

3
2024/163

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Genomová terapie – dříve jen sen, dnes realita
Brdička R et al.

Postižení ledvin při monoklonálních gamapatiích
a mnohočetném myelomu
Ryšavá R

Etické aspekty v telemedicině
– balancování mezi výhodami technologií,
odpovědnou péčí a ochranou pacienta
Jedličková A

Rizikové faktory pooperační pneumonie
u pacientů po resekci plic pro NSCLC
– výsledky kohortové studie
Kepičová M et al.

Vývoj v zastoupení odborností
pečujících o pacienty s diabetem v Česku
Kvapil M et al.



Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. s.

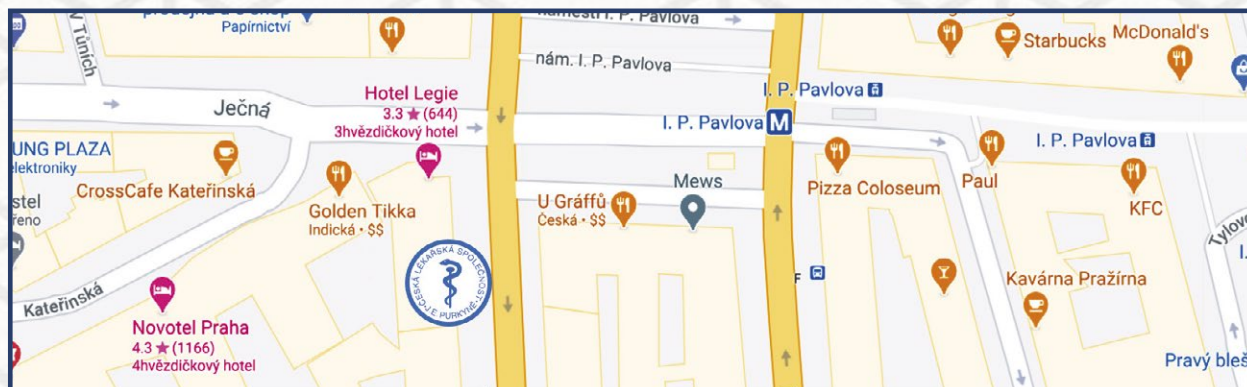
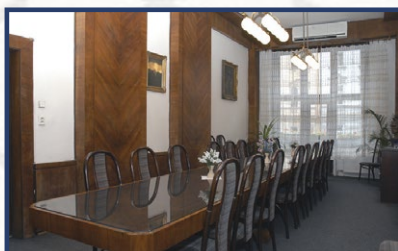
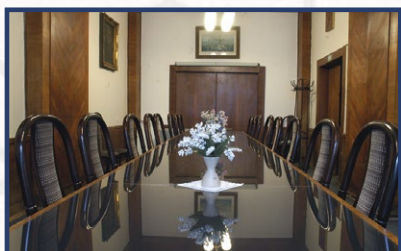


Potřebujete uspořádat konferenci, seminář nebo společenské setkání?

Využijte ideální školicí prostory v Lékařském domě České lékařské společnosti J. E. Purkyně. K dispozici je vám velký přednáškový sál s dalšími prostory, možnost občerstvení a menší konferenční místnost.



**Česká lékařská společnost J. E. Purkyně | Sokolská 31 | CZ-120 26 Praha 2
Tel.+420-224266217 | Fax+420-224266206 | e-mail:hs@cls.cz | www.cls.cz**



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

OBSAH

Přehledové články

Brdička R et al. Genomová terapie – dříve jen sen, dnes realita87

Ryšavá R. Postižení ledvin při monoklonálních gamapatiích a mnohočetném myelomu98

Jedličková A. Etické aspekty v telemedicině – balancování mezi výhodami technologií, odpovědnou péčí a ochranou pacienta.106

Původní práce

Kepičová M et al. Rizikové faktory pooperační pneumonie u pacientů po resekci plic pro nemalobuněčný karcinom plic – výsledky kohortové studie.94

Kvapil M et al. Vývoj v zastoupení odborností pečujících o pacienty s diabetem v Česku.115

Dokument

Benátská deklarace 2024, přijatá Evropskou asociací pro studium obezity (EASO) 120

Recenze

Kettner J, Kautzner J a kol. Akutní kardiologie (4., přepracované a rozšířené vyd.) 123

Mazánek J, Seichert V, Naňka O, Hrubý Z. Stomatologické muzeum prof. Jana Jesenského. 124

Aktuality 125

Osobní zprávy 127

CONTENTS

Review articles

Brdička R et al. Gene therapy – once just a dream, now a reality87

Ryšavá R. Renal impairment in monoclonal gammopathies and multiple myeloma98

Jedličková A. Ethical dimensions in telemedicine – balancing technology, responsible care, and patient protection106

Original articles

Kepičová M et al. Risk factors for postoperative pneumonia in patients after lung resection for non-small cell lung cancer – results of a cohort study.94

Kvapil M et al. Trends in the representation of specialties caring for patients with diabetes in the Czech Republic.115

Document

Venice Declaration 2024, adopted by the European Association for the Study of Obesity (EASO). 120

Reviews

Kettner J, Kautzner J et al. Acute Cardiology (4th, revised and extended ed.) 123

Mazánek J, Seichert V, Naňka O, Hrubý Z. Dental Museum of Prof. Jan Jesenský. 124

News 125

Personal news 127

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha, 2024

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

On-line verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

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

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



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Redaktoři:
Mgr. Martin Čermák, Mgr. Olga Štajnrtová

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

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

Výroba a tisk:
Ocean Design

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

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

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800188826, www.ipredplatne.sk
e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

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

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296181805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 14. 6. 2024.

Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

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

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
na rychlost, s jakou se vyvíjí medicínské poznání – a s jakou poté proniká do klinické praxe, jsme si už asi zvykli. Tím víc jsem vděčný autorům, kteří nejen dokáží to množství nových poznatků sledovat a vstřebávat, ale ještě nám o nich poskytnout výstižný přehled. V tomto čísle je tím obdivuhodným člověkem nestor české genetiky profesor Radim Brdička (*1933), jehož životní jubileum v prosinci loňského roku nám bohužel uniklo. Gratulovat s půlročním zpožděním se úplně nehodí, ale poděkování za přehledový článek o genové terapii jistě vyjádřit lze.

Před převedením nových poznatků do praktických medicínských postupů je ovšem nutno vyřešit řadu aspektů, zvláště ohledně jejich účinnosti, bezpečnosti a také dostupnosti. V neposlední řadě to jsou i otázky etické, byť ty mnohdy vyvstávají až s rozvíjející se praxí. Zavádění telemedicíny, které tolik uspěla (a asi i usnadnila) kovidová epidemie, je toho příkladem. Zevrubně se touto problematikou zabývá přehledový článek dr. Anetty Jedličkové z katedry filosofie FHS UK.

Jsou obory velké a zavedené, které jistě mají svá periodika, jejich dosah ale zdaleka není takový, jaký by si závažnost některých onemocnění zasloužila. Takovým tématem je postižení ledvin při monoklonálních gamapatiích a myelomu, které přibližuje profesorka Romana Ryšavá z Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze.

A pak jsou obory, které dokonce ani úředně neexistují, byť o jejich důležitosti slyšíme čím dál více. Benátská deklarace, přijatá minulý týden na kongresu Evropské asociace pro studium obezity (EASO), na naše poměry až nezvykle zdůrazňuje problematiku rovného přístupu k léčbě obezity. Co je však podstatnější, přináší jasný apel na změnu chápání nadměrné tělesné hmotnosti. Nové paradigma jasně říká, že nejde o nějakou „úředně“ danou hodnotu relativní tělesné hmotnosti, vyjádřenou indexem BMI, nýbrž o „chronickou chorobu z nadbytku tuku“, jak lze snad dostatečně výstižně přeložit anglický název diagnózy ABCD (*adiposity-related chronic disease*).

Petr Sucharda

REDAKČNÍ RADA

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

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK a 4. interní klinika
1. LF UK a VFN
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM,
FESIAC
Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny LF UK a FNHK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteologické centrum LF UK a FNHK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šebková
Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost
Strážnická 36, 323 00 Plzeň 1

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

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Regionální výbor WHO pro Evropu
Ústav pro zdravotní gramotnost, z. ú.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2

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

MUDr. David Zogala, Ph.D.
Ústav nukleární medicíny 1. LF a UK VFN
U Nemocnice 5, 128 08 Praha 2

Genomová terapie – dříve jen sen, dnes realita

Radim Brdička¹, Milan Macek jr.¹, Karolina Veberová Brdičková²

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

²Biogen Praha, s. r. o.

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 87–93

SOUHRN

Genová terapie (GT) se postupně stává běžným způsobem léčby. Již není výsadou velkých univerzitních pracovišť, jejichž laboratoře zvládají analytické postupy zaměřené na nukleové kyseliny a jejichž klinické týmy zvládají aplikaci. Původně byla určena pro dědičné choroby, které vzhledem ke svému řídkému výskytu byly označovány jako vzácná onemocnění a GT se dosud uplatňovala jen u dětí, aby působila ještě před rozvojem onemocnění. Nové způsoby léčby začaly být používány i u chorob běžných, jakými jsou např. metabolické poruchy (diabetes), a dokonce u takových, které nás sužují stále častěji, jako nejrůznější malignity a nemoci centrální nervové soustavy (např. Alzheimerova choroba).

Cílem genové terapie jsou geny, jejichž změny v podobě patogenních variant (dříve mutací) vyvolávají poruchy fenotypu. Naši snahou je buď jejich vyřazení z funkce (např. u hemoglobinopatií), nebo jejich nahrazení geny s normální funkcí. Ty lze do genomu vnést pomocí některého z vhodných přenašečů (tzv. vektorů), jakými jsou např. viry nebo lipozomy. Proces GT může probíhat přímo v těle pacienta (*in vivo*), nebo mimo něj na jeho izolovaných buňkách (*ex vivo*), kterými jsou obvykle indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSC – *induced pluripotent stem cell*). Po úpravě se tyto buňky vrací do pacientova těla, aby tak naplnily svůj „úděl“. V širším slova smyslu může být GT namířena i na produkt genové transkripce, kterým je messenger RNA (mRNA), nebo konečný produkt realizace genové funkce, jakým jsou funkční bílkoviny (např. u cystické fibrózy).

U různých chorob se úspěšně používají uvedené přístupy v závislosti na jejich dostupnosti, která je mimo jiné dána i náklady s GT spojenými nebo přístupností cílové tkáně. Nejen ověřování účinnosti a bezpečnosti GT, ale i ekonomické důvody rozhodují o tom, proč se GT rozvíjí jen pozvolna a proč se jí ujmají většinou jen velké a bohaté instituce. Rozhodující je také to, že celý proces vývoje od výchozích experimentálních prací přes klinické zkoušky až ke konečnému přípravku běžně trvá i dekádu či déle.

KLÍČOVÁ SLOVA

genová terapie, vzácná onemocnění, běžné choroby, nádory

SUMMARY

Brdička R et al. Gene therapy – once just a dream, now a reality

Gene therapy is gradually becoming a mainstream treatment modality and is no longer the preserve of large university departments whose laboratories master nucleic acid analytical procedures and whose clinical teams manage its administration. It was originally designed for genetic diseases that, because of their prevalence, were a group known as rare diseases. Gene therapy has so far been applied in children to act before the disease development. These new treatments have also begun to be applied for common diseases such as metabolic disorders (e. g. diabetes) and even for those that are increasingly affecting us, such as various malignancies and diseases of the central nervous system (e. g. Alzheimer's disease).

The targets targeted by GT are genes, where pathogenic alterations in the form of pathogenic variants (formerly mutations) induce phenotypic disorders, and our aim is either to knock them out of function (e. g. haemoglobinopathies) or to replace them with genes with normal function, which we introduce into the genome using one of the appropriate vectors, such as viruses or liposomes. The process of GT can take place directly inside the patient's body (*in vivo*) or outside the body on isolated cells (*ex vivo*), which are usually stem cells (iPSCs, induced pluripotent stem cell). After treatment, these cells are returned to the patient's body to fulfil their "destiny". In a broader sense, GT can target the product of gene transcription, which is the messenger RNA, or the end product of gene function, such as functional proteins (eg. cystic fibrosis).

Any of these approaches have been used successfully in various diseases, depending on their availability, which is determined, among other things, by the costs associated with GT or the accessibility of the target tissue. Ultimately, it is not only the validation of the efficacy and safety of GT, but also economic reasons that determine why GT has been slow to develop and is mostly undertaken only by large and wealthy institutions. Another decisive factor is that from initial experimental work through clinical trials, the whole process of its development normally takes up to a decade.

KEYWORDS

gene therapy, rare diseases, common diseases, cancer

ÚVOD

Termínem genová terapie (GT) dnes rozumíme cílené zásahy do genomu na úrovni nukleových kyselin, tedy takovou editaci (úpravy) genomu, aby byly odstraněny chyby vzniklé přirozenou cestou, nejrůznější patogenní varianty (dříve označované jako mutace). V současném pojetí zatím nejde o mutace na úrovni celých chromosomů nebo jejich částí, ale spíše o mutace jednotlivých genů. A vedle editace genů má GT k dispozici i další možnosti jak zasahovat do procesu „genové realizace“ – do messenger RNA (mRNA) při transkripci a do translace při konečném kroku, kdy vznikají funkční bílkoviny. Proces GT v sobě zahrnuje kromě manipulace

s nukleovými kyselinami i vstup do buněk, což je nejčastěji zprostředkováno virovými nebo liposomovými nosiči (1).

Genová terapie je metodou volby především pro tzv. vzácná onemocnění, většinou monogenní povahy, ale dnes i pro nádorová onemocnění. Z dále uvedených léčebných postupů vyplývá, že snaha být prvním, kdo dosáhne klinického použití tohoto způsobu léčby, vede k zintenzivnění všech prací s tímto cílem spojených a také vyvolává zájem výrobců prostředků, jimiž toho může být dosaženo.

Za vzácné onemocnění je obvykle považována nemoc s nízkým výskytem v populaci (v EU méně než 1/2000 jedinců),

většinou genetického původu (80 %), s počátkem projevů v dětském věku (70 %) a náročnou celoživotní léčbou, v níž nabývá praktického významu právě GT. Technická náročnost její realizace, tj. editace (zásahu do struktury nukleových kyselin), neměla donedávna velkou naději na využití v lékařské praxi.

Celý proces od nápadu přes experimenty na zvířatech až po klinické zkoušky, registraci a povolení užití v klinické praxi mohl trvat mnoho let, někdy až celou dekádu. Ve své první fázi byly klinické zkoušky prováděny na zdravých dobrovolnících a sloužily především k ověření účinku a bezpečnosti daného prostředku. Často je podstupovali pracovníci výzkumu sami na sobě. Následující fáze klinického testování blíž stanovovaly vhodný způsob podávání a dávkování i nežádoucí projevy a snášenlivost, včetně reakcí při podávání dalších léků. V konečné, čtvrté fázi schvalování mohl být způsob léčby zaregistrován a mohla být udělena licence pro používání v klinické praxi. Velmi důležité jsou i postmarketingové studie, které sledují účinnost GT po zavedení do běžné klinické praxe. Obecně bylo žádoucí, aby klinické testy podstoupilo co nejvíce pacientů, což vzhledem k výskytu vzácných onemocnění nezbytně vyžadovalo spolupráci na mezinárodní úrovni, přesto přívlastek „vzácný“ naznačuje, že počty testovaných pacientů nebyly obvykle vysoké. Z těchto důvodů výstupy výzkumu v oblasti GT do doby schválení uváděly při publikování upozornění, že jsou pouze výsledkem výzkumu a nejsou klinicky přímo použitelné.

PORUCHY KRVETVORBY A SRPKOVITOSTI

Snahy zavést GT mezi léčebné prostředky v hematologii komentoval a velice podrobně popsal již v roce 2019 Donald B. Kohn (2). První GT, která byla schválena v USA pro klinické použití, byla úprava beta-thalasémie a srpkovité anémie. O tomto úspěchu referovala v červenci 2023 Jenifer Leeová z Dětské nemocnice ve Philadelphii, která patří celosvětově mezi průkopníky GT. Schválením již také prošla ve Velké Británii a zabývá se jí podrobný článek (3).

Při onemocnění **beta-thalasémií** jde o postižení tvorby hemoglobinových řetězců β . Tvorba hemoglobinových molekul sestávajících ze 4 řetězců, kdy vždy 2 jsou identické, se vyvíjí: Ve fetálním období, přesahujícím do raného dětství, jsou tetramerní hemoglobinové molekuly tvořeny 2 řetězci α a 2 řetězci γ . Syntéza řetězců γ je po narození postupně nahrazena řetězci β , takže v dospělosti obsahují červené krvinky většinu molekul hemoglobinu tvořených 2 řetězci α a 2 β . Pokud se řetězec β nevytváří, vyvine se onemocnění označované jako thalasémie, jehož hlavním projevem je chudokrevnost. Cílem terapie je obnovení tvorby fetálního hemoglobinu vyřazením přirozené blokáce jeho tvorby způsobené aktivitou specifické sekvence *BCL11A*. V tomto případě je tedy GT namířena do regulace syntézy hemoglobinových řetězců (4).

Současně s úpravou na úrovni DNA, kterou lze provést mimo tělo pacienta (*ex vivo*), je nezbytné zasáhnout do celé krvetvorby na úrovni buněčné, kdy v izolovaných pacientových kmenových buňkách po odstranění blokády tvorby fetálního hemoglobinu dojde k uvolnění syntézy řetězců γ a „fetální“ hemoglobin nahradí nedostatek hemoglobinu „dospělého“. Přenesením modifikovaných kmenových buněk zpět pacientovi je tak zajištěna trvalá účinnost této GT. K tomu, aby však bylo pro ně v kostní dřeni uvolněno místo, kde se mohou usídlit, je třeba původní patologickou krvetvorbu mezitím vyřadit pomocí transplantace kostní dřeni.

U **srpkovité anémie** je postiženým rovněž gen pro řetězec β . V jeho bílkovinném produktu je zaměněna kyselina glutamová za valin. V důsledku toho dochází v krvinkách k polymeraci hemoglobinových molekul, které působí změnu jejich tvaru připomínající srpek Měsíce – odtud název. Životnost takovýchrvinek se zřetelně zkracuje, nehledě na problém s průchodností kapilárami. U heterozygotů nacházíme spíše jen laboratorní odchylky, kdežto u homozygotů se objevují klinické obtíže v podobě anémie. Princip GT je podobný jako u thalasémie, jen pacienta bývá nutné v rámci přípravy terapeutického zásahu „předzásobit“ několika transfuzemi „zdravé“ krve (5). Jistě není třeba zdůrazňovat, že nízký věk pacienta je pro výsledek terapie výhodou.

Mezi schválené GT v hematologii již patří také poruchy srážlivosti, např. **hemofilie** (6, 7). Dosud dosažené výsledky klinických studií, které probíhaly 5 let pro hemofilii A a 8 let u hemofilie B, potvrdily dlouhodobé (několikaleté) zásadní snížení krvácivých projevů. V některých studiích se však objevily komplikace v podobě zánětlivé reakce, se kterými se budeme setkávat jako s nechtěnou komplikací i v některých dalších případech GT.

CYSTICKÁ FIBRÓZA

Cystická fibróza (CF) je závažné genetické onemocnění, při kterém tvorba vazkého hlenu v průduškách vyvolává opakující se bronchopneumonie a postižení dalších orgánů, jmenovitě pankreatu. Nemocným dětem se i přes veškerou lékařskou snahu nedařilo přežít do dospělosti. Díky pokroku v terapii v posledním desetiletí nastalo značné ulehčení života pacientů i zlepšení jejich prognózy. V současné době jsou k dispozici léky (malé molekuly) přímo působící na modulátor transmembránového regulátoru vodivosti cystické fibrózy – protein CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), které účinně upravují jeho funkci chloridového kanálu (8, 9). Avšak vzhledem k tomu, že stále 10 % mutací v genu CFTR nereaguje na modulátory CFTR, otevírá se prostor pro GT (10, 11). Úspěchů v léčbě je možno dosáhnout pomocí modulátorů, kdy se doporučuje použít kombinaci několika současně (12), nebo se nemocní mohou podrobit klasické genové terapii, která je však stále ještě ve fázi klinického testování (13).

DEFICIT ALFA-1-ANTITRYPSINU

Deficit α_1 -antitrypsinu (AATD) se projevuje v řadě orgánů, především v plicích a játrech. K onemocnění stačí přítomnost jedné patogenní alely genu *SERPINA1*, jehož nefunkční produkt se hromadí v játrech. Současně je onemocnění provázáno nedostatkem funkce hlavně v plicích, kde její produkt reguluje činnost elastázy, přestože druhá alela je neporušená. Nemoc se rozvíjí postupně a s různou intenzitou a její projevy zvláště v plicní tkáni jsou velice ovlivňovány kvalitou vdechovaného vzduchu (kouření, prašné prostředí). Celkově AATD vyniká pestrostí projevů a různou mírou jejich závažnosti. V rámci GT byla zkoušena řada léčebných přístupů, z nichž některé dospěly až do stadia klinických zkoušek. Hlavním problémem však zůstával rozdílný až protichůdný účinek na nejpostiženější orgány. Rozsáhlý přehled o současné situaci uvádějí Pires Ferreirová et al. (14). Zatím se jako nejúčinnější ukázaly přístupy, které se snažily utlumit tvorbu alely patogenní a současně podpořit funkci alely neporušené (15).

NEUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Neurologická onemocnění je z praktických důvodů potřeba rozdělit na onemocnění periferních nervů a na onemocnění centrální nervové soustavy. To rozhoduje o způsobu léčby dané choroby, zda bude přístup k cílovým buňkám neomezený, nebo půjde o situaci specifickou tím, že je od ostatních částí těla oddělena hematoencefalickou bariérou, tj. „přepážkou“ s výběrovou propustností (16). Pro prostředky GT to znamená, že na rozdíl od buněk a bílkovin budou volně procházet jen „malé“ molekuly.

Vedle klasických, většinou monogenních, vzácných onemocnění sem můžeme zařadit i choroby, které jsou „dědičné“ specifickým způsobem. Tato onemocnění jsou podmíněna přítomností repetitivních sekvencí (opakujících se sekvencí nukleotidů), které v podobě opakujících se trinukleotidů mají při generačním přenosu tendenci zvyšovat počet repetice, zřejmě nepřesnou rekombinací a následnou nedokonalou opravou (17). Do této skupiny můžeme zařadit myotonickou dystrofii typ 1 a Huntingtonovu choreu.

MYOTONICKÁ DYSTROFIE TYPU 1

Svým vznikem a charakterem dědičnosti představuje tato dystrofie samostatnou jednotku mezi svalovými poruchami, neboť je dominantně dědičná (k jejímu fenotypovému projevu stačí jedna patogenní alela). A nejen to, přerod alel z neporušených na patogenní se děje postupně a při generačním přenosu se obvykle riziko zvyšuje. V genotypu obvykle rozeznáváme několik úrovní s různou mírou pravděpodobnosti, že příští generace může být svalovou dystofií také postižena.

Důvod takového chování vyplývá z podstaty změn v DNA, které jsou příčinou poruchy. V odpovědném genu *DMPK* kódujícím proteinovou kinázu pro myotonickou dystrofii se vyskytují trinukleotidové repetice CUG (cytosin, uracil, guanin), jejichž počet do 30 je bez patogenního účinku, avšak nadměrná přítomnost (> 50) vede k poruše funkce kinázy, která je obvyklou součástí mnoha buněčných procesů, např. v metabolismu RNA.

Použití metody *zinc finger* (18), které bylo nasnadě, přinášelo sice omezení velikosti trinukleotidových úseků, však bylo v experimentálních podmínkách často provázáno dalšími změnami v sekvenci nukleotidů, a to nejen v úseku trinukleotidové repetice, ale i v jejím okolí (19). Naproti tomu použití „malých“ molekul, buď chemicky syntetizovaných, nebo přírodních, bylo relativně úspěšnou léčebnou alternativou. Jejich přehled najdeme v práci publikované před 5 lety (20). Tyto prostředky účinkují na různých úrovních, některé snižují transkripci kinázového genu, jiné působí přímo na kinázu v podobě jejích modulátorů.

HUNTINGTONOVA CHOREA

Huntingtonova chorea je progresivní onemocnění centrální nervové soustavy s autozomálně dominantní dědičností, způsobené nadměrnou délkou repetitivní sekvence CAG (cytosin, adenin, guanin) v genu *IT15* (21).

Ikenoshita et al. zjistili, že cyklický pyrrol-imidazolový polyamid (cPIP), sloučenina vážící se na postiženou DNA, omezuje její patogennost, ať už se jedná o triplety umístěné v kódující či nekódující oblasti. CWG-cPIP navázaný na smyčku vytvořenou v místě špatného párování (*mismatched* CWG DNA) interferuje s prodloužením transkripcie (RNA polymerázou), která by preferovala řetězec s větším počtem repetice DNA.

SPINÁLNÍ MUSKULÁRNÍ ATROFIE

Spinální muskulární atrofie (SMA) je způsobena nedostatečnou tvorbou proteinu SMN (*survival motor neuron*), který je nezbytný pro správnou funkci neuronů. Cílem GT je zvýšení jeho produkce. Odpovědný gen *SMN1* obvykle postrádá exon 7. Tato delece činí gen nefunkčním, což by sice mohlo být kompenzováno genem *SMN2* (jeden ze zkoušených postupů se proto snažil zvýšit produkci právě těchto genů), ale to bývá pro plnou kompenzaci funkce *SMN1* nedostatečné. Lepšího léčebného účinku je dosahováno vnesením plně funkčního genu *SMN1*. Genová léčba spočívá v jednorázovém injekčním podání onasemnogen abeparvoveku-xioi, GT je však třeba uskutečnit před dosažením 2. roku věku dítěte.

DUCHENNEOVA MUSKULÁRNÍ DYSTROFIE

Úspěch léčby Duchenneovy svalové dystrofie (DMD) je do značné míry způsoben tím, že do výroby prostředků pro GT u této formy svalové dystrofie vstoupil biotechnologický průmysl. Příslušné technologie byly zavedeny a ověřeny již před 8 lety. Přesvědčivě se ukázalo, jak velice jsou nové postupy GT výhodné z hlediska nákladů. V principu jde o namnožení buněčné linie HEK293T (*human embryonic kidney*) infikované rekombinovaným adenovirem (rAAV), do něhož je vkládána příslušná k terapii určená nukleotidová sekvence. V roce 2022 bylo reaktorů vyvinutých pro výrobu produktů schválených pro genovou terapii vyrobeno již přes 200.

Hned několik GT bylo uvedeno pod názvem *Gene Therapy Engine*. Pro léčbu muskulární dystrofie Duchenneova typu, pletencové svalové dystrofie (*limb-girdle muscular dystrophy*) a Charcotovu-Marieovu-Toothovu chorobu byly připraveny potřebné virové nosiče, promotory a editované geny.

Zatím jsou ještě procedury používané v průmyslové výrobě vesměs velice nákladné, objevily se však práce, které naznačují, že to tak již v nedaleké budoucnosti být nemusí (26).

Pozadu nezůstali ani farmaceutičtí giganti, jako společnost Eli Lilly, která ve spolupráci s Precision BioSciences také nabízí léčbu DMD na základě tzv. mikrodystrofinu, což je na účinné minimum zkrácená verze přirozené dystrofinové molekuly, která je přenášena na AAV. Ke klinickému použití tak byl FDA schválen delandistrogen moxeparvovek-rokl neboli SRP-9001 jako první genová terapie DMD. Jednorázovou infuzí virového nosiče (vektoru) se do těla vpraví genetická informace umožňující tvorbu mikrodystrofinu. Podání léčby není možné opakovat, jelikož tělo si vytvoří proti virovému nosiči imunitu; opakované podání by vyvolalo zánětlivou reakci a bylo by neúčinné. Přípravek byl v USA schválen pro léčbu chlapců ve věku od 4 do 5 let, u kterých byla diagnostikována Duchenneova svalová dystrofie a kteří splňují určitá kritéria – musejí být schopni samostatné chůze a nesmějí mít protilátky proti používanému virovému vektoru AAVrh74.

Než opustíme část věnovanou vzácným onemocněním, všimneme si ještě jedné zvláštní skupiny chorob, kterou bychom neměli opominout, byť jejich příčiny neleží v mutačních změnách genů (ve změnách jejich nukleotidové sekvence), ale přesto významně ovlivňují genovou funkci. Těto skupině se věnuje epigenetika a jejím předmětem jsou chemické změny některých nukleotidů, které sice zůstávají na svém místě, ale mění svou funkci. Takové změny jsou prováděny enzymy (např. metylázou) a mohou být také enzymaticky odstraňovány. Genovou funkci mění pouze kvantitativně, mohou ji tlumit až zcela zrušit a opět spouštět. Z poruch či onemocnění, která tímto procesem vznikají, uveďme jednu z tzv. ribosomopatií, jejíž neurodegenerativní

fenotypový projev je označován jako syndrom UBTF E210K (*upstream binding transcription factor*) (27). Za další poruchou z této skupiny, jaterní fibrózou, jejíž prvotních příčin může být velice mnoho (virová infekce, intoxikace), je pak samotný epigenetický proces. Je projevem metylace určitých bází v řetězci DNA – obvykle (CpG – cytosin-fosfát-guanin) dinukleotidů, ve kterých je metylován cytosin (28). V citovaném přehledu jsou uvedeny geny a jejich vzájemné vztahy, které se uplatňují v procesu fibrotizace jaterní tkáně a které v případech metylace jejich DNA mění svou aktivitu a jaterní hvězdicovité buňky vedou k myofibrotizaci. Zároveň také odhalují cíle, na něž lze zaměřit prostředky k demetylacii.

ALZHEIMEROVA NEMOC

Jednou z poruch mozku, jež se v současnosti bohužel vymykají termínu „vzácné“, je Alzheimerova choroba (AD). Její prevalence se neustále zvyšuje a postihuje i nižší věkové skupiny. Byť AD byla popsána před více než sto lety, není stále dostatečně prozkoumána. Částečně se však již podařilo identifikovat genetický podíl na jejím vzniku a způsob jakým zasahuje do činnosti mozku (30). Na postupném odumírání mozkových buněk, k němuž dochází v průběhu onemocnění, se nepochybně podílí aktivita některých genů, např. genu *MAPT* (*microtubule associated protein* τ), jehož exprese se tvoří bílkovinný produkt τ , nebo genu *APP*, odpovědného za tvorbu bílkoviny, z níž štěpením vzniká amyloid beta ($A\beta$). Přestože se použití protilátek u AD zpočátku v klinických testech nezdálo příliš účinné, v několika testech se ukázalo, že po jejich podání mizely plaky amyloidu z mozků postižených pacientů. Proto FDA zvažuje schválení adukanumabu jako poslední možnosti s nadějí na zmenšení rozsahu amyloidních plaků.

Zdá se, že přítomnost amyloidních plaků spouští patogenezí celého procesu připojením fibrilárního proteinu τ , což pak společně hraje rozhodující roli v procesu rozvoje choroby. Z tohoto hlediska považují Mummeryová et al. (31) užití inhibice exprese *MAPT* (*MAPT_{rx} - tau-targeting antisense oligonucleotide*), které by vedlo k omezení míry fibrilových chomáčů proteinu τ , za účinný prostředek k potlačení chorobného procesu v rámci AD.

Alzheimerova nemoc je příkladem toho, jak moderní lékařství směřuje k personalizované medicíně a vychází z poznatků o genomu pacienta a o vnějších vlivech, jimž byl vystaven. Prostředků, jak tohoto cíle dosáhnout, neustále přibývá. V tom v poslední době významnou měrou napomáhá umělá inteligence svou nebyvalou schopností zpracovávat v neskutečně krátkém čase hromadící se obrovská množství dat, byť je zatím u některých lékařů přijímána s nedůvěrou.

