.

Jak vyplývá z Betterleho práce, existují rozdíly v progresi AA v závislosti na věku pacienta. U dětí je vyšší riziko vzniku manifestní AD a není závislé na titru protilátek ACA/21-OH Ab (kumulativní riziko 100% za 11 let). U dospělých je riziko progresu AA nízké a koreluje s vyšší titru ACA/21-OH a HLADR3 (kumulativní riziko 21 %) (9–11).

U dětí s autoimunitními endokrinopatiemi jsou protilátky ACA/21-OH Ab pozitivní většinou kolem 1,7 % a při jejich pozitivitě dochází vždy k rychlé progresi AA do klinicky manifestní AD. U dospělých pacientů s autoimunitními endokrinopatiemi dochází pouze u 50 % pacientů s pozitivními protilátkami ACA/21-OH Ab k progresi hypokortikalismu, vývoj onemocnění je velmi pomalý a většinou se stabilizuje v subklinické formě (12, 13).

V popředí zájmu je také možná obnova funkce kůry nadledvin po řadě let tvající snížené funkce. Po vymizení protilátkové aktivity může dojít v dospělosti k obnově normální funkce kůry nadledvin ve stupni 1 a podle některých autorů i ve stupni 2 (14). Jsou popsány i ojedinělé případy několikaletého trvání manifestní AD s mírně pozitivními protilátkami proti kůře nadledvin, u kterých po několika letech došlo k úplné úpravě funkce nadledvin (15). Částečná či téměř plná obnova funkce kůry nadledvin je popisována po parciální resekci nadledvin pro tumor nebo po hemoragiích do nadledvin (16, 17). Tato pozorování naznačují, že funkční restituce záleží především na rozsahu zachovalé kůry. V mechanismu se předpokládá trofický vliv kompenzatorně zvýšené koncentrace ACTH. Význam protilátek ve spojitosti s obnovou adrenálních funkcí u autoimunitní adrenalitydy je zatím nejasný (15).

Prediktivní hodnota protilátek ACA/21-OH Ab pro rozvoj AD, jak vyplývá ze studií, kolísá mezi jednotlivými studii, variační šíře se pohybuje od 0–90 %. Rozvoj AD závisí na řadě faktorů, jako je věk pacienta při vstupu do studie, délka sledování pacienta, stav nadledvin v době provádění studie, výše titru protilátek, genetické pozadí pacienta a na již existujícím autoimunitním onemocněním pacienta (6, 9, 10, 18, 19). U autoimunitního DM1 nacházíme protilátkovou aktivitu 21-OH Ab přibližně v 0,5–1,5 % případů (19, 20). Pozitivita ACA je detekovatelná u 4 % diabetiků s i bez APS 2 a k manifestaci AD dochází u 0,4–1,2 % (13, 21).

Mezi další protilátky patří protilátky proti buňkám produkujícím steroidy (StCAs), proti 17 α hydroxyláze (17 α -OH Ab) a proti p450 štěpící postranní řetězce (p450sc). Tyto protilátky se ale nacházejí většinou ve spojitosti s autoimunitním postižením gonád. Pokud zachytíme pozitivní StCAs, cca u 10 % pacientů nenalezneme pozitivní 17 α -OH Ab a p450sc. To ukazuje, že u předčasného ovariálního selhání se uplatňují ještě další enzymy steroidogenze, jako je 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (22).

Protilátky proti hydrokortizonu byly popsány u pacientů s AIDS s poškozením nadledvin, ale nikdy nebyly detekovány u autoimunitní AD. Blokující protilátky proti ACTH receptoru nebyly doposud definitivně popsány (23).

V rámci screeningu se doporučuje u nemocných s protilátkovou pozitivitou proti kůře nadledvin, resp. u nemocných s dalšími autoimunitními endokrinopatiemi provádět klasický 250 μ g ACTH test nebo nízkodávkový test. Pacienti s patologickým nálezem při stimulačním testu by měli být sledováni se 4 až 6měsíčním odstupem (12, 13, 24). Podle některých autorů se doporučuje provádět protilátkový screening u nemocných s autoimunitními onemocněními každé 2–3 roky až do věku 75 let včetně screeningu jejich příbuzných prvního stupně (20, 21).

PORUCHY FUNKCE OSY HYPOTHALAMUS – HYPOFÝZA – NADLEDVINY U DIABETES MELLITUS TYPU 1

Poruchy můžeme rozdělit podle autoimunitní a neautoimunitní etiologie. U nemocných s APS 2 je jedním z prvních funkčních projevů autoimunitního postižení kůry nadledvin snížená citlivost na podané ACTH (25). Vyšší koncentraci ACTH v séru ve srovnání se zdravými jedinci je možné chápat jako kompenzační adaptaci na subklinický hypokortikalismus, která udržuje normální sekreci kortizolu. Giordano et al. (25, 26) ve svých studiích s minimální a maximální stimulací osy HPA zjišťoval u jedinců bez AA, ale s jiným chronickým autoimunitním onemocněním, vymizení sekreční odpovědi kůry nadledvin na minimální stimulační dávky ACTH a naopak zvýšení odpovědi osy HPA v průběhu CRH testu. Snížení odpovědi na minimální stimulační podnět bylo nalezeno ve všech vrstvách nadledviny (25). Tyto změny jsou vysvětlovány jako důsledek aktivace imunitního systému u autoimunitních onemocnění. Objevující se cytokiny vykazují jak inhibiční, tak stimulační efekt na osu HPA (27–29). Stimulační vliv cytokinů vysvětluje chronickou aktivaci osy HPA a zvýšení hladiny ACTH v séru. Cytokiny mohou mít také přímý stimulační a inhibiční efekt na kůru nadledviny a sekreci kortizolu. Je možné, že přímý efekt cytokinů vede k chronické stimulaci osy HPA s vyšším ACTH v séru a hyperreaktivitou osy HPA na stimulační podněty s výraznější a prodlouženou sekrecí ACTH a desenzibilizací kůry nadledviny k ACTH stimulaci (24, 25, 30). Snížená odpověď na minimální stimulační dávky ACTH je podle Giordana (25, 26) nejčasnějším projevem snížené funkce kůry nadledvin.

V rámci APS 2 může také dojít k infiltraci předního laloku hypofýzy lymfocyty, což může indukovat změny v sekreci ACTH (26). I když do nedávna byla autoimunitní hypofýzita (AH) považována za velmi vzácné onemocnění, současné

poznatky ukazují, že je mnohem častější, než se předpokládalo (31). Zatím není dostatečně znám genetický podklad a faktory prostředí, které predisponují jedince k rozvoji AH (32). AH se vyskytuje častěji u mladých žen v poměru k mužům 6 : 1. V akutní fázi se AH projevuje akutním deficitem ACTH, v kombinaci s deficitem TSH. Vzácně dochází až k apoplexii hypofýzy. Pacientů s chronickou formou AH je extrémě málo. Jako nejčastější a nejčasnější deficit hypofyzárních hormonů u AH se uvádí ACTH, a to v 57 %, následuje TSH v 49 %, gonadotropní v 52 % a růstového hormonu v 39 %, deficit v prolaktinu v 23 %. Zdá se, že existuje řada kombinací defektů v sekreci hormonů hypofýzy v rámci AH.

Z experimentu na zvířecích modelech vyplývá, že opakované hypoglykémie u DM1 vedou ke změně citlivosti osy HPA na různé podněty. U DM1 nemocných i u experimentálně navozeného diabetu u zvířecích modelů s nedostatečně kompenzovaným diabetem se nachází zvýšená aktivita osy HPA a pravděpodobně je změněno centrální řízení regulace osy HPA. Dochází i ke změně odpovědi na stres, která je snížena. Otázkou je, zda dochází ke snížené citlivosti tkání na glukokortikoidy (GC) nebo k poruše funkce osy HPA. Předmětem studia je, zda výše uvedené změny jsou dány hyperinzulinémií při terapii DM1 nebo pouze hypoglykemií a chronickou stimulací osy HPA. Chan prokázal, že sám inzulín nezávisle na hypoglykémii může stimulovat HPA osu. Výraznější změny byly ale nalézány, pokud byla přítomna i hypoglykémie (33, 34). U DM1 dochází pravděpodobně ke zvýšené stimulaci HPA osy, jak lze soudit ze zvýšeného 24hodinového množství močového kortizolu, vyšší hladiny kortizolu v séru, změněného cirkadiálního rytmu se zvýšenou hladinou kortizolu ve večerních hodinách a sníženou v ranních hodinách.

Hypoglykémie způsobuje poruchu ve funkci kontrainzulárních hormonů a vede ke snížené schopnosti rozpoznávat opakované hypoglykémie. Při zlepšení kompenzace diabetu (ve smyslu snížení jeho lability) je tento stav reverzibilní do 2–3 týdnů (35). V mechanismu se velmi pravděpodobně uplatňuje nepřiměřeně nízká sympatoadrenální reakce na hypoglykémii spolu s nemožností snížit inzulínem danou terapií a zvýšit sekreci glukagonu (při insuficienci beta buněk je porušena sekrece glukagonu). Podkladem snížené sympatoadrenální odpovědi na opakované hypoglykémie by mohla být opakovaně zvýšená koncentrace kortizolu v séru i v mozku. V experimentu s infuzí kortizolu v množství, která odpovídá koncentraci kortizolu vyplavenému při reakci na hypoglykémii, se snížila odpověď adrenalinu a noradrenalinu na hypoglykémii i v dalších dnech po podání kortizolu (36). U hypokortikalismu ale nemůže dojít k opakovanému uvolnění takového množství kortizolu v reakci na hypoglykémii, a proto k těmto změnám u hypokortikalismu nedochází (37, 36). Mechanismus, jakým působí hladina glukózy v séru na sympatoadrenální aktivitu, není dosud podrobně znám. Pravděpodobně zde nepůsobí jen zvýšená sekrece kortizolu, ale mohou se uplatňovat i změny v metabolismu glukokortikoidů (GC) na tkáňové úrovni (35).

ADRENOKORTIKÁLNÍ HYPOFUNKCE V SOUVISLOSTI SE ZMĚNOU TKÁŇOVÉHO METABOLISMU KORTIZOLU

Za posledních 20 let se zcela změnil pohled na metabolismus glukokortikoidů (GC). Dříve za hlavní regulátor účinku glukokortikoidů na intracelulární úrovni byla považována koncentrace glukokortikoidních receptorů (GR). Dnes je za hlavní regulátor na tkáňové prereceptorové úrovni považován enzym 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (11 β -HSD), která má dvě izoformy 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza typu 1 (11 β -HSD1) a 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza typu 2 (11 β -HSD2). 11 β -HSD1 je tzv. jaterní typ izoformy

enzymu 11 β -HSD. Působí převážně reduktázovou aktivitou a umožňuje konverzi neaktivního kortizonu na aktivní kortizol. Touto reakcí zesiluje účinnost kortizolu na celulární, tkáňově specifické, prereceptorové úrovni a to nezávisle na koncentraci GC v plazmě. Přítomnost enzymu v organismu je ubikviterní. Nejvyšší koncentrace 11 β -HSD1 nacházíme ve tkáních s přímým vztahem k metabolismu GC, hlavně jsou to játra, kosterní svaly, tuková tkáň, mozek, oko, kosti, cévní stěny a gonády (38).

11 β -HSD1 je mikrosomální enzym. Jeho aktivita je bidirekcionální, vykazuje jak aktivitu reduktázovou, tak dehydrogenázovou na rozdíl od 11 β -HSD2, která má pouze dehydrogenázovou aktivitu. Tento posun ve funkci enzymu je dán lokalizací enzymu uvnitř endoplazmatického retikula (ER) a výlučnou lokalizací kofaktoru a koenzymu 11 β -HSD1 uvnitř ER (38,39).

Aktivitu enzymů 11 β -HSD lze sledovat v séru a v moči. Expresi mRNA enzymů v jednotlivých tkáních lze zjistit pomocí biopsie. Dynamickými testy lze hodnotit rychlost interkonverze kortizonu na kortizol za různých patofyziologických stavů v organismu i v jednotlivých tkáních. Podstatou dynamických testů je sledování konverze podaného substrátu (kortizon nebo kortizol) a následné měření poměru kortizolu a kortizonu v séru nebo ve tkáni. Tento kortison acetátový test se například hojně používá při studiu významu 11 β -HSD1 v rozvoji metabolického syndromu.

U DM1 je jednou z prvních známek adrenokortikální nedostatečnosti tendence k hypoglykémii při klesající potřebě inzulínu v důsledku tkáňového glukokortikoidního deficitu s následným (7) snížením aktivity glukoneogeneze a zvýšením inzulínové senzitivity. Otázka, ve kterém stupni funkčního poškození kůry nadledvin se tyto projevy u DM1 začnou objevovat, nebyla dosud v literatuře řešena. Lze spekulovat, že se pravděpodobně objevují ve stupni dvě až tři, kdy dochází k poškození zóny fascikulaty (19).

K dispozici nejsou ani studie zaměřené na vztah DM1 a aktivity 11 β -HSD1. Chronická hyperglykémie, hyperinzulinémie u obezity a DM2 je spojená se sníženou aktivitou 11 β -HSD1 jak v experimentu, tak po podání kortizon acetátu perorálně u člověka (40–43). Zda tuto změnu v aktivitě enzymu způsobuje pouze inzulín a snížená citlivost tkání k inzulínu, není jednoznačně prokázáno. Podle některých prací je možné, že u DM1 je dominantním faktorem ovlivňujícím aktivitu 11 β -HSD1 hyperglykémie, a tím i zvýšená nabídka substrátu pro H6PDH (44, 45). Tuto hypotézu podporují i výsledky studií na buněčných kulturách prokazující pokles aktivity 11 β -HSD1 při absenci glukózy (40). U zdravých jedinců se zdá být liminujícím faktorem aktivity 11 β -HSD1 hydrolyza G6P (45).

Dalším faktorem ovlivňujícím metabolismus glukokortikoidů u DM1 jsou 5 α nebo β reduktázy. Za metabolickou degradaci kortizolu je zodpovědná 5 α a β reduktáza, která mění kortizol na tetrahydroprodukty. Které faktory ovlivňují aktivitu těchto enzymů, není zcela jasné, diskutuje se o vlivu nutričního stavu, inzulínu, lipidů a dostupnosti substrátu (47).

U obezných pacientů se zdá, že snížená aktivita 11 β -HSD1 v játrech zjištěná pomocí podání kortizon acetátu per os, je doprovázena zvýšenou reduktázovou aktivitou 5 α reduktázy. Tím dochází ke zvýšenému odbourávání kortizolu v ledvinách a kompenzační aktivaci HPA osy (40).

ZÁVĚR

Problematika adrenokortikální hypofunkce u diabetiků 1. typu zůstává i v současnosti v popředí zájmu řady kliniků. V její patogenezi se uplatňují autoimunitní i regulační faktory, zejména v souvislosti s nedostatečnou kompenzací diabetického syndromu. Včasné rozpoznání je obtížné, diskutuje se o nejhodnějších diagnostických přístupech a hledá se konsenzus vhodný pro širší klinickou praxi.

Zkratky

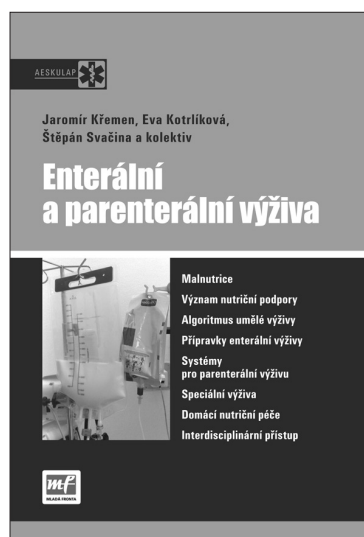
11 β -HSD 1 a 2	– 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza typu 1 a 2
17 α -OH Ab	– protilátka proti 17 α hydroxyláze
21-OH Ab	– protilátka proti 21-hydroxyláze
AA	– autoimunitní adrenalitida
ACA	– protilátka proti adrenálnímu kortexu
ACTH	– adrenokortikotropní hormon
AD	– Addisonova choroba
AH	– autoimunitní hypofyzitida
AI	– adrenální insuficience
APS1	– polyglandulární autoimunitní syndrom typu 1
APS 2	– polyglandulární autoimunitní syndrom typu 2
AITD	– autoimunitní thyroditida
CBG	– transkortin
CRH	– kortikotropin – releasing hormon
DM1	– diabetes mellitus typu 1
ER	– endoplasmatické retikulum
GC	– glukokortikoidy
GR	– glukokortikoidní receptory
G6P	– glukóza-6-fosfát
HPA	– hypothalamo-hypofyzární-adrenální osa
H6PDH	– hexoza-6-fosfát dehydrogenáza
NADP(H)	– nikotinamid adenin dinukleotid fosfát
PRA	– plazmatická reninová aktivita
POF	– předčasně ovariální selhání
p450scc	– protilátka proti p450 štěpící postranní řetězce
StCAs	– protilátka proti buňkám produkujícím steroidy
TSH	– tyreotropní hormon

LITERATURA

- Vondra K, et al.** Diabetes mellitus dospělých diabetiků 1. typu v závislosti na přítomné autoimunitní thyroditidě vykazuje imunologické, funkční a klinické odlišnosti. *Čas Lék čes* 2007; 146: 267–272.
- Kahaly JG, et al.** Diabetes mellitus typ 1 als Teil des polyglandularen Autoimmunsyndroms. *Diabetes Stoffwechsel* 1997; 6: 19–27.
- Betterle C.** Addison's disease and autoimmune polyglandular syndrome. In: Geenen V, Chrousos G, *Immunoendocrinology in health and disease*. New York: Marcel Dekker Inc. Publisher 2004.
- Betterle C, et al.** Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 85–99.
- Coco G, et al.** Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637–1645.
- Laureti S, et al.** Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3163–3168.
- Schatz DA, et al.** Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 339–52.
- Marcus-Periman Y, et al.** Low-dose ACTH (1 microg) salivary test: a potential alternative to the classical blood test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 215–218.
- Betterle C, et al.** I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997a; 82: 932–938.
- Betterle C, et al.** II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997b; 82: 939–942.
- Betterle C, et al.** Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine Syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327.
- Liu E, et al.** Type 1A diabetes mellitus – associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(2): 391–410.
- Falorni A, et al.** Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(2): 369–389.
- De Bellis A, et al.** Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8: 25–30.
- Smans LC, et al.** Partial recovery of adrenal function in a patient with autoimmune Addison's disease. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 672–674.
- Brauckhoff M, et al.** Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134(6): 1020–1027; discussion 1027–1028.
- Guichelaar MM, et al.** Transient adrenocortical insufficiency following traumatic bilateral adrenal hemorrhage. *J Trauma* 2004; 56(5): 1135–1137.
- Yu L, et al.** DRB104 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 328–335.
- Barker JM, et al.** Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 128 – 134.
- Barker JM.** Type 1 Diabetes – associated autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1210–1217.
- Dittmar M, et al.** Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983–2992.
- Betterle C, et al.** Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 35–43.
- Wilkin TJ.** Receptor autoimmunity in endocrine disorders. *N Engl J Med* 1990; 323: 1318–1324.
- Laureti S, et al.** Low dose (1 microg) ACTH test in the evaluation of adrenal dysfunction in pre-clinical Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(1): 107–115.
- Giordano R, et al.** Adrenal sensitivity to adrenocorticotropin 1–24 is reduced in patients with autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 675–680.
- Giordano R, et al.** Corticotrope hypersecretion coupled with cortisol hypo-responsiveness to stimuli is present in patients with autoimmune endocrine diseases: evidence for subclinical primary hypoadrenalism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 421–428.
- Wick G, et al.** Immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocr Rev* 1993; 14: 539–563.
- Rotondi M, et al.** Elevated serum interferon- γ -inducible chemokine-10/CXC chemokine Ligand-10 in autoimmune primary adrenal insufficiency and *in vitro* expression in human adrenal cells primary cultures after stimulation with proinflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2357–2363.
- Ehrhart-Bornstein M, et al.** Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998; 19: 101–143.
- Aimaretti G, et al.** Hypopituitary patients with corticotropin insufficiency show marked impairment of the cortisol response to ACTH (1–24) independently of the duration of the disease. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 49–55.
- Caturegli P.** Autoimmune hypophysitis: An underestimated disease in search of its autoantigen(s). *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2038–2040.
- Weetman PA.** Autoimmune diseases in endocrinology. Totowa, NJ: Humana Press 2008; 370–371.
- Chan O, et al.** Insulin alone increases hypothalamo-pituitary-adrenal activity, and diabetes lowers peak stress response. *Endocrinology* 2005; 146: 1382–1390.
- Chan O, et al.** Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Minerva Endocrinol* 2003; 28(2): 87–102.
- Cryer PE.** Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592–3601.
- Davis MR, et al.** Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 995–1001.
- McGregor VP, et al.** Elevated endogenous cortisol reduces autonomic neuroendocrine and symptom responses to subsequent hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E770–E777.
- Tomlinson JW, et al.** 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: A tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004; 25: 831–866.
- Seckl JR, et al.** Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 359.

40. **Rask E, et al.** Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1418–1421.
41. **Andrews CR, et al.** Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5587–5593.
42. **Rask E, et al.** Tissue specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women increased adipose 11beta HSD1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3330–3336.
43. **Stewart PM.** Tissue-specific Cushing's syndrom uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Clin Med* 2005; 5: 142–146.
44. **Krebs M, et al.** Free fatty acids inhibit the glucose stimulated increase of intramuscular glucose 6 phosphatase concentration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2153–2160.
45. **Walker EA, et al.** 11beta HSD1 regulation by intracellular glucose 6 phosphate provides evidence for a novel link between glucose metabolism and hypothalamo-pituitary adrenal axis function. *J Biol Chem* 2007; 282: 27030–27036.
46. **Ferguson SE, et al.** The effects of different culture media, glucose, pyridine nucleotides and adenosine on the activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 158: 37–44.
47. **Wake DJ, et al.** 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 45–54.

Tato práce vznikla za podpory grantového projektu IGA MZ ČR NR/9154-3.



ENTERÁLNÍ A PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA

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

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

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

Tato poprvé komplexně pojatá postgraduální učebnice + recenze.

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

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

Kategorie – Medicína

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

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli

PŮVODNÍ PRÁCE

Predikce pooperačních komplikací a optimalizace chirurgické operační techniky

¹Lubomír Martínek, ²Pavel Jahoda, ¹Igor Guňka

¹FN Ostrava, Chirurgická klinika

²Fakulta elektrotechniky a informatiky VŠB TU Ostrava, Katedra aplikované matematiky

ABSTRAKT

Východisko. Potenciální výhody a rizika nových operačních technik se mohou u jednotlivých pacientů projevit rozdílně. Cílem práce bylo na základě spolehlivé predikce pooperačních komplikací ověřit možnost vytvoření modelu pro optimalizaci operační techniky u souboru pacientů operovaných pro karcinom rekta.

Materiál a metody. Do studie byli zařazeni pacienti operováni v průběhu pěti let pro karcinom konečniku laparoskopickou nebo otevřenou technikou. Matematické modely predikce pooperačních komplikací jednotlivých operačních technik byly odvozeny od skórovacího systému Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). Spolehlivost predikce pro danou techniku byla otestována a pacienti souboru byli analyzováni s ohledem na „vhodnost“ použité operační techniky.

Výsledky. Do studie bylo zařazeno 91 pacientů operovaných otevřenou technikou a 67 pacientů operovaných laparoskopicky s výskytem 45 %, resp. 39 % pooperačních komplikací. Z testovaných proměnných byly pro vznik pooperačních komplikací statisticky významné „kardiální příznaky“ a „závažnost operačního výkonu“ pro otevřené operace, „leukocyty“ a „závažnost operačního výkonu“ pro laparoskopické výkony. Modely predikce postavené na těchto proměnných vykazaly statisticky vysokou spolehlivost. V celém souboru by při ideální volbě operační techniky komplikace teoreticky poklesly o 36 %.

Závěr. Spolehlivá predikce pooperačních komplikací může být efektivním nástrojem přizpůsobení chirurgické léčby individuálnímu pacientovi.

Klíčová slova: POSSUM, pooperační komplikace, rizikové faktory, predikce, operační technika.

ABSTRACT

Martínek L, Jahoda P, Guňka I. Prediction of postoperative complications and optimization of surgical technique

Background. Potential benefits and risks of new operation techniques can show up differently in the individual patients. The aim of this pilot study was to verify on the basis of reliable prediction of postoperative complications the possibility to create model for optimization of the operation technique in the cohort of patients operated for rectal carcinoma.

Material and methods. The study involved patients operated in the course of five years for rectal carcinoma by means of laparoscopic or open technique. The mathematical models of prediction of postoperative complications of individual operative techniques were derived from the Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and Morbidity scoring system (POSSUM). The reliability of prediction for the given technique was tested and the patients of the cohort were analyzed with regard to the "suitability" of the operation technique used.

Results. The study involved 91 patients operated using open technique and 67 patients operated laparoscopically with the occurrence of 45% and 39% of the postoperative complications respectively. The statistically relevant variables tested for the occurrence of postoperative complications were the "cardiac symptoms" and "severity of the surgery" for open operations, and "leukocytes" and "severity of the surgery" for the laparoscopic operations. The prediction models based on these variables showed statistically high reliability. The complications in the entire cohort would in case of ideal selection of surgical technique drop by 36%.

Conclusion. Reliable prediction of the postoperative complications can be potentially effective tool to optimize surgical treatment for an individual patient.

Key words: POSSUM, postoperative complications, risk factors, prediction, operating technique.

Ma.

Čas Lék čes 2010; 149: 125–128

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lubomír Martínek, Ph.D.

Chirurgická klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava – Poruba

fax: +420 597 375 054, e-mail: lubomir.martinek@fnspo.cz

ÚVOD

Pro současnou chirurgickou operační léčbu je typická snaha o minimalizaci operačního traumatu. Tato skutečnost se odráží ve stále širším zavádění laparoskopických operačních technik do celého spektra chirurgických výkonů. Přes zjevný přínos laparoskopie na straně jedné, vyjádřený zejména příznivějším pooperačním průběhem, zkrácením doby hospitalizace a redukcí výskytu některých pooperačních komplikací představuje na druhou stranu laparoskopická operační technika postup zatížený navýšením některých konkrétních rizik. Mezi nejvýznamnější patří negativní důsledky zvýšení nitrobřišního tlaku v průběhu operace (kapnoperitoneum) na kardiopulmonální systém, potencovaný někdy extrémním polohováním pacienta v průběhu operace a prodloužením operačních časů zejména u komplikovaných výkonů. Tyto potenciální výhody i rizika se rozdílně projevují u jednotlivých skupin pacientů a ve svých důsledcích se odrážejí ve výskytu pooperačních komplikací.

Studie otevřené a laparoskopické operační techniky porovnávající výskyt pooperačních komplikací mají potenciální slabinu ve skutečnosti, že obecně nezohledňují možnou různorodost (case mix) porovnávaných souborů s ohledem na rizika pooperačních komplikací u jednotlivých pacientů a zvolenou operační techniku.

Jako nástroje pro stanovení rizik pooperačních komplikací slouží obecně skórovací systémy, zaměřené buď obecně na predikci pooperačních komplikací v celé šíři, nebo na předpověď rizika komplikací určitého typu (např. kardiálních). Bývají postaveny na prokázaných rizikových faktorech. Jedním z nejpraktičtějších a nejrozšířenějších skórovacích systémů pro predikci pooperačních komplikací v běžné chirurgické praxi je Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM) (1), z jehož principu byla odvozena celá řada systémů dalších (2, 3). Matematické modely odvozené od tohoto zavedeného skórovacího systému schopné spolehlivě predikce pooperačních komplikací pro danou operační techniku u individuálního pacienta se teoreticky mohou finálně podílet i na volbě optimální operační techniky u konkrétního pacienta.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Ve výchozím souboru byli pacienti, kteří absolvovali v intervalu pěti let elektivní laparoskopickou nebo otevřenou operaci pro histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta. Vyloučení byli s ohledem na homogenitu souboru pacienti s duplicitním tumorem, recidivou tumoru, akutně operovaní pacienti, pacienti po diagnostické laparotomii nebo laparoskopii a pacienti, kteří absolvovali lokální výkon, tj. transanální operaci nebo operaci technikou transanální endoskopické mikrochirurgie.

Pro odvození matematického modelu predikce rizika pooperačních komplikací byl jako výchozí zvolen skórovací systém POSSUM (1). Sledována byla data aktuálního fyziologického stavu sloužící k výpočtu tzv. fyziologického skóre (PS) systému POSSUM (věk, kardiální příznaky, respirační příznaky, RTG srdce a plic, elektrokardiogram, systolický krevní tlak a tepová frekvence, Glasgow coma scale, hemoglobin, leukocyty, urea v séru, natrium v séru a kalium v séru), data vztahující se k operačnímu výkonu sloužící k výpočtu tzv. operačního skóre (OS) systému POSSUM (závažnost operačního výkonu, opakované operace v posledních 30 dnech, odhad celkové pooperační ztráty krve, přítomnost kontaminace v dutině břišní, výkon pro maligní onemocnění a naléhavost operačního výkonu) a výskyt definovaných pooperačních komplikací.

Jednotlivá data (proměnné) fyziologického a operačního skóre pak byly testovány s ohledem na jejich významnost pro

vznik pooperačních komplikací u konkrétní operační techniky. Statisticky významné proměnné byly v dalším kroku použity pro vytvoření matematických modelů predikce pooperačních komplikací pro danou operační techniku a spolehlivost predikčních modelů byla otestována.

Možnost predikce výskytu pooperačních komplikací u příslušné operační techniky pro konkrétního pacienta dovolila analýzu celého souboru s ohledem na „vhodnost“ reálné použité operační techniky.

Pro výběr statisticky významných rizikových proměnných byla použita multivariátní diskriminační analýza, likelihood ratio tests, χ^2 -testy. Matematické modely byly odvozeny metodou logistické regresní analýzy a jejich spolehlivost z hlediska kompaktnosti pro zadaná data byla testována χ^2 testem dobré shody. Softwarem použitým v práci byl statistický program STATGRAPHICS Plus 5.0.

VÝSLEDKY

Do studie bylo zařazeno 196 pacientů elektivně operovaných na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava pro histologicky verifikovaný karcinom rekta. Devadesát tři pacientů z tohoto souboru bylo operováno otevřenou technikou (47 %) a 103 pacientů podstoupilo laparoskopickou operaci (53 %). Pro zachování homogenity souboru byli vyloučeni pacienti s chybějícím daty o pooperačních komplikacích, pacienti operováni manuálně asistovanou laparoskopickou technikou a pacienti, u kterých bylo nutno laparoskopický výkon konvertovat na otevřenou operaci. Ve skupině operovaných otevřeně tak bylo 91 pacientů (58 %) a ve skupině laparoskopické 67 pacientů (42 %). Pooperační komplikace se vyskytly u 41 pacientů operovaných otevřenou technikou (45 %) a u 26 pacientů operovaných laparoskopicky (39 %).

Z testovaných 12 proměnných fyziologického skóre POSSUM a šesti proměnných operačního skóre POSSUM se na základě lineární multivariátní diskriminační analýzy, likelihood ratio testů a χ^2 -testů jako statisticky významné ve vztahu k výskytu pooperačních komplikací ukázaly pro otevřené operace proměnné „kardiální příznaky“ a „závažnost operačního výkonu“ a pro laparoskopické operace proměnné „leukocyty“ a „závažnost operačního výkonu“. Na těchto proměnných pak byly logistickou regresní analýzou odvozeny predikční modely. Riziko výskytu pooperačních komplikací R pro otevřenou operační techniku bylo dáno vztahem:

$$\ln R/1-R = -2,07602 + (0,467884 \times k) + (0,175036 \times z), \quad [1]$$

kde „z“ znamená závažnost a rozsah operačního výkonu a „k“ znamená kardiální příznaky. Riziko výskytu pooperačních komplikací R pro laparoskopickou operační techniku bylo dáno vztahem:

$$\ln R/1-R = -9,57078 + (0,0162863 \times l) + (0,89255 \times z), \quad [2]$$

kde „l“ znamená leukocyty, „z“ znamená závažnost a rozsah operačního výkonu. Tabulka 1 ukazuje spolehlivost obou predikčních modelů.

Ve sloupci „likelihood ratio tests (p-value)“ hodnoty blízké nule označují statistickou významnost vysvětlující proměnné (má vliv na pooperační komplikace) a naopak hodnoty blízko jedné naznačují, že daná proměnná s pooperačními komplikacemi nesouvisí.

Z hodnot uvedených ve sloupci „ χ^2 -test dobré shody (p-value)“ si můžeme udělat představu, jak dobře model předpovídá skutečné počty komplikací (χ^2 -test srovnává modelem předpovězené a skutečně zjištěné počty komplikací). Hodnoty blízké se nule naznačují špatné predikční schopnosti modelu a hodnoty blízké se jedné naznačují, že hodnoty předvídané modelem se blíží skutečně naměřeným hodnotám.

Tab. 1. Spolehlivost predikčních modelů otevřené a laparoskopické techniky

	Vysvětlující proměnné	Likelihood ratio tests (<i>p-value</i>)	χ^2 -test dobré shody (<i>p-value</i>)
otevřená technika	kardiální příznaky (k)	0,0027	0,9451
	závažnost výkonu (z)	0,0606	
laparoskopická technika	leukocyty (l)	0,0004	0,9153
	závažnost výkonu (z)	0,0000	

Získané údaje potvrzují relativně vysokou spolehlivost modelů predikce pooperačních komplikací jak ve skupině operované otevřenou technikou, tak ve skupině laparoskopické.

Vzhledem ke skutečnosti, že v použitých predikčních modelech mohou podle metodiky Copelanda et al. (1) parametry „l“ nabývat konkrétně hodnot 1, 2, 4 a parametry „k“ a „z“ mohou nabývat konkrétně hodnot 1, 2, 4 a 8, lze jednoduše vypočítat podle modelů [1] a [2] pro každého jednotlivého pacienta riziko pooperačních komplikací pro konkrétní operační techniku, a stanovit tak „optimální“ postup.

Pokud uvažujeme skupinu pacientů, kteří byli operováni otevřeně, pak z celkového počtu 91 pacientů jen u 35 pacientů (39 %) byla zvolena optimální operační technika. V případě, že by se u této skupiny volila optimální technika, lze pomocí modelu odhadnout, že by se místo 40 komplikací vyskytlo teoreticky jen 23, což je o 17 (43 %) méně. Pokud uvažujeme skupinu pacientů, kteří byli operováni laparoskopicky, pak z celkového počtu 67 čistě laparoskopicky operovaných pacientů jen u 36 (54 %) byla zvolena dle našeho modelu optimální operační technika. V tomto případě by počet komplikací klesl z 26 na 20, což je o 6 (23 %) komplikací méně. V celém souboru pak při ideální volbě operační techniky lze předpokládat pokles komplikací z 67 na 43, což znamená teoreticky pokles o 24 (36 %) komplikací méně.

DISKUZE

Posuzování potenciálního přínosu či rizik operační techniky se obecně v odborné literatuře děje cestou srovnávacích studií na základě analýzy krátkodobých a dlouhodobých výsledků. Spolehlivost závěrů je limitována kvalitou a designem těchto studií. Všeobecnou slabinou většiny z nich je absence zohlednění potenciálních rozdílů ve srovnávaných souborech (case mix). Eliminace tohoto zkreslení umožňuje randomizace velkých počtů pacientů, což v případě chirurgické problematiky často není reálně uskutečnitelné. Jinou limitací je teoretický předpoklad, že v souboru operovaném určitou technikou je zahrnuta i skupina pacientů profitující z operační techniky srovnávané a naopak, což může vést ke zkreslení výsledků. Z těchto důvodů jsme se při posuzování operační techniky pokusili o odlišný přístup.

Cílem naší práce bylo vytvoření mechanismu, který by mohl zvýšit spolehlivost při volbě vhodné operační techniky pro individuálního pacienta s ohledem na výskyt pooperačních komplikací. Vycházeli jsme ze skórovacího systému POSSUM, který patří k nejrozšířenějším nástrojům predikce pooperační morbidita a mortality v nejrůznějších chirurgických oblastech (4–8). Nám se již osvědčil jako nástroj pro objektivizaci srovnání pooperačních komplikací laparoskopické a otevřené kolorektální chirurgie (9). Soubor pacientů operovaných pro karcinom rekta jsme záměrně vybrali pro pilotní studii jako relativně homogenní skupinu, která absolvovala komplexní chirurgický výkon s poměrně vysokou pravděpodobností pooperačních komplikací pro obě analyzované operační techniky.

Metodika odvození predikčních modelů pooperačních komplikací byla v literatuře opakovaně popsána (2, 9, 10) a spolehlivost námi vytvořených modelů byla následně testováním potvrzena. Určitým překvapením byl omezený počet rizikových

proměnných, které se skutečně podílely na vzniku pooperačních komplikací. Matematické modely nám následně umožnily stanovit riziko výskytu pooperačních komplikací individuálně u každého jednotlivého pacienta pro otevřenou i laparoskopickou techniku. Vycházíme-li ze zkušeností našeho souboru, pak teoreticky pouze u 54 % laparoskopicky operovaných pacientů a u 39 % pacientů operovaných otevřenou technikou byla zvolena operační technika ve shodě s predikčními modely. Čistě teoreticky bychom volbou vhodné operační techniky mohli snížit výskyt pooperačních komplikací ze 42 % na 27 %.

Konkrétně v našem souboru by teoreticky vedlo ke snížení počtu komplikací ve skupině operované otevřeně použití laparoskopické techniky u kardiálně limitovaných pacientů. Tento trend není až tak překvapivý vzhledem ke skutečnosti, že přibývá studií upřednostňujících laparoskopický operační přístup zejména u polymorbidních pacientů vyšších věkových skupin (11–13). Minimalizace operačního traumatu s následně příznivějším pooperačním průběhem se může stát významným benefitem právě u této skupiny pacientů. Na druhé straně zdůvodnění preference otevřeného přístupu před laparoskopickým u pacientů se zvýšeným počtem leukocytů je na úrovni hypotéz. Svou roli zde snad může hrát podíl zánětlivé složky tumoru, odrážející nepříznivější lokální nález pro laparoskopickou operační techniku.

Dopad výsledků práce lze vidět ve dvou rovinách. Praktickým závěrem vyplývajícím ze studie je podpora názoru, že laparoskopický operační přístup můžeme oprávněně zvažovat i u pacientů s karcinomem rekta vyššího věku a s kardiální zátěží, což bylo a je i v současnosti předmětem řady diskuzí. Druhým závěrem spíše na teoretické úrovni je demonstrace možnosti vytvoření metodiky predikce pooperačních komplikací určité operační techniky. Spolehlivý predikční model pro danou operační techniku může být klíčem k optimalizaci operačního postupu.

Toto je jistě ideální a zcela teoretická představa. Predikční modely nejsou fixní, jsou postaveny na dalším kontinuálním doplňování dat, monitorování komplikací, zavádění a vyhodnocování nových parametrů a nepřetržitě testování potenciálně rizikových faktorů, což znamená další vývoj a korekce. I když má naše práce pouze charakter pilotní studie, v odborné literatuře existuje zatím pouze minimum prací zaměřených na podobnou problematiku. Otvírá se nicméně pro budoucnost možnost optimalizace chirurgického postupu pro individuálního pacienta na základě kontinuálního sběru dat a monitorace pooperačních výsledků. Nástroje matematické analýzy tak mohou vstoupit i do oblasti chirurgie.