I v mnoha dalších lékařských oborech se léčba vzácných onemocnění zaměřila na vyvolávající změny genomu a začala s přípravou GT, ať už na její základní úrovni v podobě genových manipulací, či jejich alternativách na úrovni mRNA nebo bílkovin.

OČNÍ CHOROBY

V očním lékařství se genová terapie rozvíjí u Leberovy kongenitální amaurozy (LCA) a *retinitis pigmentosa* (RP).

Leberova kongenitální amauroza je zrak ohrožující dystrofie sítnice počínající již v raném dětství, na jejímž vzniku se podílí různé mutační změny v genu *RPE* kódujícím ribulóza-fosfát 3-epimerázu. Mutace v genu *RPE65* (*gene-encoding retinoid isomerase*) představuje jednu z patogenních

mutací u LCA. V genotypu zdravých osob bývá mutací postižena jen jedna z alel, postižené děti fenotypově zdravých rodičů jsou tedy homozygoty. Experimentálně se s úspěchem zkoušela GT nahrazující plnohodnotný gen subretinálním podáním rekombinantního adeno-asociovaného vektoru (AAV) obsahujícího kódující sekvenci *RPE65* a v experimentu na zvířeti se ukázalo, že došlo ke zlepšení elektrofyziologické odpovědi a obnově zrakové funkce (23).

Na vzniku LCA se mohou vedle *RPE65* podílet také mutace v genu kódujícím guanylátcyklázu 2D (*GUCY2D*) a v genu pro *retinitis pigmentosa* (*RPGRIPI*). Adeno-asociovaným vektorem zprostředkované přenesení *RPGRIPI* cDNA nebo genu *GUCY2D* obnovovalo v myším modelu retinální funkce. Rovněž nitro-buněčné umístění přenášeného genu *RPCR* bylo odpovídající. Voretigen neparovok-ryzl je první GT povolenou americkým Úřadem pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) ke klinickému použití. Úspěšnost zásahu pochopitelně závisí na rozsahu dosud funkční retiny. Tento požadavek, častý u dědičných poruch, opět zvýhodňuje mladší pacienty, což zvyšuje význam včasné diagnostiky. Jakmile je diagnóza potvrzena, může být potřebný zákrok bez prodlevy proveden.

Je však třeba mít na paměti, že na fenotypu **retinitis pigmentosa**, která je častější formou dystrofie sítnice, se mohou podílet i další geny: *RHO* (gen kódující rhodopsin), ale i *MERTK* (kódující tyrosinkinázový receptor *MER*) či *USH2A* (kódující usherin). A právě tak na stejném principu lze zkusit genovou terapii u dalších poruch sítnice, jako jsou choroideremie, Stargardtova choroba, Leberova hereditární neuropatie optiku, achromatopsie a X-vázaná retinoschíza. Proto se rozhodování o použité léčbě musí odvíjet od precizní oftalmologické diagnostiky.

PORUCHY SLUCHU

Vrozené formy hluchoty jsou obvykle výsledkem poruch genové funkce, z nichž nejčastější bývá mutace v genu pro *gap junction protein beta 2* (*GJP2*). Experimentálně se na myším modelu podařilo pomocí AAV zprostředkovaným přenosem neporušeného genu navodit potřebná mezibuněčná spojení v hlemýždi.

Dalším genem odpovědným za ztrátu sluchu postižením kochleárních vlasových buněk se ukázal být gen *ATOH1* umožňující jejich diferenciaci. Injekční přenos tohoto genu virovými nosiči a jeho následná exprese se ukázal jako slibná možnost navození regenerace vlasových buněk. Jinou cestou k regeneraci vlasových buněk bylo použití mikroRNA (miRNA) zkoušené na kuřatech.

Samostatnou záležitostí je ochrana před postupným úbytkem kochleárních buněk, ke kterému běžně dochází s přibývajícím věkem. V tomto případě se účinným prostředkem ukázala virová transdukcí genů pro růstové faktory: *BDNF* pro mozkový neurotrofický faktor a *NT3* pro neurotrofin-3, která významně podporovala životnost neuronů spirálního ganglia, což naznačuje cestu ke genové terapii ochranou kochleárních buněk před jejich odumíráním (24).

Nejčerstvější pohled na tuto problematiku přináší Amariuteiová (25). Je však poněkud skeptická, protože dnes je známo okolo 150 různých genů spojovaných s hluchotou. To ovšem znamená, že dva neslyšící rodiče mohou mít slyšící dítě, pokud jsou heterozygoty pro různé geny podmiňující hluchotu. Některé experimentální práce přinesly sice nadějně výsledky, ale zatím se dostatečně nerozvinulo klinické testování.

DIABETES MELLITUS

DM 1. TYPU

Jednou z prvních úvah o možnostech použití GT k potlačení destrukce pankreatických ostrůvků autoreaktivními T buňkami, byla práce Wongové et al. (32), která objasnila příčinu nedostatku inzulínu poškozením beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Ještě v publikaci z roku 2021 (33), v níž byly kriticky hodnoceny výsledky prací zveřejněných po roce 2015, byly vysloveny pochyby o použitelnosti GT v klinické praxi. V roce 2023 se však objevily 2 práce vycházející ze zcela odlišného pojetí, založeného na kmenových buňkách. Po transplantaci nezralých buněk Langerhansových ostrůvků primátům se ukázalo, že v potransplantačním období postupně stoupalo množství C peptidu (34). V případě popsaném Keymeulenem et al. (35) byly použity embryonální kmenové buňky, uzavřené ve speciálních kapslích. Množství C peptidu se postupně zvyšovalo v souladu s množstvím podaných buněk.

DM 2. TYPU

V experimentu se prokázalo, že odpovědným genem může být kostní morfogenetický protein (BMP7 – *bone morphogenetic protein 7*) (36), neboť jeho transdukce virovým nosičem byla schopna dlouhodobě upravit citlivost na inzulín a energetickou rovnováhu ve smyslu snížení otylosti. Přitom došlo k přeměně bílé tukové tkáně na hnědou, což bylo spojeno se zvýšením energetického výdeje a souviselo s úpravou energetické rovnováhy. Tyto výsledky naznačily, že genová terapie tohoto onemocnění je již na dosah.

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Nádorová onemocnění se stávají nejen svým častým výskytem, ale i využitelností GT nejčastějším případem užití genové terapie.

Na uplatnění nejčastější metody manipulace s nukleovými kyselinami metodou CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) upozorňuje ve svém příspěvku Ledfordová (37). Protinádorová léčba (radioterapie, chemoterapie) používá prostředky namířené obecně proti dělicím se buňkám, kdy hlavní charakteristikou odlišení nádorové tkáně od nenádorové je schopnost množit se nezávisle. Prostředky, které nabízí GT, lze zacílit na specifické odlišnosti genotypu nádorových buněk, kterými se liší od zdravých buněk pacienta (38). V rámci individuální variability může být tato léčba vysoce personalizovaná a pro každého pacienta specifická a mnohem přesněji nasměrovaná.

Možnosti, které GT k léčení nádorů přináší, je řada (39, 40). Nejde jen o klasické cíle GT, jako je DNA, její produkt RNA a bílkoviny, ale i o samotné nádorové buňky. Aktivními činiteli této terapie mohou být buňky (buněčná terapie – jak již bylo naznačeno v poruch krvinek) nebo viry se svým onkolytickým účinkem (41). Buněčnou terapii lze úspěšně využít v podobě imunoterapie prostřednictvím T lymfocytů nebo NK buněk (přirozených zabíječů) upravených pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR – *chimeric antigen receptor*), tj. CAR-T lymfocyty nebo CAR-NK (*natural killer*) (42).

LYMFOCYTOVÉ LEUKÉMIE

Metoda úpravy vlastních buněk pacienta byla využita již v roce 2017 v léčbě lymfocytové leukémie pod označením isagenlecleucel (43). Dětská refrakterní B-akutní lymfocytová

leukémie (B-ALL) se již také dočkala klinického testování první fáze (44). U 4 ze 6 pacientů, kteří obdrželi upravené buňky, došlo k remisi. A podobně u chronické lymfocytové leukémie, (CLL), kdy genová terapie byla založena na provokaci imunitní reakce proti antigenům (CD154) vneseným transdukci adenovirovým vektorem (45).

LYMFOMY

Genová terapie nádorových onemocnění krvetvorby, ač tušená již před 10 lety (46), dospěla k reálnému použití teprve nedávno – celý postup, včetně používaných přípravků, je podrobně popsán v přehledu z roku 2020 (47). I v Česku, na Interní hematologické a onkologické klinice LF MU a FN Brno, se podařilo úspěšně vyléčit pacienta s velkobuněčným B lymfomem, kdy genovou manipulaci provedla americká společnost Kite na lymfocytech odebraných pacientovi. Metodou CAR-T jsou pacientovy T lymfocyty upraveny tak, že se navazují na nádorové buňky, které následně lyzují. Podání přípravku vedlo k zásadnímu zlepšení stavu.

NÁDORY PLIC

Vůbec nejčastějším mechanismem nádorového zvrhnutí jsou patrně mutace genu pro bílkovinu p53 coby nádorový supresor, která se proto stala cílem mj. protinádorové léčby nemalobuněčných karcinomů plic (48). Proti této formě plicního nádoru lze také zaměřit monoklonální protilátky omezující angiogenezi, např. bevacizumab či ramucirumab; v případě nádorů asociovaných s mutací KRAS jsou to potom jeho inhibitory jako sotorasib a adagrasib.

MELANOM

Do zorného pole vědců se použití manipulace s DNA v rámci GT tohoto závažného onemocnění dostalo poměrně záhy a první zprávy o preklinických a i klinických testech se objevily již v roce 2013 (49). Po technické stránce se novou perspektivou zdá být použití nukleových kyselin v nanofarmaceutické úpravě jako nový antimelanomový terapeutický přístup. Vylepšením podmínek GT zlepšujících její úspěšnost se zabývá práce zmiňující pozitivní vliv hypertermie na genovou transdukcii (50). V souladu s ostatními aplikacemi GT i léčba melanomu dospěla ke zkoušení vhodných virových přenašečů vybavených onkolytickými schopnostmi (49). Zdá se, že znovobjevenou oblastí biologické protinádorové léčby se stává použití onkolytických virů, které mají výhodu v možnosti specifického nasměrování na genotyp nádorových buněk. Jejich možnostmi a výhledy se zabývá níže citovaný přehled (50).

I onkogeneze je procesem, na jehož začátku můžeme najít epigenetické změny v DNA. Rozbor situace a klinický význam epigenetické změny z hlediska genů, které při ní mění svou aktivitu, najdeme v práci z roku 2010 (51). Autoři zároveň rozebírají možnosti takovým změnám bránit potlačením aktivity metyltransferáz (DNMT) a demethylací. Jako účinný se ukázal azacitidin, používaný v léčbě myelodysplastického syndromu a myeloidních leukémií. Také i zde se zmiňují „malé molekuly“ účinné na všechny typy epigenetických změn – nejen na metylaci ovlivněním aktivity metyltransferáz, ale týkající se i histonů nebo miRNA a dalších. Bližší současnosti této stránky kancerogeneze se věnuje práce (52), kde najdeme pochopitelně i bohatší přehled „malých molekul“ namířených proti nádorovým procesům. Z 5 tam uvedených cílů lze jmenovat inhibitor histonové deacetylázy (HDAC) a inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) používaný k léčbě karcinomu ovaríí.

ZÁVĚR

Byť je GT tak lákavá a zřejmě schopná příznivě ovlivnit řadu dosud jinak těžko řešitelných problémů, neměli bychom se spokojit s jejím zvládnutím po technické stránce. Zvláště kliničtí genetici by se měli ve svých úvahách věnovat jejímu možnému populačnímu významu. V tomto směru nejde jen o nechtěné zásahy do funkce genomu mimo vytčený cíl, čemuž se snažíme zabránit mnohastupňovým procesem její přípravy, ale o uvědomění si, co všechno se dovídáme a jaký význam mají naše informace o pacientovi pro jeho příbuzné.

Snad první schválenou GT byla v roce 1990 léčba 2 dětí trpících deficiencí adenosindeaminázy. Od té doby naše schopnosti manipulovat s geny zřetelně pokročily a přibývá oblastí medicíny, do nichž se GT pokouší vstoupit.

Genová terapie je principiálně namířena výhradně na somatické buňky a její účinek se do dalších generací nepřenáší. Avšak pokud nejde o mutace *de novo*, vypovídá diagnóza vzácného onemocnění též o genomech rodičů postiženého. Tomu tak ale nebude v případech, kdy se uplatňují epigenetické faktory (55).

Vedle klasické genové terapie založené na úpravách genů technikou CRISPR nebo TALEN (transkripční aktivátorová efektorová nukleáza), případně *zinc finger*, existují alternativní přístupy, např. v přímém působení na informační RNA pre-mRNA syntetickými molekulami, v nichž je pentózový spoj nahrazen morfolinovým. To zajišťuje odolnost těchto molekul proti působení enzymů rozkládajících přirozenou buněčnou RNA. Řada experimentálních prací využívá RNA jako samotného terapeutického činitele (56, 57) nebo k jeho nasměrování na místo účinku (58).

Použití dané formy GT nelze bohužel oddělit od ekonomického hlediska, které zatím představuje zásadní překážku rozšíření některých forem GT, byť jistou nadějí je jejich industrializace. Klinicky důležitou skutečností vymezující použití GT je věk pacienta. K tomu, aby GT mohla být úspěšná, musí se realizovat dříve, než se účinek patogenního genu plně realizuje. Takovou dobou je u vzácných onemocnění rané dětství, a proto je nezbytné stanovit diagnózu co nejdříve.

Britský projekt analýzy 100 000 genomů novorozenců *Newborn Genomes Programme* (www.genomicsengland.co.uk/initiatives/newborns) pro nás může být záviděníhodným příkladem. Genová terapie se však začíná úspěšně uplatňovat i u chorob, které se rozvíjejí v dospělosti a na jejichž příčinách se náš genom podílí sice významně, ale někdy jen částečně. Proto má uvedený projekt dalekosáhlý význam stejně jakákoliv vyšetření genomu, kdy získané poznatky lze využít preventivně. Nezanedbatelnou roli má prevence u všech chorob (59, 60), zejména pak u nádorových onemocnění. V tomto směru přispěli i naši vědci do oblasti nádorové diagnostiky vytvořením celosvětově používaného panelu *Czecanca*.

Poděkování

Podpořeno prostřednictvím Fondu EHP, reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

Seznam použitých zkratk

AATD	deficit α_1 -antitrypsinu
AAV	adeno-asociovaný virus
APP	gen pro amyloid-beta precursor protein
ATOH1	gen kódující protein atonal homolog
BNDF	gen pro mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor)
cdNA	komplementární deoxyribonukleová kyselina

CFTR	gen pro transmembránový regulátor vodivosti (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
CpG	cytosin-fosfát-guanin
CRISPR	clustery pravidelně rozmístěných krátkých palindromických repetit (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)
DMPK	gen pro proteinovou kinázu pro myotonickou dystrofii (dystrophia myotonica protein kinase)
DNMT	DNA metyltransferáza
GJP2	gen pro gap junction protein β_2
GT	genová terapie
GUCY2D	gen kódující guanylátcyklázu
HEK	human embryonic kidney
iPSC	indukované pluripotentní kmenové buňky (induced pluripotent stem cell)
LCA	Leberova kongenitální amauroza
MAPT	microtubule associated protein τ
MERTK	gen kódující tyrosinkinázový receptor MER
mRNA	messenger ribonukleová kyselina
NT3	neurotrofin 3
PARP	poly(ADP-riboza)polymeráza
RHO	gen kódující rhodopsin
RP	retinitis pigmentosa
SERPINA1	serpin family A member 1 gene
SMA	spinální muskulární atrofie
SMN	survival protein neuron
TALEN	transkripční aktivátorová efektorová nukleáza
UBTF	upstream binding transcription factor
USH2A	gen kódující usherin

Literatura

- Wolff JH, Mikkelsen JG. Delivering genes with human immunodeficiency virus-derived vehicles: still state-of-the-art after 25 years. *J Biomed Sci* 2022; 29: 79.
- Kohn DB. Gene therapy for blood diseases. *Curr Opin Biotechnol* 2019; 60: 39–45.
- Sheridan C. The world's first CRISPR therapy is approved: who will receive it? *Nat Biotechnol* 2024; 42: 3–4.
- Frangoul H, Bobruff Y, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med* 2021; 384: 252–260.
- Breda L, Papp TE, Triebwasser MP et al. *In vivo* hematopoietic stem cell modification by mRNA delivery. *Science* 2023; 381: 436–443.
- Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019: 1–8.
- Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene therapy for hemophilia – opportunities and risks. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 887–894.
- Goetz DM, Savant AP. Review of CFTR modulators 2020 *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 3595–3606.
- Boyd AC, Guo S, Huang L et al. New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020; Suppl. 1: S54–S59
- King JA, Nichols A L, Bentley S et al. An Update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2022; 24, 321–333.
- Allen L, Allen L, Carr SB et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun* 2023; 14: 693.
- Xu W, Wu T, Zhou Z, Zuo Z. Efficacy and safety profile of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor triple therapy on cystic fibrosis: a systematic review and single arm meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1275470.
- Lomonova MA, Gershovich PM. Gene therapy for cystic fibrosis: recent advances and future prospects. *Acta Naturae* 2023; 15: 20–31.
- Pires Ferreira D, Gruntman AM, Flotte TR. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: an update. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23: 283–291.
- Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2022; 387: 514–524.
- Nowak I, Madej M, Secemska J et al. Virus-based biological systems as next-generation carriers for the therapy of central nervous system diseases. *Pharmaceutics* 2023; 15: 1931.

- 17. Orr HT, Zoghbi HY.** Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30: 575–621.
- 18. Durai S, Mani M, Kandavelou K et al.** Zinc finger nucleases: custom-designed molecular scissors for genome engineering of plant and mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 2005; 33 (18): 5978–5990.
- 19. Mittelman D, Moye Ch, Morton J et al.** Zinc-finger directed double-strand breaks within CAG repeat tracts promote repeat instability in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9607–9612.
- 20. López-Morató M, Brook J, Wojciechowska M.** Small molecules which improve pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. *Front Neurol* 2018; 9: 349.
- 21. Byun S, Lee M, Kim M.** Gene therapy for Huntington's disease: the final strategy for a Cure? *J Mov Disord* 2022; 15: 15–20.
- 22. Ikenoshita S, Matsuo K, Yabuki Y.** A cyclic pyrrole-imidazole polyamide reduces pathogenic RNA in CAG/CTG triplet repeat neurological disease models. *J Clin Invest* 2023; 133: e164792
- 23. Moore NA, Morral N, Ciulla TA et al.** Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 37–49.
- 24. Chien WW, Monzack EL, McDougald DS et al.** Gene therapy for sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 2015; 36: 1–7.
- 25. Amariutei AE.** Recent advances and future challenges in gene therapy for hearing loss. *R Soc Open Sci* 2023; 10: 230644.
- 26. Cameau E, Glover C, Pedregal A.** Cost modelling comparison of adherent multi-trays with suspension and fixed-bed bioreactors for the manufacturing of gene therapy products. *Cell Gene Therapy Insights* 2019; 5 (11): 1663–1674.
- 27. Moss T, LeDoux MS, Crane-Robinson C.** HMG-boxes, ribosomopathies and neurodegenerative disease. *Front Genet* 2023; 14.
- 28. Lyu S-Y, Xiao W, Cui G-Z, et al.** Role and mechanism of DNA methylation and its inhibitors in hepatic fibrosis. *Front Genet* 2023; 14: 124330.
- 29. Nilsson P, Iwata N, Muramatsu Sh et al.** Gene therapy in Alzheimer's disease – potential for disease modification. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 741–757.
- 30. Griciuc A, Federico AN, Natasan J et al.** Gene therapy for Alzheimer's disease targeting *CD33* reduces amyloid beta accumulation and neuroinflammation. *Hum Mol Genet* 2020; 29: 2920–2935.
- 31. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ et al.** Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med* 2023; 29: 1437–1447.
- 32. Wong MS, Hawthorne WJ, Manolios N.** Gene therapy in diabetes. *Self Nonself* 2010; 1: 165–175.
- 33. Srinivasan M, Thangaraj SR, Arzoun H.** Gene therapy – can it cure type 1 diabetes? *Cureus* 2021; 13: e20516.
- 34. Liang Z, Sun D, Lu, S. et al.** Implementation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets. *Nat Metab* 2023; 5: 29–40.
- 35. Keymeulen B, De Groot K, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D et al.** Encapsulated stem cell-derived β cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes. *Nat Biotechnol* 2023, doi: 10.1038/s41587-023-02055-5.
- 36. Casana E, Jimenez V, Jambrin C et al.** AAV-mediated *BMP7* gene therapy counters insulin resistance and obesity. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 25: 190–204.
- 37. Ledford H.** CRISPR cancer trial success paves the way for personalized treatments. *Nature* 2022; 611: 433–434.
- 38. Uddin F, Rudin CM, Sen T.** CRISPR gene therapy: applications, limitations, and implications for the future. *Front Oncol* 2020; 10: 1387.
- 39. Rosenberg SA.** Gene Therapy for cancer. *JAMA* 1992; 268: 2416–2419.
- 40. Amer MH.** Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Mol and Cell Ther* 2014; 2: 27.
- 41. Španielová H, Brdička R.** Onkolytické viry a léčení nádorového bujení. *Klin Onkol* 2023; 36: 12–28.
- 42. Danielová K.** Úloha a mechanismy působení buněk vrozené imunity při rozpoznávání a likvidaci nádorových buněk. *Přírodovědecká fakulta JU, České Budějovice*, 2019.
- 43. Kaiser J.** Modified T cells that attack leukemia become first gene therapy approved in the United States. Approval of Novartis cancer drug is "historic", FDA says. *Science*, 2017. Dostupné na: www.science.org/content/article/modified-t-cells-attack-leukemia-become-first-gene-therapy-approved-united-states
- 44. Ottaviano G, Georgiadis C, Gkazi SA et al.** Phase 1 clinical trial of CRISPR-engineered CAR19 universal T cells for treatment of children with refractory B cell leukemia *Sci Transl Med* 2022; 14: eabq3010.
- 45. Wierda WG, Cantwell MJ, Woods SJ et al.** CD40-ligand (CD154) gene therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2917–2924.
- 46. Lossos IS, Gascoyne RD.** Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24: 147–163.
- 47. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P et al.** Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020; 105: 297–316.
- 48. Lara-Guerra H, Roth J.** Gene therapy for lung cancer. *Crit Rev Oncol* 2016; 21(1–2): 115–124.
- 49. Viola JR, Rafael DF, Wagner E et al.** Gene therapy for advanced melanoma: selective targeting and therapeutic nucleic acid. *J Drug Deliv* 2013; Article ID 897348,
- 50. Hromic-Jahjefendic A, Lundstrom K.** Viral vector-based melanoma gene therapy. *Biomedicines* 2020; 8: 60.
- 51. Bienkowska-Tokarczyk A, Stelmaszczyk-Emmel A, Demkow U et al.** Hyperthermia enhances adeno-associated virus vector transduction efficiency in melanoma cells. *Curr Issues Mol Biol* 2023; 45: 8519–8538.
- 52. Lin D, Shen Y, Liang T.** Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Sig Transduct Target Ther* 2023; 8: 156.
- 53. Sharma S, Kelly TK, Jones PA.** Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 27–36.
- 54. Pathak A, Tomar S, Pathak S.** Epigenetics and cancer: a comprehensive review. *Asian Pacific J Cancer Biol* 2023; 8: 75–89.
- 55. Fu MP, Merrill SM, Sharma M et al.** Rare diseases of epigenetic origin: Challenges and opportunities. *Front Genet* 2023; 14: 1113086.
- 56. Rohner E, Yang R, Foo KS et al.** Unlocking the promise of mRNA therapeutics. *Nat Biotechnol* 2022; 40: 1586–1600.
- 57. Parhiz H, Atochina-Vasserman EN, Weissman D.** mRNA-based therapeutics: looking beyond COVID-19 vaccines. *Lancet* 2024; 403: 1192–1204.
- 58. Hofman CR, Corey DR.** Targeting RNA with synthetic oligonucleotides: Clinical success invites new challenges. *Cell Chem Biol* 2024; 31: 125–138.
- 59. Liu D, Meyer D, Fennessy B, et al.** Schizophrenia risk conferred by rare protein-truncating variants is conserved across diverse human populations. *Nat Genet* 2023; 55: 369–376.
- 60. Nakamura T, Takata A.** The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 1868–1889.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
 nezávislý konzultant
 e-mail: radim.brdicka@gmail.com

Rizikové faktory pooperační pneumonie u pacientů po resekci plic pro nemalobuněčný karcinom plic – výsledky kohortové studie

Markéta Kepičová¹, Lubomír Tulinský¹, Adéla Kondě^{2,3}, Čestmír Neoral¹, Lubomír Martínek¹

¹Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava

²Katedra aplikované matematiky, FEI VŠB-TU Ostrava

³Útvar náměstka ředitele pro vědu, výzkum a výuku, FN Ostrava

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 94–97

SOUHRN

Pooperační pneumonie je nejčastější komplikací u pacientů po plicních resekcích pro nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC). Tolerovatelná incidence této komplikace se pohybuje v rozmezí 5–8 %. Cílem studie bylo zhodnotit vliv vstupních rizikových faktorů na incidenci pooperační pneumonie u pacientů po plicních resekcích pro NSCLC.

Retrospektivní kohortová studie provedena na Chirurgické klinice LF OU a FN Ostrava v období od 1. ledna 2016 do 31. prosince 2022. Do studie byli zařazeni všichni dospělí pacienti, kteří během uvedeného období podstoupili plicní lobektomii z důvodu primárního NSCLC. Do studie bylo zařazeno 350 pacientů. Incidence pooperační pneumonie byla 10,9 %. Analýza vstupních rizikových faktorů neprokázala žádnou statisticky významnou souvislost s výskytem této komplikace. Jediným statisticky významným nálezem byla delší doba hospitalizace u pacientů s pooperační pneumonií.

Riziko pooperační pneumonie u pacientů po plicní resekci pro NSCLC nelze jednoznačně vysvětlit pouze na základě zkoumaných vstupních rizikových faktorů. Komplexní povaha tohoto rizika vyžaduje i komplexní přístup k prevenci, zahrnující opatření zaměřená jak na pacienty samotné, tak na zlepšení péče v pooperačním období.

KLÍČOVÁ SLOVA

nemalobuněčný karcinom plic; pooperační pneumonie; plicní resekce; rizikové faktory, incidence

SUMMARY

Kepičová M et al. Risk factors for postoperative pneumonia in patients after lung resection for non-small cell lung cancer – results of a cohort study

Postoperative pneumonia is the most common complication in patients after lung resection for non-small cell lung cancer (NSCLC). The tolerable incidence of this complication ranges from 5 to 8 %. The aim of this study was to evaluate the influence of initial risk factors on the incidence of postoperative pneumonia in patients undergoing lung resection for NSCLC.

A retrospective cohort study was conducted at the University Hospital Ostrava between January 1, 2016, and December 31, 2022. All adult patients who underwent pulmonary lobectomy for primary NSCLC during the study period were included in the study.

A total of 350 patients were included in the study. The incidence of postoperative pneumonia was 10.9%. Analysis of baseline risk factors did not show a statistically significant association with the incidence of this complication. The only statistically significant finding was a longer hospital stay in patients with postoperative pneumonia.

The risk of postoperative pneumonia in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer cannot be clearly explained by the initial risk factors examined alone. The complex nature of this risk also requires a comprehensive approach to prevention, including both patient-centred measures and improved postoperative care.

KEYWORDS

non-small cell lung carcinoma, postoperative pneumonia, lung resection, risk factors, incidence

ÚVOD

Karcinom plic je celosvětově nejčastěji diagnostikovanou malignitou, přičemž chirurgická resekce představuje fundamentální pilíř komplexní léčby (1). Operační přístup zahrnuje různé techniky, od klasické thorakotomie přes multiportální a uniportální thorakoskopii až po roboticky asistovanou thorakoskopickou chirurgii (RATS) (2). Miniinvasivní přístupy se vyznačují řadou přínosů, jako je redukce pooperační bolesti, menší riziko postthorakotomického syndromu, snížený výskyt pooperační pneumonie a rychlejší rekonvalescence pacienta (3, 4).

Základním radikálním resekčním výkonem je lobektomie, avšak u nádorů menších než 2 cm může být vhodnější anatomická segmentektomie (5, 6). Vzhledem k vysokému

metastatickému potenciálu karcinomu plic i v jeho počátečních stádiích je nezbytnou součástí chirurgické resekce i radikální mediastinální lymfadenektomie (7).

Pooperační pneumonie je nejčastější komplikací u pacientů podstupujících radikální plicní resekce. Tato komplikace výrazně a často dlouhodobě ovlivňuje pooperační stav pacientů. Není pouze překážkou pro rychlý začátek adjuvantní terapie, ale představuje i život ohrožující stav. Riziko pooperační pneumonie je multifaktoriální, uplatňují se předoperační, perioperační a pooperační faktory (1, 8, 9). Incidence této komplikace je na různých chirurgických pracovištích odlišná, ale podle světového konsensu je většinou tolerovatelná v rozmezí 5–8 % (10–11). Na Chirurgické klinice LF OU a FN Ostrava

jsme za období posledních 5 let zaznamenali průměrnou incidenci pooperační pneumonie u pacientů podstupujících radikální resekci plic pro karcinom na úrovni 10,8 % (12). S tímto vědomím byl v roce 2023 navržen a implementován dlouhodobý výzkumný program (pro období 2023–2027) s cílem snížit její incidenci pod 7 %. Před naplánováním výzkumu v dalších ramenech programu bylo nutné provedení studie k identifikaci možných vstupních rizikových faktorů.

Cílem této studie bylo zhodnotit vliv vstupních předoperačních a perioperačních rizikových faktorů na incidenci pooperační pneumonie u pacientů po plicních resekcích pro nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC).

METODIKA

DESIGN STUDIE

Retrospektivní kohortová studie s cílem identifikovat rizikové faktory spojené s výskytem pooperační pneumonie byla provedena na Chirurgické klinice LF OU a FN Ostrava v období od 1. ledna 2016 do 31. prosince 2022. Do studie byli zařazeni všichni dospělí pacienti, kteří během uvedeného období podstoupili plicní lobektomii z důvodu primárního NSCLC. Studie byla schválena Etickou komisí FN Ostrava, všichni pacienti poskytli informovaný souhlas ke zpracování svých údajů.

PERIOPERAČNÍ PÉČE

Postupy v oblasti chirurgické a následné péče byly standardizovány pro všechny pacienty. Předoperační příprava zahrnovala interní a plicní předoperační vyšetření (včetně spirometrického vyšetření), anesteziologické posouzení s ohledem na rizikovost pacienta a stanovení vhodného typu premedikace. Všem pacientům byla podána jednorázově antibiotická profylaxe (cefazolin, v případě alergie klindamycin nebo ciprofloxacín) ve zdvojené dávce a byla provedena opatření k prevenci tromboembolie. Předoperační bakteriologické vyšetření sputa nebylo prováděno. Perioperačně byly dýchací cesty zajištěny biluminární endotracheální intubací. Pacient byl standardně umístěn na bok s elevovanou horní končetinou. Anatomická lobektomie byla provedena vždy s radikální mediastinální lymfadenektomií, a to buď thorakotomickým nebo thorakoskopickým přístupem (multiportálním či uniportálním) (12). Hrudní drenáž byla umístěna do paravertebrální části hemithoraxu.

Po operaci byli pacienti monitorováni na jednotce intenzivní péče. V den operace byl u všech pacientů proveden kontrolní rentgenový snímek plic. Po stabilizaci stavu byli pacienti přeloženi na standardní oddělení. Během hospitalizace byla standardně podávána analgetická kombinace nesteroidních antiflogistik (metamizol, paracetamol, ibuprofen) a opioidu (piritramidu). Lokální, svodná nebo epidurální analgezie nebyla použita. Pooperační dechová i celková rehabilitace probíhala od 1. pooperačního dne pod vedením fyzioterapeuta. Hrudní drén byl od operačního výkonu až do vymizení úniku vzduchu odsáván trvale, následně probíhalo odsávání intermitentně. Propuštění pacienta bylo umožněno po kontrolním rtg plic a odstranění hrudního drénu. První ambulantní kontrola pacientů proběhla po 14 dnech, kdy byl opět proveden a zhodnocen kontrolní rtg plic.

SBĚR DAT

Soubor dat byl vytvořen na základě informací o pacientech získaných z nemocničního informačního systému (NIS).

Analyzovány byly demografické a klinické charakteristiky pacientů, včetně věku, pohlaví, indexu tělesné hmotnosti (BMI), velikosti tumoru, klasifikace podle *American Society of Anaesthesiologists* (ASA) a druhu premedikace použité před operací. Léčiva použitá k premedikaci byla sledována po rozdělení do 4 skupin: anticholinergika (atropin), benzodiazepiny (midazolam, tofisopam, alprazolam), antihistaminika (promethazin, dithiaden) a analgetika (piritramid, morfin). Mezi hodnocené perioperační a pooperační výstupy patřila délka operace, délka hospitalizace a výskyt pooperačních komplikací. Pooperační komplikace byly klasifikovány podle Clavienovy–Dindovy klasifikace modifikované pro pacienty podstupující hrudní chirurgické výkony podle Seelyho (13).

Pacienti byli zařazeni do skupiny s pneumonií na základě 2 hlavních kritérií: Prvním byla zvýšená hodnota zánětlivých parametrů, včetně koncentrace leukocytů, C-reaktivního proteinu (CRP), prokalcitoninu nebo interleukinu 6 (IL-6). Druhým pak byly nálezy pomocí zobrazovacích metod (rtg či CT plic) odpovídající pneumonii.

STATISTICKÁ ANALÝZA

Medián a mezikvartilové rozpětí (IQR) byly vyhodnoceny jako numerické hodnoty pro popis datové variability. Statistická významnost mezi dvěma skupinami byla testována pomocí Kruskalova–Wallisova testu (v případě potřeby doplněného o Dunnův test) nebo chí-kvadrát testu (χ^2 test) nezávislosti pro kontingenční tabulky. Analýza vztahu mezi rizikovými faktory a výskytem pooperační pneumonie byla hodnocena pomocí poměru šancí (OR). Hladina významnosti byla stanovena na 0,05. Statistická analýza byla provedena za použití softwaru R (ver. 4.3.1).

VÝSLEDKY

Studie zahrnovala 350 pacientů, z nichž 216 (61,7 %) byli muži a 134 (38,3 %) ženy. Medián věku pro obě pohlaví činil 69 let (IQR 63–73), medián BMI byl 27,8 kg/m² (IQR 24,8–31,1) a medián velikosti tumoru byl 2,5 cm (IQR 2,0–4,0 cm). Z hlediska klasifikace byla nejpočetnější skupinou ASA I–II u 176 pacientů (50,3 %), druhou nejpočetnější skupinou pak ASA III se 171 pacienty (48,9 %). Nejčastější premedikací byly benzodiazepiny (133 pacientů, 38,0 %) a anticholinergika (115 pacientů, 32,9 %). Nejčastěji používaným operačním přístupem byl uniportální přístup (147 pacientů, 42,0 %) a thorakotomie (125 pacientů, 35,7 %). Detailnější souhrn demografických a klinických údajů pacientů je prezentován v tab. 1.

Peroperační a pooperační výsledky jsou přehledně uvedeny v tab. 2. Medián délky chirurgického zákroku činil 90 minut (IQR 70–110), medián délky hospitalizace 11 dní (IQR 8–13). Celková pooperační morbidita studijního souboru pacientů dosáhla 26,0 % (91 pacientů). Nejčastější byly mírné komplikace I.–II. stupně, které postihly 56 pacientů (16,0 %). Závažné komplikace III.–IV. stupně byly zaznamenány u 23 pacientů (6,6 %). Celková mortalita souboru činila 3,4 % (12 pacientů). Pneumonie byla diagnostikována u 38 pacientů (10,9 %).

Analýza potenciálních vstupních rizikových faktorů neodhalila žádnou statisticky významnou souvislost. Pooperační pneumonie byla statisticky významně vyšší pouze v souvislosti s délkou hospitalizace ($p < 0,001$). Faktory jako pohlaví, věk, BMI, délka operace, rizikovost pacienta podle ASA, premedikace a chirurgický přístup nevykazovaly statisticky významný vztah k výskytu pooperační pneumonie.

Tab. 1 Demografická a klinická data pacientů

Parametr	Celkem (n = 350)
Věk (roky), medián (IQR)	69 (63–73)
BMI (kg/m ²), medián (IQR)	27,8 (24,8–31,1)
Velikost tumoru (cm), medián (IQR)	2,5 (2,0–4,0)
Pohlaví, n (%)	
muži	216 (61,7)
ženy	134 (38,3)
ASA, n (%)	
I–II	176 (50,3)
III	171 (48,9)
IV–V	3 (0,8)
Premedikace, n (%)	
benzodiazepiny	133 (38,0)
atropin	115 (32,9)
antihistaminika	64 (18,3)
analgetika	34 (9,7)
bez premedikace	4 (1,1)
Operační přístup, n (%)	
uniportální	147 (42,0)
thorakotomický	125 (35,7)
multiportální	78 (22,3)

Tab. 2 Peroperační a pooperační data pacientů

Parametr	Celkem, n = 350
Délka výkonu (min), medián (IQR)	90 (70–110)
Délka hospitalizace (dny), medián (IQR)	11 (8–13)
Pneumonie, n (%)	38 (10,9)
Pooperační morbidita, n (%)	91 (26,0)
Clavienova–Dindova klasifikace, n (%)	
stupeň 0	259 (74,0)
stupeň I–II	56 (16,0)
stupeň III–IV	23 (6,6)
stupeň V	12 (3,4)

Ze 12 zemřelých pacientů byla pooperační pneumonie diagnostikována u 4 pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí bylo kardiální a respirační selhání. Přehledný souhrn vlivu rizikových faktorů na vznik pooperační pneumonie poskytuje *tab. 3*.

DISKUSE

Pooperační pneumonie u pacientů podstupujících operaci v hrudní dutině má multifaktoriální etiologii, přičemž může představovat až život ohrožující komplikaci. V odborné literatuře jsou nejčastěji diskutovanými rizikovými faktory věk, BMI, klasifikace ASA, rozsah plicní resekce a chirurgický přístup (9, 14–17). V naší aktuální studii jsme zaznamenali pooperační pneumonii u 10,9 % pacientů, což odpovídá výsledkům našich předchozích studií, kde se incidence pneumonie stabilně pohybuje mezi 10 a 11 %. Na základě těchto poznatků jsme na Chirurgické klinice LF OU a FN Ostrava vypracovali výzkumný plán s ambicí snížit incidenci pooperační pneumonie na hodnotu < 7 %. Tento program zahrnuje několik oblastí a zapojeni jsou do něj i studenti postgraduálního studia. Prvním výstupem tohoto programu bylo

Tab. 3 Analýza vztahu mezi rizikovými faktory a pooperační pneumonií

Parametr	OR (95% CI)	p
Věk (roky)	1,03 (0,99–1,08)	0,172
BMI (kg/m ²)	1,01 (0,94–1,09)	0,706
Velikost tumoru (cm)	1,14 (0,95–1,35)	0,145
Délka operace (min)	1,00 (0,98–1,01)	0,623
Délka hospitalizace (dny)	1,08 (1,04–1,13)	< 0,001
Pohlaví		
ženy	referenční	–
muži	1,56 (0,76–3,40)	0,237
ASA		
I–II	referenční	–
III–V	1,76 (0,88–3,63)	0,112
Premedikace		
benzodiazepiny	referenční	–
atropin	1,41 (0,61–3,35)	0,422
antihistaminika	1,81 (0,69–4,64)	0,212
analgetika	1,48 (0,39–4,67)	0,527
Operační přístup		
multiportální	referenční	–
thorakotomický	2,03 (0,75–6,45)	0,189
uniportální	1,94 (0,73–6,09)	0,211

zhodnocení vlivu vstupních rizikových faktorů. Jak je vidět z výsledků, naše aktuální studie statisticky významný vztah těchto faktorů k výskytu pooperační pneumonie nepotvrdila. Z toho usuzujeme, že redukce incidence této komplikace může (a musí) být dosažena spíše vhodnými opatřeními než pouhým vysvětlením tohoto stavu jako faktorem skladby patientské populace.

V naší studii jsme zjistili, že tradiční rizikové faktory – věk a klasifikace ASA – nevykazují statistickou významnost. Tento výsledek je v souladu s jinými výzkumy. Například ve studiích Schusslera et al. (10) nebo Batihana et al. (14) také nebyly nalezeny statisticky významné korelace mezi pooperační pneumonií a těmito faktory. Na druhé straně Detillonová et al. (15) pozorovali a popsali spojitost mezi věkem > 70 let a vyšší klasifikací ASA s výskytem pooperační pneumonie. I když naše výsledky neukázaly významnou souvislost mezi těmito faktory a pooperační pneumonií, obecně jsou věk a vstupní klasifikace ASA považovány za faktory ovlivňující pooperační průběh. Proto si myslíme, že i bez ohledu na naše výsledky mohou tyto faktory být možným rizikem pro vznik pooperační pneumonie.

Z používaných operačních přístupů je jako značně rizikový faktor sledována především thorakotomie. Podle Al-Ameriho et al. thorakotomie vykazuje vyšší incidenci pooperační pneumonie (16). V našem souboru pacientů jsme však neprokázali statistickou významnost pro žádný operační přístup.

Index tělesné hmotnosti jako další možný rizikový faktor pro vznik pooperační pneumonie v naší studii nevykázal statistickou významnost. Guerrero et al. naopak ve své studii vyšší incidenci pooperačních komplikací u extrémně obézních pacientů prokázal (17). I když z našich výsledků nemůžeme jednoznačně potvrdit BMI jako rizikový faktor, jiné studie možnou korelaci mezi BMI a pooperační pneumonií

opakovaně naznačují. Na druhou stranu obezita nemusí být pouze potenciálním rizikovým faktorem, ale může také vykazovat určité známky protektivního faktoru u pacientů podstupujících operace v hrudní dutině. Podle Tulinského et al. obezita nejenže nezvyšuje riziko pooperačních komplikací, ale za určitých okolností může sloužit i jako protektivní faktor u nemorbídně obézních pacientů (18, 19). Tato situace je v literatuře obecně označována jako *obesity paradox*.

I když sledování vlivu premedikace jako pooperační komplikace není běžné, zaměřili jsme se na tuto oblast s cílem ověřit hypotézu protektivního vlivu premedikace na pooperační pneumonii. Premedikace atropinem má mít protektivní charakter v důsledku snížení slinění pacienta. V našem souboru pacientů je zastoupení atropinu v premedikaci vysoké, jelikož se jedná na našem pracovišti o běžnou praxi anesteziologů. Tato práce se snažila do mezigeneračních sporů anesteziologů ohledně účinku premedikace atropinem přinést věcné doporučení založené na cílené analýze našich dat. Na základě našich výsledků můžeme konstatovat, že žádný z používaných léků v rámci premedikace nemá na riziko vzniku pooperační pneumonie významný vliv. Je však důležité poznamenat, že některé studie, včetně randomizovaných, naznačují, že premedikace může být spojena s vyšší incidencí pooperační pneumonie, zejména u starší populace (20).

Jediným statisticky významným nálezem v naší studii byla delší doba hospitalizace u pacientů s pooperační pneumonií. Tato skutečnost je dána tím, že pooperační pneumonie přímo prodlužuje léčbu a následně i dobu hospitalizace. Je tedy důležité zdůraznit, že délka hospitalizace sice statisticky významně koreluje s přítomností pooperační pneumonie, avšak jako její následek, nikoliv příčina.

Naše studie má určité omezení způsobené především retrospektivním sběrem dat. Je však důležité zdůraznit, že všichni pacienti byli operováni na jednom pracovišti, což by mělo minimalizovat možné zkreslení výsledků. Dostatečně velký soubor pacientů přispívá k věrohodnosti našich zjištění.

ZÁVĚR

Vznik pooperační pneumonie u pacientů po plicní resekci pro nemalobuněčný plicní karcinom nelze vysvětlit pouze na základě zkoumaných vstupních rizikových faktorů. Komplexní povaha tohoto rizika vyžaduje i komplexní přístup k prevenci, zahrnující opatření zaměřená jak na pacienty samotné, tak na zlepšení péče v pooperačním období.

Čestné prohlášení

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

Seznam použitých zkratk

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	index tělesné hmotnosti
CT	výpočetní tomografie
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IQR	mezikvartilové rozpětí
JIP	jednotka intenzivní péče
NIS	nemocniční informační systém
NSCLC	nemalobuněčný karcinom plic
OR	poměr šancí
RATS	roboticky asistovaná thorakoskopie

Literatura

- Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical treatment of lung cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2019; 31: 303–313.
- Manerikar A, Querrey M, Cerier E et al. Comparative effectiveness of surgical approaches for lung cancer. *J Surg Res* 2021; 263: 274–284.
- Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 836–844.
- Mercier O. VATS versus open thoracotomy for lung cancer resection: is the game still running? *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 62: ezac303.
- Kolařík J, Stolz A, Vachtenheim J et al. Videoasistované a roboticky asistované thorakoskopické plicní lobektomie, naše zkušenosti. *Rozhl Chir* 2021; 100: 576–583.
- Kolařík J, Tavandžis J, Novysedlák R et al. Robotické plicní segmentektomie, iniciální zkušenosti v České republice. *Rozhl Chir* 2023; 102: 199–203.
- Tulinský L, Kepičová M, Mitták M et al. Metastatický potenciál nemalobuněčného karcinomu plic kategorie T1a a T1b: analýza v české populaci. *Rozhl Chir* 2023; 102: 244–250.
- Coufiago F, Luna J, Guerrero LL et al. Management of oligometastatic non-small cell lung cancer patients: Current controversies and future directions. *World J Clin Oncol* 2019; 10: 318–339.
- Lee CY, Cheng YD, Cheng WY et al. The prevalence of anticholinergic drugs and correlation with pneumonia in elderly patients: a population-based study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 6260.
- Schussler O, Alifano M, Dermine H et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1161–1169.
- Simonsen DF, Sogaard M, Bozi I et al. Risk factors for postoperative pneumonia after lung cancer surgery and impact of pneumonia on survival. *Respir Med* 2015; 109: 1340–1346.
- Tulinský L, Kepičová M, Ihnát P et al. Radicality and safety of mediastinal lymphadenectomy in lung resection: a comparative analysis of uniportal thoracoscopic, multiportal thoracoscopic, and thoracotomy approaches. *Surg Endosc* 2023; 37: 9208–9216.
- Seely AJE, Ivanovic J, Threader J et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 936–942.
- Batihian G, Ceylan KC, Usluer O et al. Video-assisted thoracoscopic surgery vs thoracotomy for non-small cell lung cancer greater than 5 cm: is VATS a feasible approach for large tumors? *J Cardiothorac Surg* 2020; 15: 261.
- Detillon DDEMA, Veen EJ. Postoperative outcome after pulmonary surgery for non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 287–293.
- Al-Ameri M, Bergman P, Franco-Cereceda A et al. Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy: a Swedish nationwide cohort study. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3499–3506.
- Guerrera F, Lybérís P, Lausi PO et al. Does morbid obesity influence perioperative outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for non-small cell lung cancer? Analysis of the Italian VATS group registry. *Surg Endosc* 2021; 36: 3567–3573.
- Tulinský L, Sengul I, Ihnát P et al. Obesity in cases undergoing the surgical procedure of lung lobectomy: risk or benefit? *Rev Assoc Med Bras* 2022; 68: 1090–1095.
- Tulinský L, Mitták M, Tomášková H et al. Obesity paradox in patients undergoing lung lobectomy – myth or reality? *BMC Surg* 2018; 18: 61.
- Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 476–485.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Lubomír Tulinský, Ph.D.
Chirurgická klinika LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
Tel.: 597 375 157
e-mail: lubomir.tulinsky@fno.cz

Postižení ledvin při monoklonálních gamapatiích a mnohočetném myelomu

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. Čes. 2024; 163: 98–105

SOUHRN

Výskyt monoklonální gamapatie (MG) stoupá s věkem. U jedinců starších 80 let můžeme diagnostikovat přítomnost monoklonálního imunoglobulinu až v 10 % případů. Nejen maligní onemocnění typu mnohočetného myelomu, ale i benigní formy jako MGUS (monoklonální gamapatie nejistého významu) mohou vést k postižení ledvin. Nejvíce ledviny poškozují lehké řetězce imunoglobulinů, protože ty se v důsledku své molekulové hmotnosti volně filtrují do moči. Detekce přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu se opírá zejména o kombinaci imunofixační elektroforézy séra (IELFO) a moči a o stanovení volných lehkých řetězců kappa a lambda a jejich poměru (κ/λ) v séru. Kombinace těchto testů s 99% senzitivitou odhalí přítomnost monoklonálního imunoglobulinu. Poškození ledvin u MG může být způsobeno přímou depozicí monoklonálního imunoglobulinu v glomerulech (např. AL amyloidóza, nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů) či tubulech (v distálním tubulu jako myelomová ledvina nebo v proximálním tubulu jako Fanconiho syndrom či proximální tubulopatie). Typickým močovým nálezem u těchto chorob bývá velká proteinurie až nefrotický syndrom. Akutní poškození ledvin (AKI) lze očekávat zejména při zvýšení koncentrace volných lehkých řetězců v séru nad 500 mg/l. Pro stanovení přesné diagnózy, a tím i zahájení správné léčby, je klíčové provedení renální biopsie. Léčba těchto typů poškození ledvin zahrnuje stejné léčebné režimy, které se používají v léčbě mnohočetného myelomu, včetně inhibitorů proteasomu či daratumumabu.

KLÍČOVÁ SLOVA

monoklonální imunoglobulin, MGUS, mnohočetný myelom, AL amyloidóza, akutní poškození ledvin, chronické poškození ledvin

SUMMARY

Ryšavá R. Renal impairment in monoclonal gammopathies and multiple myeloma

The incidence of monoclonal gammopathy (MG) increases with age. In individuals over 80 years of age, we can diagnose the presence of monoclonal immunoglobulin (Mlg) in up to 10 % of cases. Not only malignant diseases such as multiple myeloma (MM), but also benign forms such as MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) can lead to renal involvement. The light chains of immunoglobulins (LC) are the most damaging to the kidneys, as they are freely filtered into the urine due to their molecular weight. Detection of Mlg relies mainly on a combination of immunofixation electrophoresis of serum (IELFO) and urine and determination of free light chains (FLC) of kappa and lambda and their ratio (κ/λ) in serum. The combination of these tests will detect the presence of Mlg with 99 % sensitivity. Renal damage in MG may be caused by direct deposition of Mlg in the glomeruli (e.g. AL amyloidosis, LC deposition disease) or tubules (in the distal tubule as a myeloma kidney or in the proximal tubule as Fanconi syndrome or proximal tubulopathy). Typical urinary findings in these diseases are moderate or severe proteinuria or nephrotic syndrome. Acute kidney injury (AKI) can be expected especially when serum FLC is >500 mg/l. Renal biopsy is crucial to establish an accurate diagnosis and thus initiate the correct treatment. Treatment of these types of renal damage involves the same treatment regimens used in the treatment of MM, including proteasome inhibitors or daratumumab.

KEYWORDS

monoclonal immunoglobulin, MGUS, multiple myeloma, AL amyloidosis, acute kidney injury, chronic kidney injury

ÚVOD

Poškození ledvin monoklonálními imunoglobuliny (Mlg) se dnes rozděluje na 2 kategorie – poškození ledvin Mlg při maligních onemocněních, jako je symptomatický mnohočetný myelom (MM) či některé lymfomy, a poškození ledvin Mlg při onemocněních, která nespĺňují kritéria pro maligní chorobu, např. monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Přestože tato druhá skupina onemocnění nemá (alespoň zpočátku) maligní charakter, ukládání Mlg do různých tkání vede k jejich poškození a selhávání, a proto vyžaduje léčbu. V případě poškození ledvin mluvíme o monoklonální gamapatii s renálním významem (MGRS – *monoclonal gammopathy with renal significance*) (1). Přehled onemocnění, která patří do této druhé kategorie, je uveden v tab.1. Základní podmínkou pro všechny formy poškození ledvin monoklonální gamapatii

MG (jak u MM, tak u MGRS) je to, že Mlg deponovaný v ledvinách musí být identického typu s tím, který prokážeme v séru.

LEHKÉ ŘETĚZCE IMUNOGLOBULINŮ A LEDVINY

Ledviny jsou ústředním orgánem odpovědným za metabolismus lehkých řetězců imunoglobulinů (LC). Tyto řetězce cirkulují v krvi ve formě monomerů (LC κ , m. h. 22,5 kDa) či dimerů (LC λ , m. h. 45 kDa) a jejich filtrace glomeruly závisí právě na jejich molekulové hmotnosti (40 % v případě LC κ , 20 % v případě LC λ) (2). Za normálních okolností je 99 % profiltrovaných LC reabsorbováno (po vazbě na megalin/kubilinový receptorový systém) a hydrolyzováno epitelem proximálních

Tab. 1 Možné typy poškození ledvin při monoklonálních gamapatiích s renálním významem (MGRS) (1).

Depozita Mlg prokázaná v RB (a současně restrikce ostatních)	organizovaná	fibrilární	AL amyloidóza fibrilární GN s Mlg
		mikrotubulární	imunotaktoidní GN kryoglobulinemická GN typ I či II
		inkluze či krystalická depozita	proximální tubulopatie s LC (LCPT) histiocytóza s ukládáním krystalů (CSH) GN s tvorbou krystalů
	neorganizovaná	nemoc z ukládání Mlg (MIDD) – zahrnuje LCDD, LHCCD, HCDD	
		proliferativní GN s monoklonálními depozity (PGNMID)	
		jiné	
Bez depozit Mlg v RB	C3 nefropatie s Mlg v séru		
	trombotická mikroangiopatie s Mlg v séru		

tubulů (prostřednictvím klathrin-dependentního endosomolizosomového systému) na aminokyseliny a peptidy.

Jakákoliv forma tubulárního poškození snižuje reabsorpci a degradaci LC, a tím zvyšuje jejich exkreci. Při vzniku myelomové ledviny hraje i přes možnou účast dalších patogenních mechanismů ústřední roli zvýšená koncentrace LC v moči (mechanismem zvýšené filtrace z krve, ale i poruchou zpětné resorpce). Při těžším poškození tubulů dochází po reabsorpci k intracelulární precipitaci LC, ruptuře lyzozomů a buněčné smrti. Volné lehké řetězce (FLC) aktivují kaspázu 3 a 9 v buňkách proximálního tubulu a vedou k jejich apoptóze prostřednictvím kinázy 1 regulující apoptózy signál (ASK1 – *apoptosis signal-regulating kinase 1*) (3). Příčina rozdílného působení Mlg u jednotlivých onemocnění zůstává stále neobjasněna, je však zřejmé, že závisí (alespoň zčásti) na fyzikálních a chemických vlastnostech Mlg.

MNOHOČETNÝ MYELOM A POŠKOZENÍ LEDVIN

Mnohočetný myelom (MM), jinak také plazmocytom či Kahlerova choroba, je maligní onemocnění z plazmatických buněk s infiltrací kostní dřeně. Tvoří asi 1 % všech malignit a až 10 % všech zhoubných hematologických onemocnění (4). Skoro polovina nemocných s nově diagnostikovaným MM má nějakou formu poškození ledvin, přičemž závažnou renální insuficienci (koncentrace sérového kreatininu > 170 $\mu\text{mol/l}$) má 20 % z nich a léčbu akutní dialýzou vyžaduje 2–4 % nemocných (4–6). Podle *International Myeloma Working Group* (IMWG) se aktuálně renální postižení u nemocných s MM definuje jako hodnota sérového kreatininu > 170 $\mu\text{mol/l}$ nebo odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 40 ml/min (7). Mnohočetný myelom je nejčastější malignitou způsobující poškození ledvin a až 2 % nemocných v pravidelném dialyzačním léčení má chronické selhání ledvin právě v souvislosti s MM (8). Pacienti s MM a ireverzibilním selháním ledvin mají prokazatelně kratší dobu přežití než ti s MM bez selhání ledvin, ale včas zahájená adekvátní chemoterapie může vést k odpojení od dialýzy až u poloviny pacientů (4, 5). Pacienti v chronickém dialyzačním programu s MM mají 2,77× vyšší riziko úmrtí než nemocní se selháním ledvin jiné etiologie (9).

Vedle kompletních imunoglobulinů (nejčastěji IgG – kolem 50 % všech MM, dále IgA – 20 %) se u MM často secernují ve velkém množství monoklonální LC (κ či λ), jejichž volnou frakci můžeme detekovat v séru jako FLC (10). Izolovaná produkce LC se vyskytuje asi u 16–20 % všech MM. U řady nemocných s MM dochází k rozvoji Bence Jonesovy proteinurie (BJP), stavu, kdy LC či jejich fragmenty přecházejí do

moči pacientů. Přítomnost Mlg v séru a moči přináší řadu klinických problémů včetně poškození ledvin, a jejich význam stoupá s prodlužující se dobou přežití pacientů s MM.

Všechny typy imunoglobulinů, a zejména pak FLC mohou způsobovat renální poškození (11). Jejich jak přímý, tak nepřímý (toxický, komplementem zprostředkovaný) účinek může vést ke glomerulární i tubulární dysfunkci. Volné lehké řetězce nebo jejich fragmenty mohou tvořit intratubulární depozita ve formě válců (dříve myelomová ledvina, dnes LCCN – *light chain cast nephropathy*), mohou precipitovat jako krystaly v tubulárních buňkách (při proximální tubulopatii (LCPT – *light chain proximal tubulopathy*), často doprovázené Fanconioho syndromem), mohou se deponovat v tubulární a glomerulární bazální membráně a mezangiu ve formě granularních depozit (nemoc z ukládání lehkých řetězců (LCDD – *light chain deposition disease*) nebo kondenzovat jako amyloidové fibrily ve stěně cév a glomerulů (AL amyloidóza). Méně často se můžeme setkat s poškozením ledvin, které má charakter proliferativní glomerulonefritidy s monoklonálními depozity (PGNMID – *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits*) či s ukládáním Mlg charakteru kryoglobulinu. Velmi častým nálezem je i neinfekční tubulointersticiální nefritida. Vzhledem ke klíčovému významu funkce ledvin pro průběh MM má včasná, účinná a specifická léčba selhání ledvin velmi podstatný význam.

MYELOMOVÁ LEDVINA (LCCN)

Myelomová ledvina je nejčastějším typem poškození ledvin u MM (tvoří více než 30 % všech případů), ale současně způsobuje až 90 % všech akutních poškození ledvin u nemocných s MM. Příliš velké množství FLC filtrujících se z krve do moči nestačí renální proximální tubuly zpětně resorbovat a FLC se hromadí v distálních tubulech, kde se vážou přes specifickou, aminokyseliny vážící doménu (CDR3 – *complementarity-determining region*) na uromodulin (Tammův-Horsfallův protein). Zde pak tvoří shluky (válc) v luminu kanálků s následným rozvojem obstrukce, retrogradní dilatace a nekrózy tubulů a celého nefronu. Tyto změny jsou doprovázeny vznikem tubulointersticiálního zánětu (aktivace nukleárního faktoru kappa B [NF- κ B] a mitogen-aktivujících proteinkináz s následným uvolněním cytokinů a chemokinů atrahujících zánětlivými elementy) a produkci profibrogenních faktorů jako je transformující růstový faktor beta (TGF- β) a některých matrixových proteináz, výsledkem čehož je vznik intersticiální fibrózy (12). Obstrukce tubulů je principiálně vratná, avšak pokud trvá po delší dobu, následuje atrofie tubulů

a intersticiální fibróza. Akutní poškození ledvin tak přejde do nevratného terminálního selhání ledvin. Jako horní hranice FLC v séru (sFLC), která je již velmi riziková pro rozvoj myelomové ledviny, se uvádí 500–800 mg/l. Proto je u všech nemocných s nejasným AKI a koncentrací FLC nad uvedenou hranicí nutné tento typ poškození ledvin zvažovat (13).

V histologickém obrazu je tato forma charakterizovaná nálezem velkých, laminovaných válců v distálních a sběrných kanálcích, které jsou tvořeny hlavně monoklonálními LC, dále pak fibrinogenem, albuminem, uromodulinem a polyklonálními LC (14). Válce bývají obklopeny mnohojadernými buňkami, které vznikají nejspíše z makrofágů migrujících z intersticia. Často v ledvinách nacházíme různý rozsah poškození i proximálního tubulárního epitelu, manifestující se zejména akutní tubulární nekrozou. Spolu s těmito změnami mohou být přítomny i známky intersticiální nefritidy. Imunofluorescenčním vyšetřením lze prokázat depozita monoklonálního LC v buňkách proximálních tubulů, podél bazálních membrán tubulů i v intersticiu. Depozice druhého LC je v renální tkáni potlačena (restrikce), stejně tak jako ostatních imunoglobulinů. Rozsah změn koreluje s počtem válců, ale nikoliv s hladinou LC či sérovou koncentrací kreatininu. U jedinců, kde se detekuje v jednom zorném poli > 5 tubulárních válců a větší rozsah tubulointersticiální fibrózy, je zvýšená pravděpodobnost ireverzibilního poškození ledvin než u těch, kde je válců ≤ 2 a menší stupeň fibrózy (15).

AL AMYLOIDÓZA

Pro postižení ledvin u AL amyloidózy je typické extracelulární ukládání LC (dominantně λ) v glomerulech či cévní stěně glomerulárních kapilár. Tato depozita se barví pozitivně konžskou červení a vykazují žlutozelené zbarvení při pozorování v polarizačním mikroskopu. Incidence AL amyloidózy se pohybuje kolem 10 případů na milion obyvatel. Mnohočetný myelom komplikuje v 10–15 % případů a dominantně postiženým orgánem jsou ledviny, což se projevuje těžkým nefrotickým syndromem. Pokud jsou depozity dominantně postiženy cévy, pak bývá proteinurie malá a nemocní mají spíše známky pokročilé renální insuficience (16).

NEMOC Z UKLÁDÁNÍ LEHKÝCH ŘETĚZCŮ (LCDD)

Nemoc z ukládání lehkých řetězců je onemocnění s dominantní depozicí LC κ (typ I a IV) především v ledvinách, ale i v jiných orgánech. Tato depozita se nebarví konžskou červení, mají většinou granulární vzhled a predominantně se ukládají ve formě lineárních depozit LC v bazálních membránách glomerulů či tubulů. Depozita LC v ledvinách mohou vést k transformaci mezangiálních buněk do myofibroblastů, které jsou zdrojem TGF-β, jenž je zodpovědný za zvýšenou produkci extracelulární matrix (17). U nemocných s LCDD se MM vyskytuje až v 65 %, přičemž postižení ledvin se může manifestovat jak nefrotickým syndromem, tak rychlým zhoršováním renální funkce s malými močovými nálezy (typický rozdíl oproti AL amyloidóze).

DALŠÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ RENÁLNÍ FUNKCI U MM

Na rozvoji renální insuficience až selhání se u nemocných s MG a MM uplatňuje řada různých patogenních me-

chanismů (11). Nejčastější je hyperkalcémie, dehydratace a infekce. Uvedené mechanismy se mnohdy potencují. Hyperkalcémie se vyskytuje až u 25 % pacientů s MM. Je důsledkem zvýšené kostní reabsorpce způsobené lokální aktivací osteoklastů, které jsou stimulovány celou řadou cytokinů (např. interleukinu 1β). Dalším faktorem může být zvýšená viskozita krve při vysokých koncentracích Mlg z celých imunoglobulinových molekul. Vyskytuje se hlavně u Mlg typu IgM a je spojena s neurologickými příznaky a krvácivými komplikacemi.

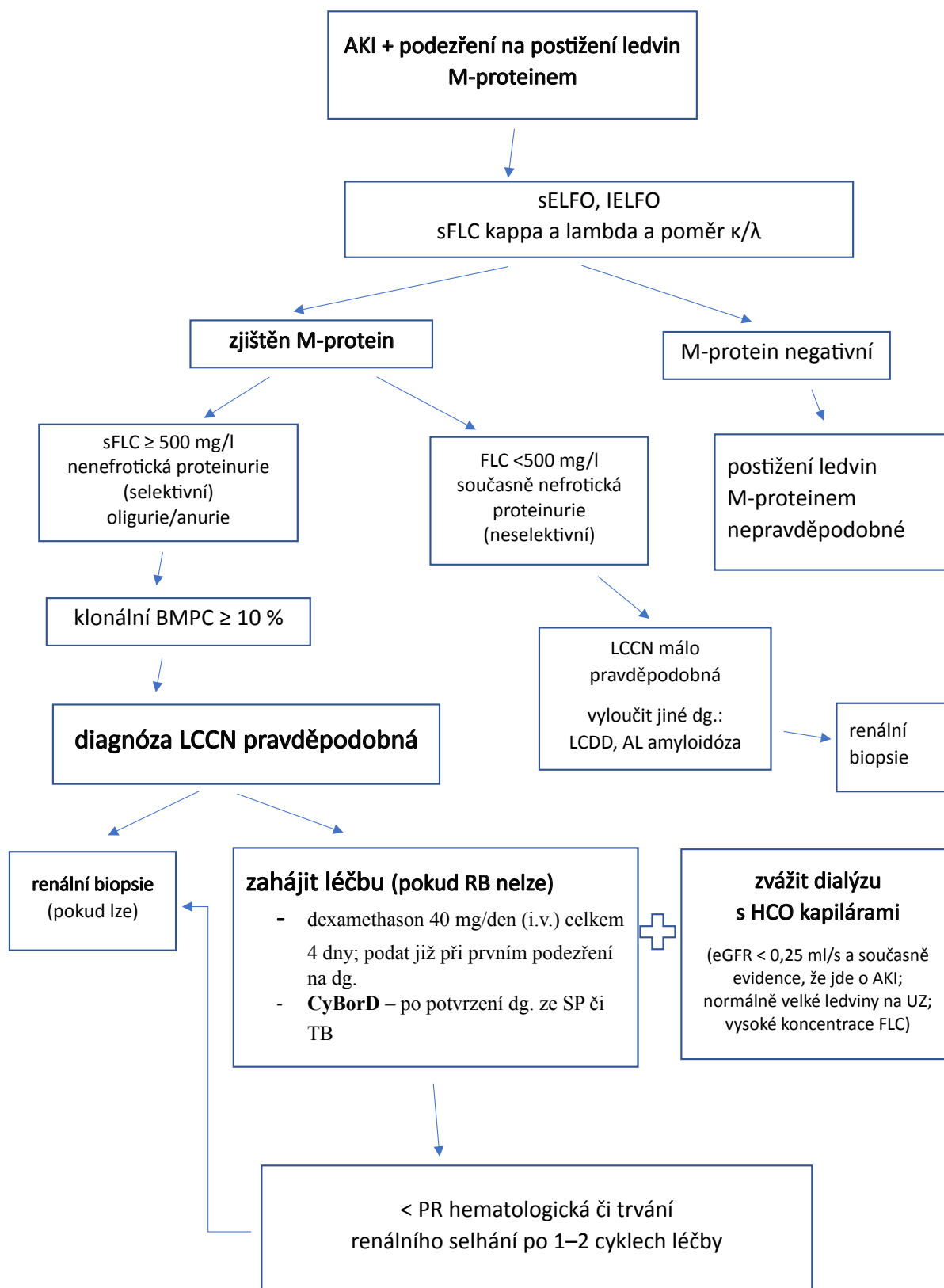
Významným faktorem může být i podávání léků s nefrotoickým účinkem – nejčastěji aminoglykosidových antibiotik a nesteroidních antirevmatik (NSA), často užívaných k léčbě algického syndromu u pacientů s osteolytickými lézemi skeletu. Zvláště nebezpečné je jejich podávání u pacientů s preexistujícím renálním onemocněním, kardiálním selháváním nebo při současné léčbě diuretiky. Aplikace radiodiagnostických látek je dnes mezi faktory přispívajícími ke vzniku renálního selhání uváděna spíše historicky. Dostatečná prevence dehydratace v období přípravy před vyšetřením a použití hypoosmolárních či izoosmolárních kontrastních látek riziko renálního poškození minimalizuje. Nebezpečné mohou být i některé bisfosfonáty podávané u hyperkalcémie a osteolytických lézí, které se mohou kumulovat u renálního selhání (např. zoledronát). Nezanedbatelným rizikovým faktorem usnadňujícím precipitaci LC v tubulech může být i hyperurikémie, které je u řady nemocných s MM přítomna.

KLINICKÁ MANIFESTACE A LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA POSTIŽENÍ LEDVIN U MM

U MM se můžeme setkat se širokým spektrem poruch renálních funkcí. Funkční tubulární poruchy jsou výrazem mírnějšího poškození renálního parenchymu. Mohou předcházet dlouhou dobu klinickým projevům základního onemocnění a jsou zřejmě relativně častou komplikací, zřídka se však porucha proximálního tubulu manifestuje jako kompletní získaný Fanconiho syndrom. Ten, pokud k jeho plné manifestaci dojde, byl popsán takřka výlučně u BJP typu LC κ. Proximální funkční syndromy nedosahují klinicky významné úrovně, stejně jako porucha acidifikační a koncentrační schopnosti v případě postižení distálního tubulu. Nefrotický syndrom není pro nemocné s MM typický (v některých souborech je udáván jen u 13 % nemocných), pokud není renální postižení komplikováno současnou přítomností AL amyloidózy. Rozvoj akutního renálního selhání je častěji popisován u pacientů s Mlg typu IgD či u nemocných s denní produkcí FLC > 10 g (5).

K tomu, aby se zabránilo ireverzibilnímu renálnímu poškození, je nutná rychlá diagnostika, a především zahájení účinné léčby (obr. 1). Nejméně u poloviny pacientů vede adekvátní léčebný postup ke zlepšení či plné restituci renálních funkcí. Proces reparace renálních funkcí může být dlouhodobý, průměrně více než 100 dní. Kritéria renální odpovědi na léčbu u nemocných s poškozením ledvin u MM ukazuje tab. 2.

Ke standardní detekci Mlg v séru (ale i moči) slouží elektroforéza bílkovin (ELFO), která je ale schopna detekovat jen přítomnost Mlg produkovaného ve větším množství (senzitivita metody se pohybuje na dolní hranice kolem 500–2000 mg/l). Metoda ale selhává v případě detekce FLC, jejichž koncentrace se pohybují kolem 10–20 mg/l. Zde je nutné



Obr. 1 Algoritmus diagnostiky a léčby při AKI a podezření na postižení ledvin M-proteinem

Tab. 2 Kritéria renální odpovědi na antimyelomovou terapii (8)

Odpověď	Vstupní eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Nejlepší dosažení clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)
Kompletní	< 50	> 60
Parciální	< 15	30–59
Malá (minoritní)	< 15 15–29	15–29 30–59

použit citlivější metody detekce, jako například Freelite. Imunofixační elektroforéza je metoda senzitivnější než ELFO (spodní limit detekce má senzitivitu kolem 150–500 mg/l), ale neumožňuje kvantifikovat množství produkovaného Mlg. Jako optimální pro záchyt Mlg se proto jeví kombinace vyšetření IELFO séra a koncentrace FLC s poměrem κ/λ v séru, která je schopna odhalit 91–98 % všech Mlg (18, 19). Monitorování sFLC je dnes již rutinním vyšetřením. Koncentrace sFLC je závislá na renální funkci (exkrece ledvinami) a proto s klesající glomerulární filtrací stoupá koncentrace sFLC, ale jejich vzájemný poměr (rFLC) se mění jen málo (18, 20). Výrazný patologický poměr mezi LC pak vypovídá o závažnosti klonální produkce. Ukazuje se například, že rFLC < 0,125 a > 8 je u nemocných s asymptomatickým MM spojen s poloviční délkou přežívání v porovnání s těmi, kde je rFLC v referenčním rozmezí. Podobné rozdíly v přežívání pak byly zaznamenány i u nemocných se symptomatickým MM, kde špatná prognóza byla spojena s rFLC < 0,03 či > 32 (21).

Stanovení koncentrace FLC v moči je možné, nicméně v rutinní diagnostice se neprovádí. Důvodem je skutečnost, že kvantitativní posouzení množství LC v moči je ovlivněno renální funkcí a dále i závažností proteinurie (při větší proteinurii interferuje zejména albumin se zpětným vstřebáváním FLC přes megalin/kubilinový systém, a tudíž vylučování FLC do moči je zvýšené). Oba tyto faktory mohou ovlivnit interpretaci nálezů. Navíc stanovení močových FLC nezvyšují již tak vysokou senzitivitu kombinace testů IELFO séra a sFLC.

Metodou umožňující přesnou detekci typu Mlg obsahujícího celé řetězce imunoglobulinů i jejich kvantifikaci je metoda Hevylite. Je schopna detekovat tyto typy Mlg i v malém množství, čehož se využívá nejen pro diagnostiku, ale i pro detekci tzv. zbytkové choroby. Výhodou metody je to, že při stanovení některých typů Mlg nedochází k interferenci s ostatními proteiny (např. s transferinem u IgA paraproteinémie), tak jak tomu může být u běžné elektroforézy séra. Metoda je schopna odlišit produkci Mlg od fyziologické polyklonální produkce a výsledky nejsou ovlivněny úrovní renální funkce (na rozdíl třeba od koncentrace β2-mikroglobulinu).

LÉČBA RENÁLNÍHO SELHÁNÍ U MM

Při léčbě akutního renálního selhání u MM je třeba dodržovat některé zásady, které mohou urychlit reparaci renální funkce.

VYLOUČENÍ PRECIPITUJÍCÍCH FAKTORŮ

Vyloučení precipitujících faktorů včetně ukončení podávání možných nefrotoxických léků (antibiotika, NSA, diuretika). Rychlá úprava dehydratace je prvním, často rozhodujícím terapeutickým zásahem. Cílem je zajistit denní diurézu kolem 3 litrů. Zásadní je také rychlá úprava hyperkalcémie. Podávání furosemidu může být v některých případech nebezpečné, zejména je-li nemocný současně dehydratovaný. Volíme proto i další postupy, mezi které patří

intravenózně podané kortikoidy (dexamethason v dávce 40 mg/den 4 dny po sobě), intravenózní kalcitonin či bisfosfonáty (klodronát či pamidronát). Klodronát se u renálního selhání doporučuje redukovat na 50 % dávky, pamidronát není doporučován pro léčbu nemocných s eGFR < 0,5 ml/s. Výjimečně lze podat 1 dávku pamidronátu ke zvládnutí těžké hyperkalcémie, ale dále by se s léčbou nemělo pokračovat, dokud se eGFR nezlepší. Zoledronát je nejméně vhodnou alternativou léčby. Velmi omezená data máme ohledně denosumabu, který je sice u renálního selhání bezpečný, ale problémem může být protrahovaná hypokalcémie (a někdy i hypofosfatémie) poté, co začne fungovat chemoterapie a stabilizující se osteolytické léze ve skeletu (6). V extrémních případech (koncentrace sérového kalcia > 4 mmol/l, event. i nižší koncentrace spojené s klinickými projevy) je na místě akutní hemodialýza. Nutná je i korekce hyperurikémie, která se často zlepšuje adekvátní hydratací a podáváním vyšších dávek alopurinolu či rasburikázou.

ALKALIZACE MOČÍ

Zajištění vylučování alkalické moči významným způsobem snižuje tendenci LC k precipitaci a tvorbě válců v tubulech. Podle závažnosti stavu volíme buď intravenózní podávání natrium hydrogenuhličitanu či perorální substituci (Vitarisoda). Alkalizaci moči zajistí i přípravek Uralyt či magistraliter připravené kalium citricum (cave – riziko hyperkalémie).

REDUKCE SÉROVÝCH A MOČOVÝCH KONCENTRACÍ PARAPROTEINU

Při znalosti diagnózy základního onemocnění zahajujeme urychleně cytostatickou terapii. Na rychlosti poklesu koncentrace Mlg závisí případné obnovení renální funkce. Rozhodující jsou zejména první 3 týdny od vzniku onemocnění. Zlatým standardem léčby MM dnes jsou režimy založené na inhibitech proteasomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) v kombinaci s vysokodávkovým dexamethasonem, doplněné o cyklofosfamid či doxorubicin anebo thalidomid a jeho deriváty, tzn. IMiDs (např. lenalidomid či pomalidomid) (22, 23). Tyto léky velmi rychle a účinně snižují produkci Mlg inhibicí NF-κB stimulací apoptózy plazmatických buněk a blokádu některých cytokinů, zejména vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF).

Z novějších léků, které se většinou používají jako 2. linie terapie, je třeba zmínit monoklonální protilátky proti epitopu CD38 (daratumumab, isatuximab), které prokazují velmi slibný účinek léčby. Jejich výhodou je i fakt, že nevyžadují redukcí dávky u jedinců s renálním selháním (24). Venetoklax je vysoce selektivní inhibitor BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*), který díky své rychlé metabolizaci není závislý na renálním vylučování, čehož opět lze využít u jedinců s poškozenou funkcí ledvin. Jeho podání ale často bývá spojeno s rychlým rozpadem nádorových buněk (TLS) a vzniklá hyperurikémie může ohrozit reparaci renální funkce. Proto je nutné nemocné pečlivě monitorovat a hydratovat.

PLAZMAFERÉZA (PF)

U pacientů s primomaniestací onemocnění či relapsem a vysokými koncentracemi Mlg (IgG či IgA) hrozí vznik hyperviskózního syndromu (obvykle při koncentraci celkové bílkoviny > 100 g/l). Při této komplikaci je jednoznačně indikováno provedení PF, která rychle sníží vysoké koncentrace bílkovin v séru. Použití této metody i v léčbě akutního renálního selhání způsobeného depozicí LC zůstává nadále kontroverzní, přestože se tento postup jeví jako patofyziologicky smysluplný. Největší kontrolovaná studie s 97 pacienty neukázala žádný klinický přínos této metody v léčbě selhání ledvin (25). Důvodem nedostatečné účinnosti je pravděpodobně skutečnost, že intravaskulární kompartment obsahuje pouze 20–30 % celkového objemu FLC v organizmu (ostatní jsou deponovány extracelulárně, zejména v intersticiu) a navíc se během PF odstraní jen asi 65 % intravaskulárních FLC. To do značné míry vysvětluje, proč má PF jen omezený účinek.

SYMPTOMATICKÁ TERAPIE RENÁLNÍHO SELHÁNÍ

Tato terapie včetně metod extrakorporální očisty krve je někdy nezbytnou součástí komplexní léčby. Akutní hemodialýza (HD) je nutná zejména u anurických nemocných, kde hrozí hyperhydratace, a v případě těžké hyperkalcémie či hyperkalcémie.

DIALÝZA S HCO (HIGH CUT-OFF) MEMBRÁNOU

Při použití standardních *high-flux* dialyzátorů (HF-HD; velikost pórů umožňuje vstup molekul o velikosti 10–12 kDa) FLC těmito póry neprocházejí, jelikož jejich molekulová hmotnost je větší (κ 22,5 kDa, λ 45 kDa). Proto byla vyvinuta dialýza s vysokopropustnou dialyzační membránou (HCO-HD). Uspořádání této membrány a velikost jejích pórů umožňuje vstup molekul o hmotnosti až 45 kDa, čímž se daří dosahovat podstatně efektivnějšího odstraňování FLC v porovnání s jinými dialyzátory. Navíc při správném rozložení dialyzačního schématu lze odstraňovat velká množství FLC, aniž by docházelo k výskytu jinak obvyklých nevýhod plazmaferézy (ztráta bílkovin včetně koagulačních faktorů).

Proteiny s molekulovou hmotností > 60 kDa jsou v krevním řečišti velmi efektivně zadržovány.

Původní klinické použití HCO-HD ukazovalo velmi pozitivní výsledky. Následně proběhly dvě větší randomizované studie s použitím těchto kapilár u jedinců s renálním selháním, jejichž výsledky ale byly kontroverzní, s nejistým přínosem na reparaci renální funkce. Studie MYRE prokázala lepší efekt HCO-HD na výslednou renální funkci po 6 měsících (26), ale stejně jako studie EuLITE (27) neukázala, že by léčba s HCO kapilárou byla výrazně lepší než HF-HD po 30 dnech od zahájení léčby. Srovnání obou studií přináší *tab. 3*.

LÉČBA AL AMYLOIDÓZY

Zlatým standardem léčby až do roku 2020 byly dvoj či trojkombinace léků založené na proteasomových inhibitech spolu s alkylačním cytostatikem a/nebo kortikoidy. K nejčastěji používaným léčebným režimům patřily kombinace cyklofosfamid/bortezomib/dexamethason (CyBorD), bortezomib/melfalan/dexamethason (VMDEX), bortezomib/thalidomid/dexamethason (VTD), ve 2. linii pak karfilzomib/dexamethason či ixazomib/dexamethason. U relabujících forem onemocnění se většinou volily režimy obsahující imunomodulační látky, jako například lenalidomid či pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem (\pm cyklofosfamidem) (28, 29).

V roce 2021 byla publikována velká randomizovaná studie s daratumumabem, která ukázala významný potenciál této biologické léčby (30). Čtyřkombinace daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/dexamethason (Dara-CyBorD) je také první a jedinou léčebnou kombinací, která byla americkým Úřadem pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) v roce 2021 schválena jako první linie terapie u nemocných s AL amyloidózou.

Z dalších molekul, které se v léčbě AL amyloidózy již používají, jmenujme např. isatuximab, venetoklax či elotuzumab, který se podává v kombinaci s imunomodulačními preparáty (lenalidomid, pomalidomid), jejichž efekt zvyšuje.

Mezi další slibné molekuly, které nyní procházejí klinickými studiemi, patří např. birtamimab, který se cíleně váže

Tab. 3 Charakteristika největších studií s high cut-off dialýzou u nemocných s mnohočetným myelomem a selháním ledvin (31)

Studie	EuLITE	MYRE
Počet pacientů	90	98
Studijní populace	nově diagnostikovaný MM biopsky potvrzená myelomová ledvina koncentrace sFLC > 500 mg/l vyžadující akutní HD	nový či dosud neléčený MM biopsky potvrzená myelomová ledvina vyžadující akutní HD
Chemoterapie	bortezomib doxorubicin dexamethason	bortezomib dexamethason cyklofosfamid (přidán po 3 cyklech dvojkombinace při nedostatečné hematologické odezvě)
HF-HD protokol	nejméně 4hodinová HD 3× týdně	5hodinová HD 8 procedur v prvních 10 dnech následně HD 3× týdně
HCO-HD protokol	dva 1,1m ² dialyzátory v sérii 6hodinová HD v den 0 8hodinová HD ve dny 2, 3, 5–7, 9, 10 8hodinová HD obden po 12. dni léčby	jeden 2,1m ² dialyzátor 5hodinová HD 8 HD v prvních 10 dnech HD 3× týdně po 10. dnu léčby
Primární cíl	nezávislost na HD ve 30. dni léčby	nezávislost na HD ve 30. dnu léčby
Dosažené výsledky	51,5 % HF-HD vs. 55,8 % HCO-HD (p = NS)	33 % HF-HD vs. 41 % HCO-HD (p = NS)
Sekundární cíl	Návrat renální funkce během celého sledování	nezávislost na HD po 6 měsících
Dosažené výsledky	66 % HF-HD vs. 58,1 % HCO-HD (p = NS)	35 % HF-HD vs. 57 % HCO-HD (p = 0,04)

na kryptický epitop amyloidových AL fibril, který se odhaluje u špatně prostorově uspořádaných či agregovaných FLC. Po vazbě s birtamimabem jsou jak solubilní, tak nesolubilní agregáty FLC následně odstraňovány fagocytózou. Další zkoušenou protilátkou je CAEL-101, chimérická protilátka IgG1 reagující s chybně prostorově uspořádanými AL fibrilami, kdy po vazbě CAEL-101 na fibrilu dojde k usnadnění opsonizace a proteolýzy vzniklé fibrily.

ZÁVĚR

Na poškození ledvin při MG je potřeba myslet u všech nemocných, především pak u jedinců nad 50 let věku. Čím dříve ho odhalíme, tím větší je šance na reparaci renální funkce. Vyšetření IELFO séra a moči a stanovení koncentrace sFLC by tak mělo patřit do spektra laboratorních testů prováděných u jedinců s AKI, ale i nejasným chronickým onemocněním ledvin.

Poděkování

Práce byla podpořena výzkumným projektem MZ ČR-RVO-VFN64165.

Čestné prohlášení

Autorka prohlašuje, že v souvislosti se vznikem a tématem článku byla v uplynulých 24 měsících smluvně vázána se společností The Binding Site ČR, s. r. o., která finančně podpořila její účast na odborných akcích. Současně prohlašuje, že výše zmíněná publikace nebyla finančně podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam použitých zkratk

AKI	akutní poškození ledvin (<i>acute kidney injury</i>)
ASK1	kináza 1 regulující apoptózy signál (<i>apoptosis signal-regulating kinase 1</i>)
BJP	Bence Jonesova proteinurie
BMPC	plazmatické buňky kostní dřene
CDR	komplementaritu určující oblast (<i>complementarity-determining region</i>)
CyBorD	cyklofosfamid/bortezomib/dexamethason
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace
FLC	volné LC (<i>free light chains</i>)
GN	glomerulonefritida
HCDD	nemoc z ukládání těžkých řetězců (<i>heavy chain deposition disease</i>)
HCO-HD	dialýza s vysokopropustnou membránou
HD	hemodialýza
HF-HD	dialýza s high-flux dialyzátorem
IgA, IgG	imunoglobuliny A a G
IELFO	imunofixační elektroforéza séra
IL	interleukin
IMiD	imunomodulační látky
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
LC	lehké řetězce imunoglobulinů
LCCN	myelomová, odlišková nefropatie (<i>light chain cast nephropathy</i>)
LCDD	nemoc z ukládání lehkých řetězců (<i>light chain deposition disease</i>)
LCPT	proximální tubulopatie (<i>light chain proximal tubulopathy</i>)
LHCDD	nemoc z ukládání lehkých a těžkých řetězců (<i>light and heavy chain deposition disease</i>)
MG	monoklonální gamapatie
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu (<i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)

MGRS	monoklonální gamapatie s renálním významem (<i>monoclonal gammopathy with renal significance</i>)
MiG	monoklonální imunoglobulin
MM	mnohočetný myelom
m. h.	molekulová hmotnost
NF-κB	nukleární faktor kappa B
NSA	nesteroidní antirevmatika
PGNMID	proliferativní glomerulonefritida s monoklonálními depozity (<i>proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition</i>)
PR	parciální odpověď
RB	renální biopsie
rFLC	poměr FLC
sFLC	sérové FLC
sELFO	sérová elektroforéza
SP	sternální punkce
TB	trepanobiopsie
TGF	transformující růstový faktor
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor.

Literatura

- Bridoux F, Leung N, Hutchison C et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87: 698–711.
- Wochner RD, Strober W, Waldmann TA. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. *J Exp Med* 1967; 126: 207–221.
- Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Pivotal role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in monoclonal free light chain-mediated apoptosis. *Am J Patol* 2012; 180: 41–47.
- Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposition disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1200–1206.
- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207–212.
- Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2023; 24: e293–311.
- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1544–1557.
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4976–4984.
- Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 771–783.
- Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2533–2545.
- Heher EC, Renke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 2007–2017.
- Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in the light chain induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Renal Physiol* 2003; 284: F1245–F1254.
- Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 550–555.
- Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic renal diseases that involve the tubulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 105–115.
- Royal V, Leung N, Troyanov S et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood* 2020; 135: 1833–1846.
- Ryšavá R. AL amyloidosis with renal involvement. *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 359–364.
- Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE et al. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol* 1995; 147: 375–385.

- 18. Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P.** Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 621–627.
- 19. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ et al.** Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem* 2009; 55: 1646–1655.
- 20. Hutchison CA, Plant T, Drayson M.** Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrology* 2008; 9: 11–19.
- 21. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215–224.
- 22. Ludwig H, Drach J, Graf H et al.** Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1411–1414.
- 23. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al.** Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethazone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
- 24. Adam Z, Štěpánková S, Zeman D et al.** Léčba poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a volnými lehkými řetězci. *Acta Medicinæ* 2023; 12-13: 3–13.
- 25. Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al.** Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777–784.
- 26. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B et al.** Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 2099–2110.
- 27. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V et al.** High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2019; 6: e217–e228.
- 28. Wechalekar D, Cibeira MT, Gibbs SD et al.** Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023; 30: 3–17.
- 29. Píka T, Hájek R, Flodr P et al.** Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfuze a hematologie dnes* 2022; 28 (Suppl. 1): 6–40.
- 30. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al.** Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385: 46–58.
- 31. Finkel K, Fabbrini P.** High cut-off hemodialysis for myeloma cast nephropathy – do we finally have an answer? *J Onco-Nephrol* 2017; 1: 67–70.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel: 224 962 587

e: mail: romana.rysava@vfn.cz

proLékárníky.cz

největší informační zdroj pro lékárníky

Přináší současné poznatky z farmacie
a celoživotní vzdělávání

- Aktuality ze světa farmacie
- Vzdělávací on-line kurzy kreditované ČLnK
- Specializované zpravodaje
– žádné informace Vám neuniknou!

www.prolekarniky.cz/registrace

REGISTRACE ZDARMA

Etické aspekty v telemedicině – balancování mezi výhodami technologií, odpovědnou péčí a ochranou pacienta

Anetta Jedličková

Katedra filosofie FHS UK v Praze

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 106–114

SOUHRN

Telemedicína, tedy praxe poskytování distanční zdravotní péče pomocí informačních a komunikačních technologií, přináší řadu etických úvah. Etické aspekty telemedicíny se s jejím rozvojem stávají stále důležitějším hlediskem při vyvažování mezi výhodami používání pokročilých technologií, zajištěním odpovědných postupů zdravotní péče v prostředí telemedicíny a ochranou práv pacientů. Poskytovatelé vzdálené zdravotní péče, pacienti, tvůrci relevantních politik a vývojáři technologií v oblasti telemedicíny čelí mnoha etickým výzvám, jež je nutné řešit.

Klíčová etická témata zahrnují v první řadě ochranu práv pacientů a jejich soukromí, včetně zajištění rovného přístupu ke zdravotní péči poskytované vzdáleným přístupem. Důležitou součástí je udržení kvalitního vztahu mezi lékařem a pacientem ve virtuálním prostředí. Další oblasti zahrnují obavy o bezpečnost dat a kvalitu poskytované péče s důrazem na dodržování etických standardů v digitálním prostředí. Kritickým zkoumáním uvedených etických dimenzí je třeba vytvořit závazné etické směrnice a právní regulace, které by mohly pomoci zainteresovaným stranám vypracovat efektivní strategie a metodické postupy pro navigaci komplexním prostředím telemedicíny, zachovávat nejvyšší etické standardy a podporovat dobrý život pacientů (ve smyslu *welfare*). Vyvážený přístup, který zohledňuje benefity telemedicíny a zároveň včas řeší vznikající etické výzvy, by měl vycházet z předem připraveného a respektovaného etického rámce.

KLÍČOVÁ SLOVA

bezpečnost dat, etické aspekty, etické směrnice, ochrana pacientů, regulace v telemedicině, soukromí pacientů, telemedicína

SUMMARY

Jedličková A. Ethical dimensions in telemedicine

– balancing technology, responsible care, and patient protection

Telemedicine, defined as the practice of delivering healthcare services remotely using information and communications technologies, raises a plethora of ethical considerations. As telemedicine evolves, its ethical dimensions play an increasingly pivotal role in balancing the benefits of advanced technologies, ensuring responsible healthcare practices within telemedicine environments, and safeguarding patient rights. Healthcare providers, patients, policymakers, and technology developers involved in telemedicine encounter numerous ethical challenges that need to be addressed.

Key ethical topics include prioritizing the protection of patient rights and privacy, which entails ensuring equitable access to remote healthcare services and maintaining the doctor-patient relationship in virtual settings. Additional areas of focus encompass data security concerns and the quality of healthcare delivery, underscoring the importance of upholding ethical standards in the digital realm. A critical examination of these ethical dimensions highlights the necessity of establishing binding ethical guidelines and legal regulations. These measures could assist stakeholders in formulating effective strategies and methodologies to navigate the complex telemedicine landscape, ensuring adherence to the highest ethical standards and promoting patient welfare. A balanced approach to telemedicine ethics should integrate the benefits of telemedicine with proactive measures to address emerging ethical challenges and should be grounded in a well-prepared and respected ethical framework.

KEYWORDS

data security, ethical aspects, ethical guidelines, patient privacy, patient welfare, regulations in telemedicine, telemedicine

ÚVOD

Telemedicína, jako jeden z klíčových prvků digitální revoluce ve zdravotnictví, otevírá v poskytování zdravotní péče nové možnosti. Jedná se o disciplínu spojující rozličné obory medicíny a informačních technologií, která nabízí významný potenciál pro zlepšení dostupnosti, efektivitu a kvalitu zdravotní péče. Přináší inovativní řešení komunikace mezi lékaři a pacienty a vedení odborných konzultací, eliminuje geografické a časové bariéry, umožňuje diagnostiku a poskytování lékařské péče na dálku a usnadňuje monitorování zdravotního stavu pacientů prostřednictvím technologických prostředků. Telemedicína je podle návrhu nařízení Evropského

parlamentu a Rady o Evropském prostoru pro zdravotní data definována jako „poskytování zdravotnických služeb včetně péče na dálku a online lékáren, prostřednictvím informačních a komunikačních technologií v situacích, kdy se zdravotnický pracovník a pacient (nebo několik zdravotnických pracovníků) nenacházejí ve stejném místě“ (1).

S rychlým pokrokem v diagnostice, léčbě a monitorování zdraví pacientů prostřednictvím dálkového přístupu se však objevují také rizika, jako jsou porušení práv a soukromí pacientů, bezpečnosti dat a kvality péče. Nalezení rovnováhy mezi potenciálem, který pokrok technologií nabízí, a zajištěním odpovědné péče a ochranou práv pacientů v rámci telemedi-

cíny vyžaduje pečlivé zkoumání etických dimenzí a vyvážený přístup. Stěžejní etické výzvy a dilemata se týkají několika oblastí. Na prvním místě uveďme nutnost nalezení a zajištění účinných způsobů využívání technologických inovací k prospěchu pacientů takovým způsobem, aby byly zároveň respektovány a dodržovány etické principy. Dodržování základních etických principů, jako jsou principy beneficence, nonmaleficence, respektu k autonomii pacienta a spravedlnosti (2), je nezbytné nejen z důvodu nalezení prospěšných diagnostických postupů či terapeutických intervencí, ale také k zajištění účinné ochrany práv a soukromí pacientů a bezpečnosti jejich dat v online prostředí.