Zkratky

- OS – operační skóre
 POSSUM – Physiological and Operative Severity Score for enumeration of Mortality and morbidity
 PS – fyziologické skóre

LITERATURA

- Copeland GP, Jones D, Waktors M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg 1991; 78: 356–360.
- Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, et al. Development of a dedicated risk-adjusted scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). Br J Surg 2004; 91: 1174–1182.

3. **Whiteley MS, Prytherch DR, Higgins B, et al.** An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. *Br J Surg* 1996; 83: 812–815.
4. **Midwinter MJ, Tytherleigh M, Ashley S.** Estimation of mortality and morbidity risk in vascular surgery using POSSUM and the Portsmouth predictor equation. *Br J Surg* 1999; 86: 471–474.
5. **Uddin FJ, Burke D.** The use of POSSUM scores for morbidity and mortality in colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90 (Suppl. 1): 84.
6. **Law WL, Lam CM, Lee YM.** Evaluation of outcome of laparoscopic colorectal resection with POSSUM, Portsmouth POSSUM and colorectal POSSUM. *Br J Surg* 2005; 93: 94–99.
7. **Brunelli A, Fianchini A, Xiume F, et al.** Evaluation of the POSSUM scoring system in lung surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 141–146.
8. **Lam CM, Fan ST, Yuen AW, et al.** Validation of POSSUM scoring systems for audit of major hepatectomy. *Br J Surg* 2004; 91: 450–454.
9. **Martínek L, Dostálík J, Vávra P, a kol.** Implementace skórovacího systému POSSUM pro objektivizaci morbidity laparoskopických operací kolorekta. *Rozhl Chir* 2008; 87: 26–31.
10. **Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, et al.** POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity. *Br J Surg* 1998; 85: 1217–1220.
11. **Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V.** Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 296–300.
12. **Stocchi L, Nelson H, Young-Fadok TM, Larson DR, Ilstrup DM.** Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly: matched-control study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 326–332.
13. **Person B, Cera SM, Sands DR, Weiss EG, Vernava AM, Nogueras JJ, Wexner SD.** Do elderly patients benefit from laparoscopic colorectal surgery? *Surg Endosc* 2008; 22: 401–405.

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

DNE 1. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Kliniky anesteziologie a resuscitace 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc.

Koordinátor: MUDr. Jiří Bureš

1. K. Cvachovec: Úvod (5 min)
 2. O. Gabriel: Paralelní a fontánovská cirkulace – klinické využití patofyziologických principů u vad s funkčně společnou komorou (15 min)
 3. V. Mixa: Kombinovaná anestezie u dětí (15 min)
 4. P. Pavlíček: Hemolyticko-uremický syndrom v dětském resuscitační péči (15 min)
 5. V. Bicek: Transplantace plic ve FN Motol (15 min)
 6. M. Pelichovská: Akutní pankreatitida v resuscitační péči (15 min)
- Diskuze

DNE 8. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN
Přednosta: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Seklův večer Prenatální genetická péče

Koordinátor: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

1. M. Kohoutová: Úvod (5 min)
2. A. Baxová: Možnosti a limity prenatální

- diagnostiky skeletálních dysplázií (15 min)
3. K. Veselá: Léky v graviditě (15 min)
4. R. Mihalová: Zajímavosti a úskalí cytogenetického vyšetření u plodu (15 min)
5. P. Lněnička: Rychlá diagnostika chromosomálních aneuploidií z pohledu molekulárního genetika (15 min)

Diskuze

DNE 15. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Pelnářův večer Kazuistická sdělení

Koordinátor: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

1. A. Linhart: Úvod (5 min)
 2. S. Magage, M. Pšenička, E. Kejřová, M. Smola: Neadekvátní výboje implantabilního kardioverteru – defibrilátoru (15 min)
 3. J. C. Lubanda, P. Vařejka, P. Procházka, S. Heller, M. Chochola: Ruptura pseudoaneuryzmatu descendentní aorty po operaci koarktace aorty (15 min)
 4. P. Procházka, S. Heller, M. Chochola, L. Skalická, J. C. Lubanda, P. Vařejka: Arteriovenózní píštěl – intervenční léčba (15 min)
 5. S. Heller, M. Chochola, L. Skalická, J. C. Lubanda, P. Procházka, P. Vařejka: Perkutánní léčba akutních tepenných uzávěrů (15 min)
- Diskuze

DNE 22. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Centra diabetologie IKEM Praha

Přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Syllabův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

1. T. Pelikánová: Úvod (5 min)
 2. T. Pelikánová: Nová farmaka v léčbě hyperglykémie, algoritmus léčby diabetu 2. typu (15 min)
 3. R. Kožnarová: Nové technologie v diabetologii (15 min)
 4. F. Saudek: Pokroky v transplantační léčbě diabetu (15 min)
 5. A. Jirkovská, M. Dubský, R. Bém: Léčba ischemie kmenovými buňkami u syndromu diabetické nohy (15 min)
- Diskuze

DNE 29. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Kafkův večer Dětská chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
 2. M. Rygl: Dlouhodobé výsledky po operaci brániční kýly (10 min)
 3. P. Kuklová: Duodenum šetřící resekce hlavy pankreatu u dětí (10 min)
 4. L. Kavalcová: Sakrokokcygeální teratomy u dětí (10 min)
 5. J. Trachta: Rozštěpové vady močového měchýře (10 min)
 6. M. Pýchová: Plicní sekvence (10 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

KAZUISTIKA

Vliv mechanické srdeční podpory na dynamiku renálních funkcí u pacienta v terminálním stadiu srdečního selhání

¹Marián Urban, ^{1,3}Ivan Netuka, ²Alena Paříková, ^{1,3}Jiří Malý,
^{1,3}Ondrej Szárszoi, ^{1,3}Jan Pirk

¹Klinika kardiovaskulární chirurgie IKEM, Praha

²Klinika nefrologie IKEM, Praha

³Centrum výzkumu srdce a cév

SOUHRN

Renální insuficience je poměrně častá u pacientů s chronickým srdečním selháním. Etiologicky se na tomto typu renální insuficience podílí dva patologické procesy: pokles perfúze periferních orgánů při nízkém minutovém výdeji selhávajícího myokardu a vaskulární nefroskleróza při povšechné ateroskleróze v rámci základního onemocnění. Tato práce je zaměřena na zhodnocení efektu mechanické srdeční podpory na reverzibilitu selhání ledvin u pacienta s kardiorenálním syndromem. Na kasuistice pacienta s dilatační kardiomyopatií a renálním selháním demonstrujeme rychlou restituci ledvinových funkcí po implantaci biventrikulární mechanické podpory, umožňující původní indikaci ke kombinované transplantaci srdce ledvina omezit pouze na transplantaci srdce.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, chronická renální insuficience, mechanická srdeční podpora, kardiorenální syndrom, transplantace srdce ledvina, transplantace srdce.

SUMMARY

Urban M, Netuka I, Paříková A, Malý J, Szárszoi O, Pirk J. Impact of mechanical circulatory support on renal function in a patient with end stage heart failure

Renal insufficiency is common in patients with chronic heart failure. There are two pathologic processes involved in etiology of this type of renal insufficiency: first is the decrease in end organ perfusion as a result of reduction in cardiac output of the failing heart, second is the vascular nephrosclerosis resulting from atherosclerosis as part of the underlying disease process. This paper outlines the benefit of mechanical assist device implantation in improving renal function. After a rapid improvement of renal functions after biventricular assist device implantation in our patient with dilated cardiomyopathy we were able to avoid combined heart and kidney transplant and proceed with an isolated heart transplant.

Key words: chronic heart failure, chronic renal failure, mechanical assist device, cardiorenal syndrome, combined heart kidney transplant, heart transplant. Ur.

Čas Lék čes 2010; 148: 129–132

ÚVOD

Renální insuficience je poměrně častá u pacientů s chronickým srdečním selháním. Spojení kardiovaskulárního poškození a onemocnění ledvin je v posledních letech označováno v literatuře jako kardiorenální syndrom (1). Stupeň renálního postižení se pak typicky mění v závislosti na celkovém klinickém stavu, farmakoterapii a aktuální hemodynamické situaci. U akutního srdečního selhání, včetně akutní dekompenzace CHSS, vede pokles srdečního výdeje ke snížení renální perfúze a zvýšení žilního tlaku s významným poklesem glomerulární filtrace. U pacientů s chronickou

srdeční insuficiencí se na renálním poškození v různé míře podílí zejména hypertenzní nefropatie a ischemické postižení ledvin (ischemická nefropatie) v důsledku aterosklerotického zúžení renálního řečiště, které odráží závažnost aterosklerózy v srdci a ledvinách. Ve skutečnosti je však vztah mezi srdečním selháním a renální insuficiencí mnohem složitější a zcela jistě v něm sehrávají důležitou roli také neurohumorální mechanismy. Mezi klíčové mediátory intrarenální redistribuce krevního průtoku (kortikální vazokonstrikce a medulární vazodilatace) patří endothelin a oxid dusnatý (2).

Vztahem renálního selhání s chronickým srdečním selháním se zabývala studie CHARM (Candesertan in Heart Failu-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Marián Urban
Klinika kardiovaskulární chirurgie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: maub@ikem.cz

re. Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). Výsledky této studie jednoznačně prokázaly, že renální insuficience je významným rizikovým faktorem mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním (3).

U pacientů v terminální fázi srdečního selhání, po vyčerpání všech možností farmakologické léčby přichází jako poslední definitivní řešení v úvahu transplantace srdce, eventuálně zavedení mechanické srdeční podpory k přemostění pacienta do doby její uskutečnitelnosti.

Renální insuficience u příjemců v době transplantace je významným rizikovým faktorem jednorocní posttransplantační morbidita (4). International Society For Heart and Lung Transplant (ISHLT) dokonce uvádí ve svých standardech renální insuficienci s GFR < 40 ml/min/1,73m² jako relativní kontraindikaci k transplantaci srdce. Neexistuje však žádná maximální hodnota kreatininu, resp. minimální hodnota GFR, která by byla absolutní kontraindikací.

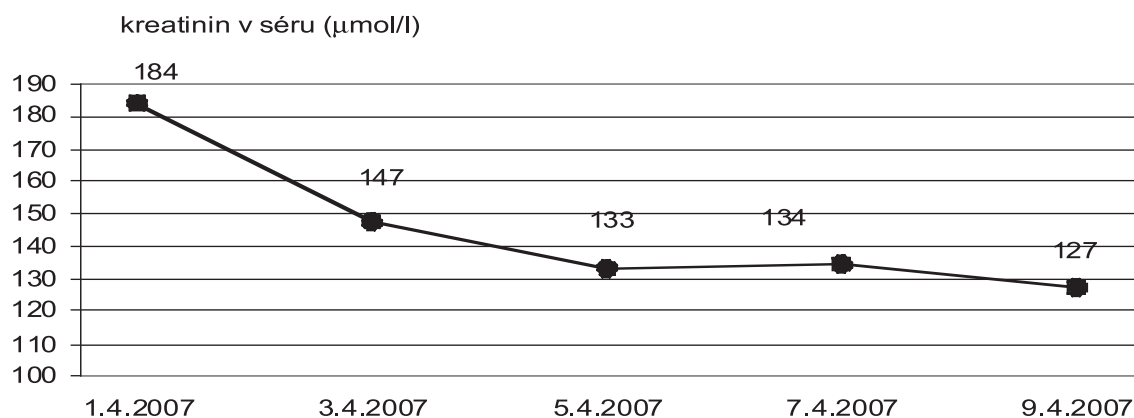
V klinické praxi je pak pacientům, kteří jsou z hlediska renální insuficience kontraindikováni k transplantaci srdce nabídnuta kombinovaná transplantace srdce a ledviny. Z celkového počtu transplantací srdce, tvoří kombinované transplantace zhruba 1,5 % (5). Dle ISHLT je přežívání po kombinované transplantaci 76 % po jednom roce a 67 % po dvou letech (6). Vzhledem k uspokojivým výsledkům se počet kombinovaných výkonů v posledních letech neustále zvyšuje. Indikační kritéria pro kombinované transplantace se liší od pracoviště k pracovišti a jsou založena na většinou velice limitovaných zkušenostech jednotlivých institucí. Například Temple University Hospital ve Philadelphii považuje za indikovanou transplantaci srdce a ledviny u pacientů, kteří jsou na dialýze, nebo mají clearance endogenního kreatininu méně než 30 ml/min/1,73m² (7). National Taiwan University Hospital používá hodnoty clearance endogenního kreatininu méně než 20 ml/min/m², nebo hladinu kreatininu v séru více než 265 μmol/L (8).

Výsledky kombinované transplantace jsou povzbudivé, nicméně přežívání a komplikace jsou stále významně horší než u izolovaných transplantací srdce a ledviny. Zcela nové možnosti do celé problematiky přinesly mechanické srdeční podpory, které se používají pro překlenutí pacientů v terminální fázi srdečního selhání do transplantace (9). U pacientů s hemodynamicky podmíněnou renální insuficiencí dochází po obnovení adekvátního průtoku k restituci ledvinových

transplantací). V této terapeutické rozvaze je nutné zohlednit dva protichůdné mechanismy: na straně jedné je zlepšení renálních funkcí po implantaci mechanické srdeční podpory, na straně druhé jsou pak zejména infekční komplikace spojené s implantací, které zhoršují prognózu po transplantaci. U pacientů v terminálním stadiu srdečního selhání, kteří mají současně selhávající ledviny, pak přicházejí v úvahu dvě možné varianty léčebného postupu. Implantovat mechanickou srdeční podporu jako „bridge to candidacy“ a po zlepšení renálních funkcí pak transplantovat samotné srdce, nebo pacienty rovnou indikovat ke kombinované transplantaci srdce ledvina. Z tohoto pohledu by bylo s výhodou identifikovat skupinu pacientů, kteří budou ze zavedení podpory profitovat nejvíce. Jak vyplývá z práce Butlera et al. (12), skupina pacientů, u kterých došlo po implantaci LVAD (left ventricular assist device) ke zlepšení renálních funkcí, měla nižší srdeční index, nižší body mass index (BMI) a menší výskyt diabetes mellitus (DM) než skupina pacientů, u kterých nedošlo po implantaci ke změně renálních funkcí. Vysvětlení, které se nabízí pro lepší výsledky u skupiny s nižším srdečním indexem, je skutečnost, že těžce omezené renální funkce při relativně zachovaném srdečním výdeji předznamenávají vnitřní patologii ledvin a jsou špatným prognostickým znamením z hlediska reverzibility.

KAZUISTIKA

Muž, 62 let, s dilatační kardiomyopatií, od června 2004 v dispenzarizaci ambulance chronického srdečního selhání IKEM Praha. Během roku 2005 byl pacient v relativně stabilizovaném stavu. Začátkem roku 2006 došlo k postupnému zhoršování stavu ve smyslu snížené tolerance k zátěži (objektivně při spiroergometrii pacient toleroval v 03/2006 maximálně 75W s VO₂ Max 17,2 l/kg/min). Kromě dysfunkční pravé a levé komory došlo také k rozvoji významné trikuspidální regurgitace a těžké plicní hypertenze. U pacienta také docházelo ke snížení perfuze koncových orgánů a klinicky manifestní renální insuficienci. V laboratoři byla zvýšena hladina sérového bilirubinu na 22 μmol/l a sérového kreatininu na 164 μmol/l. Na SONO břicha byla detekována difúzní hepatopatie, ledviny s maximální velikostí 9 cm s redukováním



Graf 1. Dynamika renálních funkcí v prvních dnech po implantaci

funkcí (10). Otázka, zda je i mechanická podpora s nefyziologickým (nepulzatilním) kontinuálním průtokem schopna adekvátně perfundovat cílové orgány byla jednoznačně kladně zodpovězena v práci Sandera et al. (11).

Není tedy pochyb o tom, že mechanická srdeční podpora je schopna díky eliminaci extrarenální složky selhání ledvin identifikovat pacienty s jejich reverzibilním postižením, kteří se pak stanou vhodnými kandidáty ke klasické izolované transplantaci srdce (a vyhnou se náročnější kombinované

parenchymem a nerovnými konturami. Byla stanovena diagnóza chronického onemocnění ledvin stadia CDK3 na podkladě vaskulární nefrosklerózy se spoluúčastí nízkého minutového výdeje.

Pacient byl zařazen jako kandidát na čekací listinu pro plánovanou kombinovanou transplantaci srdce a ledviny. V únoru pak došlo k prohloubení orgánové hypoperfúze se vzestupem hladiny sérového bilirubinu na 60 a sérového kreatininu na 263. Při měření pravostřanných tlaků byly hodnoty tlaků

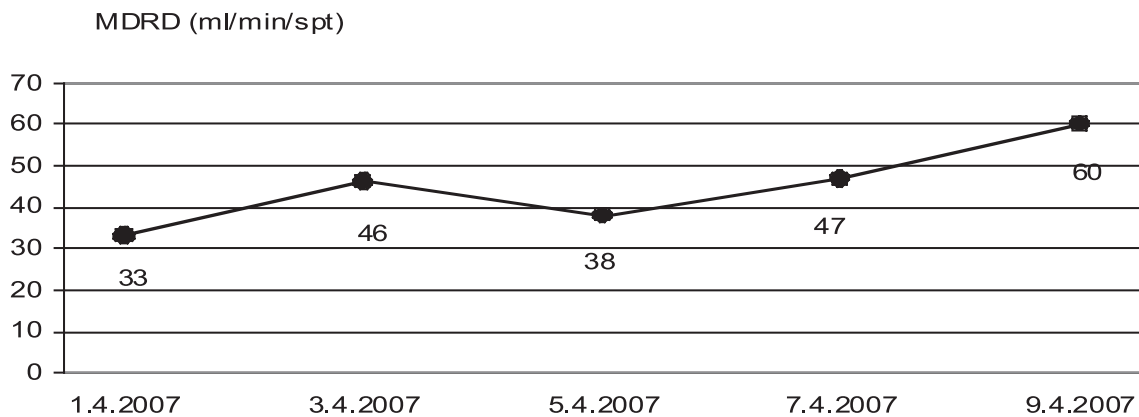
v plicnici 54/29/41, tlak v zaklínění 30, a srdeční index 1,6 ml/kg/min. Dne 28. března 2007 došlo při komorové tachykardii k zástavě oběhu s nutností KPCR a krátkodobě umělé plicní ventilace. Navzdory kombinované inotropní podpoře (Noradrenalin, Dobutrex, Levosimendan) v maximálních dávkách, srdeční index dosahoval maximálně 1,4 ml/kg/min. Vzhledem k vyčerpání možností konzervativní léčby byl pacient 31. března 2007 indikován k implantaci biventrikulární pulzatilní mechanické srdeční podpory Thoratec IVAD (Thoratec Corp. USA) k přemostění ke kombinované transplantaci srdce a ledviny (obr. 1). Samotnou techniku implantace jsme publikovali v našem předchozím sdělení (13).

Po znovuobnovení adekvátního srdečního výdeje generovaného mechanickou srdeční podporou stoupl srdeční výdej na 5,4 l/min. V průběhu několika málo dní došlo také k výraznému zlepšení renálních funkcí s poklesem sérové hladiny kreatininu z původních 184 na 123 $\mu\text{mol/l}$ 10 dní od implantace. Současně došlo k vzestupu glomerulární filtrace (výpočetem dle MDRD) z původních 33 na 59 ml/min/spt (graf 1, 2).

Vzhledem k pozitivnímu trendu reparace renálních funkcí byla revokována indikace ke kombinované transplantaci a pacient zůstal dále zařazen pouze k transplantaci srdce.