K dalším aktuálními tématům, jež jsou zdrojem etických dilemat, patří neadekvátní komunikace v digitálním prostředí, nerovný přístup k možnostem telemedicíny, kybernetické hrozby, neaktualizované či nedostatečné regulační a etické standardy, absence doporučených klinických postupů a metodik, netransparentnost cenové politiky, problematika úhrad telemedicínských úkonů či limitovaný objem trénovacích dat pro objektivní využívání umělé inteligence v telemedicině. V neposlední řadě uveďme udržení a posilování důvěry odborné i neodborné společnosti v prostředí virtuálních konzultací, diagnostických nástrojů a terapeutických možností.

Uvedené oblasti jsou pro budoucí efektivní využívání telemedicíny a poskytování kvalitní zdravotní péče klíčové. Etické dimenze se tak stávají podstatným faktorem v probíhající odborné diskurzu o optimálním využívání digitálních nástrojů ve prospěch pacientů.

Tento článek si klade za cíl prozkoumat a nastínit klíčové etické otázky spojené s telemedicinou. Patří mezi ně *ochrana práv pacientů, zajištění jejich soukromí a bezpečnosti dat a zvyšování kvality poskytované péče*. Uvedené oblasti vyžadují vytvoření příslušných klinických postupů a validního etického rámce, které by zajistily, že dynamická transformace zdravotní péče, kterou telemedicina přináší, bude přínosná, transparentní a eticky odpovědná. Aplikace východisek etického rámce, která jsou závěrem článku shrnuta, je při formulování a vytvoření závazných etických standardů nezbytná.

OCHRANA PRÁV PACIENTŮ

V kontextu telemedicíny je ochrana práv pacientů klíčovým etickým úkolem. Zahrnuje transparentnost při využívání jejich zdravotních dat, vhodný způsob komunikace, zajištění včasného udělení informovaného souhlasu a respektování soukromí.

Efektivní ochrana patientských práv v digitálním prostředí se stává stěžejním tématem. Důležitost respektování a účinné ochrany práv pacientů v digitálním prostředí není pouze etickou povinností, stává se stěžejním tématem, protože představuje klíčový faktor pro udržitelný rozvoj telemedicíny založený na důvěře a spolupráci mezi poskytovateli zdravotní péče a pacienty. V následujících podkapitolách je etický rozměr těchto aspektů představen podrobněji.

TRANSPARENTNOST VYUŽÍVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH ÚDAJŮ

Jedním z významných etických aspektů ochrany práv pacientů v telemedicině je zajištění transparentnosti využívání údajů o zdravotním stavu. Poskytovatelé zdravotní péče by měli být transparentní ve svých postupech a informovat pacienty o typu a charakteru shromažďovaných, zpracovávaných, sdílených a uchovávaných dat a o způsobu

nakládání s daty. Údaje o zdravotním stavu patří do zvláštní kategorie osobních údajů (dříve citlivé údaje) a zasluhují zvláštní ochranu, jelikož jsou svou povahou obzvláště citlivé z hlediska základních práv a svobod (3). Transparentnost při využívání údajů o zdravotním stavu v telemedicině také zahrnuje informování pacientů o technologiích a aplikacích, které jsou používány k přenosu a uchování dat. Pacienti by měli mít k dispozici také informace, kdo a za jakých okolností má k jejich údajům přístup a za jakým účelem je přístup udělován. Vždy by měli mít možnost vyjádřit svůj souhlas či nesouhlas se způsobem zpracovávání a využívání poskytnutých zdravotních údajů.

Důležitost transparentnosti spočívá v umožnění kontroly nad osobními a zdravotními údaji pacientů a v možnosti svobodného a dobrovolného vyjádření souhlasu pacientů se zpracováváním a využíváním poskytnutých údajů o zdravotním stavu. Transparentnost také zajišťuje, že poskytovatelé zdravotní péče jednají v souladu s etickými standardy a respektují práva a soukromí svých pacientů.

KOMUNIKACE

Etické otázky spojené s komunikací a kvalitou vztahu mezi lékařem a pacientem v oblasti telemedicíny prezentují zásadní rozměr dané problematiky, protože způsob digitální interakce může ovlivnit nejen kvalitu péče, ale také důvěru mezi oběma stranami. Telemedicina zahrnuje komunikaci prostřednictvím digitálních kanálů, což může mít vliv na schopnost pacientů plně porozumět sdělovaným informacím a následně vyjádřit svůj souhlas se zdravotní péčí. Etický rámec telemedicíny proto vyžaduje posílenou komunikaci mezi poskytovateli péče a pacienty.

Komunikace v digitálním prostředí by měla být srozumitelná, měla by být vedená formou, která odpovídá úrovni porozumění pacienta, měla by plně zohledňovat jeho potřeby a zdrazňovat výhody i rizika spojená s digitální zdravotní péčí. Etika komunikace v telemedicině zahrnuje vytváření důvěry a bezpečného prostředí pro pacienty. A právě empatická a srozumitelná komunikace založená na otevřenosti a transparentnosti představuje důležitý článek při vytváření důvěry mezi pacienty a poskytovateli zdravotní péče v digitálním prostředí. Využívání technologií v telemedicině přináší výzvy spojené se ztrátou nonverbální komunikace, která při konvenčním způsobu poskytování péče hraje důležitou roli v porozumění mezi lékařem a pacientem. Komunikace prostřednictvím digitálních médií může vést k nedorozumění nebo nesprávné interpretaci informací. Lékaři by měli být ke srozumitelné komunikaci v digitálním prostředí vhodně proškoleni. Eliminace potenciální dehumanizace péče při digitální interakci a podpora vzájemného porozumění představují klíčový aspekt pro zachování lidského rozměru zdravotní péče v telemedicině.

INFORMOVANÝ SOUHLAS

S vhodnou formou komunikace úzce souvisí včasné udělení informovaného souhlasu pro účely telemedicíny, které je pro zachování respektu k autonomii pacienta nezbytné. Zajištění informovaného souhlasu k potenciální diagnostické a terapeutické intervenci je základním principem etického přístupu také v telemedicině. Poskytnutí dostatečných informací o možnostech diagnostiky a léčby, včetně výhod a rizik spojených s telemedicinou, o způsobu komunikování s poskytovateli zdravotní péče, a v neposlední řadě také možnost aktivního rozhodování pomáhají budovat důvěru

pacientů v digitální zdravotní péči. Je rovněž nutné umožnit pacientům klást otázky a vyjasnit si veškeré nejasnosti ohledně možností a postupů zdravotní péče prostřednictvím telemedicíny, o plánované terapii, případně také o finančních nákladech. Poskytovatelé zdravotní péče by měli aktivně podporovat dialog s pacienty a zajišťovat, aby pacienti plně porozuměli všem aspektům telemedicíny, včetně svých práv. Informovaný souhlas umožňuje pacientům aktivně se podílet na rozhodování o své léčbě a využívání poskytnutých zdravotních údajů.

Pacienti by měli mít možnost vyjádřit své preference ohledně aplikace nástrojů telemedicíny a jejich rozhodnutí musejí být respektována. Zapojení pacientů do rozhodovacích procesů je nepostradatelným požadavkem zachování etického principu respektu k autonomii pacientů. Veškeré informace týkající se procesu udělování informovaného souhlasu by měly být řádně zdokumentovány v lékařských záznamech. Záznam zahrnuje potvrzení, že pacienti byli řádně informováni, informacím porozuměli, měli možnost klást otázky a s aplikací nástrojů telemedicíny dobrovolně vyjádřili svůj souhlas. K etickým aspektům v této oblasti patří také možnost odvolat informovaný souhlas v případě potřeby.

RESPEKTOVÁNÍ SOUKROMÍ PACIENTŮ

K ochraně soukromí pacientů v telemedicině patří zajištění důvěrnosti patientských informací, bezpečného přenosu, zpracovávání, uchovávání a případného sdílení dat, minimalizace rizika úniku citlivých informací a zavedení adekvátních opatření k zabránění neoprávněného přístupu k datům. Respektování soukromí zahrnuje také právo pacienta na informaci o způsobu ochrany zdravotních údajů. Při aplikaci nástrojů telemedicíny musejí být respektovány platné právní předpisy o ochraně osobních údajů, jako je Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (3) v Evropě nebo zákon o odpovědnosti za přenos údajů o zdravotním pojištění (HIPAA – *Health Insurance Portability And Accountability Act*) v USA (4).

Zajištění efektivní ochrany soukromí pacientů v telemedicině vyžaduje komplexní přístup, který zahrnuje technologická opatření, dodržování právních předpisů a adekvátní vzdělávání zdravotnického personálu.

NEDISKRIMINAČNÍ PŘÍSTUP

Ochrana práv pacientů v telemedicině klade také důraz na zamezení diskriminace v poskytování zdravotní péče. Je potřeba zajistit, aby byla telemedicina dostupná všem pacientům bez ohledu na jejich sociální, ekonomický nebo geografický status. Zamezení digitální diskriminace v telemedicině vyžaduje zavedení kvalifikovaných odborných i etických postupů, které podporují rovný přístup ke zdravotní péči.

V březnu 2024 bylo dosaženo politické dohody mezi Evropským parlamentem a Radou Evropské unie ohledně návrhu nařízení EU o Evropském prostoru pro zdravotní data (5), který stanovuje členským státům EU povinnost určit orgán pro digitální zdravotnictví. Tento orgán bude mezi jinými povinnosti pověřen zajištěním dostupnosti telemedicínských služeb různým skupinám fyzických osob a zdravotnických pracovníků, včetně fyzických osob se zdravotním postižením, tak, aby poskytované služby nevedly k diskriminaci a nabíze-ly možnost volby mezi osobními a digitálními službami (1). Nařízení bude mít podstatný efekt také na oblast bezpečnosti dat, které se věnuje následující kapitola.

BEZPEČNOST DAT V TELEMEDICINĚ

Bezpečnost dat patří v oblasti telemedicíny mezi nejcitlivější etická témata. S nárůstem digitálních platform pro sběr, přenos, sdílení a uchovávání zdravotních informací pacientů se stává nezbytným vyvinout jednoznačné postupy, které zajistí bezpečnost dat a ochranu soukromí pacientů. Pacienti musí mít jistotu, že jejich osobní i zdravotní údaje jsou v bezpečí a nebudou zneužity. Proto je důležité zajistit bezpečný přenos a uchování dat v telemedicínských systémech a implementovat účinná opatření proti neoprávněnému přístupu k těmto datům.

Etické obavy o bezpečnost dat v telemedicině kladou důraz na vyvážený přístup, který kombinuje technologická opatření s etickými přístupy. Je nezbytné, aby poskytovatelé zdravotní péče a tvůrci politik spolupracovali na implementaci robustních bezpečnostních opatření a dodržování etických standardů, které mají významný vliv na ochranu soukromí pacientů v telemedicině.

ŠIFROVÁNÍ DAT

A JEJICH BEZPEČNÉ UCHOVÁVÁNÍ A PŘENOS

Telemedicínské systémy, které poskytovatelé zdravotní péče používají, musejí být odolné vůči kybernetickým útokům a musejí umožnit bezpečné uchovávání a přenos citlivých údajů. Základem etického přístupu k bezpečnosti dat v telemedicině je implementace šifrovacích technologií. Telemedicínské platformy by měly využívat šifrování *end-to-end*, což znamená, že data jsou šifrována na straně pacienta a dešifrována až u poskytovatele zdravotní péče. Tento přístup zajišťuje, že data jsou chráněna během celého procesu přenosu a mohou být přečtena pouze autorizovanými uživateli.

Pro ochranu dat před kybernetickými útoky a neoprávněným přístupem je pro zabezpečenou komunikaci mezi pacientem a poskytovatelem zdravotní péče důležité použití moderních šifrovacích protokolů. Kromě šifrování přenosu je také důležité šifrovat data uložená v databázích telemedicínských systémů. Šifrování dat na úrovni disku nebo souborů zajišťuje, že citlivé informace zůstanou chráněny i v případě přístupu k serverům. Důraz je kladen také na implementaci vícefaktorové autentizace, což umožňuje posílení bezpečnosti přihlašovacího procesu.

Pro aktivní monitorování a zlepšování bezpečnosti telemedicínských systémů je dále důležité provádět pravidelné bezpečnostní audity. Audity by měly zahrnovat testování zranitelnosti systému, kontrolu přístupových práv či ověřování dodržování bezpečnostních standardů. V neposlední řadě je důležité také poskytování odborného školení příslušnému zdravotnickému personálu ohledně bezpečnostních postupů a správného zacházení s daty citlivého charakteru. Správně provedená školení se ze zkušeností jeví jako klíčový faktor pro prevenci chyb a minimalizaci rizika zneužití dat.

Implementace uvedených opatření představuje pouze technologický aspekt, je zároveň etickým závazkem poskytovatelů zdravotní péče chránit citlivé informace před neoprávněným přístupem a rizikem úniku či ztráty dat. Důraz na ochranu dat a bezpečnostní opatření přispívá v rámci digitální lékařské péče k vytvoření důvěryhodného a bezpečného prostředí pro pacienty i poskytovatele péče.

ŘÍZENÍ PŘÍSTUPU A OPRÁVNĚNÍ

Etický rámec by měl vyžadovat, aby poskytovatelé zdravotní péče pečlivě řídili přístup k patientským datům během

celé doby jejich spravování. Je důležité, aby data byla uchovávána na zabezpečených serverech s přísnými přístupovými právy. Stanovení jasných oprávnění a zodpovědnosti v rámci týmu zdravotní péče, spolu s aktivním sledováním a již zmíněným auditováním přístupů, je nezbytné pro zajištění soukromí a bezpečnosti dat.

VÝZVY V KONTEXTU GLOBÁLNÍ KONFORMITY

Ačkoliv již v oblasti ochrany soukromí a bezpečnosti dat bylo dosaženo znatelných pokroků, neustále existují výzvy, které je třeba překonat. Mezi tyto výzvy patří například nedostatečná legislativní regulace, nepostačující povědomí o kybernetických hrozbách a nedostačující investice do bezpečnostních opatření.

Etika soukromí a bezpečnosti dat by se neměla omezovat pouze na lokální úroveň. S telemedicínou se pojí globální přístup, což znamená, že je nezbytné řešit výzvy spojené s mezinárodní konformitou v ochraně osobních údajů. Naplňování uvedeného požadavku vyžaduje aktivní spolupráci týmů zdravotní péče s právníky, etiky a odborníky na ochranu dat v mezinárodním měřítku. Mnohé povinnosti jsou stanoveny v návrhu nařízení Evropského parlamentu a Rady o Evropském prostoru pro zdravotní data (1).

OBNOVA A ZÁLOHOVÁNÍ DAT

Při aplikaci telemedicíny jsou zdravotní data pacientů uchovávána a zpracovávána elektronicky. Zálohování elektronických zdravotních dat pacientů umožňuje zabezpečit jejich dostupnost pro poskytování zdravotní péče, kdykoliv je potřeba. V případě výpadku systému je zálohování nezbytné pro obnovení dat a pokračování léčby pacientů bez větších přerušení. Zálohování dat funguje jako prevence jejich ztráty a pomáhá minimalizovat riziko ztráty dat v případě havarijního stavu systému, chyb nebo útoků na systém. Pravidelné zálohování dat může snížit dopad kybernetických útoků, které mohou ohrozit bezpečnost a dostupnost dat, a umožní obnovu dat ze zálohovaných kopií.

Ztráta zdravotních údajů pacientů může významně ohrozit jejich zdraví, procesy obnovy a pravidelného zálohování dat jsou proto v telemedicině nezbytné pro zajištění kontinuity péče. Zálohování dat a jejich pravidelná obnova je důležitou součástí plánu krizového řízení. Organizace musí mít jasný plán, jak obnovit data a pokračovat v poskytování péče v případě událostí, které ohrožují bezpečnost dat. Etický přístup k těmto procesům zahrnuje nejen technologická opatření, ale také pravidelnou kontrolu procesu zálohování a obnovování dat a ověřování jejich bezpečnosti v souladu s právy pacientů a platnými právními předpisy.

KVALITA POSKYTOVANÉ ZDRAVOTNÍ PÉČE

Zajištění kvality poskytované zdravotní péče v telemedicině hraje v etickém rámci významnou roli, protože digitální formy poskytování léčby mohou mít na její účinnost značný vliv. Kvalita péče vyžaduje vyvážené etické stanovisko, které na jedné straně uznává a podporuje nové možnosti, na druhé straně však zároveň zachovává klíčové hodnoty lidskosti zdravotní péče.

Udržení etických standardů v kvalitě zdravotní péče vyžaduje neustálou reflexi a přizpůsobení digitálních nástrojů potřebám pacientů a požadavkům etických principů. Neopomenutelnou součástí udržování kvality péče v telemedicině je lidský rozměr.

INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP VS. STANDARDIZACE

Jednou z klíčových etických otázek v oblasti kvality péče v telemedicině je rovnováha mezi individuálním přístupem k pacientovi a potřebou standardizace postupů. Jedná se o dva klíčové aspekty v oblasti telemedicíny, které mají vliv na kvalitu poskytování zdravotní péče a interakci mezi pacienty a poskytovateli péče. Zajistit, aby digitální nástroje nevedly při nemožnosti fyzického kontaktu ke ztrátě individualizované péče, je nezbytné pro udržení etických standardů.

Individuální přístup v telemedicině zdůrazňuje potřebu poskytovat zdravotní péči personalizovaně podle potřeb jednotlivého pacienta. Znamená to, že při stanovení diagnózy a navrhování léčebných plánů je nutné brát v úvahu také individuální zdravotní anamnézu, genetické predispozice, životní styl a preference pacienta. Telemedicina má potenciál personalizaci pozitivně podpořit pomocí technologií, jako jsou elektronické zdravotní záznamy, monitorovací zařízení domácí péče, digitální aplikace pro sledování zdravotního stavu apod.

Na druhé straně se **standardizace** v telemedicině zaměřuje na vytvoření jednotných metodik a postupů pro poskytování distanční zdravotní péče, které jsou aplikovatelné na širokou škálu pacientů. Standardizace může například zahrnovat vytvoření standardních procedur pro telekonzultace, diagnostické protokoly pro určitá onemocnění nebo klasifikace dat pro snazší analýzu a sdílení informací mezi různými zdravotnickými zařízeními a poskytovateli péče.

Oba přístupy mají své výhody a nevýhody. Individuální přístup umožňuje lékařům poskytovat zdravotní péči každému pacientovi na míru, což může vést k lepším výsledkům léčby a vyšší spokojenosti pacientů. Standardizace může zvýšit efektivitu a konzistentnost poskytované péče. Ideální přístup v telemedicině může spočívat v kombinaci obou přístupů: Měly by být vytvořeny standardní postupy a protokoly, které poskytují rámcovou strukturu pro poskytování zdravotní péče, ale zároveň by měly být respektovány individuální potřeby a preference každého pacienta. Tímto způsobem může telemedicina efektivně zlepšit kvalitu poskytované zdravotní péče, důležitým aspektem je však navázání kvalitní komunikace.

INOVATIVNÍ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Otevírání nových možností diagnostiky a léčby zavedením telemedicíny má na kvalitu péče zásadní vliv. Zároveň však nastoluje problematiku odpovědnosti v případě chybných diagnóz nebo neúspěšné léčby. K možnostem diagnostiky a léčby telemedicíny patří následující.

TELEKONZULTACE A DÁLKOVÉ KONZULTACE SPECIALISTŮ

Telemedicina umožňuje pacientům konzultovat s lékaři a specialisty prostřednictvím dálkového přístupu v reálném čase (synchronně), což umožňuje rychlou a efektivní komunikaci mezi pacientem a lékařem bez nutnosti fyzické přítomnosti ve zdravotnickém zařízení. Výsledkem je zkrácení čekací doby na vyšetření, rychlejší stanovení diagnózy a poskytnutí nezbytné lékařské péče v kratším časovém úseku než tradiční osobní formou kontaktu pacienta se zdravotníky. Dálkové konzultace se specialisty lze např. využít v oblasti krizového poradenství či jiného psychologického poradenství, které má v rámci telemedicíny značný potenciál k dalšímu rozvoji. Studie v této oblasti ukazují, že telekonzultace lze úspěšně aplikovat při testování kognitivních funkcí (6).

TELEMONITORING A MONITOROVÁNÍ DOMÁCÍ PÉČE

S rozvojem technologií je možné monitorovat zdravotní stav pacientů z pohodlí jejich domova. Monitorovací zařízení a aplikace umožňují pacientům sledovat vitální funkce, jako jsou hodnoty krevního tlaku, srdeční frekvence, glykémie, saturace krve kyslíkem apod. Získané hodnoty a informace o zdravotním stavu mohou být automaticky sdíleny s lékaři a představují vzdálenou formu managementu chronických onemocnění, čímž je umožněn rychlejší odborný zásah v případě potřeby. V kardiologii se např. používá přenos kontinuálních EKG záznamů pomocí datového přenosu na server telemedicínského centra či dálkové monitorování implantabilních přístrojů, které umožňují optimální nastavení léčby arytmií, kontrolu kardiální kompenzace a kontrolu technického stavu implantátu (7).

Telemonitoring nepochybně přináší řadu výhod, zároveň však s sebou nese i některá etická úskalí:

- **Ochrana soukromí a bezpečnost dat:** S rostoucím používáním telemonitoringu se zvyšuje potenciální riziko ohrožení soukromí a bezpečnosti dat pacientů. Zpracovávání a sdílení citlivých zdravotních údajů může být náchylné k únikům dat nebo neoprávněnému přístupu, což může vést k porušení soukromí pacientů.
- **Spravedlnost a rovnost přístupu:** Existuje nezanedbatelné riziko, že všichni pacienti nebudou mít stejný přístup k telemonitoringu z důvodu finančních, technologických nebo geografických bariér, což může vést k nerovnoměrnosti v poskytování zdravotní péče a znevýhodnění určitých skupin pacientů.
- **Autonomie a informovaný souhlas:** Při používání telemonitoringu je důležité zajistit, aby pacienti měli dostatečné informace o tom, jaká jsou jejich práva, jaký druh zdravotních údajů je monitorován, jak jsou tyto informace využívány. Taktéž zde platí, že je třeba respektovat autonomii pacientů a zajistit, aby jejich rozhodnutí byla informovaná.
- **Limity poskytované péče:** Při vzdáleném monitorování zdravotního stavu může být obtížné zajistit stejnou úroveň péče jako při konvenčních osobních návštěvách. Nepřítomnost fyzického kontaktu a neznalost konkrétních okolností může omezit možnosti diagnostiky a léčby a vést k nedostatečné péči a následnému poškození pacienta.

TELEREHABILITACE

Telemedicína umožňuje poskytování rehabilitační distanční péče pomocí speciálních aplikací a zařízení. Pacienti mohou provádět cvičení a terapeutické aktivity pod dohledem odborníků pomocí distančních přístupů, což může zlepšit jejich funkčnost a rychlost zotavení z rozličných zdravotních stavů nebo úrazů. Těto formě distanční péče se věnuje např. Rehabilitační ústav Kladruhy (8).

DÁLKOVÁ DIAGNOSTIKA POMOCÍ ZOBRAZOVACÍCH TECHNIK

Telemedicína umožňuje dálkovou diagnostiku pomocí asynchronního sdílení výsledků různých zobrazovacích technik (UZ, rtg, CT, MRI). Tato diagnostika umožňuje rychlou a přesnou detekci zdravotních stavů a onemocnění, což může vést k včasné léčbě a zlepšení prognózy pacientů.

VIRTUÁLNÍ REALITA A TERAPIE

Využití virtuální reality v telemedicině nabízí nové možnosti pro terapii různých zdravotních stavů, jako jsou fobie,

úzkosti, stres nebo bolest. Virtuální realita může být také aplikována za účelem relaxace, odvádění pozornosti od bolesti nebo ke vzdáleným psychoterapeutickým sezením či cvičením, což může přispět k celkovému zlepšení pohody a kvality života pacientů.

Je na místě uvést, že studie srovnávající účinnosti léčby u méně častých duševních poruch vyžadujících psychoterapii poskytované prostřednictvím vzdáleného přístupu a během osobních návštěv neprokázala žádné významné rozdíly v závažnosti symptomů mezi telemedicínskou a osobní péčí ani ihned po terapii, ani v jakémkoliv jiném bodě následného sledování (9).

Uvedené možnosti diagnostiky a léčby v telemedicině představují inovativní přístupy k poskytování zdravotní péče, které mají potenciál zvýšit kvalitu života pacientů a účinnost jejich léčby. Pro zajištění kvality péče je však důležité, aby tyto technologie byly dostupné pro všechny pacienty a aby byly zajištěny vysoké standardy bezpečnosti zdravotní péče poskytované prostřednictvím telemedicíny.

POCHYBENÍ A NEÚSPĚŠNÁ LÉČBA

V telemedicině se nelze zcela vyhnout chybným diagnózám nebo neúspěšné léčbě, čímž vzniká složitá problematika týkající se odpovědnosti. Otázky odpovědnosti v případě chybných diagnóz nebo neúspěšné léčby v telemedicině vyžadují komplexní přístup, který zohledňuje lékařské, etické, právní a technologické aspekty. Je důležité, aby poskytovatelé telemedicíny a pacienti spolupracovali na minimalizaci rizik a zajištění vysoké kvality péče poskytované prostřednictvím telemedicíny. Hlavní aspekty odpovědnosti jsou uvedeny v následujícím výčtu.

ODPOVĚDNOST POSKYTOVATELŮ TELEMEDICÍNY

Poskytovatelé zdravotní péče prostředky vzdáleného přístupu, včetně lékařů a zdravotnických institucí, mají základní odpovědnost za poskytování péče v souladu s lékařskými standardy a etickými principy.

Dojde-li k chybné diagnóze nebo neúspěšné léčbě v důsledku nedbalosti nebo nedostatečné péče ze strany poskytovatele telemedicíny, za následné škody je odpovědný poskytovatel.

ODPOVĚDNOST PACIENTŮ

Pacienti mají také určitou míru odpovědnosti za své zdraví a za to, jak kvalitně komunikují se svými poskytovateli zdravotní péče v telemedicině. Poskytne-li pacient nedostatečné či zkrácené informace o svém zdravotním stavu nebo nesprávně dodržuje lékařské pokyny, může to mít negativní dopad na diagnostiku a kvalitu léčby.

TECHNOLOGICKÁ SELHÁNÍ

Dalším aspektem odpovědnosti v telemedicině je zabezpečení systémů a jejich technologická selhání. Dojde-li k technickému selhání, jež má za následek chybné rozhodnutí nebo nedostupnost péče, odpovědnost nesou poskytovatelé telemedicíny.

ENORMNÍ OBJEM DAT A NOVÝCH INFORMACÍ

Úskalím telemedicíny může být extrémní navyšování objemu dat a nových odborných informací, které lékař nemůže sledovat na denní bázi, což může vést k pochybení či indikaci nevhodné terapie.

VYUŽÍVÁNÍ UMĚLÉ INTELIGENCE

Objektivní využití umělé inteligence ke zpracovávání a modelování variabilních jevů, třídění velkého množství dat nebo k detekci patologií a jejich klasifikaci vyžaduje dostatečný objem trénovacích dat, aby k pochybením nedocházelo. Nesprávné použití dat při vývoji klasifikačních nebo predikčních systémů může vést k nesprávnému rozdělení dat na trénovací, testovací a validační skupinu, které musejí být vzájemně nezávislé, aby byl natrénovaný model dostatečně robustní a byl schopen správně klasifikovat nová data. Je také nutné zajistit interoperabilitu na úrovni dat, informací, znalostí a procesů.

Některé vyvinuté systémy umožňují tzv. semiautomatickou analýzu, kdy lékař může vstupovat do interakce se systémem během tvorby řešení a korigovat navržená řešení na základě svých znalostí (10), což může být také zdrojem pochybení.

EMOCIONÁLNÍ ASPEKTY

Etický rámec kvality péče v telemedicině se musí zabývat také emocionálními aspekty péče. Zajištění podpory a porozumění ze strany poskytovatelů péče při vzájemné interakci na dálku a přítomnost projevů lidskosti vytvářejí virtuální lidský dotek a představují klíčový faktor ve formování důvěry při poskytování zdravotní péče prostřednictvím telemedicíny. Lékaři by měli být vyškoleni nejen ke vhodné komunikaci prostřednictvím technologií, ale také k identifikaci emocionálních signálů pacientů, které mohou být v digitálním prostředí snáze přehlédnuty.

PŘÍSTUP KE ZDRAVOTNÍ PÉČI A ZAJIŠTĚNÍ ROVNOSTI

Problematika přístupu ke zdravotní péči v telemedicině je významným etickým tématem, které vyžaduje zvláštní pozornost. Zajištění rovného přístupu k poskytování digitální zdravotní péče by mělo překonávat sociální, ekonomické i geografické bariéry a zabránit tak vytváření digitálního rozdělení mezi různými socioekonomickými skupinami. Prozatím zůstává otázkou, jak lze eliminovat některé digitální nerovnosti a zajistit, aby výhody telemedicíny byly dostupné pro všechny skupiny obyvatelstva. Následující aspekty vystihují hlavní etické otázky v této oblasti.

PŘEKONÁNÍ GEOGRAFICKÝCH BARIÉR

Telemedicina může hrát zásadní roli v překonávání geografických bariér a poskytování zdravotní péče lidem v odlehlých oblastech nebo v lokalitách s nedostatkem zdravotnických zařízení. Má nezanedbatelný potenciál zlepšit přístup ke zdravotní péči pro pacienty, kteří by jinak měli pouze obtížný přístup k lékařům nebo ke specialistům.

ZAJIŠTĚNÍ ROVNÉHO PŘÍSTUPU

K udržení spravedlivého rozvoje telemedicíny je potřeba zajistit finanční přístupnost k telemedicině, která je rozhodujícím faktorem v etickém poskytování distanční zdravotní péče, zejména v kontextu ekonomických a sociálních rozdílů. Finanční přístupnost zahrnuje nejen náklady za poskytnutou péči, ale také náklady spojené s technologickým vybavením a internetovým připojením. Otázka úhrad ze zdravotního pojištění je také významným aspektem rovné finanční přístupnosti.

Zranitelné skupiny, jako jsou lidé bez domova, staří lidé či pacienti s nízkými příjmy, mohou mít omezený přístup k technologiím a telemedicině, případně také potíže s využíváním telemedicíny v důsledku limitované digitální gramotnosti. Poskytovatelé péče mají etickou odpovědnost zajistit při aplikaci telemedicíny transparentnost cen. Důležitým faktorem pro snižování nákladů mohou být inovace v oblasti telemedicíny.

Je nutné přijmout opatření ke vzdělávání a podpoře zranitelných skupin, k nimž patří možnost poskytování finanční podpory a infrastrukturních opatření, aby také zranitelné skupiny měly možnost výhody telemedicíny využívat. Cílem systematického přístupu k eliminaci ekonomických bariér je zajistit, aby telemedicina byla dostupná pro všechny pacienty bez ohledu na jejich finanční situaci a aby inovace v této oblasti sloužily k posílení celého zdravotního systému.

ELIMINACE DIGITÁLNÍHO VYLOUČENÍ

Při rozvoji telemedicíny je třeba zabránit digitálnímu vyloučení pacientů, kteří nemají přístup k internetu nebo k technologickým zařízením. To může zahrnovat poskytování alternativních možností, jako jsou telefonní konzultace nebo mobilní zdravotnické jednotky, které mohou oblasti s omezenou technologickou infrastrukturou pravidelně kontaktovat náhradními formami.

ZAJIŠTĚNÍ KULTURNÍ SENZITIVITY A JAZYKOVÉ PŘÍSTUPNOSTI

Při poskytování telemedicíny je důležité brát v úvahu kulturní rozdíly a jazykové potřeby pacientů. Zajištění nezbytné překladatelské služby a kultura poskytovaných služeb obecně může efektivitu a kvalitu zdravotní péče v telemedicině zvýšit.

MONITOROVÁNÍ A HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY A JEJÍ KVALITY

Etické dimenze v oblasti kvality péče zahrnují rovněž monitorování a hodnocení efektivity zdravotní péče poskytované prostřednictvím nástrojů telemedicíny. Umožňují optimalizaci procesů v souladu s potřebami pacientů a aktuálními zdravotnickými standardy, což má na zvyšování kvality poskytované zdravotní péče a maximalizaci jejich výsledků významný vliv. K důležitým aspektům patří následující.

SLEDOVÁNÍ KLINICKÝCH VÝSLEDKŮ

Pravidelné sledování klinických výsledků pacientů je nezbytné pro hodnocení účinnosti telemedicíny. Zahrnuje sledování změn zdravotního stavu pacientů, snížení počtu hospitalizací nebo návštěv pohotovostních služeb a vliv na celkový zdravotní stav pacientů v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. K objektivnímu sledování je nutné dodržovat zákonné požadavky na vedení elektronické zdravotní dokumentace (11).

HODNOCENÍ SPOKOJENOSTI PACIENTŮ

Získávání zpětné vazby od pacientů o jejich zkušenostech s telemedicinou je klíčové pro posouzení účinnosti a kvality poskytované péče. Zpětná vazba může být provedena pomocí dotazníků, rozhovorů nebo anonymizovaných hodnocení online formou.

SLEDOVÁNÍ NÁKLADOVÉ A ČASOVÉ EFEKTIVITY

Sledování finančních nákladů spojených s telemedicínou a časové výkonnosti poskytované péče může poskytnout důležité údaje pro hodnocení její efektivity. Analýza by měla zahrnovat porovnání nákladů na telemedicínu s náklady na konvenční způsoby poskytování péče a posouzení, zda telemedicína přináší úspory nákladů, zkracuje čekací doby na lékařskou péči a celkovou dobu léčby.

ZHDNOCENÍ DODRŽOVÁNÍ STANDARDŮ A SMĚRNIC

Zdravotní péče v telemedicině musí dodržovat odborné i etické standardy a směrnice. Hodnocení jejich dodržování představuje důležitý prvek monitorování a hodnocení kvality telemedicíny.

VÝZKUM A VÝVOJ NOVÝCH TECHNOLOGIÍ

Kontinuální výzkum a vývoj nových telemedicínských technologií je nezbytný pro neustálé zdokonalování poskytované péče. Sledování nových trendů a inovací v oblasti telemedicíny v globálním měřítku může poskytnout důležité informace pro hodnocení a optimalizaci její kvality a efektivity.

DALŠÍ ETICKÉ KONOTACE

Telemedicína, přestože přináší mnoho výhod a inovací, se také potýká s řadou etických výzev. Jejich řešení vyžaduje pečlivou reflexi, transparentní regulační mechanismy a cenovou i úhradovou politiku, spolupráci mezi zdravotnickými profesionály, technologickými firmami a regulačními orgány a neustálou snahu o dosažení vyváženosti mezi inovacemi a etickými standardy v distanční zdravotní péči.

Další témata spojená s telemedicínou, která mají etický přesah a je třeba se jimi zabývat, zahrnují mimo jiné následující:

- Zneužití telemedicíny a možnosti prevence či eliminace zneužití.
- Komerční využití získaných dat nebo jejich poskytnutí třetím stranám pro marketingové účely.
- Používání elektronických zdravotních dat poskytnutých za účelem telemedicíny pro vědecký výzkum, úřední statistické účely a veřejný zájem v oblasti veřejného zdraví.
- Opatření pro sekundární využití elektronických zdravotních dat pro výzkum, inovace, tvorbu politik, regulační rozhodnutí a bezpečnost pacientů.
- Kontroverzní přístup k určitému typu osobních elektronických zdravotních dat (např. informování pacientů o diagnóze nevyčísitelné nemoci prostřednictvím vzdálené komunikace).
- Udělování povolení přístupu k osobním elektronickým údajům o zdravotním stavu příbuzným nebo jiným blízkým fyzickým osobám.
- Zobrazení některých osobních elektronických zdravotních dat nezletilých osob jejich právním zástupcům, jsou-li v rozporu se zájmy nebo vůlí nezletilé osoby.
- Posuzování a provádění oprav případných chyb, nesprávných informací nebo nesprávně přiřazených elektronických záznamů o pacientech.
- Metodika procesu řízení rizik.
- Určování specifických podmínek pro případné osobní návštěvy (např. nutnost prvního osobního vyšetření, pravidelné osobní návštěvy po nějaké době apod.).

- Snižování schopnosti zejména mladých lékařů provádět fyzická vyšetření, věnují-li se poskytování zdravotní péče pouze prostřednictvím prostředků telemedicíny.

Zvládnutí etických výzev vyžaduje multidisciplinární přístup a aktivní zapojení zdravotníků, technologických specialistů, etiků, regulačních orgánů a samotných pacientů. Je nezbytné aktualizovat a přizpůsobovat etické požadavky tak, aby reflektovaly neustále se vyvíjející technologie a potřeby pacientů a společnosti.

TEORETICKÁ VÝCHODISKA ETICKÉHO RÁMCE

Základem pro etický rámec v telemedicině je využití rozličných etických přístupů, jež jsou tvořeny etickými principy a etickými teoriemi. K základním čtyřem etickým principům, jež jsou v medicíně již běžně aplikovány (tj. princip beneficence, nonmaleficence, respektu k autonomii pacienta a spravedlnosti), lze přiřadit další specifické etické principy. Někteří autoři navrhuji například aplikaci principu rovného zvážení zájmů společně s *welfare* a respektem k nositelům práv, jež v této souvislosti vystupují jako dvě základní hodnoty (12). Pro systémy umělé inteligence je doplněn princip vysvětlitelnosti (13) apod. Dodržování etických principů sleduje při poskytování telemedicínských služeb kromě prospěchu pro pacienty také respektování jejich práv, autonomie a důstojnosti, zdůrazňuje důležitost zahrnutí pacientů do rozhodovacího procesu a zajišťuje rovný přístup k distanční zdravotní péči.

V oblasti telemedicíny můžeme kromě etických principů aplikovat také etické teorie, které poskytují strukturu pro porozumění a řešení etických dilemat. Kombinace etických teorií může být v oblasti telemedicíny využita v konkrétních krocích při navrhování, implementaci a hodnocení etických rozhodnutí.

Deontologická etika zdůrazňuje povinnosti a závazky, zavazuje respektovat autonomii pacienta a chránit jeho soukromí jako nezadatelné povinnosti.

Utilitaristická etika se zaměřuje na maximalizaci celkového prospěchu. Při rozhodování v oblasti telemedicíny vyžaduje vyhodnotit, jaké rozhodnutí přináší největší dobro pro největší počet pacientů. Zahrnuje rovněž vyhodnocování a rozhodování o distribuci zdrojů nebo prioritizaci péče. Rozvoj postupů, které maximalizují celkový prospěch, například optimalizace distribuce zdrojů či zlepšení dostupnosti, jsou důležitými prvky utilitaristické etiky.

Konsekvencialismus posuzuje etickou stránku rozhodnutí podle jejich důsledků. Při aplikaci telemedicíny je důležité posouzení všech potenciálních důsledků před rozhodnutím o diagnostickém či terapeutickém postupu, jakož i monitorování, pravidelné vyhodnocování a revize jejich dlouhodobých důsledků, včetně sociálních, ekonomických a zdravotních dopadů.

Etika ctností klade důraz na rozvoj dobrých charakterových a morálních vlastností. Při provozování telemedicíny zdůrazňuje empatickou komunikaci a profesionální i morální integritu v péči o pacienta. K etice ctností patří implementace hodnotového systému, který podporuje určené hodnoty v celém zdravotnickém prostředí, a rozvoj tréninkových programů pro lékaře a další zdravotnický personál, aby byli schopni vyvinout a projevit morální vlastnosti vycházející z určených hodnot.

Etika péče se zaměřuje na kvalitu vztahů a při poskytování telemedicíny zdůrazňuje budování pečujícího vztahu mezi lékařem a pacientem, a to také v digitálním prostředí. Důležitými aspekty jsou zohlednění emocionálních a psychosociálních aspektů péče a vytváření prostoru pro empatii a soucit během digitální komunikace.

Kombinace etických principů a teorií může poskytnout východiska pro vytvoření komplexního a vyváženého etického rámce pro řešení etických dilemat objevujících se v oblasti telemedicíny. Vytvořený etický rámec vyžaduje kontinuální monitorování a příhodné revize a adaptace, aby odpovídal rychlému technologickému vývoji a měnícím se potřebám pacientů i společnosti, což představuje stěžejní úkol pro dosažení odpovědné, udržitelné a etické praxe v telemedicině.

ZÁVĚR

Telemedicina přináší ve způsobu poskytování zdravotní péče revoluční změny, současně však s sebou nese řadu etických výzev. Při současném dynamickém vývoji telemedicíny je klíčové, abychom kladli důraz na etické závazky a základní hodnoty, které dlouhodobě formují jádro zdravotní péče. Pouze pečlivým zvažováním etických otázek a respektováním etických principů může telemedicina plně rozvinout svůj potenciál k poskytování dostupné, kvalitní a eticky odpovědné zdravotní péče poskytované distanční způsobem. Tento článek zdůrazňuje několik klíčových aspektů, které formují etický rámec v oblasti rozvoje a implementace telemedicíny. Důvěra pacientů ve zdravotnický systém je zásadním prvkem úspěchu telemedicíny, bez níž může být přijetí a úspěšnost telemedicíny omezena. K nezbytným aspektům nutným pro udržení důvěry patří transparentní praktiky v oblasti bezpečnosti dat, respekt k soukromí, ochrana práv a srozumitelná komunikace.

Etický přístup v telemedicině vyžaduje, aby byla zdravotní péče v prostředí technologií dostupná pro každého bez ohledu na ekonomický nebo sociální status či geografickou polohu, a zahrnuje eliminaci finančních bariér. Finanční přístupnost, eliminace digitálního rozdělení v poskytování zdravotní péče a zajištění rovného přístupu k jejím inovativním formám jsou zásadními etickými cíli. Jejich naplnění vyžaduje aktivní opatření v oblasti finanční podpory a technologické infrastruktury. Je potřeba vypracovat systém účinné podpory při zajišťování přístupu k telemedicině zejména pro zranitelné skupiny, jako jsou starší lidé nebo lidé s nižším socioekonomickým statutem, aby byl potenciál telemedicíny prospěšný pro celou populaci a nevýhodňoval pouze vymezené skupiny.

Navzdory technologickým pokrokům nesmíme zanedbávat také udržení lidského rozměru péče a individuálního přístupu. Článek zdůrazňuje důležitost zachování empatie a osobního přístupu, byť vzájemná interakce probíhá v digitálním prostředí. Digitální nástroje by měly sloužit ke zkvalitnění péče, nikoliv k odstranění lidské vzájemnosti. Etická komunikace v digitálním prostředí vyžaduje zachování lidského přístupu a aktivní budování důvěry.

Ochrana a bezpečnost soukromí, zabezpečení zdravotních informací v digitálním prostředí a transparentní politika jsou rozhodujícími pilíři etického rozvoje telemedicíny. Do této oblasti patří také minimalizace rizik technických selhání, která by mohla ohrozit bezpečnost a kontinuitu péče, předcházení potenciálním pochybením a eliminace

hrozeb spojených s neoprávněným přístupem, kybernetickou bezpečností a zneužitím zdravotních údajů. S tím souvisejí také otázky odpovědnosti jak za chyby systému, tak za opomenutí, přehlédnutí a další selhání lidského faktoru. Je rovněž nutné zabránit zneužitím technologií a zajistit, aby byly nástroje telemedicíny využívány výhradně k poskytování péče a podpory zdraví.

Zdůrazníme také potřebu aktivního zapojení všech aktérů zdravotního systému do procesu tvorby a implementace telemedicíny, což zahrnuje zdravotnické profesionály, výzkumníky, regulační orgány, technologické firmy, etiky a v neposlední řadě také samotné pacienty. Otevřený dialog a vzájemná spolupráce jsou pro smysluplný a etický rozvoj telemedicíny nesmírně důležité. V blízké budoucnosti bude nutné definovat konkrétní etické směrnice pro vývoj, implementaci a monitorování nástrojů telemedicíny a stanovit způsoby zajištění odpovědnosti. Vytvořením etického rámce v telemedicině můžeme dosáhnout inkluzivní, dostupné a kvalitní zdravotní péče.

Závěrem lze konstatovat, že přestože telemedicina přináší mnoho pozitiv a výhod, musíme dohlížet nad tím, aby se inovace nevzdalovaly od lékařských etických principů. Zachování důvěry pacientů, transparentní postupy a aktivní snaha o rovnost ve zdravotní péči jsou klíčovými faktory pro udržitelný a etický rozvoj telemedicíny. Pouze pečlivá reflexe, vzdělávání a aktivní účast všech zúčastněných stran nám umožní vytvořit digitální zdravotní péči, která skutečně slouží pacientům a přináší přidanou hodnotu pro celou společnost.

Čestné prohlášení

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

Seznam použitých zkratk

EHDS	Evropský prostor pro zdravotní data (<i>European Health Data Space</i>)
GDPR	Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (<i>General Data Protection Regulation</i>)
HIPAA	Zákon o odpovědnosti za přenos údajů o zdravotním pojištění (<i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i>)

Literatura

- Návrh nařízení Evropského parlamentu a Rady o Evropském prostoru pro zdravotní data. *Evropská komise*, 2022. Dostupné na: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:dbfd8974-cb79-11ec-b6f4-01aa75ed71a1.0012.02/DOC_1&format=PDF
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics (8th ed.). Oxford University Press, 2019.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů). Dostupné na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>
- Summary of the HIPAA Privacy Rule. Office for Civil Rights (OCR), U.S. Department of Health and Human Services, 2022. Dostupné na: www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/privacy/laws-regulations/index.html
- Commission welcomes political agreement on European Health Data Space. *European Commission*, 2024. Dostupné na: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_1346
- Polanská H, Bartoš A. Telemedicínské vyšetření kognitivními testy ALBA, POBAV a ACE-III. *Cesk Slov Neurol N* 2022; 85: 296–305.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

7. Bulková V, Pindor J, Plešinger F et al. Využití telemedicíny v arytmiologii. *Vnitř Lék* 2022; 68: 160–165.

8. Distanční terapie, telerehabilitace. *Rehabilitační ústav Kladruby*, 2024. Dostupné na: www.rehabilitace.cz/pro-pacienty/distančni-terapie-telerehabilitace

9. Greenwood H, Krzyzaniak N, Peiris R et al. Telehealth versus face-to-face psychotherapy for less common mental health conditions: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JMIR Ment Health* 2022; 9: e31780.

10. Lhotská L. Umělá inteligence v medicíně a zdravotnictví: Příležitost a/ nebo hrozba? *Čas Lék Čes* 2023; 162: 275–278.

11. Dubanská B. Právní rámec telemedicíny jako způsobu poskytování zdravotní péče. *Čas Lék Čes* 2021; 160: 280–281.

12. Černý D. Etika telemedicíny. *Čas Lék Čes* 2021; 160: 282–286.

13. High-Level Expert Group on Artificial Intelligence. Ethics guidelines for trustworthy AI. *European Commission*, 2019. Dostupné na: www.aepd.es/sites/default/files/2019-12/ai-ethics-guidelines.pdf

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Anetta Jedličková, Ph.D.

Katedra filosofie FHS UK

Pátkova 2137/5, 182 00 Praha 8

e-mail: Anetta.Jedlickova@fhs.cuni.cz

pr+ Lékaře.cz

největší informační zdroj pro lékaře



Přináší současné poznatky z medicíny
a celoživotní vzdělávání

- + Kreditované on-line kurzy ČLK a SLK
- + Více než 60 vědeckých časopisů včetně archivu
- + Specializované tematické zpravodaje
– žádné informace Vám neuniknou!



www.prolekare.cz/registrace

REGISTRACE ZDARMA

Vývoj v zastoupení odborností pečujících o pacienty s diabetem v Česku

Milan Kvapil¹, Martina Nováková¹, Klára Benešová^{2, 3}, Jiří Jarkovský^{2, 3}, Ladislav Dušek^{2, 3}

¹Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

³Institut biostatistiky a analýz LF MU v Brně

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 115–119

SOUHRN

Zvyšující se prevalence diabetu mellitu (DM) směřuje k diferencování registrace diabetiků u jednotlivých odborností. Cílem této práce proto bylo zhodnocení změny v zastoupení odborností zajišťujících péči o pacienty s DM v Česku na základě analýzy dat z Národního registru hrazených zdravotních služeb 2010–2021.

Počet nemocných s diabetem mezi lety 2010 a 2021 setrvala rostl, z 862 841 na 1 066 389. Zatímco však počet pacientů v péči diabetologa rovněž vzrostl, jejich podíl klesl. Pacientů v péči praktického lékaře přibýlo jak absolutně, tak relativně. Opačný trend byl zaznamenán u diabetiků léčených internistou, kdy jejich počet i podíl klesl. V roce 2021 ze souboru léčených antidiabetiky bylo léčeno 57,9 % diabetologem, 17 % praktickým lékařem, 12,2 % internistou. Ve skupině léčené kombinací inzulínu a neinzulinových antidiabetik bylo 91,6 % pacientů v péči diabetologa, 0,3 % u praktického lékaře a 6,3 % u internisty. Ve skupině léčené pouze neinzulinovými antidiabetiky bylo 46,7 % pacientů v péči diabetologa, 22,8 % u PL a 14,1 % u internisty.

U 185 838 pacientů s DM nebyla vykázána kontrola ani diabetologem, ani praktickým lékařem nebo internistou; z nich bez antidiabetické terapie bylo 80 144.

Zvyšující se prevalence DM a změny v podmínkách úhrad se promítají do dynamického vývoje distribuce péče o diabetiky jednotlivými odbornostmi.

KLÍČOVÁ SLOVA

odbornosti pečující o diabetiky, diabetologický registr

SUMMARY

Kvapil M et al. Trends in the representation of specialties caring for patients with diabetes in the Czech Republic

The increasing prevalence of diabetes mellitus (DM) leads to the differentiation of the registration of diabetics in individual specialties. Objective of this paper was the evaluation of changes in the representation of expertise providing care for patients with DM (pDM) in the Czech Republic, based on data analysis from the National Register of Paid Health Services (NRHVS) 2010–2021.

In the entire pDM group, the number of patients treated by a diabetologist (DIA) increased from 491,490 (57.0 %) to 537,430 (50.4 %), with a general practitioner (GP) from 27,719 (3.2 %) to 181,330 (17.0 %) and by internist (INT) from 172,918 (20.0 %) to 161,291 (15.1 %). In 2021, 57.9 % DIA, 17 % GP, 12.2 % INT were treated from the group treated with antidiabetics (813,873). In 2021, 84,345 were treated with insulin alone (87.2 % DIA), 129,127 were treated with a combination of insulin and non-insulin antidiabetics; 115,604 (91.6 %) in DIA, 322 (0.3 %) in GP and 7,983 (6.3 %) in INT. 603,331 treated only with non-insulin antidiabetic drugs, of which 281,929 (46.7 %) DIA, 137,744 (22.8 %) GP and 85,273 (14.1 %) INT. For other specialties, 98,385 (16.3 %) persons. 185,838 patients without reported DIA/GP/INT control, of which 80,144 without therapy.

The increasing prevalence of DM and changes in reimbursement conditions are reflected in the dynamic development of the distribution of diabetes care by individual specialties.

KEYWORDS

specialist caring for diabetics, diabetes register

ÚVOD

Po řadu desetiletí byla péče o pacienty s diabetem zajišťována výhradně specialisty – diabetology. Se zavedením hrazené péče zdravotními pojišťovnami byl v úvodní fázi nastaven výkonový systém, což vedlo k převedení péče o část diabetiků do rukou praktických lékařů. Lineárně se zvyšující počet diabetiků při minimálním vzestupu počtu diabetologických ambulancí nutně směřuje na jedné straně k diferencování registrace diabetiků u jednotlivých odborností podle závažnosti jejich onemocnění, na straně druhé nutně vyžaduje celou řadu změn v organizaci péče ve smyslu redistribuce kompetencí subjektů, které mohou poskytovat hrazenou péči pacientům s diabetem.

CÍL PRÁCE

Cílem analýzy bylo zhodnocení změny v zastoupení lékařských odborností, které se nejvyšší měrou podílejí na zajištění péče o pacienty s diabetem v Česku v korelaci se zvyšující se prevalencí onemocnění.

METODIKA

Pro analýzu byl využit soubor pacientů s diabetes mellitus (DM), kteří byli identifikováni jako diabetici v datech Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHVS) v letech 2010–2021 (1). Identifikace pacientů s DM v datech NRHVS byla provedena podle vykázaných výkonů/vykázané

terapie vztahujících se k DM. Hodnocen byl celý soubor a podsoubor zahrnují pouze ty nemocné, kteří měli předepsanou nejméně jednou v daném roce léčivou látku ze skupiny antidiabetik (kód ATC A10).

Do skupiny sledovaných odborností diabetolog byli zařazeni ti, kteří měli vykázané vyšetření u diabetologa (komplexní, cílené nebo kontrolní) alespoň 1 kódem výkonu v daném roce: 13021, 13022, 13023.

Do souboru sledovaných u praktického lékaře byli zařazeni ti, kteří neměli vykázané kód vyšetření u diabetologa a současně měli vykázané kód vyšetření u praktického lékaře (kód výkonu 01201 = péče o stabilizovaného nekomplikovaného diabetika 2. typu všeobecným praktickým lékařem).

Do souboru léčených/sledovaných internistou byli zařazeni ti, kteří neměli vykázané výkony diabetologické ani výkon praktického lékaře a současně měli vykázané vyšetření u internisty (komplexní, cílené nebo kontrolní) alespoň 1 kódem výkonu v daném roce: 11021, 11022, 11023.

Za sledované diabetiky bez léčby byly považovány ty osoby, které na základě vykázaných dat splnily definiční kritérium pro DM, ale nebyl u nich dostupný žádný záznam o antidiabetické léčbě (kódy ATC A10A či A10B). Osoby mohou být léčeny pouze dietou a/nebo se jedná o prediabetes.

VÝSLEDKY

Přehled základní analýzy je uveden v tab. 1. Počet pacientů sledovaných diabetologem se změnil mezi roky 2010 a 2021 z 491 490 (57,0 %) na 537 430 (50,4 %), praktickým lékařem z 27 719 (3,2 %) na 181 330 (17,0 %) a internistou z 172 918 (20,0 %) na 161 291 (15,1 %).

Ze souboru léčených antidiabetiky (813 873 pacientů) bylo v roce 2021 sledováno 57,9 % diabetologem, 17 % praktickým lékařem, 12,2 % internistou a 12,9 % nemělo v daném roce vykázané kód žádné z uvedených odborností. Pouze inzulinem bylo v roce 2021 léčeno 84 345 pacientů, z tohoto souboru bylo 87,2 % sledováno pouze diabetologem (obr. 1). Zjištěných 5 %

diabetiků, u nichž není záznam ani jedné ze 3 sledovaných odborností, odpovídá prevalenci diabetiků ve věku do 18 let (v daném roce to bylo celkem 4045 dětí a mladistvých (4,8 % ze všech léčených inzulinem). U praktických lékařů bylo sledováno < 0,1 % (v absolutním vyjádření 74 osob v roce 2021). Kombinací inzulinu a neinzulinových antidiabetik bylo v roce 2021 léčeno 129 127 pacientů (obr. 2). Z této skupiny bylo v témže roce 115 604 (91,6 %) pacientů sledováno pouze u diabetologa, 322 (0,3 %) u praktického lékaře a 7983 (6,3 %) u internisty. V péči jiných odborností (nebo pouze s předepsanými recepty u 3 sledovaných odborností) bylo 2288 (1,8 %) diabetiků. V roce 2021 bylo léčeno pouze neinzulinovými antidiabetiky celkem 603 331 diabetiků, z toho 281 929 (46,7 %) bylo v péči diabetologů, 137 744 (22,8 %) praktických lékařů a 85 273 (14,1 %) internistů (obr. 3). V péči jiných odborností (nebo pouze s předepsanými recepty u 3 sledovaných odborností) bylo 98 385 (16,3 %) osob.

Podíl pacientů bez antidiabetické medikace v dané věkové skupině sledovaných a léčených u internistů se zvyšuje s věkem (obr. 4).

Z celkového počtu 185 838 pacientů, kteří neměli v roce 2021 vykázanou kontrolu některé ze 3 sledovaných odborností, jich nemělo předepsanou žádnou antidiabetickou terapii 80 144.

DISKUSE

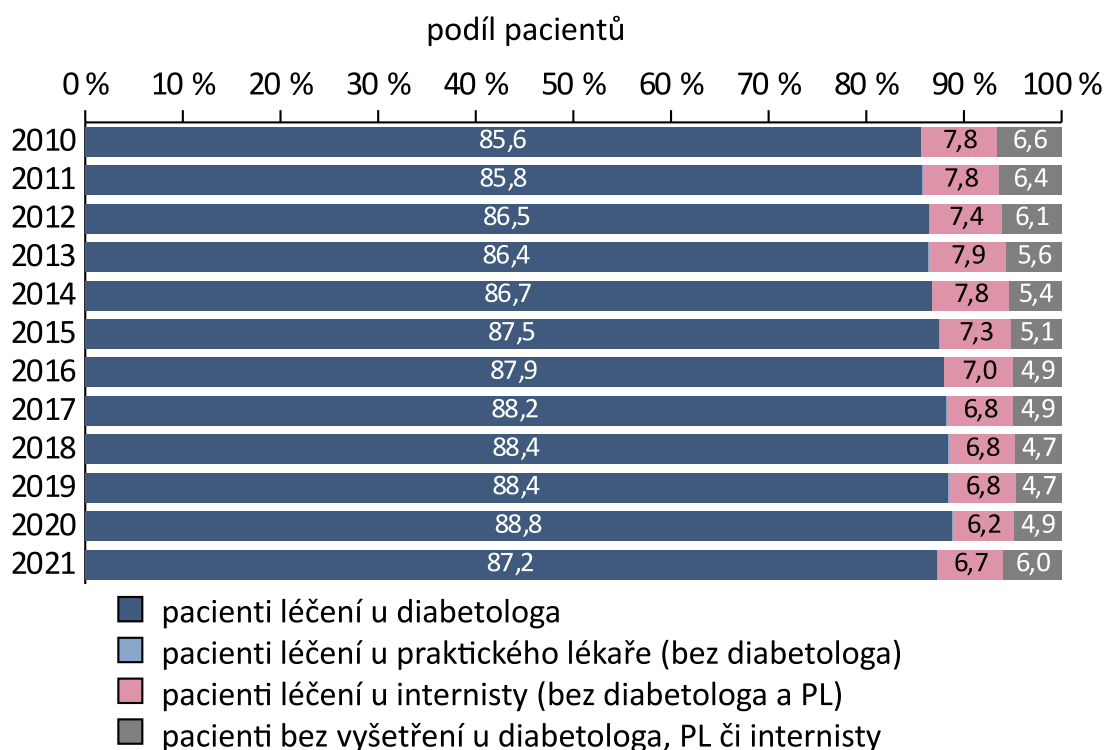
S jistotou můžeme předpokládat, že data v NRHZS jsou velmi precizní a kvalitní a že odpovídají realitě. Trendy jsou zřejmé, zvyšuje se počet diabetiků sledovaných u praktických lékařů v absolutním i relativním vyjádření. Absolutní počet diabetiků sledovaných u diabetologa se zvyšuje také, ale relativní počet klesá. Tento vývoj odpovídá změnám v prevalenci diabetu v Česku a změnám v úhradě péče o diabetiky.