Obr. 1. Biventrikulární mechanická srdeční podpora s pulzatilním průtokem Thoratec IVAD (Thoratec Corp. USA)



Graf 2. Dynamika renálních funkcí v prvních dnech po implantaci

Tab. 1. Vývoj renálních funkcí 09/2006 až 08/2008

	18. 9. 2006	28. 2. 2007	7. 4. 2007	7. 5. 2007	2. 6. 2007	4. 8. 2008
kreatinin $\mu\text{mol/l}$	143	260	134	160	107	115
urea mmo/l	16	26	13	10	18	9
clearance kreatininu ml/s/spt	0,72	0,36	0,78	0,74	0,84	0,97
MDRD ml/s/spt	0,77	0,49	0,78	0,59	0,77	0,95
	před implantací		po implantaci		po transplantaci	

MDRD – modification on diet in renal disease

Samotná transplantace se následně uskutečnila 9. května 2007. V době psaní textu je pacient ve velice dobrém klinickém stavu s uspokojivou hodnotou renálních funkcí (tab. 1).

DISKUZE

Naše zkušenosti s tímto případem potvrzují schopnost mechanické srdeční podpory zabezpečit adekvátní perfuzi koncových orgánů. Už za deset dní po implantaci došlo u našeho pacienta k normalizaci renálních funkcí. Tato rychlá restituce je v souladu s dosud publikovanými studiemi.

Z dostupné literatury je zřejmé, že výsledky kombinované transplantace srdce a ledviny dosahují mnohem nižší úspěšnosti než u samostatné transplantace srdce.

Neméně podstatná je i otázka vhodné alokace dárcovských orgánů. Námi zvolený postup umožnil eliminaci obou těchto negativních aspektů.

Díky znovuobnovení dostatečného srdečního výdeje generovaného mechanickou srdeční podporou vstupoval pacient do následné transplantace srdce v dobrém klinickém stavu s příznivou funkcí parenchymatózních orgánů, a tedy i výrazně nižším rizikem s ní spojené morbiditě i mortality. Zároveň díky eliminaci transplantace ledviny došlo k ušetření nedostatkového dárcovského štěpu.

Naše dosavadní data sledování dokumentují příznivou funkci ledviny i v již poměrně dlouhodobém horizontu, a to i navzdory obecně nepříznivému vlivu dlouhodobého podávání imunosuprese.

Tato kazuistika je jedním z dalších příkladů přínosu mechanické srdeční podpory v rámci terapie pacientů v terminálním srdečním selhání. Demonstruje její zásadní vliv nejen

na znovuoobnovení dostatečných hemodynamických parametrů, ale dokumentuje i její působení na funkci jednotlivých koncových orgánů. Tím následně umožňuje exaktnější odlišení jednotlivých etiologických komponent ovlivňujících jejich selhávání.

Implantace mechanické srdeční podpory se stalo již rutinní součástí terapie srdečního selhání i v podmínkách České republiky. Naše dosavadní povzbudivé výsledky dokumentují i přínos u pacientů se selháváním více orgánových soustav. Považujeme proto za žádoucí širší a zejména časnější indikace k zahájení mechanické srdeční podpory. K dosažení tohoto cíle je zcela zásadní informovanost a spolupráce co nejširší odborné kardiologické veřejnosti.

Zkratky

BMI	– body mass index
DM	– diabetes mellitus
GFR	– glomerular filtration rate
CHARM	– Candesartan in Heart Failure. Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity
CHSS	– chronické srdeční selhání
ISHLT	– International Society For Heart and Lung Transplant
KPCR	– kardiopulmocerebrální resuscitace
LVAD	– left ventricular assist device
MDRD	– modification of diet in renal disease

LITERATURA

1. **Málek F.** Má nová definice kardiorenálního syndromu význam pro klinickou praxi? *Cor et Vasa* 2009; 9: 590–592.
2. **Abassi Z, Gurbanov K, Rubinstein I, et al.** Regulation of intrarenal blood flow in experimental heart failure: Role of Endothelin and Nitric Oxide. *Am J Physiol* 1998; 274: F766–F774.
3. **Hillege HL, Nitsch D, Pheffer MA, et al.** Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–678.
4. **Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al.** International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty third official adult heart transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 869–879.
5. **Gill J, Shah T, Hristea I, et al.** Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: A Retrospective analysis using UPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2009; 9: 844–852.
6. **Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, et al.** Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: Multiorgan, same donor transplant study of International Society of Heart and Lung Transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 861–867.
7. **Leeser DB, Valluvan J, Furukawa S, et al.** Simultaneous heart and kidney transplantation in patients with end stage heart and renal failure. *Am J Transplant* 2001; 1: 89–92.
8. **Hsu RB, Tsai MK, Lee PH, et al.** Simultaneous heart and kidney transplantation from a single donor. *Eur J Cardio Thorac Surgery* 2008; 34: 1179–1184.
9. **Netuka I, Szárszoi O, Malý J.** Mechanické srdeční podpory v terapii terminálního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2008; 50: 207–214.
10. **Bergler-Klein J, Pirich C, Laufer G, et al.** The long-term effect of simultaneous heart and kidney transplantation on native renal function. *Transplantation* 2001; 71: 1597–1600.
11. **Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, et al.** Renal Function After Implantation of Continuous Versus Pulsatile Flow Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1072–1078.
12. **Butler J, Geisberg C, Houwser R, et al.** Relationship between Renal Function and LVAD Use. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1745–1751.
13. **Kettner J, Pirk J, Netuka I, et al.** Mechanical cardiac support – the first use in Czech Republic. *Čas Lék čes* 2005; 144: 38–42.

ZPRÁVY

KAPRASŮV DEN

Na programu odborných akcí Společnosti lékařské genetiky České lékařské společnosti JEP je dne 24. března 2010 v pořadí již 9. pracovní den – Kaprasův den klinické genetiky. Koná se v Lékařském domě v Praze 2 (Sokolská 31) od 9,30 hodin.

Program bude zaměřen na stěžejní témata oboru klinické genetiky: genetické poradenství, syndromologie, cytogenetika, molekulární genetiky, etika, legislativa týkající se klinické genetiky včetně souhrnu výsledků záchytu vrozených vývojových vad za rok 2009 a různých kazuistik – dořešených i nedořešených.

V rámci Kaprasova dne budou rovněž prezentovány vítězné práce soutěže Společnosti lékařské genetiky o nejlepší publikaci za rok 2008 a uskutečněno závěrečné kolo voleb do nového výboru Společnosti lékařské genetiky na čtyřleté volební období.

aoI

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Rok 2010 – Rok plíce

Jiří Homolka

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. klinika TRN a Pneumologická klinika VFN

SOUHRN

Rok 2010 byl vyhlášen za Rok plíce. Tato deklarace zdůrazňuje závažnost plicních chorob, které celosvětově stojí 10 milionů lidských životů. K nejzávažnějším současným plicním chorobám patří bronchogenní karcinom, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), pneumonie, tuberkulóza a průduškové astma.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, CHOPN, pneumonie, tuberkulóza, průduškové astma.

SUMMARY

Homolka J. 2010 The Year of the Lung

Overview of the importance of lung diseases for the world population. International declaration of different respiratory societies which may lead to better prevention, diagnosis and treatment of serious lung diseases.

Key words: lung cancer, COPD, pneumonia, tuberculosis, bronchial asthma.

Ho.

Čas Lék čes 2010; 149: 133–134

Rok 2010 byl dne 6. prosince 2009 v Cancúnu prohlášen předsedou Evropské respirační společnosti (ERS) profesorem Siafakasem za Rok plíce (The Year of the Lung). Tuto deklaraci podpořily kromě ERS i Americká hrudní společnost (ATS), Mezinárodní unie proti tuberkulóze a plicním nemocem (IUATLD), Americká kolej hrudních lékařů (ACCP) a další odborné organizace (Asijsko-pacifická společnost respiologie-APSR, Latinsko-americká asociace hrudních lékařů – ALAT) (1).

Cílem této aktivity je zlepšení informovanosti veřejnosti o plicních chorobách a podpora prevence, diagnostiky, léčby a výzkumu plicních chorob. K usnadnění přístupu k informacím o plicních chorobách byla zřízena webová stránka www.yearofthelung.com.

Plicní choroby celosvětově ročně usmrtí dle Světové zdravotnické organizace (SZO) 10 000 000 osob, což odpovídá zhruba počtu obyvatel České republiky. K nejzávažnějším plicním chorobám patří bronchogenní karcinom, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), pneumonie, tuberkulózu a průduškové astma.

Bronchogenní karcinom je v České republice nejčastějším zhoubným nádorem u mužů a jeho incidence u žen stoupá. V 90 % případů je vyvolán kouřením cigaret. V roce 2004 dle údajů SZO zemřelo ve světě na tento nádor 1 400 000 osob. Ve Spojených státech amerických je bronchogenní karcinom nejčastějším smrtícím nádorem. Zemře na něj více osob než na tři další nejčastější nádory dohromady (karcinom prsu u žen, karcinom prostaty u mužů a kolorektální karcinom). Lze očekávat zvyšující se incidenci bronchogenního karcinomu v rozvojových zemích v důsledku zvyšujícího se procenta kuřáků cigaret (2).

CHOPN je rovněž chorobou vyvolanou kouřením cigaret. Postihuje 10–12 % mužů nad 40 let a 8,5 % žen nad 40 let. Ve věkové kategorii nad 70 let je prevalence CHOPN 20 % (3). Dle SZO je CHOPN dnes 5. nejčastější příčinou úmrtí a do roku 2020 by se měla posunout na 3. místo. Na vzniku CHOPN se kromě kouření podílejí i škodlivé faktory z pracovního a životního prostředí a genetické faktory, např. deficit α 1-antitrypsinu.

Pneumonie patří k velmi časným plicním chorobám a jsou závažné zvláště u malých dětí (do 5 let věku) a u dospělých starších 60 let se závažnými přidruženými chorobami. Celosvětově asi 2 000 000 dětí zemře na zápal plic, na každé jedno dítě, které na pneumonii zemře v rozvinutých zemích, připadá 2000 dětí z rozvojových zemí (4). Smrt dítěte je vždy tragédií, protože vyhasne mladý život. Přitom pneumonie jsou v dětském věku dobře léčitelné antibiotiky a navíc se některým dá předcházet vakcinací.

Mezi další závažné problémy k řešení patří i kontrola tuberkulózy ve světě. Celkový počet nemocných tuberkulózou ve světě neustále stoupá. V roce 1990 bylo celosvětově hlášeno 6 600 000 případů tuberkulózy, v roce 2000 již 8 300 000 onemocnění tuberkulózou a v roce 2007 SZO uvádí 9 270 000 nových onemocnění. Ještě rychleji než počet nově zjištěných případů tuberkulózy ale roste celosvětová populace, takže vývoj incidence je spíše klesající. V roce 2004 uvádí SZO celosvětovou incidenci tuberkulózy 142 případů na 100 000 obyvatel a v roce 2007 139 případů na 100 000 obyvatel. Nejvíce nových onemocnění tuberkulózou je stále v rozvojových zemích. Asie se podílí na celkovém počtu nově zjištěných případů tuberkulózy z 55 %, Afrika

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
I. klinika TRN a Pneumologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 19, 120 00 Praha 2
fax: +420 941 500, e-mail: jhomolka@cesnet.cz, jhomolka@lf1.cuni.cz

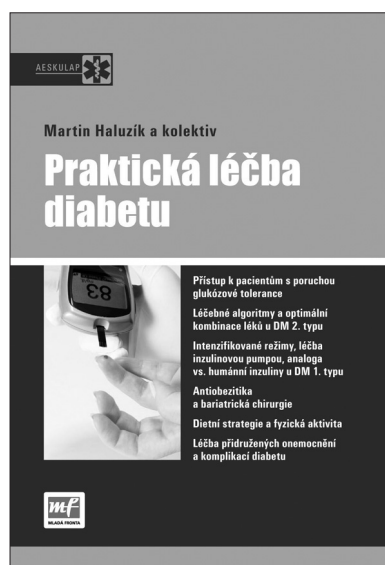
31 % a Evropa 5 % (5). Z 9 270 000 nově zjištěných případů tuberkulózy bylo 1 370 000 případů u HIV pozitivních jedinců, což je 14,8 % všech onemocnění (5). Vážným epidemiologickým i klinickým problémem jsou případy tuberkulózy vyvolané multirezistentními a extenzivně rezistentními kmeny mykobakterií (MDR-TB, XDR-TB). V roce 2007 odhaduje SZO celkový počet MDR-TB na 500 000 osob. Vznik multirezistence je vyvolán v naprosté většině případů špatně kontrolovanou nebo nekontrolovanou léčbou.

Průduškové astma je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje celosvětově 300 000 000 osob (6). Jeho výskyt je vyšší v rozvinutých zemích. Průduškové astma představuje chronické, ale dobře léčitelné onemocnění. Ohledně léčby astmatu byla celosvětově publikována řada podrobných doporučení.

Rok plíce 2010 má za cíl upozornit na závažnost plicních chorob, informovat veřejnost o jejich možné prevenci, zlepšit jejich diagnostiku a léčbu. Je úkolem všech lékařů nejen pneumoftizeologů se do kampaně zapojit, informovat veřejnost o plicních chorobách a prosazovat řešení vedoucí ke snížení jejich výskytu a závažnosti.

LITERATURA

1. **Murray JF.** 2010: The year of lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1–4.
2. World Health Organization. Fact sheet No. 297. Cancer. Geneva, Switzerland: WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297>.
3. **Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.** International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
4. **Enarson P, Duke T, Graham SM.** Who speaks for the children? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1317.
5. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO Report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO 2009.
6. **Masoli M, Fabian D, Holt S, et al.** The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469–478.



PRAKTICKÁ LÉČBA DIABETU

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., a kolektiv

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

Cílem autorského kolektivu lékařů především ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze bylo vytvořit knihu, která by byla stručná, čtivá a umožňovala snadno a rychle najít požadované informace i lékaři ne zcela vzdělanému v problematice diabetu a přidružených onemocnění.

Úmyslně je minimálně rozebírána patofyziologie diabetu, důraz je naopak kladen na konkrétní léčebné přístupy a volbu vhodných preparátů a jejich dávek včetně zdůvodnění, proč je volba daného preparátu vhodná či naopak nevhodná.

Přestože předkládané postupy vycházejí z platných standardů léčby diabetu, existuje v řadě případů i postup alternativní. Pokud tomu tak je, snažili se autoři tuto možnost v rámci knihy zmínit a zároveň vysvětlit, v čem považují jimi doporučený postup za vhodnější.

Na rozdíl od řady publikací, které se přísně drží mnohokrát opakovaných (a často již prakticky neplatných nebo v české klinické praxi nepoužívaných) názorů a doporučení, je v této knize kladen důraz i na prezentaci vlastních postupů a praktických zkušeností.

ISBN 978-80-204-2071-8, formát B 5, 156 x 232 mm, 360 stran, barevně, vazba pevná, doporučená cena 450 Kč
Kategorie – *Medicína*

Specializace – *Diabetologie, Interní medicína, Endokrinologie, Kardiologie, Všeobecné lékařství, Farmakologie, Gynekologie a porodnictví, Nefrologie, Neurologie, Chirurgie, Geriatrie, Oftalmologie, Ostatní*

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Praktická pomůcka při léčbě patologických hráčů a dalších silně zadlužených lidí

Karel Nešpor, Andrea Scheansová, Hana Karbanová
Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

SOUHRN

Silná zadluženost komplikuje léčbu návykových nemocí i řady jiných zdravotních problémů. Upozorňujeme na některé chyby, kterých se dopouštějí silně zadlužení pacienti. Dále nabízíme jednoduchou pomůcku, kterou lze v těchto případech snadno použít.

Klíčová slova: návykové nemoci, dluhy, psychoterapie, krizová intervence.

SUMMARY

Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H. Practical instrument for pathological gamblers and other patients with heavy debts

Heavy indebtedness complicates the treatment of addictive diseases and other health problems. We describe the mistakes of the patients with heavy debts, and offer a simple instrument to enable better coping with these problems.

Key words: addictive diseases, debts, psychotherapy, crisis intervention.

Ne.

Čas Lék čes 2010; 149: 135–136

Silná zadluženost je v dnešní době stále častější. Je rozšířena i v běžné populaci, tím spíše se týká patologických hráčů a dalších lidí s návykovými nemocemi. Součástí léčby je v tomto případě i schopnost realisticky odhadnout finanční možnosti a zvolit optimální postup. Řada patologických hráčů i lidí s jinými návykovými nemocemi není v dobrém kontaktu s realitou. Lze předpokládat, že se zde uplatňují klasické obranné mechanismy jako popření nebo racionalizace. Finanční těžkosti často vedou k horšímu uplatnění a interpersonálním či právním problémům, což pak v bludném kruhu finanční situaci dále zhoršuje.

NĚKTERÉ ČASTÉ CHYBY

1. Silně zadlužený člověk dá v panice všechny své prostředky prvnímu věřiteli, který na něj vyvine tlak. Připraví se tím o nutné prostředky na bydlení a obživu pro sebe a rodinu. Jeho schopnost splácet dluhy se tím zhorší, případně vznikají další dluhy.

2. Ignorování a popírání finančních závazků s sebou také přináší zbytečné komplikace, např. exekuce nebo trestní stíhání pro neplacení výživného.

3. Odnášení peněz věřiteli v hotovosti velmi nedoporučujeme, a to zejména ne patologickým hráčům; velká hotovost je pro ně spouštěčem (tj. zhoršuje sebeovládání).

Splácení dluhů by se mělo dít plánovitě a platby by měly probíhat bezhotovostně.

JEDNOTLIVÉ KROKY

Při zpracovávání následujícího formuláře jsme částečně vycházeli z materiálů svépomocné organizace Anonymních hráčů (v češtině viz Nešpor, 2006).

- Zamezit zhoršování situace. Nebrat drogy, hazardně nehrát, vyhýbat se alkoholu a nekouřit. Kdo to nezvládne svépomocí, měl by vyhledat odbornou pomoc.
- Zpracovat přehled dluhů, jejich výše, úroků a dalších poplatků, požadovaných splátek a rizik při neplacení.
- Sestavit bilanci předpokládaných příjmů a nutných výdajů. Takto se získá částka použitelná ke splácení.
- Seřadit věřitele podle naléhavosti a zvážit své finanční možnosti, co se splácení týče.
- Zahájit jednání s věřiteli. Často je vhodné před tím konzultovat rodinu, právníka atd.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
Psychiatrická léčebna Bohnice
Ústavní 91, 181 02 Praha 8
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz
www.drnespor.eu, www.youtube.com/drnespor

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Nefrotoxické a kancerogenní riziko
čínských rostlinných anorektik

Štěpánek J.

Na průřezu lidskou ledvinou se asi 7–10 mm silná korová vrstva dobře odlišuje od mnohem silnější dřevě. Dřeň ledviny bývá u některých jedinců místem rozvoje chronických zánětlivých změn charakterizovaných množstvím fibrózního intersticia, strangulací tubulárního aparátu a těžkým poškozením ledvinné funkce. Pozdním následkem bývá zvýšený výskyt nádorů, především uroteliomů. V etiologii poškození intersticia se uvádějí mimo jiné: analgetika, kadmium, olovo a metabolické vlivy (hyperurikémie, hyperkalcémie, hypokalcémie, Fanconiho syndrom aj.), těžce poškozené intersticiem bývá u mnohočetného myelomu a amyloidózy (1). Nově se prokázal toxický vliv fytofarmak obsahujících aristolochovou kyselinu na ledvinnou dřeň, proto označení aristolochová nefropatie (2). V dalším budou obsírněji zmíněny jen analgetická nefropatie a aristolochová nefropatie.

Analgetická nefropatie: Klasickou možnou příčinou je fenacetin (jeho nejdůležitějším metabolitem je paracetamol) s dobrými analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Oblibu fenacetinu a možnou závislost spolupodmiňoval euforizující účinek, který potencoval kofein. Fenacetin obsahovaly dříve běžné preparáty jako Algena, Analgin, Neuralgen, Sedolor, Saridon, Harburnovy a Vítkovy prášky (3). V roce 1956 se ve Švýcarsku spotřebovalo 450 tun fenacetinu, to bylo tehdy 22 g fenacetinu na občana a stejnou spotřebu měl průměrný Američan. Ve Švýcarsku studoval vliv fenacetinového abúzu na dřeň ledvin basilejský patolog U. Zollinger, a tak vzniklo označení Zollingerova intersticiální nefritidy, která činila 0,4 % sekčního materiálu (4). Profesor J. Brod zaujal k Zollingerově nefritidě ve své knize Ledviny na straně 652 rezervovaný postoj (5). Košta popsal u nás chronickou otravu fenacetinem u revmatiků (6). Dnes není pochyby o tom, že intersticiální tubulonefritida bývá nejen po fenacetinu, ale i – a to je důležité a stále aktuální – u ibuprofenu, indometacinu, diclofenacu, aspirinu a u kombinovaných preparátů (kyselina acetylsalicylová s paracetamolem a kofeinem). Škodlivé účinky se vysvětlují tak, že fenacetin, paracetamol a nesteroidní antiinfektiva blokují syntézu vasodilatačně působícího prostaglandinu E₂, a to vede k poruchám prokrvení a k nekrotickým papilám. Tubulární poškození se projevuje ztrátou schopnosti ledviny moč koncentrovat. Podaří-li se fenacetinový abúzus včas před rozvojem renální insuficience zastavit (sérový kreatinin pod 3 mg/dl), zůstává další poškození stacionární (1). Analgetickou nefropatií je postiženo 10–15 % ze všech nemocných léčených pro chronickou renální insuficienci. Pozdními komplikacemi analgetické nefritidy jsou uroteliomy a až v 10 % i nádory prsu (1).

Aristolochová nefropatie vděčí za svůj název toxické aristolochové kyselině, která je obsažena v podražci křovištním, jehož botanický název je *Aristolochia clematitis*. Podražec křovištní je popsán a zobrazen na straně 340 publikace Naše

rostliny v lékařství (7). Podražec je 20–100 cm vysoká vytrvalá bylina s nerozvětvenou lodyhou s řapíkatými, zaokrouhleně srdcovitými listy. Úzce trubkovité žluté květy vzácně vyžívají v plody jako tobolky velikosti vlašského ořechu. Podražec má 300 druhů, vyskytuje se v Evropě, v Asii a v Americe.

U nás roste nepříjemně páchnoucí podražec na okrajích lesů, ve světlých hájích, na vinicích a v houštinách. Pro vnitřní užití je jedovatý podražec nevhodný. Zevně lze podražcový nálev zkusit u bérkových vředů, dekubitů a ekzémů. Uvádí se, že podražcový kořen povzbuzuje porodní bolesti.

Toxicita aristolochové kyseliny hraje určující roli v etiologii nové nozologické jednotky, takzvané nefropatie z čínských rostlin (Chinese – herb nephropathy) vyvolané pulverizovanými kořeny v kapslích s hlavní indikací: anorexie. Užívání kapslí klinicky vedlo k intersticiální nefritidě rychle ústící do renální insuficience. Tento neblahý vývoj vyvolala výměnná náhrada jedné rostliny *Stephania tetrandra* z kořenové směsi za *Aristolochia fangchi*, rostlinu s vysokým obsahem aristolochové kyseliny. V čínské medicíně se obě rostliny mohou vzájemně zastupovat, i když jsou botanicky odlišné. To ukázaly výsledky pátrání nefrologů z Erasmovy nemocnice a ze Svobodné univerzity v Bruselu, kteří sledovali 128 nemocných, z nichž 70 % bylo už ve stadiu pokročilého selhání ledvin (2). Histologie ledvin prokázala intersticiální nefritidu bez postižení glomerulů. Jen u některých nemocných se našla zánětlivá infiltrace intersticia a ještě později i lehké sraštění bazální membrány glomerulů. To vedlo k probatornímu nasazení steroidů, které výrazně zpomalily vývoj choroby. Aristolochová kyselina byla prokázána v ledvinách nemocných. Klinický obraz postižení se podařilo experimentálně reprodukovat podáváním aristolochové kyseliny novozélandským bílým králíčkům a Wistar krysám. Četní nemocní byli zachráněni transplantací ledvin, ale ani transplantace neznamenala definitivní zmírnění dramatickosti onemocnění. Aristolochová kyselina je potentní kancerogen se selektivitou pro sliznici extrarenálního odvodného traktu sestávajícího z vrstevnatého epitelu, který se nazývá přechodním epitelem. Vede ke vzniku vysoce maligních a častých uroteliomů. V Bruselu doporučili transplantovaným nemocným semestrální cystoskopii spolu s probatorní excizí močového měchýře. Třicet osm nemocných s vyšetřujícím schématem souhlasilo, u 15 se v rozmezí 5–14 let zachytil maligní uroteliom v 39,8 %.

Výjimečně aristolochová kyselina vede ke vzniku uroteliomů bez renální insuficience (2). Publikace svědčí o tom, že aristolochová nefritida je všudypřítomná s maximálním postižením Asie (2). Indická lidová medicína pracuje s více než 7500 rostlinami a s mnoha druhy podražců. V sestavě 2028 s ledvinnými chorobami nemocných Indů mělo 27,8 % chronickou intersticiální nefritidu (8). Skutečná frekvence nefritid

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Štěpánek
Am Stutz 13, CH – 4314 Zeiningen
e-mail: m.stepanek@gmx.ch

je neznámá, ale jistě vysoká, poněvadž k indikacím podražcových fytofarmak patří revmatismus, ekzémy, B hepatitidy, artritidy aj. (2).

Histologický obraz intersticiálního poškození u nefropatie z čínských rostlin obrátil pozornost na podobné přes 60 let známé poškození tubulointercia u tzv. balkánské či dunajské endemické nefropatie. Obraz nemocného, histologie a mapa distribuce choroby spolu s klinickým popisem choroby je ve výborných Netterových ilustracích z roku 1973 (9). V moči nemocných byly prokázány nízkomolekulární proteiny, jejichž nejdůležitější komponentou byl beta₂-mikroglobulin, který sloužil k vyhledávání nemocných. Nemoc se vyvíjí plíživě pomalu k renální insuficienci. Už před 50 lety se postulovala existence nějakého tubulárního exotoxinu jako možného etiologického agens choroby. Ivič v roce 1969 vyslovil domněnku, že se může jednat o chronickou podražcovou intoxikaci z chleba (10). To je zajímavá možnost. Na polích byl totiž podražec křovištní běžným plevem a jeho semena se mohla dostávat s pšeničnými zrny do mouky. Ivičova podnětná práce zapadla. Aktualizace se jí dostalo až v roce 2007, kdy Grollman prokázal aristolochovou kyselinu jako dG-aristolactam v ledvinách a v uroteliomech nemocných s balkánskou nefritidou (2). V endemických oblastech bylo poškození ledvin včetně uroteliomů časté a přesahovalo frekvenci kardiovaskulárních chorob (9).

Nefropatie z čínských rostlin a balkánská nefritida mají podobný klinicko-patologický obraz a společné tubulotoxické agens – aristolochovou kyselinu. Nefropatie z čínských rostlin probíhá agresivněji, což je zřejmě podmíněno vyšším dávkováním. Dosud známá fakta dovolují obě nefropatie sumárně označovat za aristolochovou nefropatii (2).

Publikace bruselských nefrologů nekvantifikuje anorektický efekt čínských kapslí, ale upozorňuje, že v kapslích byl při-

míšen dexfenfluramin, který poškozuje chlopňový aparát. Třicet až padesát procent nemocných s nefropatií z čínských rostlin mělo známky aortální nedomykavosti. Dexfenfluramin v pokusech na kryších neposiloval toxicitu aristolochové kyseliny. V roce 2005 publikoval švýcarský dohlédací úřad Swissmedic v lékařském tisku (Schweizerische Aerztezeitung číslo 14, s. 821), že dvě údajně čistě rostlinná anorektika (Qing Zhisan Tian Shou a Lida DaiDaihua) obsahují i syntetické anorektikum sibutramin (obchodní název Reductil). Přes opakované varování Swissmedicu a FDA (Food and Drug Administration) kvete obchod s manipulovanými rostlinnými preparáty ke škodě lidí dál a aristolochová kyselina je toho jen dalším příkladem.

LITERATURA

1. **Herold G.** Innere Medizin. Koln: 2007; s. 867
2. **Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL.** Aristolochic acid nephropathy: A worldwide problem. *Kidney int* 2008; 158–169.
3. **Riedl O, Vondráček V, a spol.** Klinická toxikologie. Praha: 1971; s. 679.
4. **Zollinger HU.** Pathologische Anatomie Band II Spezielle Anatomie. Stuttgart: 1971; s. 560.
5. **Brod J.** Ledviny. Praha: 1962; s. 1045.
6. **Košta K.** Chronická otrava fenacetinem. *Prakt Lék* 1960; 40: 892.
7. **Korbelář J, Endris Z.** Naše rostliny v lékařství. Praha: 1981; s. 501.
8. **Mani MK.** Chronic renal failure in India *Nephrol. Dial Transplant* 1993; 8: 684–689.
9. **Netter FH.** The CIBA collection of medical illustrations Vol. 6. Kidneys ureters and urinary bladder 1973 – Summit, s. 294.
10. **Ivič M.** Etiology of endemic nephropathy. *Lijec Vjesn* 1969; 91: 1273–1281.

O kmenových rakovinných buňkách

Velmi populární je v současnosti hypotéza, že rakovinné buňky, které nádor iniciují, jsou „cancer stem cells“, a to hlavně proto, že slibují nové terapeutické přístupy, zejména v nádorech hematopoetických a v nádorech solidních. Ukazuje se přitom, že tumor iniciující buňky mohou být rezistentní vůči

konvenčním způsobům terapie, což vysvětluje omezené možnosti terapeutické. Vše je teprve na začátku výzkumu a na výzkumné týmy čeká ještě mnoho práce v identifikaci a charakterizaci iniciátorů, aby bylo možno terapii zaměřit specificky. Tento přehled zahrnuje čerstvé pokroky na poli kmenových buněk nádorů s cílem ukazovat výzvy a příležitosti při protirakovinné terapii.

Literatura:

Bin-Bing S. Zhou et al. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2009; 8: 806–823.

P. Barták

ABSTRAKTA

19. sympozium asistované reprodukce a 8. česko-slovenská konference reprodukční gynekologie

Brno, 12. a 13. listopadu 2009

Ve dnech 12. a 13. listopadu 2009 se konalo v Brně v Hotelu International 19. sympozium asistované reprodukce a 8. česko-slovenská konference reprodukční gynekologie.

Akci pořádala Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno ve spolupráci se Sekcí asistované reprodukce České gynekologicko-porodnické společnosti (ČGPS) ČLS. Sympozium asistované reprodukce organizuje toto pracoviště již od roku 1991, od roku 2003 společně s Česko-slovenskou konferencí reprodukční gynekologie. Jedná se o stěžejní kongres asistované reprodukce v České republice a koordinátorem je od samého počátku pořádání této akce přednosta Gynekologické porodnické kliniky LF MU a FN Brno prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc., současný předseda Sekce asistované reprodukce ČGPS.

O zájmu českých i slovenských odborníků o tuto akci svědčí účast více jak 300 pracovníků z oblasti gynekologie, embryologie, genetiky, imunologie, andrologie, urologie, endokrinologie, sexuologie, psychologie i práva a velký počet přihlášených prací. V letošním roce bylo prezentováno celkem 37 odborných přednášek a 28 posterů.

Již tradičně byla přednesena zajímavá data z Národního registru asistované reprodukce ČR. Další témata asistované reprodukce se týkala stimulačních schémat a preparátů, využití preimplantační genetické diagnostiky, hodnocení morfolgie spermií, vztah vnějších faktorů k reprodukci, kryokonzervace gamet a embryí, dárcovského programu, ovariálního hyperstimulačního syndromu a dalších. Reprodukční gynekologie se zabývala například tématem reprodukčních ztrát, zásadami hormonální léčby v gynekologii dětí a dospívajících, gynekologickými operačními přístupy u transsexualismu female to male a dalšími.

V průběhu konference byla uspořádána i tři satelitní sympozia: dvě na téma ovariální stimulace a používané preparáty a jedno na téma asistovaná reprodukce a její vliv na demografický vývoj v České republice, postoj občanů k asistované reprodukci a její budoucnost v EU a specifika České republiky.

Již tradičně byla na základě hodnocení členů vědeckého výboru sympozia vyhlášena tři nejlepší abstrakta sympozia. Rovněž byly oceněny tři nejlepší poster z oblasti reprodukční gynekologie. Abstrakta prací, která se umístila na 1. až 3. místě, uvádíme.

prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc.
Gynekologická porodnická klinika LF MU a FN, Brno
e-mail: ventruba@fnbrno.cz

ACC haplotyp protaminových genů PRM 1 a PRM2 je asociován s vyšším počtem spermií

P. Křenková, F. Tüttelmann, S. Römer,
A. R. Nestorovic, M. Ljujic, A. Štambergová, M.
Macek jr., E. Nieschlag, J. Gromoll, M. Simoni, M.
Macek, sr.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav biologie
a lékařské genetiky FN Motol, Praha

Během spermatogeneze jsou histony v hlavičkách spermií nahrazovány protaminy, které umožňují kondenzaci chromatinu nezbytnou pro stabilitu DNA a neporušené vyzrání spermií. Haploinsuficience těchto genů vede u myši k neplodnosti způsobené abnormální morfologií spermií a jejich sníženou pohyblivostí. Publikované studie zabývající se rolí PRM1/2 variant v mužské neplodnosti jsou však nejednoznačné. Cílem naší studie bylo stanovit frekvenci těchto variant a objasnit jejich vztah k poruchám spermiogeneze.

V mezinárodní retrospektivní studii případů a kontrol byla provedena sekvenční analýza protaminových genů u tří skupin německých mužů – u neplodných pacientů s idiopatickou teratozoospermii a normálním (N = 88) nebo sníženým množstvím spermií (N = 83) a u kontrolní skupiny normozoospermických mužů s normálním počtem spermií (N = 77).

V genu PRM1 byly detekovány dvě vzácné varianty (c.54G>A, c.102G>T) a jedna častá (c.230A>C), v genu PRM2 pak šest vzácných variant a dvě časté (c.298G>C a c.373C>A).

Ve frekvenci nalezených variant nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl mezi testovanými skupinami. Mutace jsou v protaminových genech vzácné a nejsou přímou příčinou poruch spermiogeneze.

Analýza haplotypů třech nejčastějších polymorfismů PRM1 230A>C a PRM2 298G>C/373C>A prokázala u společně testovaných 248 mužů vztah k počtu spermií. Homozygotní nosiči haplotypu ACC mají dvojnásobně vyšší počet spermií než muži bez tohoto haplotypu. Signifikantní odchylka analýzy Hardy-Weinbergovy rovnováhy těchto polymorfismů prokazuje selekční výhodu alely ACC, která podporuje vyšší spermiogenezi a tudíž lepší fertilitu. Uvedené nálezy jsou prioritní.

Podpořeno VZ FNM 00064203 a NR 9448-3/2007.

Monozygotní dvojčata v asistované reprodukci

^{1,2}E. Oráčová, ¹G. Tauwinklová, ¹P. Trávník,
¹K. Veselá, ¹J. Veselý, ¹L. Hromadová, ¹E. Pagáčová
¹Sanatorium REPRAMEDA s.r.o., Brno
²Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i., Brno

Úvod. Monozygotní dvojčata (MZD) vznikají rozdělením jednoho embrya. U spontánních těhotenství se MZD vyskytují v 0,4 %. Incidence MZD po metodách asistované reprodukce

ce se pohybuje od 0,2 % do 12,5 %. Příčina vzniku není doposud jasná. Mezi vnitřní faktory související s MZD je řazen vyšší věk, odlišná inaktivace X chromozomu a vrozené defekty proteinů zona pellucida (genetické faktory). Jako vnější faktory související s MZD jsou uváděny ovariální stimulace, mikromanipulační metody narušující zonu pellucidu, transfer blastocyst a kultivační podmínky.

Materiál a metody. Retrospektivní studie monozygotních dvojčat zjištěných od ledna 2000 do srpna 2009 z čerstvých cyklů v programu IVF s použitím metod ICSI, PGD i darování oocytů.

Výsledky. Z 1255 gravidit bylo zjištěno 25 (1,99 %) monozygotních dvojčat. Ve všech případech se jednalo o transfer embryí po pětidenní kultivaci. Mezi transferovanými embryi převažovaly expandované a hatchující blastocysty. Z porozených plodů bylo 16 ženského a 10 mužského pohlaví. Oproti celému souboru pacientek byl v této skupině zjištěn nižší věk pacientek (29,36 vs. 32,39) a vyšší počet získaných oocytů (16,8 vs. 14,94). Během posledních tří let byla zaznamenána vzrůstající tendence v počtu zjištěných MZD na graviditu; a to 2,80 % (rok 2007), 3,33 % (rok 2008) a 4,24 % (část roku 2009).

Závěr. Nenašli jsme souvislost výskytu monozygotních dvojčat s vyšším maternálním věkem, typem ovariální stimulace ani použitými mikromanipulačními technikami AR (ICSI, PGD). Skutečnými příčinami jejich vzniku se budeme dále zabývat.

Poprvé v České republice bylo prezentováno ve spolupráci s Národním centrem pro výzkum biomolekul zobrazení spermii metodou AFM (Atomic Force Microscopy). Tato metoda umožňuje rozlišení až na úrovni jednotlivých molekul.

Práce byla oceněna odbornou veřejností, vyvolala i mimořádný zájem médií na celostátní úrovni.

Zobrazení spermii metodou AFM (Atomic Force Microscope) s vysokým rozlišením

¹J. Příbyl, ¹P. Skládal, ²I. Crha, ²J. Žáková

¹Masarykova univerzita Brno, Přírodovědecká fakulta,
Národní centrum pro výzkum biomolekul

²Masarykova univerzita Brno, Lékařská fakulta,
Gynekologicko-porodnická klinika FN

Úvod. Vyšetření spermatu je základním andrologickým vyšetřením. Informuje lékaře o morfologii a dalších vlastnostech spermie. Morfologie spermie je stěžejním faktorem ovlivňujícím průběh oplození a následný vývoj embrya. Standardním postupem je vyšetření barveného nátěru spermii fixovaných na podložním sklíčku pod optickým mikroskopem s imerzí (zvětšení 100×). Cílem práce bylo vypracovat metodu přípravy vzorku a nastavení přístroje pro optimální zobrazení spermii metodou AFM.

Materiál a metody. Mikroskop atomárních sil AFM je velmi citlivé zobrazovací zařízení, pracující typicky s rozlišením pod 1 nm. Principem zobrazování je kontakt velmi ostrého hrotu s povrchem vzorku, na němž je vhodně fixován vizualizovaný objekt. Nad tímto povrchem je hrot posouván, jeho výchylka je zaznamenávána laserovým paprskem a pomocí počítače převáděna do podoby trojrozměrného obrazu. Byla provedena pilotní studie použití mikroskopu AFM pro zobrazení spermii připravených standardní cestou na podložních sklech. Byly použity vzorky spermatu mužů s normospermii vyšetřovaných v andrologické laboratoři Centra asistované reprodukce FN Brno. Pro vyšetření byly vybrány spermie bez výrazných morfologických změn.

Výsledky. Pro dosažení kvalitního obrazu bylo nutné vypracovat techniku přípravy nátěru s odstraněním složek, které nejsou optickým mikroskopem pozorovatelné – stopy seminální plazmy, krystaly solí po zaschnutí fyziologického roztoku na preparátu. Nastavení přístroje vyžadovalo optimalizaci několika parametrů. Byly získány obrazy spermii s vysokým rozlišením umožňujícím hodnocení detailní morfologie povrchu.

Závěr. Studie potvrdila schopnost AFM mikroskopie zobrazit morfologii spermii až s molekulárním rozlišením.

Podpořeno grantem GA AV KJB401630701 a IGA MZ ČR NS/9661-4.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomíjeli 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

ABSTRAKTA

Biologická léčba

Praha, 12. listopadu 2009

V rámci pravidelných pracovních schůzí uspořádala Společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) při České lékařské společnosti JEP 12. listopadu 2009 v Lékařském domě v Praze pracovní schůzi na téma „Biologická léčba“. Koordinátorem pracovní schůze byl doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc., přednosta Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Olomouc.

Úvodní přednášku – obecně zaměřenou na Biologickou léčbu v současné medicínské praxi přednesl doc. MUDr. Ilya Stríž, CSc. z IKEM v Praze, následovaly přednášky konkrétně zaměřené na biologickou léčbu v revmatologii (doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.), alergologii (doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.) a neurologii (kolektiv pracovníků z Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění FN Olomouc) s důrazem na vlastní zkušenosti lékařů ze specializačních center, kde se tato léčba provádí.

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Olomouc
e-mail: bystron@fnol.cz

Současné možnosti biologické léčby v klinické praxi

Ilya Stríž

Pracoviště klinické a transplantační imunologie IKEM, Praha

Pod pojmem biologická léčba zpravidla rozumíme velmi cílené terapeutické zásahy do regulace imunitního systému za použití monoklonálních protilátek, rekombinantních cytokinů nebo jejich receptorů, ale konstruovány jsou též nízkomolekulární inhibitory interferující s vazbou cytokinu či chemokinu na receptor, nebo zasahující do nitrobuňkové signalizace. Dovolím si nyní opomenout využití biologické léčby v onkologii a zaměřit se pouze na možnosti ovlivnění imunitních reakcí. Nejčastěji je v praxi využíváno blokování prozánětlivých cytokinů, zejména tzv. tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) pomocí protilátek (infiximab, adalimumab, certolizumab) nebo solubilního receptoru (etanercept), lze blokovat i IL-1, a to pomocí receptorového antagonisty (anakinra) nebo protilátky (canakinumab) a IL-6 s využitím protilátky proti jeho receptoru (tocilizumab). Přísun zánětlivých buněk do ložiska imunopatologické reakce lze tlumit pomocí protilátek proti chemokinům, např. proti CXCL8 (ABX-IL-8), pomocí nízkomolekulárních inhibitorů receptorů CC3 a CXCR2 nebo blokováním adhezivních molekul, např. VLA-4 monoklonální protilátkou (natalizumab). Z molekul účastnících se ko-stimulace při prezentaci antigenu se v klinické praxi testují protilátky proti LFA-1 (efalizumab), LFA-3 (alefacept), vazbu CD28 k CD80/CD86 je možné blokovat pomocí abataceptu. Další možností je ovlivnění Th1/Th2/Th2 cytokinové rovnováhy. V oblasti Th1 cytokinové odpovědi jsou využívány protilátky proti IL-2 receptoru (basiliximab, daclizumab), testují se i protilátky proti IFN- γ (fontolizumab). Z cytokinů patřících do Th2 odpovědi lze blokovat IL-4 pomocí solubilního receptoru (altrakinecept), modifikovaného IL-4 (pitakinra), testovány jsou protilátky proti IL-4 a IL-13 a podávána je též protilátka proti IL-5 (mepolizumab). Žádná z těchto látek však zatím nedosahuje účinnosti protilátky proti IgE (omalizumab). Zásahem do Th17 imunitní odpovědi je podání protilátky proti IL-12/IL-23 (ABT-874) snižující hladinu IL-17. V současnosti jsou klinicky testovány desítky molekul spadajících do oblasti biologické léčby, nejčastěji u chronických zánětlivých procesů (revmatoidní artritida, nespecifické střevní záněty), a v následujících desetiletích se ukáže jejich reálná využitelnost v léčbě. Je však

nutné mít na paměti i skutečnost, že se často jedná o zásahy do mechanismů, které stále ještě nejsou kompletně probádány a mohou se obrátit proti nám nečekanými nežádoucími účinky.

Biologická léčba v revmatologii

Pavel Horák

III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

Chronická zánětlivá kloubní onemocnění, jako jsou revmatoidní a psoriatická artritida a ankylozující spondylitida postihují v naší zemi stovky tisíc lidí. Jsou stálou příčinou dlouhodobé pracovní neschopnosti, invalidity, zhoršení kvality života a zkracují život postižených osob. Představují zdroj nemalých přímých i nepřímých nákladů pro společnost. Základem farmakologické léčby revmatoidní artritidy byly po řadu let glukokortikoidy se všemi svými riziky, chorobu modifikující léky a nesteroidní antirevmatika. V případě choroby modifikujících léků se také často využívá jejich kombinací.

Zásadní změnu ve farmakoterapii těchto chorob přineslo s přelomem tisíciletí zavedení tzv. biologických léků. Jedná se o produkty vyrobené biotechnologicky cíleně, které modifikují biologickou odpověď na molekulární úrovni.

Nomenklatura anticytokinových preparátů se řídí strukturou a funkcí těchto přípravků.

-cept – fúzní proteiny Fc fragmentu lidského IgG1 a receptoru,

-mab – monoklonální protilátka (mAb),

-ximab – chimérická mAb,

-zumab – humanizovaná mAb.

Hlavní směry biologické léčby v revmatologii jsou:

1. ovlivnění cytokinové sítě,
2. deplece B-lymfocytů,
3. inhibice „druhého signálu“ potřebného pro aktivaci T-buněk.

1. ANTICYTOKINOVÁ TERAPIE

K ovlivnění či inhibici efektorových funkcí cytokinů *in vivo* se využívají zejména solubilní antagonisté receptorů, monoklonální protilátky proti cytokinům či jejich receptorům či antagonisté buněčných povrchových receptorů.

a) **anti-TNF- α inhibitory** jsou registrovány pro léčbu

vybraných revmatických i nereumatických chorob. Tyto léky v kombinaci s methotrexatem redukují klinickou aktivitu mnohem lépe a zpomalují radiografickou progresi výrazněji než monoterapie inhibitory TNF- α či methotrexatem.

Infliximab (Remicade) je monoklonální chimérická protilátka, která se podává jako intravenózní infuze v iniciální dávce 3 mg/kg v případě revmatoidní artritidy a v dávce 5 mg/kg u ankylozující spondylitidy či u psoriatické artritidy. Po úvodní dávce opakované po 2 a 4 týdnech se pokračuje v udržovací dávce co 6–8 týdnů. Infliximab je také efektivní v léčbě kožní psoriázy a idiopatických střevních zánětů.

Etanercept (Enbrel) je solubilní fúzní protein obsahující dva p75 receptory TNF- α navázané na Fc fragment IgG. Je účinný v terapii revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické a psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, jakož i psoriázy. Podává se v dávce 50 mg subkutánně 1× týdně, eventuelně v dávce 25 mg 2× týdně.

Adalimumab (Humira) je humánní monoklonální protilátka podávaná subkutánně v dávce 40 mg za 2 týdny. Je registrovaná pro použití u revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, jakož i kožní psoriázy a Crohnovy choroby.

V letošním roce se očekává v České republice registrace dvou nových TNF- α blokátorů **Certolizumabu pegol (Cimzia)** a **Golimumabu (Simponi)**.

b) Inhibice IL-1. Zdá se, že blokáda IL1 má v porovnání s inhibicí TNF u revmatických chorob menší účinek. Je však dobře možné, že u některých chorob bude hrát hlavní roli v potlačení zánětlivého procesu.

Anakinra je rekombinantní lidský receptor IL-1 (rIL1Ra), v některých zemích je registrovaná pro léčbu revmatoidní artritidy (15). Je efektivní rovněž v léčbě periodických horečnatých autoimunitních syndromů zvaných TRAPS (TNF receptor-1 spojený periodický syndrom). V České republice není registrovaná.

Canakinumab je lidská IgG1/k monoklonální protilátka proti lidskému interleukinu 1- β vyvinutá k léčbě zánětlivých chorob zprostředkovaných IL-1 β a je předmětem klinického hodnocení.

c) Inhibice IL6

Interleukin 6 má jak prozánětlivý, tak protizánětlivý efekt. Zvýšená hladina IL-6 koreluje v případě revmatoidní artritidy s klinickou aktivitou a dosahuje vysokých hladin zejména u dětí s juvenilní idiopatickou artritidou.

Tocilizumab (RoActemra) je humanizovaná protilátka proti receptoru IL-6. Zatím proběhly a probíhají slibné klinické studie s jeho použitím u revmatoidní artritidy a juvenilní idiopatické artritidy a jeho registraci lze očekávat brzy.

2. TERAPIE OVLIVŇUJÍCÍ B-LYMFOCYTY

Rituximab (Mabthera) je monoklonální protilátka proti CD20 obsahující myší i lidský protein, způsobuje reverzibilní B-buněčnou depleci. V případě revmatoidní artritidy se podává u aktivních nemocných při selhání anti-TNF- α přípravku(ů), a to v kombinaci s methotrexatem formou dvou infuzí ve 2týdenním intervalu. Opětovné zhoršení aktivity choroby je indikací ke zvážení tzv. retreatmentu (doporučuje se nejdříve po 16–24 týdnech). Rituximab je lékem používaným již delší dobu v léčbě non-hodgkinových lymfomů. Je také perspektivním lékem lupusové nefritidy, Wegenerovy granulomatózy i dalších závažných vaskulitid.

Belimumab a atacicept jsou zatím experimentální léky zkoušené v indikaci revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematoses, které ovlivňují B-lymfocyty pomocí povrchových molekul Blyss a April.

3. TERAPIE OVLIVŇUJÍCÍ T-LYMFOCYTY

Abatacept (Orencia) je solubilní fúzní protein kombinující Fc fragment IgG1 a CTLA4 bránící vazbě CD28 k molekule CD80/CD86, a tím brání tzv. druhému (kostimulačnímu) signálu. Tato látka je registrovaná pro použití

u revmatoidní artritidy, v České republice jako lék při selhání inhibitoru(ů) TNF- α .

Rizika biologické léčby. Ani biologická léčba nedokáže zánětlivé revmatické choroby vyléčit. Častokrát je nutno v této terapii pokračovat dlouhodobě. Observační studie a údaje z registrů odhalují více než data z úvodních klinických studií potenciální rizika asociovaná s biologickou léčbou. V případě inhibitorů TNF se jedná zejména o infuzní reakce či alergické reakce v místě vpichu, nezávažné i závažné infekce, z nichž je velká pozornost věnována tuberkulóze a oportunním infekcím, autoimunitní či demyelinizační projevy, hematologické komplikace, měštnavé srdeční selhání či nevyřešený vztah k malignitám.

Riziko TBC je u nemocných léčených TNF- α inhibitory proti DMARDům asi 10–20× zvýšené. Doporučení České revmatologické společnosti a České pneumologické společnosti zahrnují nutnost před zahájením biologické léčby anamnézu, rentgenové vyšetření plic, kožní tuberkulinový test a quantiferon.

U léčby všemi anti-TNF- α preparáty se zvýšeně vyskytují antinukleární protilátky, případy léky indukovaného lupusu jsou však po aplikaci těchto přípravků vzácné. Paradoxním nálezem při anti-TNF terapii je vzácně popisované vzplanutí kožní psoriázy, která je jinak ve většině případů právě těmito inhibitory dobře kontrolována. Vzácně jsou rovněž kazuistiky popisující vznik demyelinizačních onemocnění při terapii anti-TNF- α léky, které ale většinou po jejich vysazení mizí či se podstatně lepší.

Mezi nejčastější projevy spojené s infuzí rituximabu patří horečka, třes, hypotenze, bronchospasmus či angioedém; ve většině případů lze těmito příznaky předejít zpomalením infuze a premedikací antihistaminiky a solumedrolem. Pozornost je třeba věnovat vyloučení přítomnosti viru hepatitidy B a C, při kterých by podání léku mohlo vést k rozvoji těžké infekce s poškozením jater. V souvislosti s rituximabem s zřejmě vyskytuje také častěji vzácné onemocnění PML (progressivní multifokální leukoencefalopatie).

Údaje o bezpečnosti abateceptu pocházejí zatím většinou z klinických studií, kde byly popsány alergické reakce, mírně vyšší riziko infekcí a zejména riziko vzplanutí obstrukční bronchopulmonální choroby.

Biologická léčba revmatických chorob je v České republice podávána v Centrech biologické léčby, která jsou dostatečně personálně, prostorově i materiálně vybavena k podávání těchto preparátů, jakož i ke zvládnutí případných nežádoucích účinků. Česká revmatologická společnost provozuje od roku 2001 registr léčby těchto nemocných nazývaný ATTRA, který umožňuje prospektivní sběr dat sloužících k hodnocení efektivity, jakož i vedlejších účinků biologických léků.

Rozšiřující se spektrum biologických léků znamená významný průlom v léčbě revmatických chorob. Přibývá důkazů o vhodnosti biologické terapie také v raných fázích revmatických chorob (raná revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida), což umožňuje v mnoha případech nástup remise a následně vysazení léčby a rovněž klade nové požadavky na časnou diagnostiku chorob. Závažnou otázkou překračující rámec oboru revmatologie je také farmakoekonomická stránka léčby, která je finančně nesmírně náročná, nicméně v mnoha případech šetří druhotné náklady ve zdravotnictví i v sociální sféře, prodlužuje průběh choroby a soběstačnost.

Biologická léčba v alergologii

Jaromír Bystrůň

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN, Olomouc

Od roku 2008 máme možnost v České republice v osmi centrech (Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Motol, Nemocnice České Budějovice, FN Plzeň, FN Hradec Králové, FN Brno, FN Olomouc a FN Ostrava) možnost využít – za přesně definovaných podmínek – léčbu pacientů s těžkým

průduškovým astmatem pomocí monoklonální protilátky proti molekule IgE (omalizumab – přípravek **Xolair**). Léčba probíhá ve vyjmenovaných centrech ve spolupráci pneumologa a alergologa/klinického imunologa (v roce 2008 mohl být předepisován jen lékaři odbornosti 205 – pneumology a od počátku roku 2009 i lékaři odbornosti 207 – alergology/klinickými imunology). V roce 2009 bylo prostřednictvím VZP zajištěno financování léčby pro 100 pacientů. Podmínky pro zařazení pacienta do léčebného programu byly následující:

- léčba těžkého perzistujícího alergického astmatu u pacientů starších 12 let;
- v průběhu posledního roku dokumentované minimálně dvě těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta-2-mimetik nebo trvalé či intermitentní léčbě perorálním kortikosteroidem;
- dodržovat zákaz kouření;
- pacienti mají pozitivní kožní testy nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen;
- vstupní sérová hladina celkového IgE dosahuje minimálně 30 a maximálně 700 UI/ml;
- snížená funkce plic (FEV-1 pod 80 % n.h.);
- léčba bude přerušena u pacientů, u kterých se neprokáže adekvátní odezva na terapii do 16 týdnů.

Omalizumab léčebně zasahuje u pacientů s alergickým astmatem (s významným etiologickým podílem IgE protilátek) na několika úrovních. Vyzvazuje molekuly volného IgE a vytváří imunokomplexy, které nejsou schopné aktivovat vysoceafinní IgE receptory a přerušuje zánětlivou kaskádu, potlačuje expresi IgE receptorů na žírných buňkách, bazofilích a dendritických buňkách. Svým účinkem na volné molekuly IgE a receptory pro IgE sekundárně ovlivňuje i eozinofilii v periferní krvi, ve sputu a submukóze. Ovlivňuje hladiny zánětlivých cytokinů, jakými jsou IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 a GM-CSF, a tím i aktivitu lymfocytů T a B. Tímto komplexním působením tlumivě ovlivňuje časnou i pozdní fázi odpovědi na alergenovou provokaci. Dosud provedené klinické studie jednoznačně potvrzují, že u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem omalizumab jako přídatná léčba k nejlepší dostupné léčbě signifikantně snižuje:

- klinicky významné exacerbace, těžké exacerbace,
- návštěvy pohotovosti.

Omalizumab mimo jiné rovněž významně zlepšuje kvalitu života a symptomy astmatu a vykazuje bezpečnost a tolerabilitu srovnatelnou s placebem.

Byly prezentovány závěry zahraničních klinických studií, které potvrzují výše uvedené předpoklady účinku omalizumabu, a byly prezentovány i kazuistiky pacientů léčených v Centru pro aplikaci Xolairu ve FN Olomouc. Autor sdělení upozorňuje hlavně na skutečnost, že léčba monoklonální protilátkou proti molekule IgE není primárně léčbou těžkého astmatu, u kterého je v současné době léčba prováděna z prostředků zdravotního pojištění, ale léčbou alergie pacienta,

u kterého je tento etiologický faktor jednoznačně prokázán. U takto pečlivě provedeného výběru bylo možno zaznamenat výrazné zlepšení základního onemocnění po 4 měsících léčby u 89 % pacientů.

Současné trendy v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní – biologická léčba

Katarina Obereignerů, Vladimíra Sládková,
Jan Mareš, Petr Kaňovský

*Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění,
Neurologická klinika FN, Olomouc*

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění CNS vedoucí k demyelinizaci nervových vláken a jejich následnému poškození. Je nejčastější příčinou invalidizace mladých lidí v produktivním věku. Průběh onemocnění je individuální a většinou velmi obtížně předvídatelný. Nejčastější formou onemocnění je remitentně-relabující forma (90 %). Ta po několika letech onemocnění přechází do stadia sekundární progresse. Samostatnou formou onemocnění je primárně progredientní forma s pomalu narůstajícím funkčním deficitem (10 %).

Spouštěcím momentem onemocnění je pravděpodobně imunitní reakce myelinu podobného antigenu na periférii, která vede k aktivaci T-lymfocytů a jejich přechodu přes hematoencefalickou bariéru (HEB). V CNS dochází k jejich reaktivaci, klonální expanzi a tvorbě prozánětlivých cytokinů. Tyto aktivují další imunokompetentní buňky včetně B-lymfocytů produkujících specifické protilátky, které poškozují myelin prostřednictvím komplementového systému. Již v raných stadiích onemocnění začíná proces neurodegenerace způsobený oxidativním stresem a excitotoxicitou.

Onemocnění RS zatím vyléčit neumíme. Současnými prostředky lze snížit aktivitu onemocnění danou počtem a tíží atak a zpomalit progresi neurologického deficitu. Lékem první volby jsou v současnosti imunomodulační preparáty typu DMD (disease modifying drugs), ke kterým patří jednak interferony (IFN) a glatiramer acetat (GA). Prvním lékem z této skupiny, který je k dispozici od roku 1993, je IFN-β-1b, neboli **Betaferon** inj. (Betaseron v USA, aplikace obden s.c.). Následně se dostal na trh IFN-β-1a (**Avonex** inj. – 1× týdně i.m., **Rebif 22** a **Rebif 44** inj. – 3× týdně s.c.). Glatiramer acetate (**Copaxone** inj. – 1× denně s.c.) představuje antigenně specifickou terapii. Jde o směs čtyř aminokyselin nejčastěji se vyskytujících v myelin-bazickém proteinu. Udávaná účinnost preparátů DMD je 30–40 %. Nejnovějším imunomodulačním preparátem pro léčbu vysoko aktivní remitentně-relabující formy RS je natalizumab (**Tysabri** – 1× měsíčně i.v.). Jedná se o monoklonální protilátku proti alfa-podjednotce receptoru adhezivní molekuly v cévní stěně HEB. Terapeutická účinnost je 70–80 %.

Na závěr přednášky je uvedena kazuistika prezentující osobní zkušenosti s terapií DMD a natalizumabem.

Endosonografie a postprocesing

Zámek Kozel, Štáhlavy u Plzně, 17.–18. září 2009

Na sklonku léta 2009 proběhlo IV. sympozium, obětavě uspořádané plzeňskými kolegy a úspěšně navázalo – s obvyklou dvouletou periodicitou na předešlé akce, počínající v roce 2003. Hnací silou uvedených sympozií, která se po mimořádně zdařilém průběhu ustáleně věnují problematice endosonografie, je primář Radiodiagnostického oddělení FN Plzeň-Bory, MUDr. Zdeněk Chudáček, PhD. se skupinou spolupracujících nadšenců. Záštitu nad akcí převzala ředitelka FN Plzeň, děkan LF UK v Plzni a Spolek lékařů ČLS JEP v Plzni.

Tematickou novinkou – a současně obohacením akce, bylo zavzetí širšího okruhu problematiky dodatečného zpracování digitálních obrazů všech vyšetřovacích modalit, i mimo ultrazvuk. Druhou novinkou, vynucenou spíše ekonomickými problémy současnosti, bylo zkrácení sympozia a jeden přednáškový den, jemuž předcházela instalace technické výstavy. Vlastní přednáškové akce probíhaly zčásti ve dvou paralelních sekcích, což umožnilo dosti širokou paletu námětů: dutina břišní a její orgány, gastrointestinální trakt, hrudník a srdce, plíce, metodiky, novinky, kontroverze a výzkum, cévy, urogenitální systém, sekce radiologických asistentů, která výstižně dokumentovala rostoucí význam jejich práce ve využívání a údržbě nových technologií. Každý z uvedených předmetových bloků zahrnoval řadu dvacetiminutových (i delších) sdělení, kvalitně tematicky vybraných, řazených, dokumentovaných i moderovaných, se vzorným dodržáním časových limitů a celkovým sympatickým dojmem svižného a věcného spádu. Řada referátů zasluhuje pro svou přínosnost a zajímavost zvýšenou pozornost a je dostupná ve kvalitně tištěném souboru abstrakt, který každý účastník akce dostal při registraci.

Endosonografická „chudáčkovská“ sympozia nabyla svou koncepcí, přínosem k modernizaci zobrazovacích postupů, dělnou atmosférou a výbornou organizací velmi rychle vynikající zvuk i v mezinárodním měřítku. Žádné z těchto předností nezůstalo právě skončivší nic dlužno – byť i bylo v letech ekonomické krize, ne svou vinou, poznamenáno sníženou účastí ze zahraničí. Nesporně patří k atraktivním přednostem kouzelné prostředí zámku Kozel a bohaté kulinařské zázemí, nově pak i šťastná volba ubytovací zařízení v plzeňském hotelu Hazuka a jeho snadná dostupnost v rámci promyšlené organizační péče pořadatelů. Přispívají k tomu tradičně i vlastivědné exkurze do pamětihodností města, jeho průmyslových špičkových podniků, i tradičně celkové přátelské ovzduší, v němž se rádi setkávají dávní (i noví) odborní přátelé, kteří vděčně využívají příležitosti ke kontaktu odbornému i společenskému. Nové akce potvrdila výbornou orientaci pořadatelů v trendech problematiky zařazením podstatného podílu metodik postprocesingu, čímž se aktuálně posílilo stále rostoucí povědomí o kvalitách plzeňských, i dalších pracovišť a jejich reprezentantů.

Zdar zakotvených akcí zavazuje k jejich pokračování, a tak bylo prozíravě již nyní stanoveno datum příštího sympozia o endosonografii a postprocesingu na dny 16. a 17. června 2011 – kde jinde než na zámku Kozel. Informace nabízejí už nyní stránky www.endosono.cz.

Pořadatelům, na čele s obětavým kolegou Chudáčkem, i přednášejícím patří náš dík za zdařilou akci, i v českém měřítku ojedinelou.

prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.

XLIX. sympozium z historie farmacie a veterinární medicíny

Brno, 4. listopadu 2009

Tradiční podzimní, v pořadí již XLIX. sympozium z historie farmacie a veterinární medicíny, které se konalo 4. listopadu 2009 na VFU Brno, bylo opět příjemným setkáním historiků obou oborů.

Velkou poctou pro 36 přítomných byla zdravice prezidenta veterinární komory MVDr. Ondřeje Rychlíka.

První přednášející, prof. RNDr. J. Květina, DrSc., připomněl významnou osobnost brněnské i pražské farmakologie – prof. MUDr. K. Chodounského. Mgr. J. Babica ve svém pojednání vzpomněl na osobnosti RANOKU (Komise pro racionalizaci a normalizaci v lékařství, zvěrolékařství a lékárnictví).

Druhý blok přednášek byl poctou PhMr. L. Bílkovi (PhMr. RNDr. MVDr. M. Plhoň), PhMr. K. Kolčavovi (doc. PhDr. K. Král, CSc.), prof. MVDr. J. Lenfeldovi (MVDr. Šárka Hejlová, CSc.) a prof. RNDr. J. Smečkovi, CSc. (prof.

MVDr. J. Konrád, DrSc.). Závěrečný příspěvek doc. M. Goíše o jeho výzkumném životě veterinárním byl velmi osobní zpodobněním nestora české veterinární medicíny.

Vzpomínkou prof. MVDr. L. Němečka, CSc. na přednosty chirurgické kliniky VŠV v Brně začala odpolední část programu. Změny do jednotnosti témat vnesl kolega R. Jirásek svým příspěvkem o farmaceutických eponymech. Mgr. H. Richtarová připomněla svou červnovou prezentaci o PhMr. G. Hellovi v rozšířené a doplněné verzi. Velmi slibný byl příspěvek kolegyně Mgr. T. Ambrus – Významní členové řádu milosrdných bratří, který naznačil obsah její dizertační práce, kterou nedávno obhájila. Poslední příspěvek sympozia patřil MVDr. PharmDr. V. Vranové a její studii o významných osobnostech českého farmaceutického průmyslu (J. Rosického, J. Tamchynovi, A. Steinhauerovi).

Na úplný závěr jsme nad prezentací kolegyně T. Ambrus zavzpomínali na 39. mezinárodní kongres dějin farmacie ve Vídni. Letošního ročníku se za Českou republiku aktivně zúčastnili dva přednášející – doc. PhMr. RNDr. V. Rusek, CSc. (Lékařské etikety ve sbírkách Českého farmaceutického muzea), Mgr. J. Babica (Historie vývoje a používání lékařských piktogramů v Československu) a tři postery – PharmDr. L. Nedopilová, Ph.D. (Farmacie v České republice ve druhé polovině 20. století), PharmDr. T. Ambrus (Církevní lékárny na území Slovenska v 17.–20. století) a PhMr. RNDr. P. Drábek, PharmDr. M. Lisá, Ph.D. (Materia medica ve 12. století v Montpellier). Posledně zmiňovaní autoři si za tento poster odnesli ocenění za 3. nejlepší poster.

Diskuze v kuloárech po oficiálním zakončení symposia pak pokračovala do 18 hodiny.

Již nyní se těšíme na jubilejní XL. setkání, které se uskuteční 17. března 2010 v Praze v Lékařském domě nad novými tématy z farmaceutického průmyslu a výroby.

PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.
Lékárna VFN OVV III.
Karlovo náměstí 32, 120 00 Praha 2
e-mail: lisa.martina@vfn.cz

13. kongres nemocničních lékárníků

Brno, 15. listopadu 2009



MUDr. Ladislav Kabelka z Domu léčby bolesti s hospicem sv. Josefa v Rajhradě u Brna

Každoroční kongres nemocničních lékárníků se konal letos v Brně ve funkcionalistických prostorách Výstaviště od pátku 13. listopadu do neděle 15. listopadu 2009. Sešlo se zde rekordní počet více než 560 nemocničních lékárníků a farmaceutických asistentů.

Hlavním tématem letošního kongresu byla farmakoterapie bolesti. Účastníci kongresu si mohli v průběhu sobotního dopoledne vyslechnout různé pohledy na tuto problematiku. Hned v úvodní přednášce se profesor Pavel Ševčík z FN Brno zaměřil na léčbu chronické bolesti pomocí opioidů. Za použití kazuistik a názorné fotodokumentace ukázal současné možnosti léčby silné bolesti. Zdůraznil, že by se lékaři neměli preskripce opioidů obávat, a pokud nedochází k dostatečnému účinku, je vhodné provést rotaci účinných látek ve skupině silných opioidů.

V další prezentaci se MUDr. Marek Hák z brněnské FN u sv. Anny věnoval možnostem použití jiných než farmakologických způsobů ovlivnění chronické bolesti. Účinnou metodou k tlumení silné bolesti je například epidurální aplikace kortikoidů nebo subarachnoidální anestezie s aplikací lokálního anestetika s morfinem. Na základě svých zkušeností z Centra léčby bolesti zdůraznil, že lékař musí pacientovi jeho subjektivní bolest věřit a akceptovat ji. Přístup k léčbě bolesti musí tedy být komplexní a měl by zahrnovat kromě farmakoterapie také edukaci pacienta.

Hospicová péče bývá vyhrazena pacientům v terminální fázi onemocnění. O konceptu paliativní medicíny hovořil ve své přednášce MUDr. Ladislav Kabelka z Domu léčby bolesti s hospicem sv. Josefa v Rajhradě u Brna. Cílem paliativní medicíny je zlepšit kvalitu zbývajících života pacienta nevléčitelně nemocného. Zároveň je nutné zapojit do terapeutického procesu i pacientovu rodinu, která se musí s terminálním stádiem nemoci rovněž vyrovnávat. Ve své přednášce zdůraznil dr. Kabelka rovněž potenciál lékárníkovy intervence při hodnocení medikace pacientů v hospicové péči.

PharmDr. Jana Gregorová z lékárny FN na Bulovce připojila ve své přednášce vlastní postřehy a zkušenosti s pacienty, kterým se věnuje při své práci klinického farmaceuta. Riziko nežádoucích účinků a interakcí léků se s přibývajícím věkem pacientů zvyšuje, a proto je právě zde do budoucna místo pro lékárníka.

Akutní bolest nepatří mezi nemoci, jedná se o nepříjemně vnímaný symptom, doprovázející různá onemocnění. Možnosti ovlivnění akutní bolesti, jako je například bolest po operacích, nastínil anesteziolog MUDr. Lukáš Dadák z FN u sv. Anny v Brně.

V odpoledním bloku volných sdělení byly prezentovány příspěvky s tematikou využití medicíny založené na důkazech, které byly následně podrobně rozebrány na workshopu.

Druhý workshop letošního kongresu byl zaměřen na aktuální problémy onkologické farmacie, především otázku použitelnosti a stability připravovaných cytostatik. Někteří z účastníků workshopu přednesli svoje volná sdělení také v onkologické části nedělního bloku kongresového programu, především s tematikou zajištění bezpečné přípravy cytostatik.

Tematicky pestrý program měli možnost vyslechnout také účastníci a účastníci samostatného bloku farmaceutických asistentů, kde zazněly mimo jiné příspěvky o terapii bércoových vředů nebo o kompresní terapii.

Sobotní a nedělní bloky volných sdělení, stejně jako vysoká návštěvnost kongresu, svědčí o skutečnosti, že získávání nových poznatků i sdílení vlastních zkušeností je pro všechny z nemocničních lékáren prioritou.

Přednášky a volná sdělení jsou k dispozici na internetových stránkách nemocničních lékárníků www.nemlek.cz v části pro registrované návštěvníky webu.

PharmDr. Marek Lžičar
Lékárna FN u sv. Anny v Brně

KNIHA

Beran J. a kol.
LÉKAŘSKÁ
PSYCHOLOGIE V PRAXI

Praha: Grada Publishing, a. s., 2010, s. 140, 179 Kč. ISBN 978-80-247-1125-6.

Autorem, a budiž upozorněno, že jediným (spoluautorství kolektivu se do názvu knihy dostalo omylem), je přednosta Psychiatrické kliniky Univerzity Karlovy v Plzni. Docent MUDr. Jiří Beran, CSc. na plzeňské lékařské fakultě též vede výuku lékařské psychologie, lékařské etiky a psychoterapie. Mnoho let se zabývá i postgraduálním vzděláváním lékařů. Z předchozího plyne, že má dobré předpoklady k napsání užitečné a odborně fundované příručky pro lékaře v klinické praxi i studenty medicíny. A budiž hned úvodem řečeno, že napsal práci inspirující a prakticky uplatnitelnou (i při výuce na lékařských fakultách).

Lékařská psychologie se zabývá psychologickými aspekty medicíny a užitím psychologických poznatků v praxi lékaře. Autor píše, že „uplatnění psychologie v klinické praxi předpokládá celoživotní práci lékaře na sobě samém. Tato práce má pak více podob. Patří mezi ně autognoze, nácvik komunikačních intervencí a v neposlední řadě též studium literatury. Předkládaná publikace je příspěvkem především pro tuto oblast“.

Recenzovaná knížka sestává z třinácti kapitol, závěrem pak nalezneme seznam použité literatury, rejstřík věcný a jmenný. Čtenářům práci přiblížím vyjmenováním kapitol a upozorněním na některá témata.

1. Vztah mezi lékařem a pacientem na počátku 21. století. V prvé kapitole je pojednáno o specifických rysech dnešní medicíny, vztahu lékaře a pacienta, dočteme se o postavení lékaře ve společnosti, o vědeckosti medicíny atp. Zvláštní pozornost je věnována subjektivním jevům v medicíně, zejména psychice lékaře a psychice pacienta. Tato poměrně různorodá kapitola končí tématy: medicína z ekonomického hlediska, právní aspekty medicíny, etické aspekty medicíny, duchovní (spirituální) aspekt medicíny.

2. Komplexní pohled na nemocného. Pozornost je věnována zejména tomu, jakou roli z pohledu biopsychosociálního modelu hraje nemoc v životě člověka. Téma je proto závažné, že každý člověk (ať zdravý, či nemocný) je v libovolném okamžiku determinován složkou biologickou, psychologickou a fylogenetickou (evoluční).

3. Psychoterapie a medicína. Psychoterapie, čili léčba psychologickými

prostředky je pojímána jako samostatný obor interdisciplinární povahy a mělo by se jí dostat každému potřebnému pacientovi. Poukázáno je na nevědomí člověka (tedy i zdravotníka), neboť se uplatňuje v životě každého jedince, aniž mu to je zřejmé.

4. Základní komunikační dovednosti. Chce-li lékař optimalizovat svůj vztah k pacientovi tak, aby na něho působil anxiolyticky a usnadňoval vzájemnou spolupráci, musí umět druhému naslouchat, být empatický a své porozumění taktně sdělovat. Není to jen otázka (dostatku) času, ale zejména postoje lékaře k nemocnému a jeho komunikačních dovedností.

5. Nonverbální komunikace mezi lékařem a pacientem. Nonverbální chování (výraz tváře, pohyby, gesta apod.) přiděluje význam tomu, co bylo řečeno. V páté kapitole nalezneme popis a klasifikaci nonverbálního chování, stejně jako konkrétní rady, jak stimulovat navození příznivé (uvolněné, bezprostřední) atmosféry během rozhovoru.

6. Psychologicky zaměřená anamnéza. V této kapitole se seznámíme s různými typy otázek a vůbec s vedením anamnestického rozhovoru. Je zdůrazněno, že komunikace musí být oboustranná, ze strany lékaře by se pacientovi mělo dostat i vysvětlení a podpory. Současně hledáme časovou souvislost mezi vznikem symptomů a určitými změnami či událostmi v životě nemocného.

7. Rozhovor lékaře s pacientem. Rozhovor se může týkat jakékoliv problémové oblasti života člověka. Předpokládá se aktivní účast pacienta a méně autoritativní role lékaře. Zvláštní pozornost je věnována sdělování nepříznivých zpráv a psychotherapeutickému přístupu k depresivním nemocným.

8. Úvod do podpůrné psychoterapie. Cílem podpůrné psychoterapie je dosažení symptomatického zlepšení psychologického stavu člověka. Je vhodnou doplňkovou léčbou kupříkladu u chronicky nemocných osob a u mnohých nemocných s duševní poruchou. Pacienta se zásadně snažíme podpořit a nikoliv frustrovat.

9. Účinné faktory podpůrné psychoterapie. Autor nám představí faktory typu ventilace problémů, aktivní naslouchání, pochvala, poskytování pozitivní odezvy apod. Ve vztahu se snažíme podpořit pozitivní rysy pacientovy osobnosti, mobilizovat jeho latentní tvůrčí potenciál a upozornit na nevyužívané schopnosti. Takto přispíváme ke zvládnutí kupříkladu hypochondrií, somatizované deprese, úzkosti, chronických bolestivých stavů.

10. Zásady psychologické pomoci. V desáté kapitole nalezneme poučení o tom, jak konkrétně postupovat při pomoci pacientům v náročných životních situacích a při krizi v životních hodnotách. Více se také dovíme o psychologické péči věnované osobám s nádorovým onemocněním a o komunikaci s chronicky nemocnými.

11. Psychologické aspekty farmakoterapie. Stručně je pojednáno o celé řadě psychologických proměnných, jež zesilují či naopak zeslabují účinek léků. U lékaře to jsou kupříkladu jeho pocity vzhledem k nemocnému, které mohou ovlivnit rozhodování, aniž by si to uvědomoval (ordinace dávky léku i hodnocení jeho efektu). Významný je i postoj lékaře k lékům obecně (zjednodušeně řečeno jsou lékaři farmakofilní a farmakofobní). Z psychologických proměnných na straně pacienta to je především jeho očekávání, důvěra v lékaře a jeho léčbu. Jak autor správně zdůrazňuje, „farmakoterapie není jen biologickým procesem probíhajícím na molekulární úrovni, ale také procesem psychologickým a interpersonálním (sociálním)“.

12. Problémové situace mezi zdravotníky a pacienty. Zde nalezneme odpovědi na otázky po „druhé kompetenci lékaře“, tedy jeho psychologického přístupu k nemocným a jejich nejbližším. Vše je přiblíženo na problematice stížností pacientů a jejich rodin, podílu zdravotníků na stížnostech a na prevenci problémových situací.

13. Duševní vyrovnanost lékaře (zdravotníka). Poslední kapitola je zejména věnována oblasti duševní hygieny a burnout syndromu. Těžiště je položeno na nutnosti hlubšího sebepoznání lékaře, neboť je vystaven značnému stresu a bez porozumění sobě se obtížněji s ním vyrovnává způsobem, jímž nepoškozuje své zdraví či nesnižuje úroveň své odborné práce a kvalitu osobního života.

Hlavní přínos recenzované knížky vidím v tom, že zdůrazňuje biopsychosociální stránku veškeré péče o nemocné. Každá vážnější či subjektivně významná choroba nalézá odezvu v psychice člověka, současně i psychický stav nemocného spoluroučuje jeho spolupráci s lékařem a mnohdy i vývoj nemoci. Autor též neopomíjí etickou problematiku lékařovy práce, naznačena je zde i právní stránka jeho počínání. Ovšem musím kriticky upozornit, že pojednává o mnoha závažných skutečnostech v publikaci svým rozsahem poměrně útlé, proto se nemůže vyhnout určité zkratkovitosti a zhušťování. Při even-

tuálně dalším vydání této užitečné publikace bude na místě mnohé rozšířit a učinit tak z příručky lékařské psychologie učebnicí lékařské psychologie. Jinak jde o práci čtivou, text je plně srozumitelný i díky autorovým bohatým klinickým a pedagogickým zkušenostem.

Osobně mne nejvíce na recenzované práci zaujaly ty části publikace, v nichž je pojednáno o proměnách ve vztahu pacient – lékař, a to díky době,

v níž žijeme. Upozorněno je na narůstající vztahovou ambivalenci (nejednoznačnost), „kdy jeden se bojí druhého“, autor upozorňuje na „novou asymetrii“, při které „pacient či jeho rodina usilují o dominantní postavení a mají tendenci se zdravotníkem jednat dominantně“. Mohli bychom použít pro některé z těchto případů „syndrom týraného zdravotníka“, jak vtipně dodává. Klíč k porozumění těmto fenoménům lze hledat také v tom, že práce

lékaře se stává „podnikáním svého druhu“.

Knížka Lékařská psychologie v praxi by podle mého názoru neměla chybět v knihovně žádného lékaře v klinické praxi. Rozhodně ji lze doporučit i jako výukový text pro studenty lékařských fakult.

Jan Vymětal
Karlovo nám. 40, 128 00 Praha 2

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

DNE 12. DUBNA 2010

Přednáškový večer Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Hennerův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

1. E. Růžička: Úvod (5 min)
 2. J. Tichý, J. Bělaček, O. Dlouhá, P. Charvát, J. Krásenský, M. Voleman: Výzkum laterality: Vztah mozečkové dominance k rukostí, lokalizaci řeči a dalším asymetriím (35 min)
 3. O. Dlouhá: Lateralita a vývojové poruchy řeči (20 min)
- Diskuze

DNE 19. DUBNA 2010

Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze

Ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Traplův večer

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
 2. I. Kučerová: Diagnostika fetálních anomálií v prvním trimestru těhotenství (10 min)
 3. P. Velebil: Indikátory kvality perinatální péče v České republice (10 min)
 4. A. Měchurová: Nové doporučené postupy v perinatologii (10 min)
 5. Z. Straňák: Nové postupy v primárním ošetření novorozence velmi nízké porodní hmotnosti na porodním sále (10 min)
 6. V. Čunát: Současné možnosti péče o novorozence s perinatální asfyxií (10 min)
 7. J. Šemberová: Nanotechnologie v intenzivní péči (10 min)
- Diskuze

DNE 26. DUBNA 2010

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

Popelkův večer

Traumatologie skeletu dětského a přechodného věku

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

1. T. Trč: Úvod (5 min)
 2. T. Trč, D. Stehlík: Zvláštnosti traumatologie v dětském a přechodném věku (7 min)
 3. V. Havlas, V. Mrzena, T. Trč: Suprakondylická zlomenina lokte (7 min)
 4. T. Trč, M. Hanus, M. Handl: Poranění hlezna u dětí a adolescentů (10 min)
 5. P. Chládek, V. Řeháček, J. Kotaška: Zlomeniny krčku femuru u dětí (7 min)
 6. R. Paděra, P. Chládek, T. Trč: Coxa vara – traumatická diagnóza? (7 min)
 7. P. Mašát, A. Schejbalová: Avulsní zlomeniny u dětí a adolescentů (5 min)
 8. V. Havlas, T. Trč, J. Kautzner: Poranění interkondylické eminence u dětí (5 min)
 9. T. Trč: Závěr (5 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ STŘEDISKO ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

NABÍZÍ:
ODBORNÝM SPOLEČNOSTEM,
LÉKAŘSKÝM SPOLKŮM, NEMOCNICÍM, FAKULTÁM
A DALŠÍM ORGANIZACÍM
TISK PUBLIKACÍ
VČETNĚ GRAFICKÉHO ZPRACOVÁNÍ
KONGRESOVÝCH SBORNÍKŮ,
OZNÁMENÍ, POZVÁNEK A TD.,
ZA VÝHODNÉ CENY

POŽADAVKY A ŽÁDOSTI ZASÍLEJTE NA:

SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2
TEL.: 224 266 252
FAX: 224 266 265
E-MAIL: NTSINZERCE@CLS.CZ

WWW.CLS.CZ

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

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

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

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

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

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

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

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

TABULKY

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

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**. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

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

LITERATURA

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

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

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

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

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

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

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

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

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

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

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

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

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

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

Vlastní text

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

U 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 posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora:

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

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

V roce 1962 obdrželi Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři badatelé na poli stavby molekuly nukleových kyselin – Francis Crick z Cambridge v Anglii, James Watson z Cambridge v USA a Londýňan z Nového Zélandu Maurice Hugh Frederick Wilkins.

MAURICE HUGH
FREDERICK WILKINS

(1916–2004)

V Petone u Wellingtonu na jižním cípu novozélandského Severního ostrova si v roce 1913 otevřel praxi irský lékař Edgar Henry Wilkins a jeho žena Eveline rozená Whittakerová po roce porodila dcerku Eithne. Pak přesídlili do vsíky Pongaroa v řídce osídlené zemědělské oblasti Wairarapa a zde 15. prosince 1916 přišel na svět syn Maurice. V polovině roku 1918 se rodina přestěhovala do nejbližšího města Pahiatua, kde se Edgar věnoval školnímu preventivnímu lékařství, ještě téhož roku byl jmenován ředitelem školní hygieny ve Wellingtonu a rodinu vzal s sebou. V roce 1923 se Wilkinsovi vrátili do Irska za vzděláním pro děti, po krátkém pobytu v Dublinu však dali přednost Anglii. Edgar pak šel provozovat preventivní medicínu do Birminghamu a rodina ho opět následovala.

Maurice navštěvoval birminghamskou King Edward's School a v roce 1935 začal na Saint John's College Cambridgeské univerzity studovat fyziku u Marcuse Oliphanta. Na úkor studia se přitom činil v Protiválečné skupině cambridgeských vědců a vstoupil i do komunistické strany, když pro něho labouristé nebyli dost leví. Vedlejší zájmy se promítly do studijních výsledků, završených v roce 1938 bakalariátem s nižším hodnocením, což Wilkinse připravilo o podporu postgraduální práce v Cambridgi.

Mezitím byl Oliphant v roce 1937 povolán jako profesor na Birminghamskou univerzitu a stipendista Královské společnosti John Randall tam přišel zkoumat fosforescenci. Díky Oliphantovi se Wilkins stal Randallovým doktorandem a začal zde na stejné téma psát dizertaci. V září 1939 však vpád wehrmachtu do Polska připomněl zaoštalost britských radarů, vysílajících vlny v řádu metrů, Oliphantův ústav získal grant na vývoj radaru s vlnovou délkou pod 10 cm a už v listopadu 1939 dokončil Randall s Bootem prototyp malého dutinového magnetronu s kapalinovým chlazením a stonásobným výkonem. Radary s malými magnetrony i anténami a vysokou rozlišovací schopností pak na palubách letadel pomáhaly vítězit v bitvách

o Atlantik, v Severním moři i v Pacifiku. Maurice v roce 1940 obhájil doktorskou práci o tepelné stabilitě volných elektronů v luminoforu a přispěl k řešení vládního úkolu, když **zdokonalil obrazovku radaru**. Jeho vylepšení je užíváno dodnes.

V Birminghamu poté **spolupracoval na separaci izotopů uranu** k válečným účelům. V roce 1943 byla celá výzkumná skupina přeložena na Kalifornskou univerzitu v Berkeley a zapojena do projektu Manhattan, jehož výsledkem byla konstrukce a svržení atomových bomb na Hirošimu a Nagasaki 6. a 9. srpna 1945. Otřes z účinku této zbraně přivedl Wilkinse na pugwashské konference.

Uhranut četbou knihy Erwina Schrödingera „What Is Life?“ nastoupil v roce 1945 na univerzitu ve skotském St. Andrews jako docent fyziky, kterou zde Randall, nyní Sir John, právě zapojoval do biologického výzkumu. První publikace patřily ještě původnímu společnému tématu fosforescence (Proc Roy Soc A 1945; 184: 347–364, 366–389, 390–407, vždy s Randallem). V roce 1946 byl Sir John jmenován řádným profesorem, přednostou Fyzikálního ústavu a ředitelem nové Jednotky biofyzikálního výzkumu v londýnské King's College. Pod svým inspirovaným vedením shromáždil nadané fyziky, biology i biochemiky, ze Skotska sem přivedl i Wilkinse a ten od světélkování (Relations between Photoconduction and Luminescence in Zinc Sulphide. Nature 1948; 161: 565–566, s Garlickem) přes ultrazvuk (The Production of High Intensity Ultrasonics at Megacycle Frequencies. J Sci Instrum 1949; 26: 229–231, se Selmanem) přešel ke spolupráci s Billeem Seedsem na vývoji mikroskopů (A Simple Reflecting Microscope. Nature 1949; 164: 228–229, se Seedsem), později na výzkumu nukleoproteinů (Ultraviolet Microspectrographic Studies of Nucleoproteins and Crystals of Biological Interests. Disc Farad Soc 1950; 9: 417–423, se Seedsem).

Randall, studující dosud elektronovým mikroskopem stavbu hlaviček beraních spermií, zahájil víceoborový výzkum struktury kolagenu, spermie přenechal doktorandu Raymondůvi Goslingovi a ten začal v roce 1950 pomocí rentgenové difrakce zkoumat jejich deoxyribonukleovou kyselinu (DNA). Výzkum tehdy patřil především bílkovinám, jimž byla přisuzována i genetická funkce. Zjištění Averyho, MacLeoda a McCartyho, že DNA dokáže genetiky transformovat bakterie (J Exp Med 1944; 79: 137), pomalu docházelo obecného uznání. V roce 1950 přivezl bernský biochemik Rudolf Signer do

Londýna vzorky kvalitní DNA extrahované z buněk telecího brzlíku metodou vyvinutou jím a Hansem Schwanderem (Helv Chim Acta 1949; 32: 853) a na schůzi Faradayovy společnosti je rozdál zájemcům včetně Wilkinse. Ten s Goslingem rovnal vlákna DNA do svazků, udržoval jejich hydrataci, hned na jaře pořídil své první snímky rentgenové difrakce DNA (Physical Studies and Nucleic Acid. Nucleic Acid: An Extensible Molecule? Nature 1951; 167: 759–760, s Goslingem a Seedsem) a jedním z nich na konferenci v Neapoli v květnu 1951 nadchl posluchače Watsona.

Randall, žák laureáta Nobelovy ceny za rentgenovou krystalografii Williama Lawrence Bragga, hledal pro její uplatnění ve výzkumu zdatnou posilu a našel ji v Rosalind Elsie Franklinové, která s cambridgeským doktorátem z roku 1945 za práci o fyzikální chemii solidních organických koloidů prováděla od roku 1947 výzkum rentgenové difrakce uhlíkatých látek (Trans Farad Soc 1949; 45: 274–286, 668–682) v Laboratoire Central des Services Chimiques de l'Etat v Paříži. V létě 1950 tam přijala Randallovu nabídku stipendia na tříletý výzkum rentgenové difrakce bílkovin a lipidů v King's College, těsně před jejím nástupem v lednu 1951 za Wilkinsovy nepřítomnosti však Sir John usoudil, že bude přínosnější nasadit krystalografickou odbornici do tak nadějněho výzkumu, jaký na kvalitním materiálu už od jara provádí Maurice. Přehradil tedy Franklinovou na studium DNA, předal jí Signerovy vzorky a přidělil jí doktoranda Goslinga. Franklinová vynikala hlubokou znalostí fyzikální chemie, samostatností i svědomitou soustavností badatelské práce. Když se Wilkins vrátil, plnila už po svém jeho úkol na jeho DNA s jeho Goslingem a nehodlala přejít pod jeho vedením na jeho pojetí projektu. Z nešťastného začátku nenašli už Maurice ani Rosalind cestu ke spolupráci, na tomtéž výzkumu pracoval každý zvlášť.

V dubnu 1951 publikovali Pauling, Corey a Branson představu alfa šroubovice jako základní struktury mnoha bílkovin (Proc Natl Acad Sci 1951; 37: 205–211). I pro DNA navrhl koncem roku 1951 doktorand Bruce Fraser v King's College model šroubovice se třemi řetězci a fosfáty zevně, kdežto v Cambridgi Watson podle svých nepřesných postřehů z listopadového Rosalindina semináře sestavil s Crickem podobný model s fosfáty uvnitř. Franklinová však vážnými námitkami oba modely rozmetala.

Franklinová a Gosling objevili, že sodná sůl DNA má při 75% vlhkosti

parakrystalickou formu A s dlouhými tenkými vlákny, při 92% vlhkosti krystalickou formu B s krátkými tlustými vlákny (Acta Cryst 1953; 6: 673–677). Na jaře 1952 dosáhla Rosalind Randallová svolení k převedení postgraduálního studia z King's College do Fyzikálního ústavu londýnské Birkbeck College na pozvání Johna Bernala, zdržela se však v King's College až do dubna 1953, když Randall rozdělil výzkum tak, že od března 1952 studovala formu A ona a formu B Wilkins. Ten byl v nevyhodě: S veškerou DNA od Signera nadále pracovala Franklinová a on se spokojoval s ostatním materiálem, protože ji nedokázal požádat, aby se s ním rozdělila. I tak mu ale zřetelný obrazec X potvrzoval u formy B šroubovici. Franklinová o ní u formy A pochybovala, zato 2. května 1952 získala s Goslingem u formy B dokonalý snímek (slavné „Photo 51“) se zřetelným obrazcem X. Nestála o dostihy v modelování molekuly, raději s Goslingem pracně postupovala v analýze svých difrakčních dat s užitím Pattersonovy funkce (Acta Cryst 1953; 6: 678–685). I Wilkinsovi chyběla tížnost postavit model jako první. Od září 1952 s Herbertem Wilsonem studoval absorpci vody vlákny DNA a v difrakci nacházel u různých organismů vždy obrazec X, který matematik Alexander Stokes z jeho skupiny četl jako šroubovici s úhlem stoupání 40 %.

O pokrocích v King's College včetně Rosalindiných krystalografických závěrů se z prosincové zprávy komise Rady pro lékařský výzkum od jejího člena a svého školitele Maxe Perutze dověděl Francis Crick a od něho Watson. Tomu zase Paulingův syn poskytl otcův a Coreyův pokus o model DNA, připravený k publikaci (Proc Natl Acad Sci 1953; 39: 84–97), a Watson jej 30. ledna 1953 přivezl do King's College. Přemlouval Franklinovou ke spolupráci, než Pauling objevil svůj omyl, ale neuspěl, postěžoval si Wilkinsovi a ten mu ukázal Rosalindin a Goslingův snímek č. 51. Watson s Crickem pak na podkladě sebraných poznatků a s uplatněním prvního Chargaffova pravidla párování dusíkatých bází dokončili 7. března 1953 stavbu modelu DNA z drátů, korálků a lepenky a 25. dubna 1953 o tom podali chvatnou první zprávu (Nature 1953; 171: 737–738). Až po nich následují v téže čísle téhož časopisu ti, jejichž „nepublikovanými výsledky a myšlenkami byli podníceni,“ totiž Wilkins (Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids. Nature 1953; 171: 738–740, se Stokesem a Wilsonem) a pak teprve Franklinová (Nature 1953; 171: 740–741, s Goslingem). Watson a Crick své první sdělení 30. května 1953 rozvedli a doplnili (Nature 1953;

171: 964–967). Toho roku přinesl též časopis ještě tři články o stavbě DNA: od Franklinové (Nature 1953; 172: 156–157, s Goslingem), od Bertila Jacobsona (Nature 1953; 172: 666–667) a od Wilkinse (Helical Structure of Crystalline Deoxypentose Nucleic Acid. Nature 1953; 172: 759–762, se Seedsem, Stokesem a Wilsonem). Wilkins nadto se sirem Johnem publikoval další článek jinde (Crystallinity in Sperm Heads: Molecular Structure of Nucleoprotein in Vivo. Biochim Biophys Acta 1953; 10: 192, s Randalllem).

Franklinová odešla v dubnu 1953 do Fyzikálního ústavu Birkbeck College k výzkumu RNA rentgenovou difrakcí rostlinných virů kulovitých i tyčinkovitých typu viru tabákové mozaiky, jehož model dokončila (Nature 1955; 175: 379–381), dříve než v létě roku 1956 onemocněla rakovinou vaječníku (snad z expozice paprskům X, měla však pozitivní rodinnou anamnézu při aškenázké dědičné vložce). Přesto do konce března 1958 mezi léčbou pokračovala ve výzkumu, 16. dubna 1958 pak ve věku nedožitých 38 let v Londýně zemřela.

V následujících letech Wilkins se spolupracovníky pečlivou a podrobnou analýzou rentgenové difrakce (v řadě prací vrcholící článkem The Molecular Configuration of Deoxyribonucleic Acid. I. X-ray Diffraction Study of a Crystalline Form of the Lithium Salt. J Mol Biol 1960; 2: 19, s Langridgem, Wilsonem, Hooperem a Hamiltonem) **potvrdil správnost Watsona a Crickova modelu stavby DNA**. V roce 1959 byl zvolen za člena Královské společnosti a oženil se s Patricií Ann Chidgeyovou, s níž měl pak dvě dcery a dva syny.

S Watsonem a Crickem dostal v roce 1960 Laskerovu cenu a 10. prosince 1962 „za své objevy týkající se molekulární struktury nukleových kyselin a jejího významu pro přenos informace u živé hmoty“ rovným dílem Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství. Laureáty uvedl Arne Engström z Karolinského institutu. Dne 11. prosince měli ve svých přednáškách celkem 98 referencí, publikace Franklinové však nezmínili. Wilkins ji jmenoval aspoň v závěrečném děkování 27 kolegům a 9 institucím (The Molecular Configuration of Nucleic Acids. In: Le Prix Nobel 1962. Stockholm 1963: 126–154). Zásadní přínos práce Franklinové nepřestává budit úvahy o sestavě trojice laureátů, kdyby se toho Rosalind dožila.

Wilkins byl v roce 1963 jmenován profesorem molekulární biologie a počtěn rytířským řádem Companion of the British Empire. Své metody studia DNA zužitkoval při výzkumu dalších biologických struktur: RNA (Determination of Helical Configuration of Ribonucleic

Acid Molecules by X-ray Diffraction Study of Crystalline Amino-Acid-Transfer Ribonucleic Acid. Nature 1962; 194: 1014–1020, se Spencerem, Fullerem a Brownem), komplexů DNA s proteiny (od zmíněné práce o spermích roku 1953) i buněčných membrán (X-ray Diffraction Studies of Lecithin Bilayers. J Theor Biol 1976; 62: 447–458, s Torbetem).

V King's College byl vždy Randallovou pravou rukou a po jeho odchodu řídil Jednotku biofyzikálního výzkumu v letech 1970–1972 a 1974–1980, aniž pod břemenem úřadu slevil ze své povivosti, spravedlivosti a lidského zájmu o práci a život badatelů, techniků i uklízeček (všem byl „Strýčkem“). Vlastním životopisem (The Third Man of the Double Helix. Oxford 2003) uzavřel své dílo a vzdor mozkové cévní příhodě se v King's College účastnil oslav 50. výročí objevu dvojité šroubovice DNA. Milovník a sběratel umění, amatérský výtvarník a zahradník zůstal i náruživým kutilem: Právě si zhotovoval knihovničku, když přišla další mozková příhoda. Zakrátko, 5. října 2004, v Londýně zemřel.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Arnott S, Kibble TW, Shallice T.** Maurice Hugh Frederick Wilkins CBE: 15 December 1916 - 5 October 2004. Biogr Mem Fellows R Soc 2006; 52: 455–478.
2. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D. (eds.)** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol – Philadelphia: Institute of Physics Publishing 1994; 2: 953.
3. **Fuller W.** Professor Maurice Wilkins: Biophysicist Who Shared the Nobel Prize with Crick and Watson for His X-ray Work on DNA. The Independent Oct. 9, 2004.
4. **Judson HF.** The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology. New York: Simon & Schuster 1979.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 863–868.
6. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 4: 2208–2209.
7. **Olby RC.** The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA. New York: Dover Publications 1994.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 316–317.
9. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 1127–1129.
10. **Wilkins MHF.** The Third Man of the Double Helix. Oxford University Press 2003.

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