Diabetologové pečují prakticky o všechny pacienty léčené pouze inzulinem (s pediatry je to celkem 92 % pacientů). Je zřejmé, že tato situace bude podobná situaci v zahraničí, kde

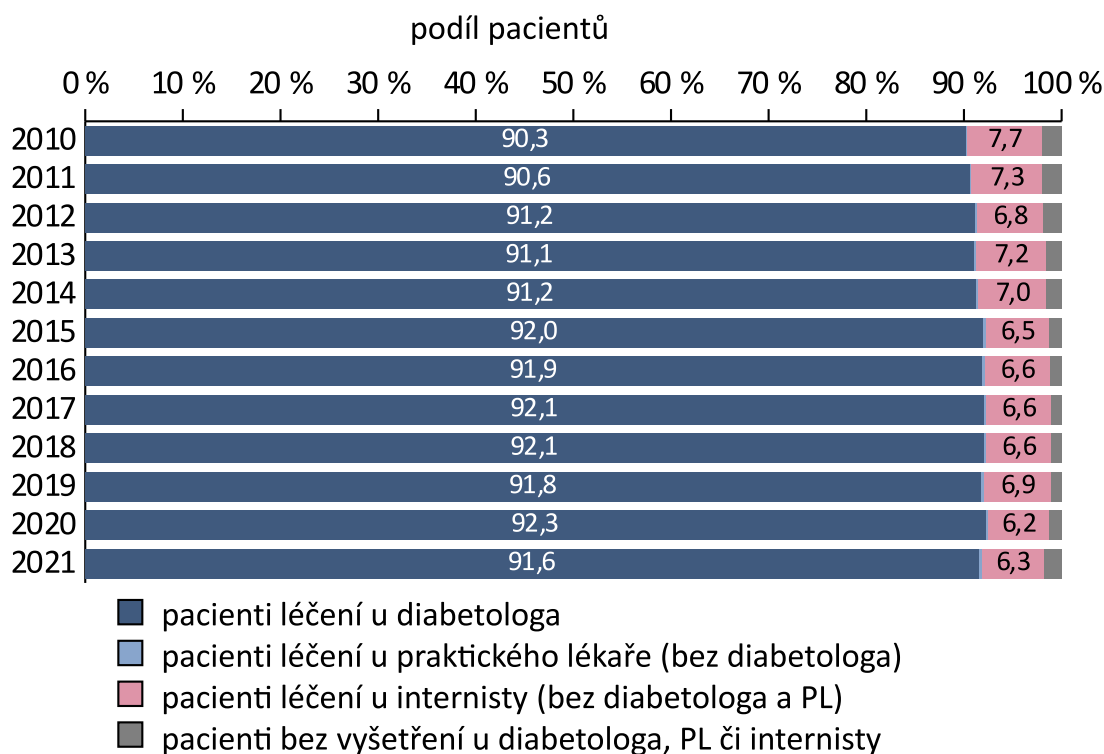
Tab. 1 Přehled distribuce pacientů mezi odbornostmi pro celý soubor (N) (zdroj: NRHZS 2010–2021)

Rok	Počet diabetiků (N)	Pacienti léčení u diabetologa		Pacienti léčení u praktického lékaře		Pacienti léčení u internisty		Pacienti bez vyšetření n (% z N)
		n (% z N)	Průměrný počet vyšetření	n (% z N)	Průměrný počet vyšetření	n (% z N)	Průměrný počet vyšetření	
2010	862 841	491 490 (57,0 %)	3	27 719 (3,2 %)	1,44	172 918 (20,0 %)	3,26	170 714 (19,8 %)
2011	888 429	500 444 (56,3 %)	3,01	51 072 (5,7 %)	1,99	169 382 (19,1 %)	3,24	167 531 (18,9 %)
2012	901 868	504 940 (56,0 %)	3,01	65 207 (7,2 %)	2,08	166 583 (18,5 %)	3,25	165 138 (18,3 %)
2013	917 364	509 026 (55,5 %)	2,99	76 799 (8,4 %)	2,12	171 033 (18,6 %)	3,37	160 506 (17,5 %)
2014	938 271	515 484 (54,9 %)	2,98	92 041 (9,8 %)	2,15	170 362 (18,2 %)	3,36	160 384 (17,1 %)
2015	956 916	525 665 (54,9 %)	3,01	105 834 (11,1 %)	2,18	167 733 (17,5 %)	3,37	157 684 (16,5 %)
2016	980 288	534 683 (54,5 %)	2,96	125 290 (12,8 %)	2,19	164 450 (16,8 %)	3,32	155 865 (15,9 %)
2017	998 849	540 585 (54,1 %)	2,92	139 924 (14,0 %)	2,22	163 088 (16,3 %)	3,27	155 252 (15,5 %)
2018	1 015 898	546 000 (53,7 %)	2,88	155 377 (15,3 %)	2,21	160 400 (15,8 %)	3,23	154 121 (15,2 %)
2019	1 044 154	552 049 (52,9 %)	2,87	175 952 (16,9 %)	2,2	160 921 (15,4 %)	3,21	155 232 (14,9 %)
2020	1 036 437	542 505 (52,3 %)	2,8	171 004 (16,5 %)	2,11	156 419 (15,1 %)	3,1	166 509 (16,1 %)
2021	1 066 389	537 930 (50,4 %)	2,8	181 330 (17,0 %)	2,18	161 291 (15,1 %)	3,06	185 838 (17,4 %)

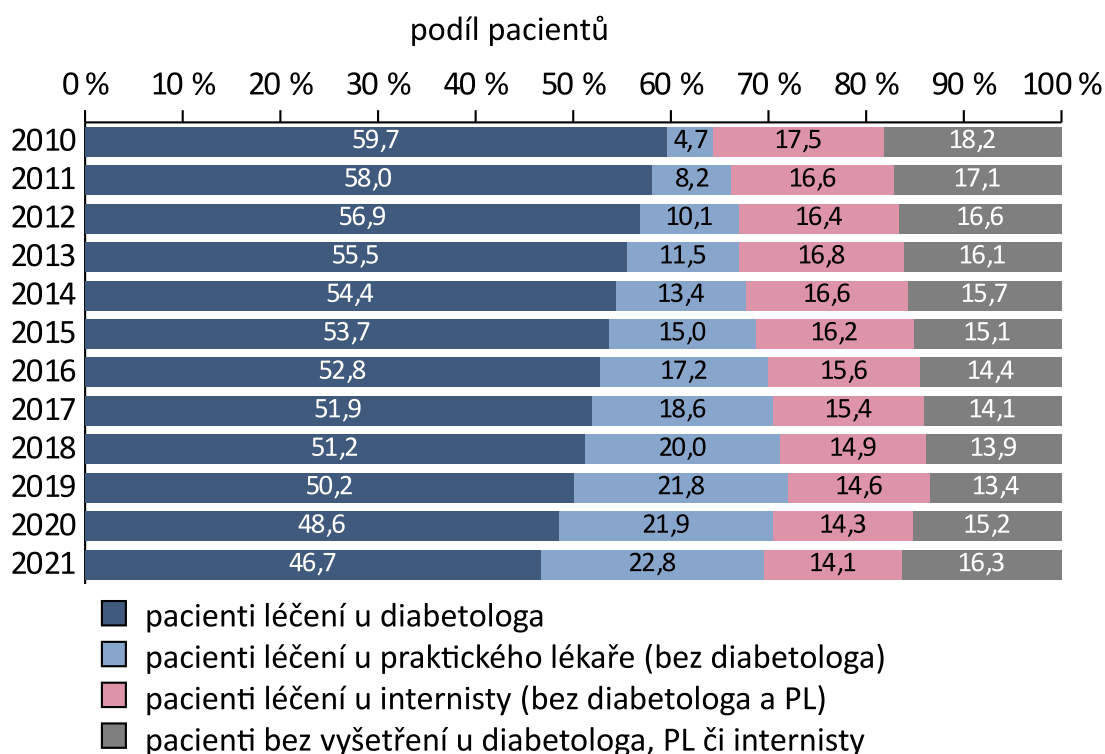
Pozn.: Položka vyšetření u diabetologa zahrnuje komplexní, cílené nebo kontrolní, zařazeno v případech vykázaní alespoň 1 kódu výkonu v daném roce: 13021, 13022, 13023; u internisty vykázaní kódu 11021, 11022, 11023. Položka vyšetření u praktického lékaře zahrnuje vykázaní alespoň jednou v roce vykázaní kódu 01201. Do skupiny pacientů bez vyšetření jsou zahrnuti ti nemocní, kteří v daném roce neměli vykázané kód péče ani jedné ze 3 uvedených odborností.



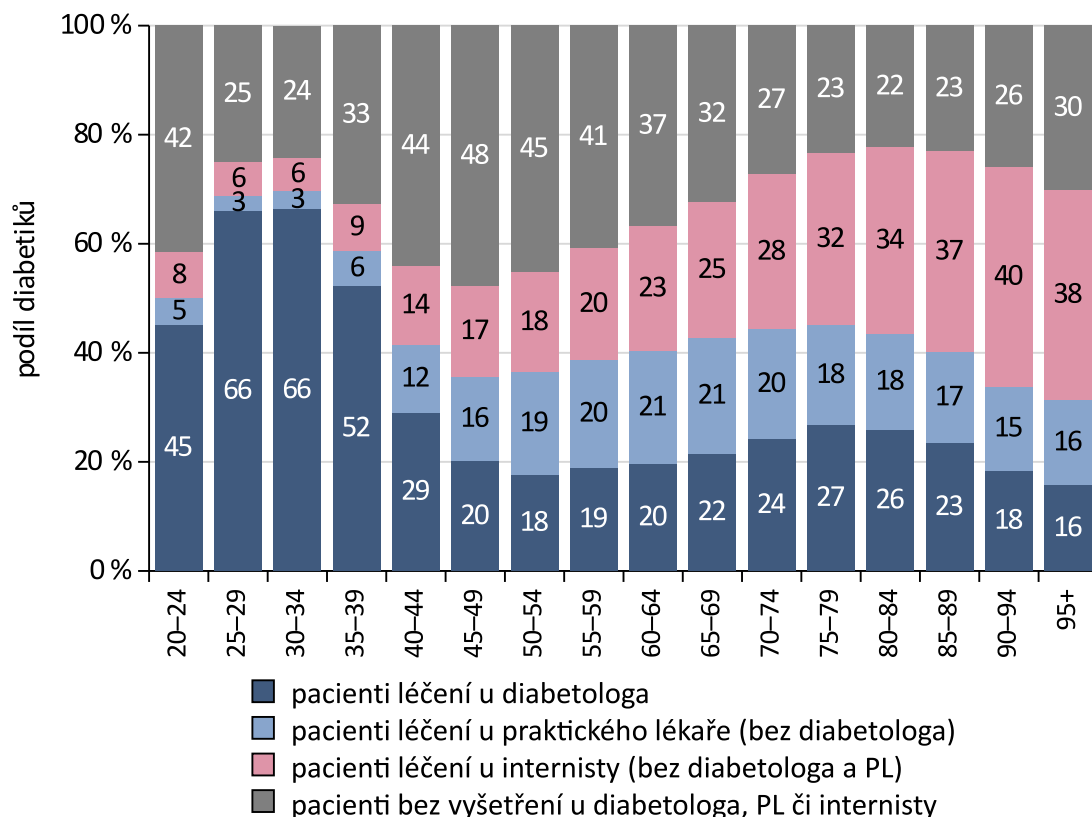
Obr. 1 Podíl pacientů vyjádřený v procentech z celého souboru léčených pouze inzulinou (A10A) podle hlavní odbornosti vykazující kódy vyšetření u diabetologa, praktického lékaře nebo internisty (zdroj: NRHZS 2010–2021)



Obr. 2 Podíl pacientů vyjádřený v procentech z celého souboru léčených kombinací inzulinů a neinzulinových antidiabetik (A10A a A10B) podle hlavní odbornosti vykazující kódy vyšetření u diabetologa, praktického lékaře nebo internisty (zdroj: NRHZS 2010–2021)



Obr. 3 Podíl pacientů vyjádřený v procentech z celého souboru léčených neinzulínovými antidiabetiky (A10B) podle hlavní odbornosti vykazující kódy vyšetření u diabetologa, praktického lékaře nebo internisty (zdroj: NRHZS 2010–2021)



Obr. 4 Vyšetřující odbornost dle věku v roce 2021 – diabetici bez předpisu léčivých látek ze skupiny A10 (zdroj: NRHZS 2010–2021)

je iniciace inzulinem většinou realizována specialisty (2). V naprosté většině pečují specialisté také o pacienty léčené kombinací inzulínu a neinzulinových antidiabetik. Tuto skutečnost je třeba hodnotit velmi pozitivně, neboť právě tyto dvě skupiny nemocných vykazují nejvyšší mortalitu, tedy inverzně, jedná se o pacienty zatížené nejvyšším rizikem.

Trendy lze hodnotit dvěma úhly pohledu: Praktičtí lékaři se aktivně starají o recentně diagnostikované pacienty, čímž dochází ke zpoždění předávání do péče specialisty. Toto vysvětlení nepodporují data projektu SPACE (3), ve kterém bylo prokázáno, že 65 % pacientů se dostává k diabetologům do 2 let po stanovení diagnózy. Druhým vysvětlením (podle našeho názoru pravděpodobnějším), je dosažení limitu nasyćenosti kapacity diabetologických ordinací. Pokud je tato příčina dominantní, nutně implikuje řadu organizačních a edukačních aktivit.

Hodný zřetel je vysoký podíl nemocných, kteří nemají v daném roce vykázanou péči ani jedné ze sledovaných odborností. Vysvětlení je zřejmě v součtu řady možných faktorů. Pacient je na kontrole koncem roku, pak se celý rok nedostaví (důvody jsou mnohé: pobyt v zahraničí, zaneprázdnění u stabilního nemocného, opomenutí, neadherence...), recepty jsou zaslány elektronicky a na další kontrolu přijde až začátkem dalšího roku. Pacienty vede a léčí lékař jiné odbornosti. Patrně do této skupiny spadají i nemocní s dlouhodobou hospitalizací.

Z osob „bez kontroly“ v roce 2021 nemělo předepsanou antidiabetickou terapii 43 %. Nález zvyšujícího se relativního poměru této skupiny sledovaných internisty s věkem pacientů může být vysvětlen i tím, že klinická manifestace řady typických onemocnění sledovaných a léčených internisty a souvisejících s inzulínovou rezistencí (hypertenze, ischemická choroba srdeční) předchází zvýšení glykémie nad diagnostický práh. Také se může jednat o prediabetiky nebo o pacienty s nedlouhou nadějí dožití. Z důvodu této možnosti považujeme za relevantní analýzy připravené z diabetologického registru zejména ty, které se týkají pacientů s antidiabetickou léčbou. Jistě by bylo možno najít i řadu dalších vysvětlení jako kupříkladu nesprávné vykázaní kódu, podle něž je pacient zařazen mezi diabetiky omylem.

Pro další analýzy je možné připravit metodiku, která umožní identifikovat častější příčiny. Z hlediska cíle tohoto základního přehledu o trendech v péči o diabetiky však nepovažujeme vliv této skutečnosti za významný.

ZÁVĚR

Zvyšující se prevalence DM a změny v podmínkách úhrad se promítají do dynamického vývoje distribuce péče o diabetiky podle jednotlivých odborností. Je zřejmé, že tento trend bude nadále pokračovat. Pro udržení vysoké kvality terapie diabetiků v Česku bude vhodné akcentovat společnými silami odborných společností implementaci nejnovějších poznatků nejen ke specialistům – diabetologům, ale, a to zejména, k praktickým lékařům. Budoucnost bude postavena zejména na spolupráci těchto dvou odborností. Kvalitní terapie na počátku diabetu definuje další osud nemocných.

Poděkování

Práce byla podpořena Diabetickou asociací České republiky, z. s.

Čestné prohlášení

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

Seznam použitých zkratk

ATC	anatomicko-terapeuticko-chemický systém klasifikace léčivých látek
DM	diabetes mellitus
NRHZS	Národní registr hrazených zdravotních služeb
PL	praktický lékař
SPACE	Stav pacientů akceptovaných diabetologem cestou exportu
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky

Literatura

- Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS). ÚZIS ČR. Dostupné na: www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-registr-hrazenych-zdravotnich-sluzeb
- Van den Boom L, Kaiser M, Kostev K. Prevalence of insulin as a first-line therapy and associated factors in people with type 2 diabetes in German primary care practices. *Diabet Med* 2020; 37: 1333–1339.
- Kvapil M. Projekt SPACE (Stav pacientů akceptovaných diabetologem cestou exportu). *Vnitřní lékařství* 2016; 62: 22–27.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSC., MBA

Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Tel.: 224 434 560, 737 231 367
email: milan.kvapil@fnmotol.cz

BENÁTSKÁ DEKLARACE 2024 přijata Evropskou asociací pro studium obezity (EASO)

Je čas změnit globální narativ o obezitě: zvládat obezitu jako chronické onemocnění a řešit nerovnosti pro udržitelné a spravedlivé systémy zdravotní péče.

Obezita je komplexní chronické onemocnění, které postihuje miliony lidí v Evropě a více než miliardu lidí na celém světě. Evropská regionální zpráva Světové zdravotnické organizace (WHO) o obezitě (2022) odhalila, že míra nadváhy a obezity dosáhla epidemických rozměrů v celém regionu; téměř 60 % dospělých Evropanů a každé třetí dítě trpí nadváhou nebo obezitou. Prevalence obezity mezi dospělými se mezi lety 1975 a 2016 zvýšila o 138 %, přičemž mezi lety 2006 a 2016 vzrostla o 21 %. Ve stejném období (1975–2016) se prevalence nadváhy a obezity u dětí ve věku 5–19 let téměř ztrojnásobila u chlapců a více než zdvojnásobila u dívek.

Obezita je chronické onemocnění z nadbytku tuku (*Adiposity-Based Chronic Disease – ABCD*), výsledek interakcí mezi genetickými, environmentálními, behaviorálními a sociálními faktory. Obezita, která je řízena genetikou, prostředím, chováním a sociálními faktory, může způsobit významné zdravotní problémy lidem žijícím s touto nemocí a podstatně zvyšuje riziko vzniku dalších onemocnění, včetně diabetu 2. typu, hypertenze, kardiovaskulárních poruch a některých typů maligních nádorů. Rostoucí prevalence obezity vede k významnému nárůstu přímých i nepřímých nákladů, což má dopad jak na jednotlivce, tak na celou společnost.

Řada programů Evropského regionu Světové zdravotnické organizace (WHO/Europe) se zaměřuje na potlačení epidemie obezity v Evropě, včetně přístupů zaměřených na fyzickou aktivitu a stravu a na socioekonomické determinanty zdraví, kardiovaskulární onemocnění, diabetes, malignity a zdraví dětí a dospívajících. Pod záštitou akceleračního plánu WHO by tato a další opatření měla utvářet a podporovat národní strategie, avšak bez opatření uvedených v tomto prohlášení nebude těchto ambiciózních cílů dosaženo.

V pozadí obezity jsou mocné biologické principy, nikoliv individuální volba; proto vyžaduje dlouhodobou multidisciplinární léčbu nad rámec hubnutí. Představa, že hubnutí se rovná účinné léčbě obezity, je mylná. Socioekonomické okolnosti jsou silným determinantem zdraví a nemoci a hrají významnou roli v epidemii obezity. Obezita je častější mezi skupinami osob a oblastmi, které se potýkají se sociální deprivací, a socioekonomický status je zprostředkovatelem sociálních nerovností v oblasti zdraví a kvality života.

Obezita je léčitelná. Přístup k účinné multidisciplinární léčbě obezity je však často omezený, zejména pro znevýhodněné skupiny obyvatel. Účinná prevence a léčba obezity vyžaduje plné pochopení procesu onemocnění. Vědecké poznatky o obezitě v posledních letech pokročily a stále více jsou k dispozici účinné a inovované přístupy k její terapii. Ačkoliv by široká dostupnost léčby obezity mohla představovat udržitelnou zdravotní intervenci, která by snížila přímé i nepřímé společenské náklady, současné přístupy k poskyto-

vání zdravotní péče představují výzvu pro dosažení rovnosti v oblasti zdraví. Lidé ze znevýhodněného prostředí často nemají přístup k pokročilejším a nákladnějším intervencím, což je příkladem toho, jak socioekonomické faktory a strukturální nerovnosti v oblasti zdraví, životního prostředí, ale také systémové předsudky vedou k nerovnému přístupu ke kvalitní zdravotní péči. Řešení těchto společenských klíčových faktorů zdraví má zásadní význam pro snížení rozdílů a dosažení globální rovnosti v oblasti zdraví v klinické léčbě obezity, od prevence až po léčbu.

Nerovnosti ve zdravotnictví jsou složité a nezamýšlené důsledky fungování zdravotnického systému mohou tyto rozdíly neúmyslně zhoršovat a udržovat nerovnosti v důsledku nerovného přístupu ke kvalitní zdravotní péči, opožděné diagnostiky, omezení terapie a regionálních rozdílů v poskytování léčby mezi národy, a dokonce i v rámci jedné země. Navzdory různorodým příčinám a okolnostem rozvoje obezity má Evropa jako region co nabídnout ohledně koordinace činností a národních a regionálních závazků k výzkumu. Vzhledem k tomu, že více než 80 % případů obezity se vyskytuje v zemích s nízkými a středními příjmy, kde je obezita podceňována a není jí věnována pozornost zdravotnických systémů a jejich řízení, můžeme se ze zkušeností a úspěchů evropského modelu mnohemu naučit.

Benátská deklarace vyzývá všechny zúčastněné strany zapojené do prevence a léčby obezity, včetně vedoucích činitelů v oblasti zdravotní péče, organizací veřejného zdraví, systémů zdravotní péče, výzkumných institucí, průmyslu, komunitních skupin, škol a vzdělávacích organizací a médií, spolu s pacienty a rodinami, aby posunuli celosvětovou diskusi o obezitě směrem k udržitelnému a spravedlivému přístupu k její léčbě a k začlenění této problematiky do zdravotnických systémů počínaje primární péčí.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby si uvědomily, že obezita je chronické onemocnění, které je výsledkem interakcí faktorů dědičnosti, prostředí, chování a společenských vlivů.

V pozadí obezity jsou mocné biologické principy, nikoli volba. Hubnutí není léčba obezity. I když někdo s obezitou zhubne, základní faktory, které přispívají k obezitě, stále existují. Úbytek hmotnosti vyvolává aktivaci silných biologických reakcí, které podporují opětovné přibírání na váze. Udržování hmotnosti je klíčovou součástí léčby obezity.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby si uvědomily, že obezita je léčitelná nemoc a že její terapie by se měla zaměřit na celkové zdraví, nejen na redukci hmotnosti.

K podpoře léčby obezity je k dispozici řada léčebných postupů založených na důkazech, včetně behaviorálních

intervencí, chirurgických výkonů a farmakoterapie. Stejně jako u jiných chronických onemocnění vyžaduje účinná léčba obezity dlouhodobou, pokračující péčí. Vhodný přístup k obezitě je multidisciplinární a sahá daleko za hranice regulace hmotnosti. Léčba obezity by se měla zaměřit na celkové zdraví, nejen na redukci hmotnosti.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby podporovaly iniciativy zaměřené na potlačování předsudků, stigmatizace a diskriminace v oblasti hmotnosti.

Vystavení stigmatizaci a diskriminaci v sociálním prostředí a zdravotnických zařízeních snižuje pravděpodobnost, že lidé budou usilovat o přístup k odpovídající zdravotní péči. Každý člověk si zaslouží kvalitní multidisciplinární péči bez ohledu na velikost těla. Každý člověk s obezitou má právo na vhodnou léčbu chronických onemocnění. V zemích, kde se systémy zdravotní péče zabývají obezitou, by se měly zavést účinné způsoby její terapie, se zvláštním důrazem na potřeby nejvíce znevýhodněných osob. V zemích, kde se systémy zdravotní péče obezitou nezabývají, by její začlenění mělo být nejvyšší prioritou.

U znevýhodněných skupin je pravděpodobnější, že se u nich rozvinou chronická onemocnění včetně obezity. Omezený přístup k novějším léčebným postupům v rámci systémů veřejného zdravotnictví však vytváří další překážky pro účinné zvládnutí obezity. V mnoha zemích jsou marginalizované skupiny neúměrně postiženy chronickými nemocemi – a obezita je významným příkladem. Omezený přístup k účinné léčbě v rámci systémů veřejného zdravotnictví vytváří dvojí zátěž pro znevýhodněné osoby s obezitou, které se potýkají s většími překážkami v přístupu k péči. Stigma obezity může zároveň lidi odradit od vyhledání péče a vytvořit cyklus posilující znevýhodnění.

Tato situace vyvolává etické dilema v přístupu k chronickým onemocněním. Sociální znevýhodnění, které činí lidi náchylnějšími k rozvoji obezity, jim často ztěžuje přístup k léčbě onemocnění. Tato kombinace příčin a následků může zhoršit zdravotní výsledky nejzranitelnějších osob, což zdůrazňuje potřebu spravedlivého přístupu k péči.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby se nezaměřovaly pouze na behaviorální, medikamentózní a chirurgické intervence; k řešení obezity jsou rovněž zapotřebí environmentální a socioekonomické změny.

Zatímco genetika a biologie spolu s nadvýživou a dramatickým poklesem fyzické aktivity nepochybně představují klíčové příčiny zvýšení prevalence obezity, nevysvětluje to plně všechny případy a trendy. V této souvislosti si expozice obezogenním faktorům, které lze označit jako „expozom“, zaslouží podrobnou analýzu.

Údaje získané z epidemiologických studií spojují nadváhu se zvýšenou okolní teplotou, prenatalními a mezigeneračními faktory, stejně jako s epigenetikou, mikroorganismy, mikrobiotou, změnami spánku a endokrinními disrupcemi. Tyto faktory mohou působit nezávisle nebo synergicky jako přispěvatelé k této globální epidemii. K lepší identifikaci a vzdělávání o těchto příčinách obezity a zároveň k podněcování výzkumu a úvah o významu porozumění lidskému expozomu ve vývoji a pokračování epidemie obezity jsou zapotřebí rozsáhlé intervence.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby uznaly a podpořily potřebu komplexního holistického přístupu.

K řešení obezity je zapotřebí multidimenzionální přístup, včetně politických intervencí, které se zaměřují na environmentální a komerční determinanty špatných stravovacích návyků na úrovni populace. Ekonomické intervence a omezení uvádění nezdravých potravin na trh pro děti s odpovídajícím označováním potravin může přispět ke zdraví obyvatelstva obecně. Obezita vyžaduje přístup k prevenci a léčbě „to i ono“ spíše než „buď a nebo“.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby jako důležitý krok zavedly iniciativy, které zlepší přístup k léčbě obezity a nadváhy v primární zdravotní péči jako součást všeobecného zajištění zdravotní péče.

Ačkoliv jsou doporučení WHO povzbuzující, upozorňují také na mnoho překážek při zavádění vhodných politik pro zvládnutí obezity ve zdravotnických systémech. Jak je uvedeno v Akceleračním plánu WHO na zastavení obezity (*WHO Acceleration Plan to STOP Obesity*), je třeba je řešit počínaje primární péčí a pokračovat po celý život. Většina léků nedávno schválených regulačními agenturami (FDA a EMA) je bezpečná a účinná a může lidem pomoci dosáhnout významného a trvalého snížení nezdravé tukové tkáně, proto musí být přístup upřednostňován ve všech zemích. Žádná jednotlivá intervence – farmakologická, chirurgická nebo zaměřená na systém – ovšem nemůže sama zastavit růst epidemie obezity. Pro zastavení epidemie obezity je důležité zaujmout holistický multioborový přístup.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby uznaly a podpořily potřebu nového vědeckého přístupu ve výzkumu obezity.

Během posledního desetiletí translační medicína, zaměřená na rychlé a účinné převádění poznatků základního výzkumu do praxe, podpořila multidisciplinární myšlení a rozšířila příležitosti pro jednotlivé pracovníky v oblasti vědy a výzkumu. Navzdory těmto přínosům zůstává převedení biologických poznatků do diagnostiky a terapie lidských nemocí v řadě případů v nedohlednu. Jedním z hlavních důvodů tohoto dilematu mohou být konvenční, redukcionistické přístupy používané při vědeckém řešení problémů.

Nové analytické a diagnostické přístupy, jako je síťová medicína, se zaměřují na integraci různých vrstev informací s cílem zjistit inherentní a mechanicky relevantní konektivitu mezi biologickými složkami. Tímto způsobem je fenotypové sladění s patobiologickým substrátem často lepší, jakkoliv reorganizované, než stochastické či pravděpodobnostní modelování samotných jednoduchých asociací.

Abychom mohli definovat patofenotypy, musíme zahrnout všechny informační vrstvy, čehož je dosaženo rozšířením datových dimenzí. Tento přístup by mohl podpořit personalizovanou medicínu, protože samotná metoda je založena na úzce propojených funkčních vztazích mezi epigenomickými, transkriptomickými, posttranskripciemi, proteomickými a metabolomickými daty. Provedení této strategie se ukáže jako důležitý přístup při vytváření optimální strategie řízení zdraví zejména pro naše stárnoucí společnosti, v nichž chronické nepřenositelné nemoci včetně obezity a jejich komplikací ovlivní celou populaci.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby podpořily rozvoj vytváření sítí a sdílení údajů o epidemiích obezity v rámci Evropského prostoru pro zdravotní data (*European Health Data Space*).

Bylo vytvořeno několik regionálních a národních sítí pro obezitu. Síť tvoří páteř každého systému zdravotní péče a mohou hrát klíčovou roli při podpoře koordinované péče a zlepšování kvality zdravotní péče pro pacienty. Síť jsou základními nástroji v systémech zdravotní péče, neboť umožňují komunikaci a sdílení informací mezi lidmi pracujícími v různých rolích a na různých místech. Síť umožňují sdílení dat a znalostí s cílem zlepšit léčbu, zpřesnit doporučení a zlepšit osvědčené postupy péče o pacienty. Síť speciální podpory, jako jsou systémy na podporu klinického rozhodování, sítě pro spolupráci lékařů, telemedicínské sítě a sdílený přístup ke zdravotnickým záznamům, hrají klíčovou roli při zlepšování kvality zdravotní péče pro pacienty.

Optimalizovaná propojení sítí mezi širokou škálou zúčastněných stran v rámci systému zdravotní péče umožňují lékařům poskytovat pacientům kvalitnější péči. Zdravotnické sítě přicházejí v různých formách, včetně organizací řízené péče, organizací odpovědné péče a skupin sponzorovaných poskytovateli. Rozvoj a implementace citlivých a udržitelných sítí zdravotní péče o obezitu je nezbytný pro úspěch komplexního zvládnání této nemoci, jako je tomu v případě obezity v regionu Benátsko.

V této souvislosti a za účelem rozšíření znalostí a zvládnání obezity prostřednictvím nového rámce pro řízení sdílení dat v oblasti zdraví nabývají Evropské datové prostory (*European Data Spaces*) ještě většího významu v rámci řízení zdraví. Bude se jednat o první společný evropský datový prostor umožňující pohyb elektronických zdravotních informací v rámci Evropské unie.

Vyzýváme zúčastněné strany, aby podpořily vypracování doporučení pro využití umělé inteligence k řešení rozdílů v oblasti zdraví lidí s obezitou.

Technologické nástroje vycházející z umělé inteligence mají potenciál řešit některé problémy při zmírňování rozdílů v oblasti zdraví. Umělá inteligence může pomoci rozebrat multifaktoriální sociální, genetické a environmentální faktory, které způsobují nerovnosti v oblasti zdraví. Využití umělé inteligence k řešení rozdílů v oblasti zdraví je vědeckým imperativem.

Benátská deklarace je mimo jiné výzvou k tomu, aby se umělá inteligence stala zásadním nástrojem při prosazování rovnosti v oblasti zdraví, zejména v oblasti obezity a nepřenositelných nemocí. Technologie umělé inteligence mají revoluční potenciál jako přelomová partneři při řešení rozdílů v oblasti zdraví. Využitím těchto mocných nástrojů se můžeme stát efektivnějšími a vytvořit změnu paradigmatu, která způsobí revoluci ve způsobu, jakým měříme, chápeme a rozvíjíme intervence k řešení nerovností. Zkoumáním proměnných, jako jsou genetické markery, environmentální expozice a sociální determinanty, může umělá inteligence odhalit nová spojení, která zpochybňují současná paradigmatu a odhalují nové oblasti pro výzkum a intervence.

Spravedlnost musí být zohledňována ve všech fázích používání a procesů umělé inteligence; je důležité navrhovat algoritmy s ohledem na spravedlnost. Pokud se rozdílů v oblasti zdraví neberou v úvahu ve všech fázích vývoje a implementace umělé inteligence, může umělá inteligence udržovat stávající předsudky a nerovnosti v systémech zdravotní péče, což může mít nepřiměřený dopad na marginalizované populace. Ačkoliv algoritmy nemohou a neměly by nahradit lidské interakce ve zdravotnictví, začlenění umělé inteli-

gence jako nástroje pro podporu rozhodování (nikoliv jako náhrady za živého člověka) může využít, propojit a vyvážit odbornost lékaře a schopnosti algoritmu.

Umělou inteligenci musíme zavádět opatrně, bezúhonně a s neochvějnou oddaností rovnosti. Prostřednictvím společných akcí a smělé vize můžeme vydláždít cestu k budoucnosti, v níž budou nerovnosti v oblasti zdraví méně výrazné a rozšířené.

Závěrečné stanovisko

Prevalence obezity se zvyšuje, zejména mezi skupinami a komunitami, které se potýkají s dalšími nerovnostmi v oblasti zdraví a širšími formami socioekonomického znevýhodnění. Lidé, kteří mají nadváhu nebo žijí s obezitou, jsou vystaveni většímu riziku výskytu mnoha forem fyzických a duševních zdravotních obtíží. Tvorba politik v této oblasti zdůrazňuje etický rozměr cílů zlepšení zdraví populace v souvislosti s obezitou, protože obezita byla tradičně vnímána a považována za otázku osobní odpovědnosti. Etická analýza této problematiky musí zohledňovat složitou kauzalitu stejně jako sílu, vliv a rozsah zdravotních determinant (včetně komerčních), které jsou mimo kontrolu jednotlivců.

Vypracování a hodnocení účinných přístupů ke zvládnání obezity vyžaduje pevný etický základ a pečlivé zvažování několika klíčových otázek. Zaprvé musíme prozkoumat cíle, jejich zdůvodnění a to, jak dobře budou programy fungovat v praxi. Zadruhé je důležité určit, na koho bude mít tento přístup dopad. To zahrnuje jak jednotlivce, kteří budou mít z tohoto přístupu přímý prospěch, tak instituce a organizace, které ovlivňují osobní volby. V neposlední řadě záleží na způsobu, jakým jsou tyto přístupy prováděny. Měli bychom upřednostňovat metody, jež podporují motivaci ke zdravým postupům, aby se volba zdraví stala snazší. V konečném důsledku by mělo být cílem dosažení účinných výstupů, které podpoří nejzranitelnější osoby, zabrání stigmatizaci a zabrání nezamýšlené újmě.

Je důležité si uvědomit, že většinu předčasných úmrtí v důsledku obezity a jejích komplikací lze do značné míry předcházet. Prevence předčasné úmrtnosti lze dosáhnout posílením postavení systémů zdravotní péče, aby mohly účinněji a spravedlivěji reagovat na potřeby zdravotní péče jednotlivců postižených zdravotními obtížemi. Kromě toho je nezbytné ovlivňovat veřejné politiky v odvětvích mimo oblast zdravotnictví s cílem řešit společné rizikové faktory.

Přijato na závěr 31. evropského kongresu o obezitě (31st ECO), pořádaného Evropskou asociací pro studium obezity (EASO) v Benátkách ve dnech 12.–15. května 2024.

BENÁTSKOU DEKLARACI podepsali:

- Manuela Lanzarin, *radní regionu Benátsko pro zdravotnictví, sociální služby a sociální a zdravotní plánování*
- Volkan Yumuk, *předseda Evropské asociace pro studium obezity (EASO)*
- Rocco Barazzoni, *předseda Italské obezitologické společnosti (SIO)*
- Dror Dicker, *předseda Izraelské společnosti pro výzkum a léčbu obezity (ISRTO)*
- Irfan Ahmeti, *předseda Severomakedonské vědecké asociace pro obezitu (OBEM)*
- Eszter Halmy, *předsedkyně Maďarské společnosti pro studium obezity (HSSO)*

- Lubomíra Fábryová,
předsedkyně Slovenské obezitologické společnosti (SOA)
- Martin Haluzík,
předseda České obezitologické společnosti ČLS JEP (ČOS)
- Roberto Vettor,
spolupředseda 31. evropského obezitologického kongresu (ECO)
- Luca Busetto,
spolupředseda 31. evropského obezitologického kongresu (ECO)

Poznámka: Benátská deklarace je částečně založena na „Pěti principech obezity“, které v roce 2024 vydala iniciativa *International Obesity Collaborative*, sdružující organizace *Obesity Action Collaboration*, *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*, *European Association for the Study of Obesity*, *Eat Right*, *Global Obesity Patient Alliance*, *Obesity Canada*, *Obesity Medicine Association*, *Stratification of Obesity Phenotypes to Optimize Future Therapy*, *Stop Obesity Alliance*, *The Obesity Society*, *European Coalition for People Living with Obesity* a *Korean Society for the Study of Obesity*.

S přihlédnutím k automatickému překladu *MS Edge* připravil
Petr Sucharda

RECENZE

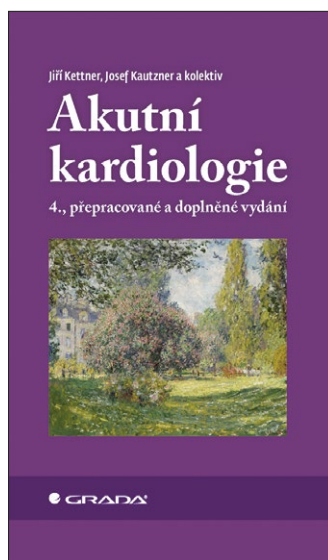
Akutní kardiologie

4., přepracované a rozšířené vydání

Kettner J, Kautzner J a kol. *Grada*, Praha, 2024, 773 s., ISBN 978-80-271-5189-9

Recenzi na titul „Akutní kardiologie“ jsem psal již před 8 lety (*Cor et Vasa* 2016; 58: 508); tenkrát to bylo 3. vydání. Kniha i tehdy měla velikost „do kapsy“ a i obrázek na titulní straně byl podobný. Také hlavní autoři a editoři byli titíž: profesori Jiří Kettner a Josef Kautzner, oba z Kliniky kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Kniha je formálně pozoruhodná již tím, že téměř celý kolektiv autorů (25) je z jednoho pracoviště. Jen jedno se změnilo – knihu již nevydává nakladatelství *Mladá fronta*, ale nakladatelský dům *Grada*.

Publikace má 26 kapitol (v závorce počet stran): 1. Medicína založená na důkazech (5), 2. Kardiopulmonální resuscitace u dospělých osob (14), 3. Péče o nemocné po kardiopulmonální resuscitaci (23), 4. Dárci orgánů po nevratné zástavě oběhu (10), 5. Akutní koronární syndromy (9), 6. Syndrom tako-tsubo (7), 7. Akutní srdeční selhání (46), 8. Kardiogenní šok a diferenciální diagnostika šokových stavů (17), 9. Mechanické srdeční podpory – krátkodobé pro akutní použití (16), 10. Arytmie v akutní kardiologii (51), 11. Synkopa (16), 12. Akutní plicní embolie (23), 13. Akutní perikarditida (15), 14. Srdeční tamponáda (9), 15. Akutní myokarditida (7), 16. Akutní infekční endokarditida (21), 17. Infekce u srdečních implantabilních přístrojů (12), 18. Akutní hypertenzní stavy (8), 19. Akutní postižení srdečních chlopní (11), 20. Akutní aortální syndromy, (16), 21. Akutní tepenný uzávěr (15), 22. Akutní kardiologie u těhotných (25), 23. Paliativní péče v intenzivní kardiologii (14), 24. Základy klinické nutriční léčby v akutní kardiologii (15), 25. Nejčastěji používané léky v akutní kardiologii (26), 26. Základní výkony a postupy v akutní kardiologické péči (107) Následují český souhrn a anglické *summary*, seznam zkratk (na 12 stranách je jich 344!) a rejstřík (11). Ve dvousloupcovém, převážně jednoduchém rejstříku se budou některá hesla jen obtížně



hledat (jen výjimečně jsou členěna dále). Literatura je uváděna za každou kapitolou, nebyli opomenuti čeští autoři.

Texty nejsou psány striktně podle jednotné šablony, jednotlivé kapitoly se liší v rozsahu (5–51 stran) a odrážejí zkušenosti svých autorů. Téma bylo téměř zcela vyčerpáno, jen v kapitole 18 mezi výčtem příčin hypertenze chybějí katecholaminy secernující nádory a další endokrinopatie provázené hypertenzí. Také jsem postrádal kapitoly s akutními chorobami žilního systému. Text je bohatě ilustrován černobílými i barevnými fotografiemi, tabulkami, grafy a obrázky. Systém obměněných výstražných dopravních značek (*red flags* anglických učebnic) upozorňuje na nebezpečné situace. Zmenšené křivky EKG jsou ovšem mnohdy na hranici interpretovatelnosti.

Čtvrté vydání *Akutní kardiologie* přináší do české medicínské literatury velmi kvalitní monografii. Je postavena na medicíně založené na důkazech, odpovídá aktuálnímu stavu teoretických znalostí i současným možnostem moderní evropské terapie. V současné době nemá v naší medicínské literatuře konkurenci. Pro lékaře záchranných služeb nebo pracující v terénu a v malých nemocnicích bude ještě několik let představovat *guidelines* v celé problematice akutní kardiologie.

Komu knihu doporučit?

Asi by bylo neskromným přáním, aby její obsah nosili všichni lékaři – kardiologové, kardiochirurgové a intenzivisté především – v hlavě. Ale v kapse tuto knihu nosit mohou. I když je malá svou velikostí, je velká a významná svým obsahem.

prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Stomatologické muzeum prof. Jana Jesenského

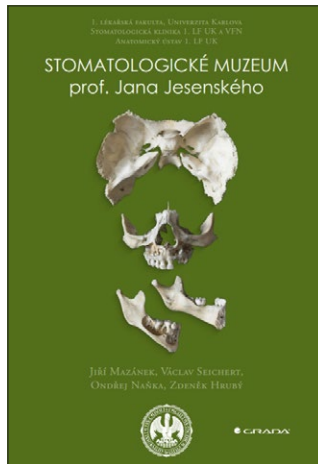
Mazánek J, Seichert V, Naňka O, Hrubý Z. *Grada*, Praha, 2023, 120 s., ISBN 978-80-271-0834-3

V pražském Lékařském domě byla nedávno uvedena pozoruhodná publikace „Stomatologické muzeum profesora Jana Jesenského“. Představili ji dva ze čtveřice autorů – anatom Ondřej Naňka a stomatolog Zdeněk Hrubý.

Prvé tři kapitoly čtenáře seznamují se zrodem a vývojem zubního lékařství a přibližují nám historii této specializace medicíny u nás. Zubní lékařství na pražské lékařské fakultě vyučoval od roku 1828 František Nessel. Ten se po studiích chirurgie ve Vídni stal na 2 roky asistentem Georga Carabelliho, Edlera von Lunkaszpie, prvního profesora tohoto oboru v tehdejší habsburské monarchii. Po návratu do Prahy nabídl své znalosti lékařské fakultě a ta ho přijala jako mimořádného profesora. Na Františka Nessela navázal jeho syn Eduard; spolu s Mořicem Baštýřem se stali prvními habilitovanými profesory zubního lékařství na české lékařské fakultě po rozdělení univerzity na českou a německou v roce 1882. Vedení zubního ambulatoria převzal Jan Jesenský, profesor zubního lékařství a stomatologie; změnu zubního ambulatoria na zubní kliniku prosadil v roce 1922.

Jesenský připravoval svou habilitační práci na ústavech anatoma profesora Jana Janošíka a patologa profesora Jaroslava Hlavy. Tam se seznámil s bohatými sbírkami těchto ústavů, což ho inspirovalo k shromáždování zajímavých artefaktů – stomatologických nástrojů, zubních protéz, anomálií zubů a čelistí zvířecích i lidských lebek. Pro rozrůstající se sbírky nechal v roce 1928 postavit přízemní budovu muzea vedle zubní kliniky, sídlící tehdy ve Viničné ulici. V roce 1945 se klinika i sbírky přestěhovaly do budovy v Kateřinské ulici, kde muzeum našlo místo v prostorách bývalé kaple. V letech 2006–2008 budova v Kateřinské ulici prošla generální rekonstrukcí včetně prostoru muzea. Všechny exponáty byly katalogizovány a v Anatomickém ústavu restaurovány; před konečným uspořádáním byly sbírky rozšířeny o 46 exponátů z depozita anatomického muzea. Tehdy vznikla myšlenka vydat publikaci, která by laickou i odbornou veřejnost seznámila s historií muzea a bohatstvím jeho sbírek.

Úvodní část napsal stomatolog Zdeněk Hrubý – vyšel z podkladů zesnulého profesora Jiřího Mazánka, které úspěšně rozšířil a doplnil obrazovou dokumentací. Třetí kapitola knihy podrobně seznamuje se současným stomatologickým muzeem po jeho novém uspořádání. Ve skříních muzea je vystaveno instrumentarium používané v minulosti v zubním lékařství – extrakční kleště a páky, dlahy, ústní rozvěrače, sádrové modely anomálií zubů, čelistí a různých nádorů ústní dutiny. Dále nacházíme nejrůznější náhrady chybějících zubů – můstky, částečné i celkové snímací náhrady, protektické pomůcky k jejich výrobě, sady umělých porcelánových zubů a barevných vzorníků. Bohatá je i sbírka anomálií co



do tvaru, velikosti i počtu kořenu zubů. Další skupinu exponátů tvoří preparáty nádorů odstraněných z ústní dutiny. Z doby Jesenského působení ve vojenské nemocnici za první světové války pocházejí fotografie válečných zranění obličejů. Historicky cennými exponáty jsou vystaveny univerzitní diplomy významných osobností.

Pátá kapitola „Průvodce sbírkami srovnávací anatomie a žvýkacího aparátu“ je nejrozsáhlejší. Je věnována anatomii žvýkacího aparátu obratlovců. Vysvětluje vzájemný vztah mezi tvarem čelistí a zubů a jejich funkcí. Morfologii žvýkacího aparátu ovlivňuje životní prostředí a s ním se měnící výživa. Tato část knihy je dílem anatomů Václava Seicherta a Ondřeje Naňky. Text nás seznamuje s lebkami,

čelistmi a zuby širokého spektra obratlovců, mezi nimiž nacházíme šelmy kočkovité, psovité, kunovité, vačnatce, býložravce, hmyzožravce, hlodavce, plazy, obojživelníky, ryby, primáty a člověka. Názornost zvyšuje celkem 199 barevných fotografií různého formátu. To vše představuje mimořádně bohatý materiál pro srovnávací anatomii.

Text je čtivý – autoři se úspěšně vyhnuli strohosti pouhých anatomických popisů a názorně vysvětlují vztah morfologie a funkce. Takto například popisují chrup zástupce predátorů – lva (*Panthera leo*): „*Lev musí zachytit kořist a co nejrychleji ji znehybnit a usmrtit. Dlouhé válcovité kloubní plochy čelistního kloubu neumožňují žvýkání a nutí lva polykat velké kusy masa. Musí proto oddělit z kořisti takové části, které mohou být spolknuty vcelku bez většího mechanického zpracování v ústní dutině. K zachycení a usmrcení kořisti mu slouží přední zuby obou masivních čelistí: jednohroté ostré špičáky probodnou kůži a spolu se zaobleně zahrocenými korunkami řezádků pomohou kořist zadržet (strhnout). Útok je veden většinou na krk kořisti, špičáky přitom mohou otevřít velké cévy a urychlit smrt, často při stržení dojde k přerušení míchy. K oddělení kusů, které je lev schopný spolknout, slouží speciálně upravené tzv. sektoriální zuby. Jsou to poslední třenový zub (premolar) v horní čelisti a v protilehlé první a vlastně jediná stolička (molár) dolní čelisti.*“

Poslední stránky nás seznamují s autory knihy: Jsou jimi zesnulý emeritní přednosta Stomatologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze profesor Jiří Mazánek, profesor anatomie Václav Seichert a současný přednosta Anatomického ústavu 1. LF UK v Praze docent Ondřej Naňka. MUDr. Zdeněk Hrubý je asistentem stomatologické kliniky, kde pečuje i o sbírky muzea a působí rovněž v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Knihla zaujme především stomatology, přínosná bude i pro zoology a v neposlední řadě upoutá historii medicíny. Je vítaným a přínosným rozšířením naší odborné literatury.

Publikace je k dispozici v elektronické verzi (pdf) na požádání u autorů (e-mail: zdenek.hruby@lf1.cuni.cz).

doc. MUDr. Otakar Brázda, CSc.

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Cena J. E. Purkyně udělena profesoru Tomáši Hanušovi

Letošní 66. Purkyňův den se uskutečnil 12. června jako vždy v Libochovicích, tentokrát však výjimečně nikoli v Saturnově sále zdejšího zámku, ve kterém probíhají restaurátorské práce, ale v neméně příjemném prostředí divadelního sálu Kulturního střediska (dříve hotelu) U Tří lip. Laureáta Ceny J. E. Purkyně za rok 2024, nejvyššího ocenění České lékařské společnosti JEP, vybralo z podaných návrhů předsednictvo ČLS JEP – jak bylo řečeno – jednomyslně: stal se jím urolog prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.



Profesor Tomáš Hanuš (vpravo) převírá ocenění z rukou předsedy ČLS JEP profesora Štěpána Svačiny

CURRICULUM VITAE

Tomáš Hanuš se narodil 1. července 1951 v Praze, studium na Fakultě všeobecného lékařství UK (dnešní 1. LF UK) ukončil v roce 1975 a záhy zde nastoupil na urologickou kliniku, kterou tehdy vedl její zakladatel prof. MUDr. Eduard Hradec, DrSc. Po složení atestace z urologie II. stupně (1983) se stal odborným asistentem katedry urologie nynějšího IPVZ. Disertační práci na téma „Diagnostika a terapie dysfunkcí dolních močových cest“ obhájil v roce 1987 a v roce 1992 byl habilitován na základě své práce „Poruchy urodynamiky“. V roce 2004 obhájil doktorát věd na Univerzitě Komenského v Bratislavě s prací na téma „Klinická aplikace moderních principů urodynamiky“ a v témž roce byl jmenován profesorem pro obor urologie.

Soustavně se věnuje problematice inkontinence moči, publikoval první výsledky o klinickém použití arteficiálního svěrače v Česku. Jeho zájem o ženskou urologii, neurourologii a komplikované rekonstrukční operace močových cest vyvrcholil monografií „Nemoci močového“ v roce 2009. Vedle funkční a ženské urologie se zaměřuje i na onkourologii.

V letech 2009–2023 byl profesor Hanuš přednostou Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. To už měl bo-

haté organizační zkušenosti z funkce proděkana 1. LF UK (1999–2020); členem Vědecké rady 1. LF UK je od roku 2008 s malým přerušením dosud. Od roku 2009 je rovněž vedoucím katedry urologie IPVZ.

Nemenší úsilí věnoval České urologické společnosti ČLS JEP (ČUS), jejímž předsedou byl v letech 1993–2008 a do roku 2018 pak členem jejího výboru. Pomohl ji dovést do lůna evropské urologie a k členství v Evropské urologické společnosti (EBU). V té byl v letech 1996–2008 národním delegátem za Česko a v letech 2006–2008 jejím prezidentem; nyní je jejím čestným členem. Celkem 40 let byl členem Mezinárodní společnosti pro kontinenci (ICS), v roce 1994 pak jejím vědeckým předsedou.

Opakovaně získal cenu ČUS za nejlepší publikaci a je držitelem Čestné medaile 1. LF UK. Je čestným členem Slovenské urologické společnosti a Cruzínské urologické společnosti. Absolvoval řadu zahraničních studijních pobytů na urologických klinikách se školením v urodynamických laboratořích, na neurourologických jednotkách a v nových operačních technikách (Leiden, Jena, Moskva, Innsbruck, Vídeň, Londýn, Leeds). Od roku 2020 je nositelem Medaile prof. Eduarda Hradce udělované ČUS za výjimečné zásluhy o obor urologie.

Je autorem či spoluautorem 14 monografií, 43 kapitol v monografiích a 154 původních vědeckovýzkumných či přehledových článků u nás i v zahraničí. Ve sborníku ke 40. výročí vzniku Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze se spoluautory popsal nejen historii tohoto pracoviště, ale i významné události týkající se vývoje české urologie.

PURKYŇŮV DEN

Na úvod slavnostního zasedání předal Cenu J. E. Purkyně předseda ČLS JEP prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, a poté zazněly přednášky významných odborníků v oblastech urologie, kterým se laureát nejvíce věnoval.

První z nich je funkční urologie, podobor, který profesor Hanuš významně pomohl etablovat nejen v české, ale i evropské urologii. V přednášce „Intermitentní katetrizace v léčbě poruch funkce močových cest“ to zdůraznil doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc., Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Zmínil i první pilotní studii v tehdejší Československu, publikovanou v Časopisu lékařů českých v roce 1983 (Hanus T. Intermitentní katetrizace močového měchýře. *Čas Lék čes* 1983; 122: 1135–1137).

Profesor Hanuš byl i průkopníkem léčby mužské stresové inkontinence, jak zdůraznil v dalším sdělení, věnovaném především problematice kompresních implantátů, současný



Mezi prvními gratulanty byli laureátovi nejbližší

předseda České urologické společnosti ČLS JEP a přednosta Urologické kliniky 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA. Ve třetím příspěvku vyzdvihl přínos profesora Hanuše k moderní systémové léčbě renálních karcinomů emeritní přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze prof. MUDr. Leoš Petruželka, CSc. Tradiční pozdrav slovenských kolegů přednesl prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., MHA, MPH, člen Učené společnosti Slovenska.

V krátkém poděkování jubilant zmínil řadu svých učitelů a spolupracovníků, kteří formovali jeho profesní kariéru a pomohli mu dosáhnout tak významných úspěchů, samozřejmě také své nejbližší – manželku Evu, tři děti a osm vnoučat, kteří se akce zúčastnili v takřka plném počtu.

Koncertní vystoupení na závěr 66. Purkyňova dne obstarali – nikoliv poprvé – významní violoncellisté Jiří Hošek a jeho dcera Dominika Weiss Hošková, tentokrát i za účasti třetí generace – školáka Michy Weisse, na svůj věk bravurně hrajícího na klarinet.

Petr Sucharda

Spolupráce ČLS JEP se Slovenskou lékařskou spoločnosťou

Dne 12. června 2024 nás v rámci 66. Purkyňova dne v Libochovicích poctili svou návštěvou členové prezidia Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) – prezident SLS prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., MHA, MPH, a I. viceprezident SLS prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, spolu s pracovníci sekretariátu JUDr. Máriou Mistríkovou a Mgr. et Mgr. Gabrielou Krupčíkovou.

Velmi si těchto milých setkání se zástupci SLS a kolegy-němi ze sekretariátu ceníme jak z hlediska osobního, tak i pokud jde o výměnu zkušeností při práci pro obě naše



Zástupci ČLS JEP a SLS při společném setkání na pražské Kampě



Foto (4x): Michal Stavinoha

M. Šenderová, dr. M. Mistríková, Mgr. G. Krupčíková a dr. P. Vacek

odborné společnosti. Stále máme co probírat, ať už jsou to elektronické volby, právní otázky, stanovy, digitalizace administrativy či databáze členů.

Pro nás je naopak potěšením opět přijmout pozvání na Dvoranu slávy SLS, které se zúčastní zástupci představenstva ČLS JEP v čele s předsedou prof. MUDr. Štěpánem Svačinou, DrSc.

Jsem velmi ráda, že spolupráce mezi našimi odbornými společnostmi pokračuje a pokračovat bude.

Monika Šenderová
ředitelka sekretariátu ČLS JEP

Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum

Paní profesorka se narodila 12. května 1954 v Plzni. Zde také absolvovala gymnázium a Lékařskou fakultu UK a v roce 1979 nastoupila jako sekundární lékařka do Léčebny tuberkulózy a respiračních nemocí v Janově u Rokycan. Toto zaměstnání jí dalo možnost poznat zdravotnickou práci tak, jak se provozuje v rutinním zařízení, mimo kliniku; musela se starat o velmi různorodé pacienty a samostatně se rozhodovat. Po pěti letech, v roce 1984, byla poslána na studijní pobyt na interní kliniku v Plzni. Již během práce v janovské léčebně se věnovala vědecké práci – studovala například vztah ischemické choroby srdeční a chronické bronchitidy nebo hladiny cholesterolu u osob s karcinomem plic. Na klinice se seznámila s koncepcí tehdy vznikajícího oboru preventivní kardiologie – jeho zdejší zakladatel



profesor Jaroslav Šimon v ní záhy objevil velký pracovní potenciál a zasloužil se o její přijetí na kliniku. Byla k tomu příhodná situace, neboť v roce 1985 se měla do té doby jednotná interní klinika rozdělit na dvě pracoviště a bylo zapotřebí nabírat nové pracovníky s perspektivou akademické kariéry.

V roce 1985 se Hana Rosolová stala odbornou asistentkou nově vzniklé II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň a tomuto pracovišti zůstala věrná po celý život. Její práce byla velmi rozmanitá: 15 let působila jako vedoucí lůžkového oddělení, mnoho let sloužila na jednotce intenzivní péče a od začátku se věnovala i ambulanci v rámci Centra preventivní kardiologie, které založil prof. Šimon a jež paní profesorka vede od roku 2001. Postupem času se zaměřila zejména na lipidologii a pracoviště se mimo jiné účastní projektu MedPed zaměřeného na záchyt a dispenzarizaci nemocných s familiární hypercholesterolemíí. Také její pedagogická práce je pestrá. Vyučuje pregraduální studenty, a to jak v češtině, tak v angličtině, přičemž se zaměřuje především na oblast kardiiovaskulární medicíny a metabolismu. Zavedla volitelný předmět Základy preventivní kardiologie pro české i anglicky mluvící studenty. Pracovala jako členka oborové komise doktorského studia pro obor preventivního lékařství, hygieny a mikrobiologie, oborové komise vnitřního lékařství na Lékařské fakultě UK v Plzni a je členkou doktorské komise Univerzity Komenského v Bratislavě. Stala se garantem přípravy lékařů ke kardiologické atestaci na I. a II. interní klinice LF UK a FN v Plzeň a vedla oborovou komisi pro kardiiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci Interní grantové agentury MZ ČR.

Paní profesorka se stala výraznou osobností díky svým vědeckým aktivitám. Rozhodující v tomto ohledu byly dva

momenty – jednak mohla navázat na dlouholetou výzkumnou činnost prof. Šimona, jednak v roce 1993 absolvovala výzkumnou stáž v USA na Stanfordské univerzitě u profesora Reavena, který je otcem koncepce metabolického syndromu. Problematice kardiiovaskulární prevence a metabolického syndromu zůstala věrná po celý svůj profesní život a v těchto oblastech pak řešila řadu grantů. V 90. letech se věnovala diagnostice inzulínové rezistence a zavedla provádění inzulínového supresního testu, který je jednodušší, a přitom srovnatelný se složitými clampovými metodami. Byla u zrodu evropských epidemiologických kardiiovaskulárních studií *EuroAspire*, které na našem pracovišti pokračovaly řadu let. Po roce 2000 sledovala úroveň léčby chronického srdečního selhání v rámci evropské studie *European*

Heart Failure Study a dále souvislost mezi ischemickou chorobou srdeční a diabetem 2. typu ve studii *Diabetes and the Heart*. Ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF UK a FN Plzeň se věnovala také souvislosti lehkých depresivních syndromů s poruchami glukózového metabolismu. Dalšími tématy jejího odborného zájmu byly homocystein a vaskulární nemoci, vliv biochromu na inzulínovou rezistenci ad. Zapojila se do mezinárodních výzkumných studií biologické léčby závažné hypercholesterolemie aplikací specifických protilátek – inhibitorů PCSK9. V současné době se podílí na mezinárodní studii léčby vysoké hladiny lipoproteinu (a) opasiranem.

Její aktivity vyústily v řadu významných publikací, které mají značnou citovanost. Za některé z nich byla oceněna Reinišovou a Prusíkovou cenou. V roce 2004 byla jmenována profesorkou vnitřního lékařství Univerzity Karlovy v Praze a obhájila také titul doktora věd na Univerzitě Komenského v Bratislavě. Byla jmenována *Fellow of the European Society of Cardiology* (FESC) a oceněna diplomem *European Society of Hypertension* (*Diploma of Clinical Hypertension Specialist*).

Profesorka Rosolová je aktivní v řadě odborných společností, a to českých i mezinárodních. Především 15 let vedla pracovní skupinu preventivní kardiologie České kardiologické společnosti, do jejíhož výboru byla také zvolena jako jedna z prvních žen. Před 10 lety se stala její čestnou členkou. Dále byla dlouholetou členkou výboru České společnosti pro hypertenzi, v současné době je zástupkyní předsedy České společnosti pro aterosklerózu a byla také zvolena členkou výboru České internistické společnosti ČLS JEP. Je členkou *European Association of Preventive Cardiology and Rehabilitation* (EAPCR), *European Society of Hypertension* (ESH)

OSOBNÍ ZPRÁVY

a *European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine (EPMA)*. Pracovala a pracuje v redakčních radách řady odborných časopisů (*European Heart Journal* 1999–2003, *Farmakoterapie, Vnitřní lékařství, Cor et Vasa, Journal of the EPMA*).

Hana Rosolová je známa jako výborná přednášející, která dovede srozumitelným způsobem rozebrat danou problematiku, a to nejen na poli odborníků v kardiovaskulární medicíně, ale například též na diabetologických fórech nebo mezi praktickými lékaři, čímž se jí daří propojovat důležitá odborná témata široce interdisciplinárně.

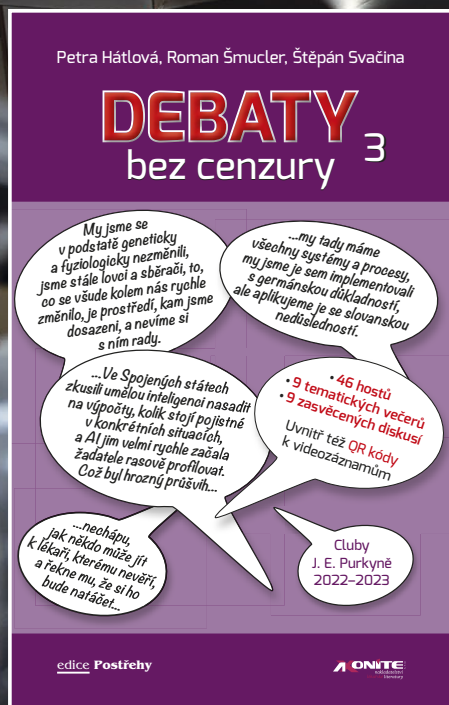
V roce 2004 založila českou odbočku mezinárodního Institutu metabolického syndromu, která se v roce 2008 transformovala do obecně prospěšné společnosti Český institut metabolického syndromu (ČIMS). Ta sdružuje přední české odborníky v oborech zahrnujících problematiku prevence kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu, od klasické lipidologie až po obezitologii. Díky svým nesporným organizačním a manažerským schopnostem se oprávněně stala ředitelkou této organizace. ČIMS pořádá akce jak pro odbornou, tak laickou veřejnost, jež slouží ke zlepšování informovanosti i realizaci prevence nemocí, na které stále umírá většina populace. V rámci ČIMS prof. Rosolová realizovala Evropský projekt ke zlepšení vzdělanosti a dovedností

pedagogických pracovníků základních škol v oblasti primární prevence aterosklerózy, kardiovaskulárních chorob, cukrovky a častých nádorů. Zlepšení zdravotní gramotnosti učitelů může významně ovlivnit myšlení dětí, a přispět tak ke zlepšení jejich postojů k vlastnímu zdraví a následně i ke zlepšení zdraví veřejného.

I přes vysoké pracovní nasazení si paní profesorka dokáže udělat čas na své koníčky. V mládí navštěvovala klavírní a baletní školu, nyní rekreačně sportuje (golf, kolo, lyže), k jejím dalším zálibám patří četba a v posledních letech se s přítelem intenzivně věnuje chalupaření. Má dceru Hanku, která kráčí v jejích šlépějích, neboť před několika lety úspěšně ukončila studium na Lékařské fakultě UK v Plzni a složila atestaci z plicního lékařství. Ta s manželem Danielem vychovává dvě děti, Ellinku a Patrika. Obě vnoučata představují pro Hanku Rosolovou velké štěstí a nový zdroj životní energie.

Milá Hanko, dovol, abych Ti jménem České společnosti pro hypertenzi i jménem pracovníků II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň popřál vše nejlepší k Tvému životnímu jubileu – zejména aby ses nadále věnovala odborné práci s plným nasazením jako dosud, abys byla zdráva a spokojená v osobním životě.

Jan Filipovský



Kniha, kterou si nesmíte nechat ujít

Kolik v sobě máme neandertálských genů? Jak ovlivní umělá inteligence medicínu? Jaké možnosti nám do budoucna poskytne plastická chirurgie? Jak máme správně užívat antibiotika? Odpovědi na tyto a další otázky přinášejí inspirativní debaty Cluby J. E. Purkyně, které moderují prezident České stomatologické komory doc. Roman Šmucler a předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně prof. Štěpán Svačina.

Stejně jako předcházející dva díly Debat bez cenzury i tento přináší redakčně zpracované záznamy jednotlivých debaterních clubů. Díky moderním technologiím lze velmi jednoduše přejít pomocí QR kódů umístěných v knize k videozáznamům těchto debat a umocnit tak zážitek z četby.



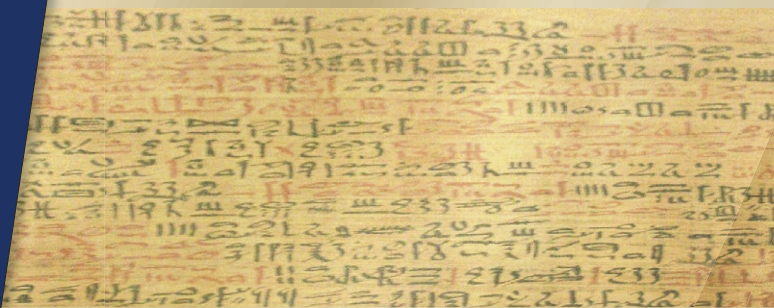
Objednávejte na e-shopu www.axonite.cz



STO LET ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE

Petr Arenberger, Petra Hátlová, Monika Arenbergerová

Přinesl k nám syfilis opravdu Kryštof Kolumbus? Je akné nemocí lhářů? Jak se léčila lupénka ve starém Egyptě a jak se léčí dnes? Odpovědi na tyto i mnohé další otázky přináší strhující příběh dějin dermatologie, který vychází knižně při příležitosti stého výročí založení České dermatovenerologické společnosti.



NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
 SOKOLSKÁ 31, 120 00 PRAHA 2
 tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz

