

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145  
2006, č. 11, s. 820–892  
CLC EAL 145 (11)  
820–892 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 11

## VEDOUcí REDAKTOR

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

## REDAKČNÍ RADA

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

*Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.*  
ÚVN, 169 02 Praha 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.*  
Psychiatrická klinika LF UK a VFN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

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

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

## KONZULTANTI

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

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

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

## OBSAH

## Aktuální téma

*Jerie P.*: Pochybnosti a kontroverze – otevřené otázky a chybějící odpovědi  
Epidemiologie a statistika či fyziologie a klinika? ..... 823

## Přehledový článek

*Žák A., Zeman M., Vecka M., Tvrzická E.*: Kyselina nikotinová: lék  
neprávem opomíjený ..... 825  
*Králiková E.*: Nový lék závislosti na tabáku: varenicline, parciální  
agonista  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nikotinových receptorů ..... 832  
*Barták P.*: Pigmentové nádory kůže a anoikis ..... 835  
*Koutná N.*: Současná neinvazivní estetická medicína ..... 837  
*Koutná N.*: Karboxyterapie – nová neinvazivní metoda  
estetické medicíny ..... 841  
*Šedý J., Nařka O., Jarolím L.*: Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis:  
klinické a forenzní aspekty ..... 844  
Komentář *Čihák R.* ..... 848

## Původní práce

*Marel M., Stránská P., Měřička O., Skácel Z., Krejbič F., Homolka J.*  
*Zemanová M.*: Diagnostika a indikace operační léčby nemocných  
s plicním karcinomem na I. klinice TRN I. LF UK a VFN Praha  
v letech 2004–2005 ..... 849  
*Kuhrová V., Francová H., Klimešová D., Brychtová Y., Doubek M.,  
Trbušek M., Brejcha M., Dvořáková D., Mayer J.*: Molekulárně-  
genetická charakterizace agresivity chronické lymfocytární leukémie  
u českých pacientů: nukleotidová variabilita genů kódujících  
syntézu těžkého řetězce imunoglobulinů ..... 855

Komentář *Cmunt E.* ..... 859  
*Horáková D., Stejskal D., Čížek L., Ochmanová R., Janoutová G.,  
Janout V.*: Adiponektin a inzulínová senzitivita ..... 861  
*Krásný J.*: Multidisciplinární využití citlivosti na kontrast ..... 865  
*Douda T., Bureš J., Rejchrt S., Kopáčová M., Pecka M., Malý J.*:  
Střední objem trombocytu (MPV) u nemocných  
s Crohnovou chorobou ..... 870  
*Škrovina M., Bartoš J., Czudek S., Soumarová R., Adamčík L.*:  
Kolorektální karcinom – zhodnocení krátkodobých výsledků  
laparoskopické resekce u 350 pacientů ..... 874  
*Malíková H., Míková B.*: Naše první zkušenosti s CT enteroklyzou ..... 879

## Speciální sdělení

*Procházka B.*: Poznámky o statistice pro zdravotnické obory ..... 884

## Diskuzní příspěvek

*Bzdúch V.*: Deficit MCAD – častější výskyt v rómskej populácii ..... 886

## Sjezdy

*Zeman M.*: XIV. mezinárodní kongres o ateroskleróze ..... 887

**Osobní zprávy** ..... 864, 888

**Knihy** ..... 840, 848, 854, 883

## Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty

*Svobodný P.*: František Patočka ..... 892

**Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých** ..... 890

## CONTENTS

(No. 11, 1<sup>st</sup> November 2006) Journal of Czech Physicians

## Topic

*Jerie P.*: Doubts and Controversy – Open Questions and Missing Answers  
Epidemiology and Statistics or Physiology and Clinics? ..... 823

## Review Articles

*Žák A., Zeman M., Vecka M., Tvrzická E.*: Nicotinic Acid: An Unjustly  
Neglected Remedy ..... 825  
*Králiková E.*: New Tobacco Dependence Pharmacotherapy: Varenicline,  
Partial Agonist of  $\alpha 4\beta 2$  Acetylcholin-nicotine Receptors ..... 832  
*Barták P.*: Pigmented Tumors of the Skin and Anoikis ..... 835  
*Koutná N.*: Contemporary Non-invasive Aesthetic Medicine ..... 837  
*Koutná N.*: Carboxytherapy – A New Non-invasive Method  
in Aesthetic Medicine ..... 841  
*Šedý J., Nařka O., Jarolím L.*: Sulcus Nervi Dorsalis Penis/Clitoridis:  
Clinical and Forensic Aspects ..... 844  
Commentary *Čihák R.* ..... 848

## Original Articles

*Marel M., Stránská P., Měřička O., Skácel Z., Krejbič F., Homolka J.*  
*Zemanová M.*: Diagnostics and Indications of Surgical Treatment  
of Patients with Lung Carcinoma at the First Clinic of TRN  
of the First Faculty of Medicine and the VFN Prague  
in Years 2004 to 2005 ..... 849  
*Kuhrová V., Francová H., Klimešová D., Brychtová Y., Doubek M.,  
Trbušek M., Brejcha M., Dvořáková D., Mayer J.*: Molecular Genetic  
Characterization of Chronic Lymphocytic Leukemia Aggressivity  
in Czech Patients: A Nucleotide Variability of Genes Coding  
for Heavy Chain of Immunoglobulin ..... 855  
Commentary *Cmunt E.* ..... 859

*Horáková D., Stejskal D., Čížek L., Ochmanová R., Janoutová G., Janout  
V.*: Adiponektin and Insulin Sensitivity ..... 861  
*Krásný J.*: Multidisciplinary Use of Contrast Sensitivity ..... 865  
*Douda T., Bureš J., Rejchrt S., Kopáčová M., Pecka M., Malý J.*: Mean  
Platelet Volume (MPV) in Crohn's Disease Patients ..... 870  
*Škrovina M., Bartoš J., Czudek S., Soumarová R., Adamčík L.*:  
Colorectal Cancer – Short Time Results of Laparoscopic  
Resection in 350 Patients ..... 874  
*Malíková H., Míková B.*: Our First Experience  
with CT Enteroclysis ..... 879

## Special Articles

*Procházka B.*: Comments to Statistical Methods  
in Medical Disciplines ..... 884

## Discussion

*Bzdúch V.*: MCAD Deficit – Its Higher Occurrence in Roma  
Population ..... 886

## Congresses

*Zeman M.*: Fourteenth International Congress on Atherosclerosis ... 887

**Personal News** ..... 864, 888

**Books** ..... 840, 848, 854, 883

## The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty

*Svobodný P.*: František Patočka ..... 892

**Instruction to Autors** ..... 890

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).  
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

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

Rukopis předán do výroby dne 4. 9. 2006. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské  
právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah  
a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování  
v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických  
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o.,  
U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

## Pochybnosti a kontroverze – otevřené otázky a chybějící odpovědi

### Epidemiologie a statistika či fyziologie a klinika?

Jerie P.

Ve 4. čísle letošního ročníku Časopisu lékařů českých vyšel krátký, dobře dokumentovaný článek dr. Jiřího Spáčila, upozorňující již svým titulem na závažnou skutečnost: „Pokles mortality se v posledních letech u nás zastavil“ (1). Je to znepokojující zpráva, protože jsme se od poloviny 90. let minulého století těšili z toho, že v českých zemích můžeme též zaznamenat zřetelný pokles mortality. Patřili jsme dlouho (a stále patříme) k zemím s vysokou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, ale obrat k lepšímu tu byl. Vysvětlovali jsme si to změnou společenských a politických poměrů, která přinesla „vyjasnění celkové atmosféry“, tj. úlevu od nejrůznějších obav a konfliktních situací a naději na prospektivní ekonomiku a stabilizaci poměrů. Vysvětlení se zdálo přijatelné z důvodů, které článek též uvádí. Když se však podíváme na graf 1 v citované práci, vidíme, že křivka celkové úmrtnosti se láme již v první polovině 80. let, tedy před změnou „poměrů“. Jde možná o zjev pozorovaný ve vyspělých zemích zhruba od roku 1960. Vliv životosprávy, zejména stravovacích návyků se jistě projeví až později (pokud vůbec), jak autor sám poznamenává. Abychom porozuměli tomuto vývoji, bude nutno upřesnit, v jakém věku se na co umírá, objasnit, zda se nezměnilo složení populace (a jak), a ověřit, že použitá kritéria jsou platná. Současné „megastudie“ se provádějí celosvětově; víme, že demografické rozdíly (a vše, co podmiňují), jsou obrovské.

Další dobře dokumentovanou skutečnost ukazuje graf 3, na němž je zachycena *zvýšená spotřeba léků* – zjev celosvětový. Jaký význam má toto zjištění ve vztahu k číslům o naději na dožití, resp. úmrtnosti uvedené v grafu 2, kde od roku 2000 nedochází – především u mužů – k markantní změně? Bude třeba o tom vědět více: O které léky jde a zda se mohou podílet přímo na snížení mortality, nebo zda jde spíše o vliv zlepšení životního prostředí, jak jsme to zažili u cor pulmonale chron. na bázi chronické bronchitidy, astmatu a emfyzému.

Pokud jde o morbiditu a dožití, objevují se dva problémy, označované též jako kontroverze: Je to *nepřítznivý vývoj kardiovaskulární morbidity u žen*: výskyt koronární choroby srdeční stoupá, klinický průběh i reakce na léky se liší od průměrů. Vzniká samostatný obor, „ženská kardiologie“. (Byla již položena otázka, zda se oddělí obor „choroby srdce a cév u mužů“.) Při pečlivém vyhodnocení studií se totiž zjistilo, že výsledky u žen jsou odlišné, což je pochopitelné, protože se hormonálně liší od mužů, a do studií jich bylo zařazeno méně a navíc v jiném věkovém složení. („Naše informace nejsou úplné“.)

Životospráva, hlavně *stravovací návyky* a znovu otevřená otázka vlivu mírné *konzumace alkoholu* jsou předmětem další kontroverze (2). Po pečlivém vyhodnocení studií o prospěšnosti malých dávek alkoholu vznikly pochybnosti o spolehlivosti těchto výsledků. A pokud jde o vliv dietních opatření, nelze spolehlivě prokázat nic

– je tu vždy třeba počítat s růzností složení stravy, odlišností populace, „vratkosti“ kritérií a skrytých chyb při existenci nezachytitelných faktorů. Prokázané rizikové faktory jsou *nadváha, obezita a nedostatek pohybu*, často spojené s poruchou tukového a uhlovanového hospodářství. V některých populacích je známa vazba obezity, diabetu a hypertenze u žen středního věku (Malta), takže lze předpokládat genetický základ. Mluví se o *metabolickém syndromu* podle G. M. Reavena: hyperinzulinismus a inzulínová rezistence, glukózová intolerance a diabetes, zvýšení triglyceridů, snížení HDL cholesterolu a hypertenze (3). Reaven sám prý nakonec zpochybnil svou tezi o syndromu jako takovém. Současné pochybnosti se projevují nejednotností definice. Byla přidána mikroalbuminurie a diskutuje se o počtu parametrů, nutných k diagnóze a o jejich hodnotě, což je absurdní vzhledem k přípustné nepřesnosti laboratorních hodnot, demografickým rozdílům a sezonnímu kolísání. Otázka tedy zůstává otevřena, a třebaže jde patrně o současný (náhodný?) výskyt samostatných klinických jednotek či chorobných projevů, jejich komplex vzdoruje současné farmakoterapii, i když zvýšený krevní tlak (TK) dovedeme snížit. Nadváhu nikoli, nebo těžko.

V této souvislosti je nutno věnovat krátce pozornost nové studii o vztahu nadváhy, obezity a nedostatečné tělesné aktivity k fyzické „dysfunkci!“ a socioekonomickému stavu, tzv. „Odense Androgen Study“ (4): U 783 mužů ve věku od 20 do 29 let vybraných ze 3000 bylo v Dánsku zváženo a změřeno snad vše, co je třeba u obézních mužů vyhodnotit, ale o jejich TK a tepové frekvenci není v textu ani zmínka. Je zcela nepochybné, že jsme tím přišli o zajímavá data, a je to zarážející, protože zde srovnávané parametry se počítají k rizikovým faktorům hypertenze a koronární choroby srdeční. Ví se, že situace se zhoršuje u dětí a mladistvých. Myslím, že tento příklad je dobrou ilustrací současného stavu, nazývaného „kardiovaskulárním skandálem č. 1“. A jde o „practice – knowledge gap“, obrátíme-li označení pro nedostatečné informace praktiků o poznatcích ze studií, jak je první použil Di Bianco 1994 (5).

Profesor Jiří Widimský sr. výstižně předkládá výsledky o *nedostatečné kontrole TK u hypertoniků v praxi*, kde cílové hodnoty TK 140/90 mmHg bylo v České republice i v Německu dosaženo jen u 18 % nemocných, a TK 130/80 u diabetiků v České republice jen u 4 % a v Itálii jen u 3 % léčených (6). Číslo, vyjadřující podíl pacientů, kteří dosáhli žádaného kritéria, tedy normalizace TK, označované jako „responder–rate“, činí u různých skupin antihypertenziv při monoterapii 40 % i až nad 60 %. Placebový efekt bývá (podle druhu hypertenze) 20–40 %. Hodnoty zde udávané jsou daleko nižší než podíl normalizace při placebo, takže lze soudit, že problém není ani v adhezenci pacientů k léčbě (compliance), ani ve špatné kázni předpisujících lékařů, nýbrž v kritériích. Jinak řečeno: U populace středního a vyššího věku, s diabetes mellitus a hyper-

tenzí lze těžko dosáhnout TK 130/80 mmHg a méně, ať už v Itálii nebo v České republice. *Bude proto třeba zamyslet se nad tím, zda cílové hodnoty TK byly stanoveny správně, a zda čísla, o která se směrnice (guidelines) opírají, mohou sloužit jako norma pro praxi.* Jde o data ze statistik, která mohou možná sloužit jako podklad k epidemiologickým srovnáním. Čísla, získaná z vyšetření pacientů s prokázanou fixovanou hypertenzí, jsou jiná, pokud jde o reálné cílové hodnoty a podíl normalizace (responder-rate). *Druh a stadium hypertenze je nutno při plánování a vyhodnocení studií respektovat.* J. Widimský a R. Jandová kdysi ukázali, že vysoký TK\* u mladých lidí se v 35 % po 20 letech normalizoval (7). Antonín Vančura už předtím prokázal labilitu TK u mladých hypertoniků v dlouhodobém pozorování (5–15 let) a „zvýšení TK“ u 55 % pacientů pozorovaných po dobu 15 let zůstal beze změn (8). Dnešní velké studie jsou nespolehlivé a pro mne problematické proto, že neobsahují základní data o vyšetřované populaci *před léčbou*. Navíc není uvedena přídatná léčba ani vedlejší účinky.

V posledních 10 až 20 letech je pozornost v tomto oboru věnována téměř výhradně léčebnému efektu nových léků (a jejich kombinací). Existují původní práce základního výzkumu, klinické chyby. A v návrzích o potřebném snížení TK se zapomnělo, že krevní tlak, minutový objem a periferní rezistence jsou nejen tři základní hemodynamické parametry, nýbrž že je jejich regulací řízeno zásobení orgánů včetně nutných preferencí (distribuce). Krevní oběh se stará o *plynulé* zásobení periferie díky své elasticitě, pružnosti. Profesor Vilém Laufberger proto roku 1939 pojmenoval tento systém *pružníkem* a objasnil jeho funkci i zákonitosti (9). (Ve světové literatuře se užívá pojmu „Windkessel“ zavedeného E. H. Weberem již v první polovině 19. století; pojem přešel i do literatury anglo-americké.) A. Vančura pojednává o pružníku srozumitelněji než V. Laufberger, vysvětluje, proč TK ve stáří stoupá, přestože se objem pružníku může zvětšit. Také Bohumil Prusík tuto problematiku pečlivě rozebírá v kapitole o hypertenzní nemoci. *Porozumění funkci pružníku umožňuje pochopit, proč TK nelze snížit pod určitou hodnotu, na kterou je organizmus „zastaven“*, aniž by došlo k ireverzibilním následkům. Problematiku současné hypertenziologie v praxi si uvědomuje více autorů; naposledy se zamýšlejí nad aktuálními otázkami v článku „Controversies in hypertension“ nikdo menší než N. M. Kaplan a L. H. Opie (10).

Jsou ještě *jiné kontroverze*, pochybnosti a otázky, které nelze zatím zodpovědět, protože chybí dlouhodobé výsledky. Některé jsou úzce specializované, jako například paušální aplikace antiarytmik u nemocných s implantovaným kardioverterem–defibrilátorem (ICD), nebo výhody PTCA s lékovými stenty oproti CABG, či podávání β-blokátorů při všeobecně chirurgických výkonech. Některé kontroverze se nečekaně vyřeší, nebo se ukáže, že nejsou skutečnou kontroverzí, nýbrž nějakým druhem omylu. Příkladem je nejstarší kontroverze – *spor o digitalis*. O poslední zpochybněti digoxinu se zasloužili především farmakologové, kteří jej chtěli nahradit inhibitory fosfodiesterázy III, amrinonem a milrinonem. Při delším podávání se neosvědčily, naopak; nicméně byly registrovány k akutní aplikaci. Tento dočasný úspěch přispěl k omezení digoxinu i tam, kde zůstal stále indikován. Ale je tu generace lékařů, kteří nevědí, jak s digoxinem zacházet. Navíc, nejenže kardiotoxika byla zpochybněna, ale byla zanedbána i úprava celkového režimu u těžkých kardiaků a zmizelo umění léčby pokročilých srdečních slabostí. A správné klasifikace podle NYHA kritérií. Nové kritické vyhodnocení studie DIG a data z dlouhodobých studií i praxe ukázaly, že digoxin nahradit nelze; digoxin je rehabilitován, a to v celé indikační šíři (11).

Je to zcela ve smyslu kritického přístupu k moderní farmakoterapii. Jeden z hlasů American College of Clinical Pharmacology zní: „Současné rozpory ve farmako–epidemiologických studiích zavínaly, že pro kliniku je obtížné rozhodovat o medikamentózní léčbě“ (12). Z Anglie se ozývají kompetentní hlasy z nejvyšších míst – A. Breckenridge a sir Colin Dollery píše (13): „Je tu stále dostatečný prostor k zlepšení dávno osvědčené léčby, stejně jako k podání nových léků,“ a prof. J. Widimský v citovaném článku připomíná: „Měli bychom být také opatrní při rychlém zavádění nových léků do klinické praxe.“ Věta, v posledních 10 letech ozývající se stále častěji (14).

Nejlepší cesta ke znovuzavedení a stabilizaci účelné (a bezpečné) farmakoterapie bude osvěžit si a uvést do praxe základní osvědčené diagnostické a terapeutické znalosti. Je to účinnější než zkoušet za každou cenu nové a poukazovat na vysoké ceny léků a nadměrné zisky farmaceutického průmyslu.

#### Zkratky

CABG	– aortokoronární bypass (coronary artery bypass grafting)
ICD	– implantovaný kardioverter–defibrilátor
PTCA	– perkutánní transluminální koronární angioplastika (percutaneous transluminal coronary angioplasty)
TK	– krevní tlak

\*Výchozí krevní tlak probandů, rekrutovaných do této studie byl 170/100 mmHg (viz Aschermann M.: Rozhovor s Jiřím Widimským, Praha, Galén, 2006, s. 94).

#### LITERATURA

1. **Spáčil, J.:** Pokles mortality se v posledních letech u nás zastavil! Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 284–287.
2. **Naimi, T. S., Brown, D. W., Brewer, R. D. et al.:** Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U. S. adults. Am. J. Prev. Med., 2005, 28, s. 369–373.
3. **Šamánek, M., Urbanová, Z.:** Není „metabolický syndrom“ pouze náhodné spojení samostatných klinických jednotek? Cor Vasa, 2006, 48, s. 44–46.
4. **Nielsen, T. L., Wraae, K., Broxen, K. et al.:** Prevalence of overweight, obesity and physical inactivity in 20-to 29-year-old Danish men: the Odense Androgen Study. International Journal of Obesity, 2006, 30, s. 805–815.
5. **DiBianco, R.:** The changing syndrome of heart failure. J. Hypertens., 1994, 12, s. 73–87.
6. **Widimský, J.:** Klady a úskalí „evidence based“ medicíny. Cor Vasa, 2006, 48/1, s. 24–31.
7. **Widimský, J., Jandová, R.:** Longitudiální prognóza juvenilní hypertenze. Čas. Lék. čes., 1976, 115, s. 291–297.
8. **Vančura, A.:** Vysoký krevní tlak. Praha, Melantrich, 1942, 256 s.
9. **Laufberger, V.:** Pružník. Biologické listy, 1939, s. 24–37.
10. **Kaplan, N. M., Opie, L. H.:** Controversies in hypertension. Lancet, 2006, 367, s. 168–176.
11. **Ahmed, A., Rich, M. W., Love, T. E. et al.:** Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Europ. Heart J., 2006, 27, s. 178–186.
12. **Etmann, M., Gill, S., Fitzgerald, M., Samii, A.:** Challenges and opportunities for Pharmacoepidemiology in Drug-Therapy Decision Making. J. Clin. Pharmacol., 2006, 46, s. 6–9.
13. **Breckenridge, A., Dollery, C., Rawlins, M., Walport, M.:** The future of clinical pharmacology in the UK. Lancet, 2006, 367, s. 1051.
14. **Jerie, P.:** Úskalí klinického zkoušení nových léků. Čas. Lék. čes., 1999, 138, s. 632–637.



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Kyselina nikotinová: lék neprávem opomíjený

Žák A., Zeman M., Vecka M., Tvrzická E.

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

## SOUHRN

Podávání kyseliny nikotinové (niacinu) vede v lidském organismu ke dvěma typům účinků. Ve fyziologických dávkách ( $\approx 20$  mg/den) plní funkci vitamínu jako faktor bránící rozvoji pelagry. Ve farmakologických dávkách ( $\approx 0,5$ – $4,5$  g/den) výrazně ovlivňuje koncentrace plazmatických lipidů a lipoproteinů: Snižuje koncentrace VLDL a LDL, mění profil subfrakcí LDL směrem k zastoupení částic o větší velikosti a nižší denzitě a výrazně zvyšuje koncentraci HDL, hlavně v důsledku elevace subfrakce HDL<sub>2</sub>. Jako jediné hypolipidemikum snižuje také koncentrace lipoproteinu (a). Mechanismus hypolipidemického účinku odlišuje niacin od ostatních skupin hypolipidemik. Na základě analýz klinicky kontrolovaných studií (epidemiologických intervenčních i angiografických), které splňují kritéria medicíny založené na důkazech, lze konstatovat, že niacin patří jednoznačně mezi hypolipidemika s prokázáním příznivým účinkem nejen na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, ale i celkovou mortalitu. Proto by měl mít nezpochybnitelné místo ve farmakologické kontrole dyslipidemií. Vzhledem k základnímu mechanismu účinku (inhibice lipolýzy tukové tkáně) s následným poklesem koncentrace volných mastných kyselin a jejich toku do jater, splňuje niacin kritéria patogenetické léčby aterogenní dyslipidémie u metabolického syndromu. Nutným předpokladem léčby niacinem je respektování vedlejších účinků i možných rizik jeho podávání (flush, hepatotoxicita a deteriorace homeostázy glukózy). Nově zjištěné extrahypolipidemické účinky niacinu (antioxidační působení, potenciace reverzního transportu cholesterolu, aktivace PPAR- $\gamma$ , antitrombotické účinky) a zavedení lékových forem s řízeným uvolňováním aktivní látky (minimalizující vedlejší účinky a rizika podávání) jsou fakta, která opodstatňují názor, že deriváty kyseliny nikotinové by měly být v České republice opětovně zavedeny do klinické praxe.

**Klíčová slova:** niacin, flush, deteriorace glukózové homeostázy, hepatotoxicita, inhibice lipolýzy, hypolipidemické účinky, změny kardiovaskulární morbidity a mortality, řízené uvolňování.

## SUMMARY

Žák A., Zeman M., Vecka M., Tvrzická E.: *Nicotinic Acid: An Unjustly Neglected Remedy*

In human organism, the administration of nicotinic acid (niacin) leads to two types of effects. Within the physiological range ( $\approx 20$  mg/day), niacin has a vitamin-like role as pellagra preventing factor. The pharmacological dosage ( $\approx 0,5$ – $4,5$  g/day) substantially influences the plasma lipid and lipoprotein concentrations: decreases VLDL and LDL concentrations, changes the profile of LDL subfractions towards the larger particles as well as particles with lower density; it also profoundly increases the concentration of HDL-C in consequence of elevated concentration of HDL<sub>2</sub> subfraction. Niacin as the only hypolipidemic drug reduces the lipoprotein(a) concentration. The hypolipidemic mechanism of niacin is different from that of other hypolipidemic drugs. On the basis of clinically controlled trials (both interventional epidemiological and angiographical), which satisfy the criteria of evidence-based medicine, it is possible to conclude that niacin falls unambiguously into the class of hypolipidemic drugs with proven beneficial effect not only on cardiovascular mortality and morbidity, but also on total mortality. Therefore, niacin should have an indisputable role in the pharmacological control of dyslipidemias. With the respect of basic mechanism (inhibition of the lipolysis of adipose tissue) with subsequent decrease in the concentration of free fatty acids and their flux to liver, niacin fulfils the criteria for pathogenetic treatment of atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome. The prerequisite condition for the niacin treatment is the respect for serious adverse effects and possible health hazards of administration (skin flush, hepatotoxicity and deterioration of glucose homeostasis). Recently discovered extrahypolipidemic effects of niacin (antioxidative activity, facilitation of reverse cholesterol transport, activation of PPAR- $\gamma$ , antithrombotic effects) and the introduction of drug forms with sustained (extended resp.) release of active compound (that minimizes the adverse effects and administration hazards) form together the basis for firm statement that the derivatives of nicotinic acid should be introduced to the clinical practice in Czech Republic.

**Key words:** niacin, flush, deterioration of glucose homeostasis, hepatotoxicity, inhibition of lipolysis, hypolipidemic effects, changes in cardiovascular morbidity and mortality, sustained (extended resp.) release. Ža.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 825–831.

## ÚVOD A HISTORICKÉ POZNÁMKY

Kyselina nikotinová (niacin), nesprávně nazývaná také vitamin B3 (označení, které by mělo být vyhrazeno spíše pro kyselinu pantotenovou), či známá pod obsolentní zkratkou PPF (pellagra preventive factor) bývá někdy zařazována do skupiny komplexu

vitamínu B. V užším slova smyslu není niacin vitaminem, protože může být syntetizován *in vivo* z esenciální aminokyseliny tryptofanu. Termín niacin zahrnuje dvě sloučeniny, které mají biologickou funkci vitamínu a také stejnou biologickou aktivitu – kyselinu nikotinovou a nikotinamid. Pro syntézu 1 mg niacinu je třeba zhruba 60 mg tryptofanu (1).

Zdrojem kyseliny nikotinové jsou potraviny rostlinného i živočišného původu – např. ryby, maso, obiloviny a kávové boby (2).

Niacin plní zhruba dvě funkce: 1) Je prekurzorem dvou esenciálních koenzymů – nikotinamid adenin dinukleotidu (NAD) a nikotinamid adenin dinukleotid fosfátu (NADP). Obě sloučeniny mohou být redukovány na NADH a NADPH a jako koenzymy se účastní oxidačně–redukčních reakcí, které jsou katalyzovány dehydrogenázami a oxidoreduktázami. Enzymatické systémy spojené s koenzymy NAD/NADP tak ovlivňují prakticky všechny metabolické procesy, převážně však reakce spojené se získáváním energie. 2) NAD je prekurzorem ADP-ribózy pro ADP-ribosylaci a poly(ADP)-ribosylaci proteinů a pro syntézu cADP-ribózy, která spolu s NADPH plní funkci druhých posílů a zvyšuje intracelulární koncentrace vápníku (1).

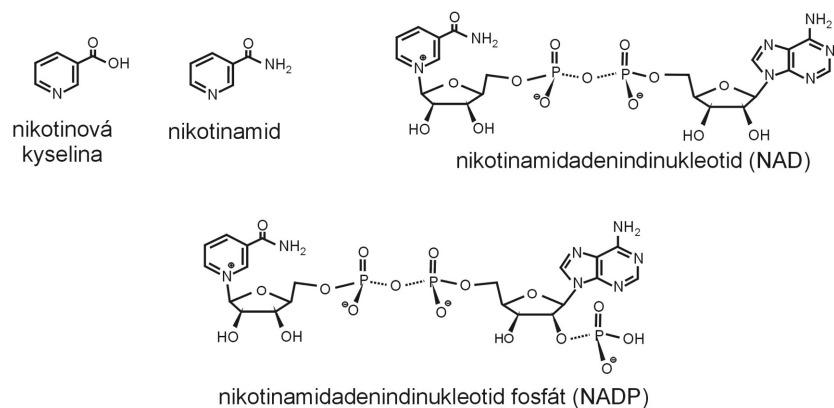
Fyziologická potřeba niacinu se pohybuje řádově v desítkách mg (10–20 mg/den), přičemž nároky na přísun niacinu stoupají s věkem, jsou vyšší u mužů a u žen v laktaci (1). Za nepřímé markery nutričního deficitu niacinu je považována snížená exkrece *N*<sup>1</sup>-metyl-nikotinamidu a metyl pyridin karboxamidu močí a dále snížený poměr NAD/NADPH v erythrocytech (1).

Karence niacinu se vyskytuje endemicky v populacích, které jsou odkázány na kukuřici a kukuřičné výrobky jako na hlavní zdroj výživy. Karence niacinu a tryptofanu se projevuje pelagrou. Tu charakterizuje trias – 1. fotosenzitivní dermatitis (podobná slunečnímu opálení) na místech expozice slunečnímu záření a mechanickému tlaku (kolena, lokty, zápěstí a kotníky) 2. demence (či depresivní psychóza), která je typická pro pokročilá stadia onemocnění 3. průjmy. V rozvinutých zemích je pellagra popisovaná u alkoholiků, pacientů léčených antituberkulotiky (INH), antiparkinsoniky (Benserazid, Carbidopa) a také u osob s chronickým onemocněním trávicího ústrojí (1, 2).

Farmakologické účinky niacinu se dostávají při dávkách nad 500 mg za den (3) zpravidla po aplikaci účinné látky v množství 1–3 g denně (1). Niacin ve farmakologických dávkách je užíván jako hypolipidemikum od poloviny 50. let minulého století (4, 5). Příznivě ovlivňuje prakticky všechny aterogenní charakteristiky lipoproteinového spektra. Mechanismem hypolipidemického účinku se niacin odlišuje od ostatních skupin hypolipidemik.

## CHEMICKÁ STRUKTURA A FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Na obrázku 1 je znázorněna chemická struktura kyseliny nikotinové, nikotinamidu, NAD a NADP.



**Obr. 1.** Chemické vzorce kyseliny nikotinové a jejích derivátů

Generický název niacin zahrnuje kyselinu nikotinovou, nikotinamid a dva koenzymy – nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) a jeho fosfát – NADP

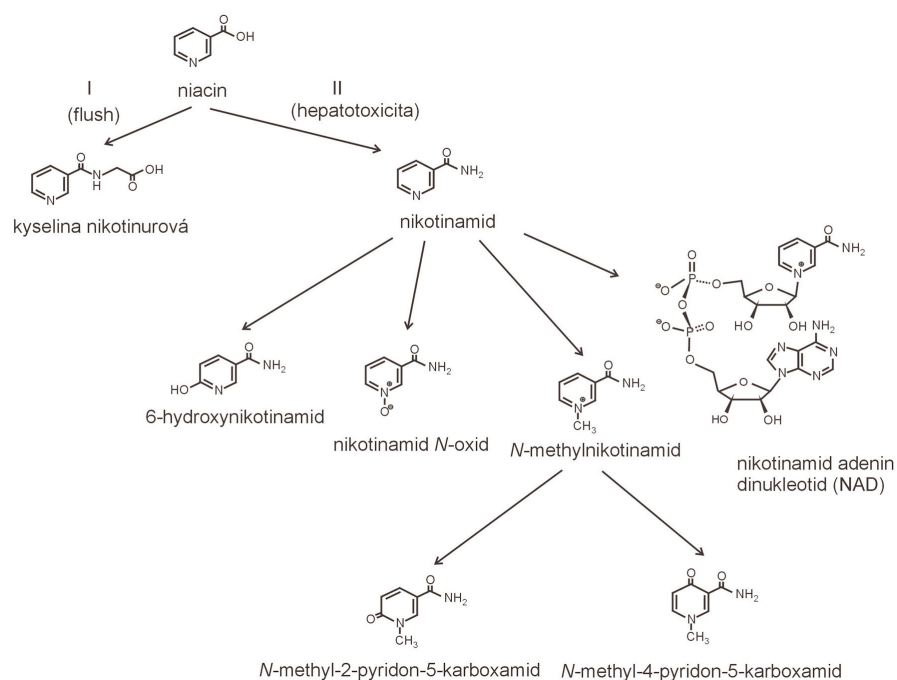
Jednorázové podání niacinu v dávce 1,0 g vede k jeho téměř úplné absorpci. Maximálních koncentrací v plazmě (zhruba 300 mg/l) je dosaženo během 30–60 minut. Významnější podíl léku se vylučuje močí v nezměněné formě, či po konjugaci (jako kyselina nikotinurová). Renální vylučování přispívá k rychlé eliminaci niacinu, který mizí z oběhu zpravidla do 6 hodin po podání (5–7).

Niacin je metabolizován dvěma dráhami, které jsou znázorněny na obrázku 2. V první metabolické dráze je niacin konjugován s glycinem na kyselinu nikotinurovou, ve druhé je sledem oxidačně redukčních reakcí konvertován na nikotinamid a pyrimidinové metabolity. První metabolická dráha má nízkou afinitu a vysokou kapacitu a uplatňuje se, jakmile je saturována druhá dráha, která je vysokoafinitní a nízkokapacitní. Preparáty s obsahem niacinu, které mají bezprostřední nástup účinku, rychle saturují druhou metabolickou dráhu a většina niacinu je metabolizována na kyselinu nikotinurovou. Zvýšení jejich koncentrací indukují syntézu a uvolnění prostaglandinu PGD<sub>2</sub>, který je odpovědný za nežádoucí kožní příznaky – flush, pocity horka a zrudnutí. Na druhé straně niacin, který je součástí preparátů s „řízeným“ uvolňováním, je metabolizován druhou metabolickou dráhou, jejíž cestou vzniká řada potenciálně hepatotoxických sloučenin (7).

Dalším možným vysvětlením hepatotoxického účinku farmakologických dávek niacinu je deplece metylových skupin (CH<sub>3</sub><sup>-</sup>) v játrech a pokles jaterní koncentrace S-adenosylmethioninu (SAM). V experimentu aplikace ekvimolárního množství betainu či SAM zabránil niacinem–indukované depleci SAM a metylových skupin (8).

Z farmakologického hlediska je možné kyselinu nikotinovou užívat ve dvou formách: v krystalické formě s bezprostředním nástupem účinku (immediate release (IR)) a ve formách se zpomaleným, „řízeným“ uvolňováním (sustained release (SR), resp. extended release – (ER)). Oba pojmy – SR a ER používají někteří autoři jako synonyma. Podle jiných autorů se všechny tři typy preparátů liší mírou absorpce, rychlostí metabolického obratu, účinností, bezpečností a tolerancí. Preparáty typu ER se pak řadí z hlediska absorpce, metabolického obratu i vedlejších účinků mezi preparáty niacinu typu IR a SR (7).

Prodloužené uvolňování je charakteristické například pro preparát Niaspan® (schválený FDA), u něhož absorpce účinné látky probíhá zhruba 8–12 hodin. Podobným preparátem je Niamax® (Lonza, Švýcarsko). Preparáty s uvolňováním trvajícím nad 12 hodin jsou obvykle méně účinné. Snaha o dosažení stejné účinnosti, jakou mají léky charakteru IR, zvyšováním denní dávky preparátů s „řízeným“ uvolňováním, může u geneticky vnímavých jedinců zvýšit riziko jaterní toxicity (9).



Obr. 2. Metabolismus niacinu

Niacin je metabolizován dvěma dráhami. V první dráze (I) je konjugován s glycinem za vzniku kyseliny nikotinurové. Ve druhé dráze (II) sledem oxidačně-redukčních reakcí vzniká nikotinamid a řada pyrimidinových metabolitů. Metabolická degradace dráhy I (která má vysokou kapacitu a nízkou afinitu) se uplatňuje za předpokladu nasycení dráhy II, která má vysokou afinitu a nízkou kapacitu.

## MECHANIZMUS ÚČINKU

### Obecné poznámky

Perorální podání niacinu je spojeno s výrazným poklesem (zhruba 60 %) volných mastných kyselin (free fatty acids, FFA) do 60 minut po aplikaci. Po intravenózním podání radioaktivně značeného niacinu dochází k jeho rychlému odsunu z plazmy a vychytání v podkožní i viscerální tukové tkáni. Studie *in vitro* dokazují, že niacin potlačuje bazální i noradrenalinem stimulovanou lipolýzu tukové tkáně (5).

Mechanismus hypolipidemického účinku niacinu není přesně znám. S největší pravděpodobností se jedná o mnohočetný zásah na různé úrovni metabolismu lipoproteinů (LP) a lipidů. Zdá se, že niacin snižuje nejen koncentrace FFA v plazmě a jejich přísun do jater, ale inhibuje také jaterní syntézu triglyceridů (TG), sestavení („assembly“) částic VLDL i jejich sekreci z jater. Snižuje tak koncentrace všech lipoproteinů (LP), které obsahují apolipoprotein (apo) B (9).

Výsledky studií s radioaktivně značenými LDL ukázaly, že niacin snižoval produkci LDL (pravděpodobně v důsledku zpomalené konverze VLDL na LDL) při nezměněném frakčním katabolismu LDL. Niacin neměnil významně exkreci žlučových kyselin ani neutrálních sterolů do střeva. Průměrná dávka 3 g niacinu denně snižovala produkci VLDL zhruba o 20–30 % (6).

### Účinky niacinu v tukové tkáni

Od 60. let minulého století je znám inhibiční účinek niacinu na lipolýzu tukové tkáně (10). V tukové tkáni se niacin váže na specifický receptor (HM74), který je spřažen s G-proteiny (3). Pravděpodobně jde o specifický receptor pro kyselinu nikotinovou (5). Tato vazba vede k inhibici adenylát cyklázy a poklesu koncentrace cyklického AMP (c-AMP). Pokles koncentrací c-AMP deaktivuje hormonálně senzitivní lipázu (HSL). Jednorázové podání krystalického niacinu *per os* inhibuje lipolýzu zhruba dvě hodiny. Poté dochází k „rebound“ fenoménu koncentrace FFA se zvyšují nad úroveň, kterou měly před jejich potlačením niacinem (2,

6). Zvýšení průměrných 24hodinových koncentrací FFA při dlouhodobé léčbě niacinem vysvětluje nepříznivé metabolické účinky kyseliny nikotinové (zhoršení inzulínové senzitivity s kompenzatorním zvýšením sekrece inzulínu, zvýšení koncentrací kyseliny močové).

### Účinky niacinu v játrech

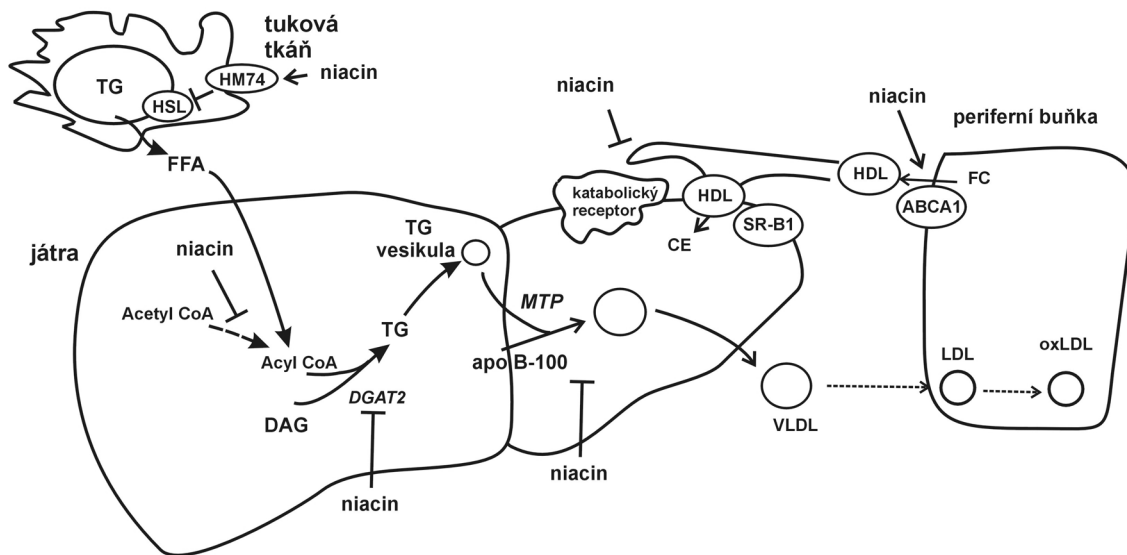
Další mechanismy hypolipidemického působení kyseliny nikotinové jsou přítomny v játrech. Snižovaná syntéza TG je důsledkem jednak omezení dostupnosti substrátu v důsledku poklesu koncentrace FFA, jednak v důsledku inhibice syntézy TG blokadou jaterní izoformy diacylglycerol acyltransferázy (DGAT-2). Na snížené sekreci VLDL se podílí také zpomalené sestavení částice VLDL z TG a apo B. Předpokládá se, že snížená dostupnost apo B v jaterní buňce je důsledkem jeho snížené translokace přes endoplazmatické retikulum, či v důsledku zvýšené degradace. Všechny tyto změny ústí ve sníženou sekreci lipoproteinů obsahujících apo B z hepato-cytu (2).

Pokusy *in vitro* ukázaly, že niacin brzdí katabolismus HDL v játrech blokadou specifických katabolických receptorů pro částice HDL. Tímto mechanismem se zvyšuje koncentrace částic HDL (resp. LP:A-I:A-II), které jsou nezbytné pro reverzní transport cholesterolu (RCT). Dále bylo zjištěno, že niacin vede ke zvýšené expresi transportéru ABCA-1, který je prvním z protagonistů RCT, a tím potencuje efflux cholesterolu z buněk (2, 5).

### Extrahypolipidemické účinky niacinu

Nověji jsou popisovány také extrahypolipidemické účinky niacinu, které zahrnují antioxidační působení, zvýšenou expresi PGD<sub>2</sub> (který je metabolizován na PGJ<sub>2</sub> s následnou aktivací PPAR-γ) a sníženou expresi některých proteinů (cytoadhezní molekuly, růstové faktory) pravděpodobně ovlivněním nukleárního faktoru κB (NFκB)(3).

Podávání niacinu zvyšuje systémové koncentrace leptinu (pravděpodobně v důsledku kompenzatorně zvýšených hladin



Obr. 3. Mechanizmy hypolipidemického účinku niacinu

Niacin inhibuje jaterní diglyceridovou acyltransferázu (DGAT) a syntézu acyl-CoA z acetyl-CoA. Inhibuje vychytávání „celých“ částic HDL<sub>3</sub>, blokádu katabolického receptoru pro HDL, a tím usnadní reverzní transport cholesterolu cestou specifických receptorů SR-B1. Niacin se váže na specifický membránový receptor adipocytů (HM74), který inaktivuje hormonálně-senzitivní lipázu. Potlačení lipolýzy tukové tkáně zpomalí tok volných mastných kyselin (FFA) do hepatocytu. Extrahypolipidemické účinky zahrnují aktivaci ABCA1 transportéru a první krok v aktivaci reverzního transportu cholesterolu. Niacin má také antioxidační účinky a blokuje transkripci genů regulovaných nukleárním faktorem  $\kappa$ B.

Tab. 1. Vliv farmakologické hypolipidemické léčby na plazmatické lipidy a lipoproteiny (volně upraveno dle 5, 7, 9)

Léky, resp. léková skupina	LDL-cholesterol	HDL-cholesterol	triglyceridy	lipoprotein (a)	Další údaje
statiny	↓ 18–55 % <sup>a</sup>	↑ 5–10 %	↓ 7–30 %	NC	1, 2, 3, 4, 6, 8
sekvestranty žlučových kyselin	↓ 15–25 % <sup>a</sup>	↑ 3–5 %	↓ 0–20 %	NC	
niacin a jeho deriváty	↓ 10–30 % <sup>a,d</sup>	↑ 15–25 %	↓ 20–50 %	↓ 10–15 %	1, 6, 7
fibráty	↓ 5–22 % <sup>b,c,d</sup>	↑ 10–20 %	↓ 20–50 %	NC	1, 4, 6, 7
ezetimib	↓ 10–17 %	↑ 0–4 %	↓ 0–5 %	NC	
PUFA n-3 (EPA, DHA)	↓ 0–20 % <sup>d,f</sup>	↑ 10–20 %	↓ 20–40 %	↓ 0–15% <sup>e</sup>	5, 6, 7, 8

LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein), sd-LDL – malé denzní LDL (small dense LDL), HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein), PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids), EPA – kyselina eikosapentaenová (eicosapentaenoic acid), DHA – dokosahexaenová kyselina (docosahexaenoic acid), NC – nezměněno (not changed)

↑ – vzestup nebo zvýšení, ↓ – pokles nebo snížení, <sup>a/</sup> účinek závislý na dávce, <sup>b/</sup> účinek nezávislý na dávce („fixed-dosed“), <sup>c/</sup> závislost na výši TG, LDL-C a typu HLP před léčbou, <sup>d/</sup> pokles sd-LDL, <sup>e/</sup> pouze u Lp(a)  $\geq 0,3$  g/l, <sup>f/</sup> u hypertriglyceridémie (fenotypu IV a V)

**Extrahypolipidemické účinky:** <sup>1/</sup> antioxidační účinky, <sup>2/</sup> cytoprotektivní účinky, <sup>3/</sup> antiproliferativní účinky, <sup>4/</sup> protizánětlivé účinky, <sup>5/</sup> ↓ litogenity žluče, <sup>6/</sup> sd-LDL, <sup>7/</sup> antitrombotické a trombolytické účinky, <sup>8/</sup> úprava endoteliální dysfunkce nezávislá na hypolipidemickém efektu a úpravě dyslipidémie

inzulínu) a adiponektinu. Také podávání acipimoxu (derivát niacinu s prodlouženým trváním účinku) zvyšuje expresi adiponektinu v tukové tkáni i jeho koncentrace v plazmě (9, 11).

Pokles tendence k trombóze navozená podáváním niacinu je důsledkem snížení koncentrace Lp(a), fibrinogenu, inhibitoru-1 aktivátoru plazminogenu (PAI-1), tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA)  $\alpha_2$ -antiplazminu ( $\alpha_2$ -AP) (5, 9).

Mnohočetné účinky niacinu ovlivňující metabolismus lipidů a LP jsou znázorněny na obrázku 3.

Podávání niacinu je spojeno se vzestupem koncentrace celkového homocysteinu a kyseliny močové v séru (12). Hyperurikémie je důsledkem nejen zhoršené inzulínové senzitivity, která vede ke zvýšené syntéze kyseliny močové, ale i stimulace reabsorpce kyseliny močové v proximálním tubulu ledvin (13).

## KLINICKÉ STUDIE A ÚČINNOST LÉČBY

### Ovlivnění koncentrace lipidů a lipoproteinů

Podávání niacinu snižuje koncentrace jednotlivých LP-B VLDL, IDL, LDL-C, apo B, malých denzních LDL a Lp(a) i zvýšení koncentrace LP obsahujících apo A-I (resp. A-II). Léčba niacinem vede ke zvýšení koncentrace cholesterolu v subfrakci HDL<sub>2</sub> (d=1,063–1,125 g/ml) i HDL<sub>3</sub> (d=1,125–1,210 g/ml), přičemž vzestup v subfrakci HDL<sub>2</sub> je výraznější než v HDL<sub>3</sub>. Rovněž zvýšení koncentrace LP:A-I je větší než LP:A-I: A-II (3, 5).

Změny koncentrací plazmatických lipidů a LP jsou závislé na (feno)typu hyperlipidémie a na dávce niacinu i jeho lékové formě. V dávkách od 1,5 do 4,5 g snižuje niacin koncentrace TC o 10 až 20 %, LDL-C o 10–25 %, TG o 20–50 %, Lp(a) o 30–35 %. Zvýšení koncentrací HDL-C se udává od 15 do 35 % (3, 14). Maximální pokles TG je popisován u hypertriglyceridémie (HTG)



s fenotypem HLP III, IV a V; pokles TG se pohybuje od 50 do 90 % (5, 6). Ani během dlouhodobé léčby niacinem nebyla pozorována zvýšená lithogenita žluče a vzestup prevalence cholesterolové cholelitiázy (15).

Průměrné změny koncentrací hlavních aterogenních lipidů a LP tříd při léčbě jednotlivými skupinami hypolipidemik ukazují tabulka 1. Podávání niacinu typu IR je účinnější ve srovnání s preparáty typu ER (resp. SR) pokud jde o snížení koncentrací VLDL, TG, LDL a zvyšování hladin HDL. Preparáty s „řízeným“ uvolňováním naopak účinněji snižují hladiny Lp(a) (5).

### EPIDEMIOLOGICKÉ PROSPEKTIVNÍ STUDIE

Podávání kyseliny nikotinové snížilo riziko ischemické choroby srdeční (ICHS), jak bylo prokázáno ve studii Coronary Drug Project (CDP). Tato studie jako první prokázala snížení celkové mortality v *souvislosti* hypolipidemické léčby u osob léčených niacinem ještě za 9 let po ukončení studie (9). Ve srovnání s placebem vedla aktivní látka (3 g/den) u mužů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) ke snížení koncentrace TC o 10 % a TG o 26 %. Tyto změny byly provázeny poklesem rizika recidivy nefatálního infarktu myokardu o 27 % a snížením celkové mortality o 11 % (16). Rovněž ve studii Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study kombinační léčba niacinem a klofibrátem snížila mortalitu na ICHS o 36 % a celkovou mortalitu o 26 % (17, 18).

Léčba niacinem snižovala v sekundární prevenci celkovou mortalitu, kardiovaskulární (KV) mortalitu, avšak neovlivnila mortalitu z nekardiovaskulárních příčin (19).

### KONTROLOVANÉ KLINICKÉ STUDIE

V posledních letech se stále více doporučuje kombinační hypolipidemická léčba, zejména u těžkých smíšených hyperlipidemií a u diabetické dyslipidémie, kde je jen zřídka dosahováno doporučených cílových hodnot monoterapií. V monoterapii je lékem první volby většinou statin, do kombinace s ním je pak možno užít právě niacin nebo fibráty. Zejména nemocní s nízkými hladinami HDL-C a vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění jsou kandidáty pro kombinaci niacinu se statinem. Niacin je však možno použít i v kombinaci s fibráty nebo se sekvestranty žlučových kyselin. Ve studiích CLAS, HATS, FATS bylo prokázáno, že podávání kyseliny nikotinové v kombinaci s dalšími hypolipidemiky významně snížilo riziko a progresi ICHS (9).

Dvě studie, Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) a Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), prokázaly, že kombinace niacinu s kolestipolem vedla k 80% poklesu kardiovaskulárních příhod během 2,5 let. Studie HDL Atherosclerosis treatment Study (HATS) prokázala, že kombinační léčba niacinem a simvastatinem výrazně zlepšila angiografické nálezy a snížila riziko ICHS o 60 %. Nejsilnějším prediktorem koronarografických změn byly změny koncentrace Lp A-I (3, 20–23). Studie ARBITER 2 prokázala, že přídavek niacinu ke statinu (průměrná koncentrace LDL-C před nasazením niacinu byla 2,3 mmol/l) v dávce 1 g zvýšila koncentrace HDL-C o 21 %. Již po jednom roce léčby kyselina nikotinová stabilizovala tloušťku intima-mediae (intima-media thickness – IMT). Naproti tomu u pacientů léčených pouze statiny se IMT zvýšila (24).

Kombinační terapie niacinem spolu s fibrátem byla hodnocena ve Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study u nemocných po infarktu myokardu. Ve srovnání s kontrolní skupinou se mortalita na ICHS snížila o 36 % (17). V novější studii

Tab. 2. Klasifikace koncentrací plazmatických lipidů a lipoproteinů (9)

Analyt (kategorie)	koncentrace (mmol/l)
<i>LDL-cholesterol</i>	
– optimální	<2,60
– suboptimální	2,60–3,30
– hraničně zvýšené	3,40–4,11
– vysoké	4,12–4,89
– velmi vysoké	4,90
<i>celkový cholesterol</i>	
– požadované koncentrace	<5,20
– hraniční	5,20–6,18
– vysoké	6,20
<i>HDL-cholesterol</i>	
– nízké	<1,00
– vysoké	1,60
<i>triglyceridy</i>	
– normální	<1,69
– hraniční	1,70–2,29
– vysoké	2,30–5,63
– velmi vysoké	5,64
<i>non-HDL-cholesterol</i>	
– optimální	<3,39
– suboptimální	3,40–4,09
– hraničně zvýšené	4,10–4,89
– vysoké	4,90–5,69
– velmi vysoké	5,70

Cílové koncentrace non-HDL-cholesterolu jsou o 0,80 mmol/l vyšší než LDL-cholesterolu.

byly srovnávány výsledky monoterapie niacinem a fibrátem s kombinací obou farmak. Byl prokázán příznivý efekt obou farmak na HDL-C, když samotný fibrát jej zvyšoval o 15 %, niacin o 35 % a kombinace obou léků o 45 % (25).

### INDIKACE LÉČBY NIACINEM

Na základě doporučení Národního cholesterolového edukačního programu z roku 2001 (NCEP 2001) je použití kyseliny nikotinové indikováno u všech typů dyslipidemií s výjimkou familiární chylomikronémie (fenotyp I hyperlipoproteinémie podle Fredricksona) (9).

Niacin je indikován u nemocných v sekundární prevenci ICHS tam, kde se nepodaří dosáhnout doporučených cílových koncentrací (tab. 2), dále u nemocných v primární prevenci ICHS s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění, dále u osob s aterogenní dyslipidemií typickou pro metabolický syndrom (MS). Ta je charakterizována triádou – poklesem HDL-C, hypertriglyceridemií (HTG) a převahou malých denzních LDL. Niacin splňuje definiční kritéria patogenetické léčby dyslipidémie u metabolického syndromu, a to díky inhibici lipolýzy tukové tkáně a potlačení toku FFA do jater (3, 13).

Současné zvýšení koncentrace LDL-C a TG s poklesem HDL-C se ukazuje jako vhodná indikace kombinační léčby kyseliny nikotinové s dalšími hypolipidemiky snižujícími primárně LDL-C (statiny, sekvestranty žlučových kyselin) (9).

Kyselina nikotinová je nejučinnějším hypolipidemikem pro zvyšování koncentrací HDL-C. Její podávání je indikováno

u izolovaného snížení koncentrace HDL-C (13). Kvantitativní i kvalitativní změny frakce HDL vyvolané kyselinou nikotinovou jsou příznivé z hlediska reverzního transportu cholesterolu a jsou významným prediktorem zpomalení progresu koronární aterosklerózy, jak bylo uvedeno výše.

Niacin je jediný preparát, u kterého bylo prokázáno konzistentní snížení koncentrací Lp(a) (9) a tyto účinky jsou výraznější u preparátů s „řízeným“ uvolňováním (pokles o 15–17 %) než u preparátů typu IR (pokles do 10 %) (5).

Niacin lze kombinovat se sekvestranty žlučových kyselin a s opatrností také s fibráty i se statiny. V těchto případech je třeba brát v úvahu zvýšené riziko myopathie a zhoršení jaterních funkcí. Obezřetnost je nezbytná také u osob s diabetes mellitus (DM) 2. typu (9, 13).

### BEZPEČNOST, VEDLEJŠÍ ÚČINKY A KONTRAIKACE

Kyselina nikotinová, resp. její preparáty charakteru IR, se vyznačují ve srovnání s ostatními skupinami hypolipidemik nižší tolerancí. Novější preparáty s řízeným uvolňováním aktivní látky vykazují lepší toleranci a sníženou frekvenci nežádoucích účinků.

V studii Coronary Drug Project nepřerušilo léčbu 66 % osob, které dostávaly aktivní látku (niacin) v placebové skupině dokončilo léčbu 78 % sledovaných osob. Frekvence i závažnost vedlejších účinků roste se zvyšováním dávky (3).

Jakékoliv vedlejší účinky, které se objeví během léčby niacinem, jsou důvodem k důkladné analýze stavu a zhusta také indikací k přerušení léčby. Mezi nejčastější a nejzávažnější vedlejší účinky léčby kyselinou nikotinovou, zvláště pak u preparátů charakterizovaných jako IR, patří kožní zrudnutí (flush) (1), které je vyvoláno vazodilatací způsobenou PG D<sub>2</sub>, dále inzulínová rezistence (2), která se dostavuje po vyšších dávkách niacinu (3 g/den) a hepatotoxicita (3) navozená vyššími dávkami (>2 až 3 g/den) a preparáty s prodlouženým účinkem. Hepatotoxicita může v ojedinělých případech vyvolat jaterní nekrózu.

Mezi vzácné vedlejší účinky patří kožní změny (svědění, teleangiectasie, acanthosis nigricans), dyspepsie, relaps vředové choroby gastroduodenální, zhoršení anginózních příznaků u osob s ICHS, cystická makulopatie, myopatie a hyperurikémie.

**Absolutní kontraindikací** léčby niacinem je alergie na aktivní látku, aktivní jaterní léze (ikterus) a dna. Za **relativní kontraindikaci** považujeme hyperurikémii, vředovou chorobu gastroduodenální, DM 2. typu, arteriální hypotenzi, idiopatické střevní záněty a mozkové cévní příhody hemoragické povahy (9).

Bylo zjištěno, že dávky niacinu do 3 g/den podávané v krystalické formě po dobu 60 týdnů nezhoršovaly parametry kontroly metabolismu glukózy u diabetiků. Je nutné vždy pomýšlet na možnost zhoršení kompenzace diabetu. Obecně se soudí, že dávky niacinu (charakteru IR) do 3 g/den a s řízeným uvolňováním (charakteru ER) do 2 g/den jsou z hlediska zhoršení inzulínové rezistence (resp. deteriorace homeostázy glukózy) i hepatotoxicity bezpečné.

Preparáty s „řízeným“ uvolňováním (např. Niaspan®) v nízkých a středních dávkách jsou z klinického hlediska téměř stejně účinné jako niacin charakteru IR. Léčba preparáty s „řízeným“ uvolňováním má nižší frekvenci kožních projevů, vede k menšímu vzestupu urikémie, méně výrazným patologickým změnám aktivit jaterních enzymů a jejich nižší frekvenci (9).

Jednorozční podávání preparátu Advicor® (fixní kombinace lovastatinu s niacinem formy ER), který byl schválen FDA a jehož indikací jsou heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie a smíšené hyperlipidémie, bylo nutno přerušit pouze u 10 % osob pro flush. Mezi další vedlejší účinky, jejichž

frekvence ale nepřesáhla 0,5 %, patřil dyspeptický syndrom, pruritus a elevace aktivit jaterních testů (nižší než trojnásobek horní hranice normy).

### INTERAKCE KYSELINY NIKOTINOVÉ S DALŠÍMI LÉKY

Izolované případy rhabdomyolýzy byly popsány při kombinaci kyseliny nikotinové s lovastatinem (3, 9).

Vzácně může kyselina nikotinová vést k nekróze jater, a proto by neměla být podávána společně s dalšími potenciálně hepatotoxickými léky.

Vedlejší účinky kyseliny nikotinové zhoršuje etylismus, současné užívání cyklosporinu, prednisonu či kyseliny acetylsalicylové. Obezřetnost je nutná také při současné léčbě urikosuriky. Předpokládá se, že kyselina nikotinová může také potencovat účinky antihypertenziv a vést ke klinicky významné hypotenzi (9).

### DÁVKOVÁNÍ

Obvyklé dávkování kyseliny nikotinové v krystalické formě (IR) je 1,5–3,0 g/den, s maximální dávkou 4,5 g/den. Střednědobě působící preparáty ER (např. Niaspan®) jsou podávány v dávce 1–2 g/den, stejně jako dlouhodobě působící preparáty. Niaspan® se podává 1x denně na noc a jeho dávka musí být opatrně zvyšována až do očekávaného hypolipidemického účinku. Začíná se s dávkou 375 mg/den a zvyšuje se o 500 mg denně ve čtyřtýdenních intervalech. Krystalická forma kyseliny nikotinové se podává ve 2 až 3denních dávkách. Začíná se s dávkou 3x denně 100 mg a maximální dávky 3x500 mg se dosahuje s průběhu 4–6 týdnů.

V současné době jsou vypracována schémata podávání niacinu charakteru IR i preparátů s řízeným uvolňováním aktivní látky, s cílem postupného navození tolerance a minimalizace vedlejších účinků léčby (14).

Podání inhibitorů cyklooxygenázy (například kyseliny acetylsalicylové v dávce 100–325 mg) či jiných nesteroidních antiflogistik (indobufen v dávce 400 mg) 30–60 min před požitím niacinu omezí až zabrání rozvoji nežádoucích kožních příznaků (flush) (9).

### MONITORACE LÉČBY

Obecně se nedoporučuje změna dávkování preparátu samotným pacientem. Je nutná edukace nemocného, klinická a laboratorní kontrola jeho stavu a sledování léčby. Před léčbou se vyžaduje vyšetření glykémie, urikémie, transamináz a alkalické fosfatázy. Tyto parametry by měly být kontrolovány při každé změně dávkování léku, to znamená v intervalech 4–6 týdnů, po stabilizaci hypolipidemického účinku v intervalech 3–6 měsíců (9, 14).

### ZÁVĚR

Niacin je účinné hypolipidemikum, které chybí v paletě léků dostupných v současné době v České republice. Patří mezi hypolipidemika, která příznivě ovlivňují nejen metabolismus LP, ale i aterosklerotické komplikace. Na základě analýz klinicky kontrolovaných studií a medicíny založené na důkazech lze konstatovat, že niacin patří jednoznačně mezi hypolipidemika (spolu se statiny, sekvestranty žlučových kyselin a polyenými

mastnými kyselinami řady n-3) s prokázaným příznivým účinkem nejen na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, ale i celkovou mortalitu (19).

Mechanismus hypolipidemického účinku odlišuje niacin od ostatních skupin hypolipidemik. Preparát navíc snižuje koncentrace Lp(a) a výrazněji zvyšuje koncentrace HDL. Proto se nabízí jako další možnost monoterapie dyslipidémie, či jako složka kombinační hypolipidemické léčby.

Vzhledem k základnímu mechanismu účinku (inhibice lipolýzy tukové tkáně s následným poklesem koncentrace FFA) splňuje niacin kritéria patogenetické léčby aterogenní dyslipidémie u většiny nemocných s metabolickým syndromem. Nutným předpokladem jeho podávání je respektování možných negativních dopadů a vedlejších účinků (hepatotoxicita, deteriorace homeostázy glukózy) (2, 9).

#### Zkratky

ADMIT	– Arterial Disease Multiply Intervention Trial
ADP	– adenosin difosfát
Apo	– apolipoprotein
ARBITER 2	– Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol
ATP	– adenosin trifosfát
c-AMP	– cyklický adenosin monofosfát
CDP	– Coronary Drug Project
CLAS	– Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study
DG	– diglycerid (diacylglycerol)
DGAT	– diacylglycerol acyltransferáza
ER	– „řízené“ (prodloužené) uvolňování (extended release)
FATS	– Familial Atherosclerosis Treatment Study
FFA	– volné mastné kyseliny (free fatty acids)
HATS	– HDL Atherosclerosis Treatment Study
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HTG	– hypertriglyceridémie
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IMT	– tloušťka intima-médie (intima-media thickness)
IR	– okamžité uvolňování (immediate release)
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
LP	– lipoprotein
Lp(a)	– lipoprotein(a) – lipoprotein podobný LDL, s navázaným apo (a) na apo B
MS	– metabolický syndrom
NAD	– nikotinamid adenindinukleotid
NADH	– redukováná forma NAD
NADP	– nikotinamid adenindinukleotid fosfát
NADPH	– redukováná forma NADP
NCEP	– Národní cholesterolový výukový program (National cholesterol education program)
NFκB	– nukleární faktor κB
PG	– prostaglandin
PPAR	– receptor aktivovaný peroxisomálními receptory (peroxisomal proliferator activated receptor)
PPF	– pellagra preventive factor
SAM	– S-adenosyl methionin
SR	– „řízené“ (trvalé) uvolňování (sustained release)
TG	– triglycerid (triacylglycerol)
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

#### LITERATURA

- Bender, D. A.:** Nutritional Biochemistry of the vitamins. 2. vyd. Cambridge, Cambridge University Press, 2003, 488 s.
- Ganji, S. H., Kamanna, V. S., Kashyap, M. L.:** Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (Review). *J. Nutr. Biochem.*, 2003, 14, s. 298-305.
- Meyers, C. D., Kamanna, V. S., Kashyap, M. L.:** Niacin therapy in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004, 15, s. 659-665.
- Altschul, R., Hoffer, A., Stehen, J. D.:** Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1955, 54, s. 558-559.
- Carlson, L. A.:** Nicotinic acid: the broad spectrum lipid drug. A 50<sup>th</sup> anniversary review. *J. Intern. Med.*, 2005, 258, s. 94-114.
- Guyton, Jr., Gotto Jr., A. M.:** Drug Therapy of dyslipoproteinemias. In: Fruchart, J. C., Shepherd, J. (Eds): *Human Plasma of Lipoproteins*. New York, Walter de Gruyter, 1989, s. 335-361.
- Talbert, R. L.:** Current recommendation for the treatment of dyslipidemia. *Continuing Education Credits. P. T.*, 2004, 29, s. 104-112.
- McCarty, M. F.:** Co-administration of equimolar doses of betaine may alleviate the hepatotoxicity risk associated with niacin therapy. *Med. Hypotheses*, 2000, 55, s. 189-194.
- Gotto, A. M., Pownall, H.:** *Manual of Lipid Disorders*. 3. vyd. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Carlson, L. A., Oro, L.:** Persistence of inhibitory effect of nicotinic acid on catecholamin stimulated lipid mobilization during prolonged treatment with nicotinic acid. *J. Atheroscl. Res.*, 1965, 5, s. 436-439.
- Westphal, S., Borucki, K., Taneva, E. et al.:** Extended-release niacin raises adiponectin and leptin. *Atherosclerosis*, 2006, Epub ahead of print.
- Desouza, C., Keebler, M., McNamara, D. B. et al.:** Drug affecting homocystein metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs*, 2002, 62, s. 605-616.
- Toth, P. P.:** High-density lipoprotein as a therapeutic target: Clinical evidence and treatment strategies. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96 (Suppl. 9A), s. 50K-58K.
- Robinson, A. W., Sloan, H. L., Arnold, G.:** Use of Niacin in the prevention and management of hyperlipidemia. *Prog. Cardiovasc. Nurs.*, 2002, 16, s. 14-20.
- Grundey, S. M., Mok, H. Y. I., Zech, L. et al.:** Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in men. *J. Lipid Res.*, 1981, 22, s. 24-36.
- The Coronary Drug Project Research Group.:** The Coronary Drug Project. Design, Methods, and Baseline Results. *Circulation*, 1973, 47 (Suppl.), s. I6-I29.
- Carlson, R. A., Rosenhamer, G.:** Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med. Scand.*, 1988, 223, s. 405-418.
- The Coronary Drug Project Research Group.:** Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 1975, 231, s. 360-381.
- Studer, M., Briel, M., Leimenstoll, B. et al.:** Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, s. 725-730.
- Cashin Hemphill, L., Mack, W. J., Pogoda, J. M. et al.:** Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis: a 4-year follow-up study. *JAMA*, 1990, 264, s. 3013-3017.
- Brown, G., Labers, J. J., Fischer, L. D. et al.:** Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *New Engl. J. Med.*, 1990, 323, s. 1289-1298.
- Brown, B. G., Zhao, X. Q., Chait, A. et al.:** Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 1583-1592.
- Elam, M. B., Hunnikhage, D. B., Davis, K. B. et al.:** Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiply Intervention Trial. JAMA*, 2000, 284, s. 1263-1270.
- Taylor, A. J., Sullenberger, L. E., Lee, H. J. et al.:** Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*, 2004, 110, s. 3512-3517.
- Zema, M. J.:** Gemifibrozil, nicotinic acid combination therapy in patients with isolated hypoalphalipoproteinemia: a randomized, open-label, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, s. 640-646.

Podporováno Výzkumným záměrem MSM 0021620820

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Nový lék závislosti na tabáku: varenicline, parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ acetylcholin-nikotinových receptorů

Králíková E.

Ústav hygieny a epidemiologie a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Většina dospělých kuřáků, v České republice až 80 %, si přeje přestat kouřit a kolem 40 % z nich to každý rok zkusí. Nejčastěji však přestávají bez pomoci a takový pokus znamená 98% pravděpodobnost relapsu. Úspěšnost současně dostupné intenzivní léčby je maximálně 20–25 %, tedy také kolem 75–80 % kuřáků takto léčených se ke kouření do roka vrací. Dostupná a účinná léčba závislosti na tabáku by měla klíčový dopad na morbiditu a mortalitu. Ačkoli nemůžeme očekávat zázrak, zdá se, že nový lék varenicline, parciální agonista  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nikotinových receptorů by mohl přispět jak k o něco vyšší účinnosti léčby, tak k „medikalizaci“ závislosti na tabáku a rozšíření dostupnosti specializované léčby.

**Klíčová slova:** závislost na tabáku, varenicline,  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nikotinové receptory.

## SUMMARY

*Králíková E.: New Tobacco Dependence Pharmacotherapy: Varenicline, Partial Agonist of  $\alpha 4\beta 2$  Acetylcholin-nicotine Receptors*

Most of adult smokers, up to 80 % in the Czech Republic, would prefer to stop smoking and about 40 % of them try to stop each year. Most often they stop just cold turkey and this means 98 % of them relapsing until one year. Maximum efficacy of intensive currently available treatment is about 20–25 %, so also 75–80 % intensive treated smokers relaps within one year. Available and effective treatment of tobacco dependence would influence significantly morbidity and mortality. Although we cannot expect miracle, new medication varenicline, partial agonist of  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nicotine receptors, seems to contribute to both to a bit higher efficacy, as well as to „medicalization“ of tobacco dependence and increased availability of specialized treatment services.

**Key words:** tobacco dependence, varenicline,  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nicotine receptors.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 832–834.

**K**ouření tabáku, u nás nejčastěji ve formě cigaret, je v České republice příčinou zhruba každého šestého úmrtí, to je 18 000 předčasných úmrtí ročně, to je 50 úmrtí denně. Tito kuřáci ztrácejí v průměru 15 let života ve srovnání s délkou života v případě, že by nekouřili. Celosvětově zemře na následky kouření letos 5 milionů lidí – bohužel, vzhledem ke vzestupu kuřáctví v rozvojových zemích se toto číslo bude zvyšovat (1, www.deathsfromsmoking.net).

## ZÁVISLOST NA NIKOTINU

Závislost na tabáku má významné psychosociální aspekty, ale podstatou drogové závislosti je nikotin. Jeho vliv na mozek je jemný, ale silný: kuřák balíčku cigaret denně dostane za rok v průměru 73 000 dávek drogy („šluků“). Poločas nikotinu je kolem 2 hodin, proto se abstinenci příznaky mohou objevovat už po 4 hodinách od poslední dávky. Zahrnují nutkání kouřit, špatnou náladu/depresi, nesoustředěnost, neschopnost odpočívat, úzkost, poruchy spánku, podrážděnost, zvýšenou chuť k jídlu. Závislost na tabáku je samostatné onemocnění – duševní poruchy a poruchy chování způsobené užíváním tabáku, diagnóza F 17 podle 10. verze Mezinárodní klasifikace nemocí

WHO (2). Sílu závislosti dokládá to, že až 80 % dospělých kuřáků v České republice by raději nekouřilo, kdyby si mohli vybrat (3).

Vliv nikotinu na mozek je zprostředkovan zejména acetylcholin-nikotinovými (nAChR) receptory. Zatím bylo identifikováno 17 verzí genů pro tyto receptory, složené z 5 podjednotek. Subtyp složený ze dvou  $\alpha 4$  a tří  $\beta 2$  částí má vysokou afinitu vázat nikotin (4). Vysoká koncentrace  $\alpha 4$  podjednotek je ve ventrálním striatu, kde je řada dopaminových neuronů navázána na hlavní mozkové centrum odměny, nucleus accumbens. Ztráta samoadministrace nikotinu u myši s knockoutovanými  $\beta 2$  podjednotkami podporuje souvislost se závislostí na nikotinu (5). Účinek aktivace  $\alpha 4$  receptorů má významnou roli ve vytvoření závislosti včetně zmožení, tolerance a senzitivace (6).

Acetylcholin-nikotinové receptory procházejí třemi hlavními stadii:

V prvním, klidovém, není receptor aktivní (iontový kanál je uzavřen), ale připraven na kontakt s agonistou (typicky nikotin nebo acetylcholin). V aktivním stadiu způsobí agonista, že iontový kanál receptoru se na krátkou dobu otevře a natriové ionty způsobí lokální depolarizaci. Aktivaci následuje třetí „desenzitivované“ stadium, během něhož je kanál uzavřen pro ionty a je refrakterní k aktivaci agonistou, ačkoli agonista se na receptor může stále navázat. Nízké



koncentrace agonisty mohou receptor posunout do desenzitizovaného stadia bez toho, že projde otevřeným (aktivním) stadiem a naopak vysoké koncentrace agonisty mohou stimulovat aktivaci jinak odpočívajícího nebo desenzitizovaného receptoru (4).

Když je dosaženo dostatečné koncentrace nikotinu v krvi k aktivaci  $\alpha_4\beta_2$  receptorů ve ventrální tegmentální aree, dojde k náhlému vyplavení do dopaminových neuronů. Zakončení těchto neuronů jsou v nucleus accumbens. Tato stimulace dopaminových neuronů způsobí zvýšené vyplavení extra-synaptického dopaminu v nucleus accumbens (7).

Opakovaná expozice nikotinu vede ke zvýšení počtu funkčních nikotinových receptorů v mozku a senzitivizaci mezolimbické dopaminové odpovědi na nikotin. Tato dopaminová odpověď (tj. zvýšení extrasynaptického dopaminu v extracelulárním prostoru mezi nervovými vlákny v nucleus accumbens) je patrně spojena s povzbuzujícími a návykovými aspekty nejen nikotinu, ale i jiných psychostimulačních návykových drog (např. amfetaminu nebo kokainu) (8). Tato odpověď propůjčuje hedonické vlastnosti chování spojenému s dopaminovou aktivací. Zvíře, které zažije opakované návaly nikotinu a dopaminovou stimulaci v accumbens po stisku páky (nebo inhalaci cigaretového kouře), se rychle naučí, že toto chování (stisk páky, inhalace kouře) je příjemné, a osvojí si návyk. Časem a po opakovaných expozicích dokáže samo toto chování, samotný kuřácký rituál (např. otevření krabičky, zapálení cigarety, pocit kouře v ústech) stimulovat mezolimbický dopaminový systém, a tak samo o sobě posiluje závislost, a to i bez přítomnosti agonistou (nikotinem) stimulované aktivity dopaminu (7). To může být důvodem toho, že kuřáci často uvádějí, že je uspokojuje samotný kuřácký rituál.

Abstinenční syndrom z nedostatku nikotinu se může objevit už za 4–6 hodin nikotinové deprivace, kdy jsou zmnožené acetylcholin–nikotinové receptory resenzitivovány, ale nestimulovány nikotinem. Studie na zvířatech ukázaly, že aktivita dopaminových neuronů ve VTA je během prvního dne abstinenciálních příznaků snížena (9).

## DOSAVADNÍ FARMAKOTERAPIE

Dosavadní princip účinné farmakoterapie závislosti na nikotinu je založen na náhradě jeho vlivu, především agonistou samotným (náhradní terapie nikotinem).

Další účinná farmakoterapie, bupropion a nortriptylin, patrně způsobuje podobné neurobiologické mechanismy, jako jsou ty vyvolané nikotinem. Snižují abstinenciální příznaky z nedostatku nikotinu inhibicí reuptaku dopaminu a noradrenalinu v centrální nervové soustavě (CNS), ale bez potřeby přímého vlivu agonisty (10). Bupropion také antagonizuje funkci acetylcholin–nikotinových receptorů. Snižuje výskyt abstinenciálních příznaků napodobením vlivu nikotinu na dopamin a noradrenalin. Zvyšuje koncentrace dopaminu a noradrenalinu v extracelulárních prostorách inhibicí jejich reuptaku (11). Aktivní metabolit bupropionu, subtyp (2S,3S)-hydroxybupropion je významný antagonist  $\alpha_4\beta_2$  nikotinových receptorů (12). Zatímco primární vliv bupropionu při odvykání kouření zůstává nejasný, není patrně omezený na antidepresivní působení, protože účinnost nesouvisí s přítomností deprese na začátku léčby (13).

Tricyklické antidepresivum nortriptylin má také noradrenergí a dopaminergní aktivitu. Je také účinný při odvykání kouření na rozdíl od dalších antidepresiv (10).

Také hypotenzivum  $\alpha$ -noradrenergí agonista clonidine snižuje sympatickou aktivitu a může snižovat abstinenciální příznaky spojené s odvykáním od alkoholu nebo opiátů, ale vedlejší příznaky zahrnují útlum a posturální hypotenzi (10).

Metaanalýzy randomizovaných studií s náhradní terapií nikotinem, bupropionem, nortriptylinem a clonidinem prokázaly

účinnost těchto farmakoterapií, většinou s dvojnásobnou abstinencí (dlohodobá abstinence 6–12 měsíců) oproti placebo (18 % vs. 10 %). Ve spojení s intenzivními intervencemi a při kombinaci léků za ideálních podmínek může být dlouhodobá abstinence 25–35 % (13–20). I tak je jasná potřeba nových léků závislosti na tabáku.

## AGONISTÉ $\alpha_4\beta_2$ ACETYLCHOLIN–NIKOTINOVÝCH RECEPTORŮ

Slibný přístup ve způsobu, jak pomoci kuřákům přestat kouřit, nabízejí parciální agonisté  $\alpha_4\beta_2$  nAChR (21, 22). Parciální agonisté poskytují nízkou až střední dopaminovou stimulaci, která snižuje abstinenciální příznaky. Tato hladina je méně návyková než vysoké náhlé vyplavování dopaminu po inhalovaném nikotinu. Antagonistický vliv blokuje pocit odměny po nikotinu, a tak je prevencí případného relapsu.

Rostlinný alkaloid cytisin je již dlouhá léta používán v Bulharsku (Tabex). Je malým parciálním agonistou s limitovaným vstřebáváním v mozku. Poslední review o cytisinu naznačuje, že je účinnější než placebo, ale 10 publikovaných studií není dostatečně kvalitních. Devět z nich používalo bulharský Tabex s 1,5 mg cytisinu v tabletě, proběhly v letech 1967–2005 v Rusku, v Bulharsku, v Německu a v Polsku s celkem 4404 kuřáky léčnými cytisinem a 3518 kontrolami. Jen dvě z nich sledovaly pacienty 3–6 měsíců a OR abstinence bylo 1,83 (95% CI, 1,12–2,99). Jedna studie měla OR abstinence po dvou letech 1,77; 95% CI, 1,29–2,43 (23).

## VARENICLINE

Modifikovaná struktura této látky, varenicline, je nový, vysoce selektivní parciální agonista  $\alpha_4\beta_2$  nAChR (22). Varenicline je na trhu v USA od 24. července 2006 a v EU bude pravděpodobně během roku 2007.

Ve studiích s potkany byly nalezeny zhruba poloviční hodnoty extracelulárního dopaminu v nucleus accumbens v porovnání se stavem po akutní dávce nikotinu a zároveň byl blokován účinek souběžné dávky nikotinu (24).

Krátkodobá abstinence (14 týdnů) s vareniclinem (2 mg/den) byla až čtyřnásobná ve srovnání s placebem (25). Po roce byla trvalá abstinence s vareniclinem více než dvojnásobná ve srovnání s placebem a rovněž statisticky významně vyšší než s bupropionem (26, 27), a ti, kdo užívali varenicline 6 měsíců, dosáhli dokonce 43,6% abstinence (28). Navíc se zatím v těchto studiích nevyskytly žádné závažné vedlejší účinky vareniclinu – nejčastější byla mírná až střední nauzea, která většinou po řádově týdnech odezněla (29).

Orálně podaný varenicline dosahuje vrcholu koncentrace v krvi za 2–4 hodiny a má poločas 20–30 hodin. Močí se vyloučí 80 a více procent léku v nezměněné podobě (30).

## ZÁVĚR

I když ani varenicline nebude zárazkem v léčbě úporné závislosti na nikotinu a také nepřekročí magickou hranici 50% úspěšnosti, je jistě významným krokem v terapii této nemoci a podle publikované literatury zatím její neúčinnější farmakoterapií.

Naše pracoviště se podílelo na jedné z publikovaných studií (28) a naše zkušenosti jsou zatím jen velmi dobré – byl dobře snášen pacienty a zejména silně závislí byli příjemně překvapeni jeho účinkem.

Vzhledem k závažnosti důsledků kouření a obtížnosti léčby je ale jasné, že vyvíjet nové způsoby léčby je stále třeba.

**Zkratky**

CNS – centrální nervová soustava  
nAChR – acetylcholin-nikotinový receptor

**LITERATURA**

- Peto, R., Lopez, A. D., Boreham, J. et al.:** Mortality From Smoking in Developed Countries 1950–2000. Oxford, UK, Oxford University Press, 1994.
- World Health Organization:** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1992.
- Vacek, L.:** Kouření a postoje k němu v české populaci. Klub sociologů a psychologů, Praha, květen 2005.
- Royal College of Physicians:** Nicotine Addiction in Britain: A Report of the Tobacco Advisory Group. College of Physicians, London, 2000.
- Piciotto, M. R., Zoli, M., Rimondini, R. et al.:** Acetylcholine receptors containing the  $\beta 2$  subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*, 1998, 391, s. 173-177.
- Tapner, A. R., McKinney, S. L., Nashmi, R. et al.:** Nicotine activation of  $\alpha 4$  receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*, 2004, 306, s. 1029-1032.
- Balfour, D. J. K.:** The neurobiology of nicotine dependence: a preclinical perspective on the role of the projections to the nucleus accumbens. *Nic Tob Res.*, 2004, 6, s. 899-912
- Kelley, A. E.:** Nicotine receptors: addictiones smoking gun? *Nat. Med.*, 2002, 31, s. 447-449.
- Liu, Z. H.:** Decrease of ventral tegmental area dopamine neuronal activity in nicotine withdrawal rats. *Neuroreport*, 2004, 15, s. 1479 až 1481.
- Roddy, E.:** Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ*, 2004, 328, s. 509-511.
- Warner, C., Shoaib, M.:** How does bupropion work as a smoking cessation aid? *Addict Biol.*, 2005, 10, s. 219-231.
- Damaj, M. I.:** Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol. Pharmacol.*, 2004, 66, s. 675-682.
- Hughes, J. R., Stead, L. F., Lancaster, T.:** Antidepressants for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst. Review*, 2004, 4, CD00031.
- Gourlay, S. G., Stead, L. F., Benowitz, N. L.:** Clonidine for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 3, CD00058.
- Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L. et al.:** Nicotine replacement therapy for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 3, CD000146.
- West, R., McNeill, A., Raw, M.:** Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax*, 2000, 55, s. 987-999.
- Fiore, M. C., Bailey, W. C., Cohen, S. J. et al.:** Treating Tobacco Use and Dependence, Clinical Practice Guideline, Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
- Hall, S. M., Humfleet, G. L., Reus, V. I. et al.:** Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am. J. Psychiatry*, 2004, 161, s. 2100-2007.
- Foulds, J., Gandhi, K. K., Steinberg, M. B. et al.:** factors associated with quitting smoking at a tobacco dependence treatment clinic. *Am. J. Health Behav.*, 2006, 30, s. 400-412.
- Bohadana, A., Nilsson, F., Rasmussen, T. et al.:** Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, s. 3128-3134.
- Coe, J. W., Brooks, P. R., Vetelino, M. G. et al.:** Varenicline: an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, s. 3474-3477.
- Cohen, C., Bergis, O. E., Galli, F. et al.:** SSR591813, a novel selective and partial  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic receptor agonist with potential as an aid to smoking cessation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 306, s. 407-420.
- Etter, J. F.:** Cytisine for smoking cessation. A literature review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, s. 1553-1559.
- Foulds, J.:** The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int. J. of Clin. Practice*, 60, 2006, s. 571-576.
- Oncken, C., Gonzales, D., Nides, M. et al.:** Efficacy and Safety of the Novel Selective Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, Varenicline, for Smoking Cessation. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, s. 1571-1577.
- Jorenby, D. E., Hays, J. T., Rigotti, N. A. et al.:** Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 296, s. 56-63.
- Gonzales, D., Rennard, S. I., Nides, M. et al.:** Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 296, s. 47-55.
- Tonstad, S., Tonnesen, P., Hajek, P. et al.:** Varenicline Phase 3 Study Group: Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 296, s. 64-71.
- Nides, M., Oncken, C., Gonzales, D. et al.:** Smoking Cessation With Varenicline, a Selective  $\alpha 4 \beta 2$  Nicotinic Receptor Partial Agonist. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, s. 1561-1568.
- Obach, R. S., Reed-Hagen, A. E., Krueger, S. S. et al.:** Metabolism and disposition of varenicline, a selective  $\alpha 4 \beta 2$  acetylcholine receptor agonist, *in vivo* and *in vitro*. *Drug Metab. Dispos.*, 2006, 34, s. 121-130.

### ... a jenom váza smí být štíhlá – jinak vám láska roztaje, jak kostka spadlá do čaje

Jaroslav Seifert

V minulé dekádě bylo ženské přitažlivosti věnováno hodně pozornosti a byly dosaženy pozoruhodné výsledky při stanovení determinant krásy: poměr pas/boky (waist/hip index –WHI), index tělesné hmotnosti (body mass index BMI), tělesná oblast.

Článek se snaží shrnout dosavadní výsledky bádání. Na začátku je posouzen poměr mezi

obvodem pasu a obvodem boků – WHR, který dokumentuje index ukládání tuku ve vztahu k sexuálnímu hormonům, především v závislosti na věku žen. Za neatraktivnější je všeobecně považována hodnota WHR 0,7. BMI kalkulován dělením váhy čtvercem tělesné výšky je mírou tělesného tuku a je to hlavní měřítko ženské atraktivnosti v literatuře. Nicméně, oba indexy mají být použity, dokonce ještě ve spojení s oblastí boků a pasu, která je posuzována podle oblasti hodinového sklíčka. Platí to také pro prsy. Oblast ovšem není při určování atraktivnosti veličinou stálou, což lze prokázat rozdíly mezi modely, které jsou prezentovány v časo-

pisech pro muže a v časopisech pro ženy.

**Tváří v tvář těmto čerstvým vědeckým poznatkům je obtížné dobrat se souhlasných názorů při tolika variacích, zejména vyšetřují-li to badatelé v určité izolaci. Jakkoliv je mnohé vyzkoumáno, v bádání o ženské atraktivitě je ještě mnohem více před námi.**

**Literatura:**

**Maryanne, L., Fisher:** The shape of beauty: Determinants of female physical attractiveness. *J. Cosmetic. Dermatol.*, 2006, 5, s. 190-195.

P. Barták

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Pigmentové nádory kůže a anoikis

Barták P.

## SOUHRN

Nevocelulární nevus může vzniknout dvojitou cestou: 1. po chronické solární radiaci kůže, kdy je porušena homeostáza bariérových lipidů a nejen keratinocyty, ale také melanocyty je odsouzen k apoptóze. 2. Stejně může být apoptózou postižen melanocyt během fylogenetické cesty z neurální lišty do epidermis, když prochází „nepřátelským“ územím dermis. Apoptózu však může pozastavit enzymatický proces, který vede k anoikis, a ta dovede ohrožený melanocyt k nové proliferaci. Tak se vyvíjí nevocelulární nevus.

**Klíčová slova:** nevocelulární nevus, anoikis, apoptóza, melanocyt.

## SUMMARY

*Barták P.: Pigmented Tumors of the Skin and Anoikis*

Nevocellular nevus can develop by two mechanisms: 1. after the chronic solar irradiation of the skin which impairs barrier lipids' homeostasis and keratinocytes together with melanocytes undergo apoptosis; 2. Apoptosis can arise in melanocytes during phylogenetic development from the neural crest to epidermis when it migrates through the „enemy“ territory of dermis. Apoptosis can be thus stopped by enzymatic process which results in anoikis and the endangered melanocyte would further proliferate. The later is the path of nevocellular nevi.

**Key words:** nevocellular nevus, anoikis, apoptosis, melanocyte.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 835–836.

**M**onocelulární poškození keratinocytů je jednou z nejčastějších epidermálních příhod, především jako následek chronické sluneční radiace, která je v současnosti podrobně zkoumána. Výsledkem je buď nekróza, nebo apoptóza. Nekróza je náhodná nebo cílená buněčná smrt, kdy je buňka vystavena extrémní variantě fyziologických podmínek s následným poškozením plazmatické membrány (hypertermie, hypoxie, lytický virus atd.). V boji s těmito vlivy buňka ztrácí možnost udržet svou intracelulární homeostázu, z poškozených lyzozomů se vylévají enzymy, je poškozen hlavní energetický zdroj buňky – mitochondrie. Následuje dezintegrace všech buněčných organel. Náhodné natrávení již fragmentované DNA je spojeno s extenzivním poškozením okolních tkání, se zánětlivou reakcí a s úklidovou fagocytózou buněčných trosků (1).

Naproti tomu *apoptóza* je v podstatě velice rychle probíhající buněčné suicidium, naplánovaná sebevražda jednotlivé buňky. Prvním projevem je zpuchřování cytomembrány, aniž je ztracena její integrita. Na membráně nukleární je agregován chromatin, buňka se svraštuje a vznikají apoptotická tělíska, aniž by byly porušeny jednotlivé organely. Proces je přísně regulován, jsou aktivovány cytoplazmatické enzymy, následuje fragmentace DNA a je čas na fagocytární úklid trosků – vše bez známek zánětu (2).

Apoptóza však může být ve zvláštních případech pozastavena a pak je doprovázena neobvyklými biologickými fenomény, např. melanocyty ztrácejí spojení s extracelulární matrix a vzniká stav označený jako *anoikis*. Toto slovo pochází ze starší řečtiny a jeho význam bychom dnes definovali jako „bezdomovec“. Taci buněční bezdomovci byly před 12 lety popsány poprvé Frischem a Francsem (3).

Významné je ono *pozastavení apoptotického procesu*. Příčiny pozastavení mohou být různé, např. inaktivace tumor supresorové-

ho genu *PTEN*, nebo může být buňka transformována onkogeny *ras* a *src*, nebo se onkogen *ras* váže na katalytické fosfoinositidové jednotky – OH kinázy P13 s následnou inaktivací protein kinázy B. Buňka je kterýmkoliv postupem uvolněna ze svého přirozeného prostředí a ztrácí s ním kontakt, jinými slovy *anoikis*.

Anoikis může postihnout kteroukoliv buňku. Dobrým příkladem je opět melanocyt. Na své cestě z neurální lišty do bazální vrstvy epidermis musí procházet „nepřátelským“ prostředím dermis a tam mu hrozí apoptotická smrt. V podobné situaci se ocitá apoptotický melanocyt, poškozený na bazální membráně, když ztrácí integrinovou vazbu k extracelulární matrix aktivací protein kinázy B/Akt následkem fosforylace, regulované vs. integrinovou kinázou ILK (4). Hlavním možným iniciátorem této kaskády bývá ultrafialová radiace, která současně porušila homeostázu lipidů epidermální bariéry. Z glykosfingolipidů bariéry se uvolňují keratinocytové gangliosidy – mimochodem zdroj bariérových ceramidů – vázající se na receptory epidermálních růstových faktorů.

Přítomná je též již zmíněná protein kináza B/Akt, aktivovaná mutacemi nebo nadměrnou expresí onkogenů. Ta je nezbytná pro iniciaci a vývoj kožních tumorů. Jestliže všechny tyto postupné kroky poskytnou extracelulární matrix signály náhradzující signály *integrinů*, mohou vznikající nádorové buňky uniknout apoptóze modulací gangliosidové aktivity. Může se to stát také zvýšenou expresí glykosyltransferázy nebo přímou dodávkou gangliosidů buněčným cílům.

Tato kaskáda umožňuje melanocyty zastavit se v nehostinné dermis a dokonce dále proliferovat jako nevocelulární nevus. Další vývoj závisí na expresi fibroblastického růstového faktoru FGF-2, který umožňuje melanocytům, aby se v dermis nejen zastavily, ale také adaptovaly.

Nejhorší eventualitou těchto procesů je epigenetické potlačení supresorových genů cestou aberantní hypermetylace, což může zavinit vývoj melanomu (5–7).

### ZÁVĚR

Po chronické UV radiaci kůže a při poruše homeostázy bariérových lipidů podlehne poškozený melanocyt apoptóze. Tu může porušit aktivace kaskády několika enzymů, která apoptózu zastaví a aktivací několika supresorových onkogenů a internalizací integrinů na bazální membráně indukuje anoikis, která spolu s fibroblastickým růstovým faktorem FGF-2 umožní melanocytovým buňkám adaptaci v nepříznivém prostředí dermis a s tím i novou proliferaci. Výsledkem je pigmentový nevus.

Epigenetické potlačení supresorových genů cestou aberantní hypermetylace zavíná přeměnu nevu v melanom (5–7).

### Zkratky

B/Akt – protein kináza B  
ILK – integrinová kináza  
PTEN – supresorový gen

### LITERATURA

1. **Braun Falco, O. et al.:** Dermatovenerologia. Martin, Osveta, 2001.
2. **Fitzpatrick, T. B. et al.:** Dermatology in General Practice, 3. ed. McGraw, New York, 1992.
3. **Frisch, S. M., Francis, H.:** Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J. Cell. Biol.*, 1994, 124, s. 619-626.
4. **Ping Sun et al.:** Ganglioside loss promotes survival primarily by activating integrin-linked kinase/Akt without phosphoinositide 3-OH kinase signaling. *J. invest. Dermatol.*, 2002, 119, s. 107.
5. **Alanko, Tuomo:** FGF expression allows naevus cells to survive in three-dimensional collagen gel under conditions that induce apoptosis in normal human melanocytes. *J. invest. Dermatol.*, 1999, 113, s. 111-116.
6. **Krengel, S. et al.:** Selective down-regulation of the  $\alpha 6$ -integrin subunit in melanocytes. *Exper. Dermatol.*, 2005, 14/6, s. 411-419.
7. **Haass, N. K. et al.:** Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma. *Pigment Cell. Res.*, 2005, 18, s. 150-159.



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Současná neinvazivní estetická medicína

Koutná N.  
Klinika GHC, Praha

## SOUHRN

V článku je podán základní přehled metod současné neinvazivní estetické medicíny (korektivní dermatologie), důraz je kladen na perspektivní novinky.

**Klíčová slova:** neinvazivní estetická medicína, fotorejuvenace, botulotoxin, výplňové materiály.

## SUMMARY

*Koutná N.: Contemporary Non-invasive Aesthetic Medicine*

Basic review of current non-invasive aesthetic medicine (corrective dermatology) methods is presented, perspective news are emphasized.

**Key words:** non-invasive aesthetic medicine, fotorejuvenation, botulotoxin, fillers.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 837–840.

Během posledních 8 let došlo k masivnímu rozvoji neinvazivní estetické medicíny. Její metody jsou pro klienty svou poměrně jednoduchou aplikací a dobrými výsledky nesmírně lákavé, poptávka veřejnosti tedy stoupá a celosvětově je motorem dalšího rozvoje oboru.

V současné době jde o tyto základní techniky, používané jednotlivě či v kombinaci:

1. Fotorejuvenace. 2. Botulotoxin (preparáty Botox, Dysport).
3. Výplňové materiály. 4. Peelingové techniky. 5. Dermabrazní techniky. 6. Mezoterapie. 7. Ostatní.

## FOTOREJUVENACE

Fotorejuvenace je „omlazení“ pleti dané vyhlazením povrchu, přestavbou a nárůstem intradermálního kolagenu přicházejícím v důsledku termických a světelných vlivů přístrojového ošetření na kůži. Často dojde i ke zmenšení pórů a zmírnění zánětlivých projevů (akné) omezením výskytu *Propionibacterium acnes*. Tyto bakterie tvoří porfyriny, které jsou chromoforem – cílem, absorbérem záření, následující fotochemickou reakcí je pak bakterie ničena.

Zatímco před 10 lety byly velkým průlomem populární, avšak značně invazivní CO<sub>2</sub> (médiem v trubici je oxid uhličitý) a Er:YAG lasery, moderní non-ablační přístroje pracují tak, aby epidermis zůstala pokud možno intaktní a vlastním cílem zásahu byla dermis. Nevznikne tedy žádná viditelná ranná plocha a není třeba ani lokální anestezie. Efektu je zde dosaženo cestou opakovaných ošetření. Bezprostředně po výkonu je pleť sice začervenalá, ale typicky jen na několik minut. Jde o oblíbenou „udržovací metodu“ aplikovanou v podstatě podle potřeby. Možnosti zlepšení samozřejmě nejsou nekonečné (mohou ale dosáhnout až 80% efektu invazivního CO<sub>2</sub> laserového ošetření). Výsledek je dán typem přístroje a technikou provedení (překryv jednotlivých pulzů – overlap, počet tzv. passů – počet ošetření dané plochy během jednoho sezení, ale i typem ple-

ti pacienta a jeho individuální schopností tvorby kolagenu. Používají se neinvazivní lasery – např. Nd:YAG, dále IPL přístroje (intense pulsed light – intenzivní pulzní světlo, jde o podobné světelné spektrum jako u laserů, ale nekoherentní záření), tzv. stopa (plocha, kterou přístroj ošetří na 1 pulz) je větší než u laserů (např. 3x1 cm). Energie se tedy dostává hlouběji, a proto je možné k dosažení stejného výsledku použít energie nižší. Využívá se i jiných možností – radiofrekvence, infračervené světlo, fotopneumatická terapie (přístroj Aesthera, účinek je zde výrazně zvýšen vlivem vakua). Většina přístrojů má zároveň i modus na epilaci, je možné je využít k zesvětlení pigmentací (melazma) či koagulaci drobných angiektazií, i když účinnějším nástrojem bývá u těchto problémů například Alexandrite laser (médiem je krystal drahého kamene alexandrinu, vlnová délka 755 nm).

Pokud jde o „vypnutí pleti“ – „tightening“ efekt daný kontrolovaným, převážně termickým působením a následnou přestavbou kolagenu, jsou nejlépe hodnoceny přístroje Thermacool (firma Thermage), Titan (firma Cutera) a Polaris (firma Syneron). Ukazuje se dokonce, že u těchto moderních přístrojů přílišná anestezie při výkonu může vést ke zvýšení počtu komplikací vlivem zbytečně velké razance ošetření. Byly popsány zcela ojedinělé případy deformace podkoží (destrukce tukové tkáně s následným hojením fibrózní jizvou) po excesivním ošetření Thermacoolem provedeném v lokální infiltrační anestezii se systémovou aplikací analgetik, stav pak například vyžadoval až autotransplantaci tuku (2x po 15 ml). Výrobce proto ihned významně zlepšil výcvik lékařů a výskyt komplikací okamžitě značně poklesl (1).

Celosvětově mezi nejsostikovanější novinky patří Fraxel – frakcionovaná fototermolýza, každé přejetí sondy (pass) vede ke koagulaci tkáně pouze v pravidelně rozložených bodech velkých 70–150 μm, zasahují však sloupcovitě do hloubky 400–700 μm (tedy hlouběji než u CO<sub>2</sub> laseru – 200 μm), body však v součtu reprezentují pouze 15–25 % povrchu ošetřené plochy (podle počtu passů), a nedochází tedy zdaleka k tak rozsáhlému poškození jako

u klasického CO<sub>2</sub> laseru. Zcela nejmodernější je pak přístroj Portrair PSR (plasma skin regeneration – firma Rhytec, zatím pouze na americkém trhu), využívá se zde plazmové energie, která bez přímého dotyku sondou vede k termickému efektu v dermis, po ošetření postupně dochází k žádoucí přestavbě kolagenu v podkoží, zatímco epidermis slouží jako biologický kryt a během cca 6 dnů se jemně vyloupe. Toto je asi ideál rejuvenačního přístupu, je však pravděpodobné, že vývoj půjde ještě dále.

### BOTULOTOXIN

*Clostridium botulinum* je bakterií v přírodě ubikvitní, žije v půdě, ve střevě zvířat včetně ryb a běžně i ve střevě člověka. Ke kolonizaci dochází často již v raném dětském věku například z medu, prachu (z důvodu nezralosti střevního prostředí se doporučuje nepodávat dětem mladším 1 roku med pro možnost vzniku tzv. kojenecké–infant formy botulismu), v dospělosti je pak běžná inaparentní omezená kolonizace střeva klostridii ze špatně omyté zeleniny a dalších potravin.

První myšlenky o využití botulotoxinu v léčbě (tance sv. Víta – chorea Huntingtoni) publikoval již ve dvacátých letech 19. století německý lékař a básník Justinius Kerner. Ten se také jako první exaktně zabýval mnoha případy intoxikace botulotoxinem. Teprve mnohem později, koncem sedmdesátých let 20. století dr. Alan Scott prováděl první terapeutickou aplikaci botulotoxinu u člověka při léčbě strabismu. Postupně došlo k využití v léčbě některých neurologických poruch a od konce osmdesátých let také k aplikacím za účelem zmírnění vrásek (dr. A. Carruthers). Botulotoxin je schopen dočasně blokovat přechod acetylcholinu v neuromuskulární synapsi, v praxi pak vidíme tento efekt jako na dávce závislé omezení mimiky. Toto omezení vydrží typicky 4–8 měsíců, pak synapse opět regeneruje. Metoda je velmi vděčná, aplikace je pro klienta nenáročná a efekt jasně hodnotitelný i laikem, při správném použití nejsou známa žádná rizika, kumulace toxinu v organismu či jiné negativní dopady pro zdraví jedince. Aktivita toxinu se počítá v myších jednotkách (mouse units – m.U.). Běžná dávka při ošetření vrásek je 20–40 m.U., u léčby pocení 100 m.U., v neurologii i více, potencionálně letální jednorázová dávka pro člověka je odhadována na 2000 m.U. Aplikace se provádí opakovaně jednou za několik měsíců dle stavu a potřeby, dávka by měla být individuální, podle síly mimiky klienta, hloubky vrásek a elasticity pleti. Cílem je ale přirozený vzhled, nikoliv ztuhlý výraz či významné omezení mimiky – toto je vhodné jen pokud si to klient výslovně přeje. V některých zemích jsou ale jiné ideály krásy než u nás, to se odráží i na rozdílech při porovnávání evropského a amerického dávkování. Botulotoxin používáme i k dočasnému omezení lokalizovaného pocení (typicky axily, případně dlaně, na chodidlech zřídka). V jiných oborech se botulotoxin používá ve více než stovce dalších indikacích (léčba bolestí hlavy, achalázie jícnu, análních píštěl atd.).

### VÝPLŇOVÉ MATERIÁLY

Jde o injekční materiály aplikované za účelem vyplnění jizev, vrásek či zvětšení rtů. Se silikonem a parafínem se experimentovalo již na konci 19. století, ale už ve dvacátých letech 20. století se také vědělo, že později může dojít k migraci materiálu či vzniku granulomů. I v dnešních USA, tradiční zemi injekčních silikonů, má metoda své zastánce i oponenty, FDA (Food and Drug Administration) aplikaci injekčních silikonů do podkoží nikdy neschválil, jde o preparáty doporučené pro oční lékařství. Efekty korekce silikonu například u atrofických jizev po akné či hlubokých vrásek jsou po aplikaci microdroplet technikou (jediná relativně bezpečná, mate-

riál se vrství v mnohočetných malých kvantech po 0,01 ml) velmi pěkné. Silikon je ale materiál permanentní a k migraci či vzniku granulomů/silikonomů docházelo ještě v nedávné minulosti bez použití microdroplet techniky zcela běžně i 17 let po aplikaci.

Bovinní – hovězí kolageny (v USA na trhu od roku 1977) se pro výskyt alergických reakcí (3 %) a nestabilní efekt již dnes jeví jako poněkud obsolentní, podobně působí i Artecoll – boviní kolagen s polymethylmetakrylátem. Místo nich se v Evropě používají homologní (Cosmogen, Cosmoplast) či autologní kolageny (výroba s využitím kožní biopsie klienta – britská společnost Isolagen, nesmírně drahé při efektu 1 rok – několik let). Jako velmi slibný se jeví izraelský Evolence – vysoce purifikovaný kolagen prasečího původu. Tento přípravek svojí antigenicitou odpovídá humánním kolagenům. Před aplikací se neprovádí test, k alergickým reakcím nedochází a dosažené zlepšení trvá nejméně 12 měsíců. V současné době nejoblíbenější (a nejbezpečnější) jsou výplňové materiály na bázi hyaluronové kyseliny. Tento polysacharid přirozeně se vyskytující v podkoží všech savců běžně neohrožuje vznikem alergií, vyrábí se nejčastěji biofermentací za účasti bakterií *Streptococcus equi* a *Streptococcus zooepidemicus*. Zdrojem případné alergické reakce mohou být zbytky proteinů z tohoto výrobního procesu. Ke stabilizaci produktu se používá technologie jednoho či dvou „zesíťování“ – „cross-linking“. Nejčastěji používaným materiálem je u nás Restylane – švédský produkt s 10letou tradicí výroby, v několika variantách podle hustoty gelu a velikosti partikulí. Mezi další produkty u nás patří Esthelis, Teosyal, Surgiderm, Juvederm, Hylaform, AcHyal, v Evropě také Puragen a další. Efekt u těchto materiálů je podle volby od 4 do 12 měsíců, výjimečně déle. Na podzim 2006 je v Evropě plánováno uvedení materiálu Isogel – čtyřikrát zesíťované hyaluronové kyseliny, tento produkt by snad měl být v čase stabilnější. Uvidíme, zda to potvrdí praxe.

Pacient často touží po ideálním výplňovém materiálu, který by mu přinesl trvalou nebo alespoň 5–10letou korekci bez jakýchkoliv rizik. Takový materiál zatím neexistuje. Jsou sice materiály tzv. long-lasting (dlouhodobé), a to semi-permanentní (1–2 roky) či permanentní (3–5 a více let), někdy je však třeba počítat s ne zcela známým odbouráváním některých materiálů, tzn. větší zátěží organismu, případně u určitých jedinců s možností neobyklé imunitní reakce (zhoršení autoimunitní nemoci, vznik granulomu v místě ošetření například i až 2–4 roky po aplikaci). Navíc, stárnutí obličeje se nezastaví, mimika, mechanická zátěž a aktinické vlivy vrásky dále prohlubují. Případná další korekce tedy může být potřeba i dříve, než je životnost materiálu. Jako velmi bezpečné se jeví přípravky na bázi kalciumhydroxyapatitu (Radiesse, Beautifill). Jsou plně biodegradabilní, tendence ke vzniku granulomu je velmi malá a efekt vydrží asi 2 roky i déle. Kalciumhydroxyapatit je však RTG pozitivní, je nutno tedy pacienta poučit a vybavit dokladem o tom, kam byl materiál aplikován, aby při náhodné RTG expozici, například před zubním zákrokem či po úraze hlavy nebyl materiál hodnocen jako patologie.

Při správné aplikaci je bezproblémovým také Aquamid (97,5% aqua, 2,5 polyakrylamid), tento materiál byl dokonce řadu let v bývalém SSSR používán ve velkých objemech k vyplňování prsou (až 300 ml na 1 prs). Při zpětném hodnocení biopsií nebyly nikdy nalezeny klasické fibrózní granulomy z cizích těles či jiné významné komplikace (2). Tzv. akrylamidové gely (řada Outline, Beutical 2 a 5, Evolution) se široce používají i u nás; jsou údajně biodegradabilní, efekt však někdy není tak stabilní, jak bychom očekávali.

Sculptra/New-Fill (na bázi mléčné kyseliny) vyžaduje dostatečné naředění a zvláštní techniku aplikace. Efekty jsou výborné, dosahující až efektu plasticko–chirurgického face–liftu (nejde jen o vyplnění, ale mléčná kyselina vyvolá reaktivní tvorbu kolagenu vedoucí k vypnutí). Při nesprávné technice aplikace však snadno vznikají špatně léčitelné mnohočetné granulomy. Na našem trhu přípravek zatím není. Sculptra/New Fill, Aquamid a italský Bio-alcamid jsou

často doporučovány k léčbě HIV–asociované lipoatrofie, kde změny obličej jsou pro nositele stigmatem a jejich řešení je tedy indikováno v zájmu zachování například pracovních aktivit pacienta.

Někteří zahraniční lékaři používají jako variantu výplní tzv. plazmagel. Platelet rich plasma (PRP) – plazma bohatá na krevní destičky a růstové faktory (po odstředění nesrážlivé čerstvé plné krve pacienta je prostřední vrstva PRP) podporuje hojení. Lze ji využít v implantologii i v jiných operačních oborech (3), je autologní, avšak k získání 1 ml PRP je třeba až 10 ml plné krve. Přidáním trombinu a chloridu kalcia vzniká plazmagel, který lze použít jako autologní výplňový materiál (trombin však bývá bovinní). Zatím nelze říci, jde-li více o business nebo o skutečný pokrok.

### CHEMICKÝ PEELING

Chemický peeling je technika používaná od starověku. Koupele v kyselém mléce praktikovali již ve starém Egyptě. Tradiční techniky (hluboký peeling formulemi obsahujícími fenol a krotonový olej, trichloroctová kyselina a rozmanité směsi určené ke středně hlubokému peelingu) zvolna ustupují. Jsou zatlačovány přístrojovými možnostmi rejuvencace. Superficiální peeling prováděný kyselinou glykolovou (koncentrace 20–70 %) nebo pomocí různých komerčně vyrobených směsí má spíše jemný efekt (4) a jsou nutná opakovaná sezení. Vzhledem k masivní reklamě a často jen nenápadnému olupování po zákroku jsou však tyto kosmetické peelingsy u veřejnosti velmi oblíbené.

### DERMABRAZNÍ TECHNIKY

Dermabrazní techniky různé razance (klasická dermabraze frézou, manuální dermasanding s použitím brusného papírku, přístrojová mikrodermabraze) patří také mezi tradiční metody. Dermasanding byl doložen již v Egyptě v době 1500 př.n.l., v USA pak od roku 1947. Dermabraze poprvé použil Kromayer v roce 1905. Tyto techniky jsou použitelné k úpravě některých jizev, ke korekci rhinophymy (deformace nosu postupně vytvořená patologickou fibroplazií při rosacei) či v případě mikrodermabraze v opakovaných sezeních k jemnému vyhlazení pleti. Následná tvorba intradermálního kolagenu u mikrodermabraze je však nepatrná, proto je u moderních přístrojů snaha o vylepšení metody například aplikací roztoku obsahujícího vitaminy a antioxidanty (např. přístroj Water-Beam), kryosprayem apod.

### MEZOTERAPIE

Mezoterapie je ve Francii tradiční metodou od padesátých let 20. století, kdy ji zavedl dr. Pistor. U nás je zcela nová. Malé dávky léčebných roztoků jsou aplikovány intradermálně do kůže například za účelem vazodilatace (prokain – původní využití k ovlivnění hypacusis, presbyopie), analgezie (prokain, nesteroidní antirevmatika, kalcitonin), aktivizace organismu (prokain, vitaminy) či v estetické medicíně – revitalizace a hydratace pleti (komerčně vyrobené vitaminové směsi, hyaluronová kyselina, dimethylaminoetanol k navození kontrakce myofibril atd.). Rutinní opakovaná aplikace prokainu je v naší senzitivní populaci problematická. I když celý koncept metody se může jevit jako nevědecký, například efekt po ošetření pleti bývá jasně viditelný již po jednom sezení. Lze jen spekulovat, jak velký efekt na tvorbu kolagenu má pouhé mnohčetné jemné poranění kůže jehlou a jak velký efekt je skutečně účinnem aplikovaných léčiv.

Variantně se využívá „mezoterapeutického“ přístupu i v léčbě tzv. „celulitidy“ (fibrolipodystrofie) a v modelaci postavy, zde

ovšem aplikujeme hlouběji (proto již nejde o klasickou mezoterapii) – do tukové vrstvy (komerčně vyrobené roztoky na bázi kofeinu, je možné aplikovat i fosfatidylcholine/desoxycholát). Názory na použití fosfatidylcholinu však zatím nejsou ve světě jednotné, metoda má zastánce i odpůrce (5, 6).

### OSTATNÍ

Mezi ostatní můžeme zařadit **medicínskou kosmetiku** (účinné složky jsou např. kyselina hyaluronová, glykolová a její deriváty glukonolakton, laktobionová kyselina, vitamin C, E, retinol, dimethylaminoetanol, koenzym Q10, aminokyseliny, rostlinné výtažky (*Centella asiatica*, fytoestrogeny sojového původu, sladké brambory wild-yam jako zdroj DHEA – dehydroepiandrosteron), na americkém trhu pak prokain, růstové faktory (VEGF – vascular endothelial growth factor, PDGF – platelet derived growth factor, ILF-1 – insulin like growth factor, transforming growth factor beta a další). Výrobci tvrdí, že buněčné faktory v přípravcích jsou stabilní; v kontrolních studiích vychází nárůst kolagenu až o 37 % (7).

Cenným doplněním jsou **systemové anti-agingové postupy** (zpomalení stárnutí) – založené na dlouhodobém monitorování organismu a cílené suplementaci antioxidantů, vitaminů a hormonů, s důrazem na zdravý životní styl a snížení kontaminace organismu z okolního prostředí. Tento přístup se ve světě v posledních několika letech masivně rozvíjí, zdá se logický a perspektivní, až v budoucnu však uvidíme, zda je skutečně pro člověka tak výhodný, jak tvrdí jeho budovatelé. Velkou roli zde jistě hraje reklama a zájmy farmaceutických firem, o čemž se již ve světě začíná nepokrytě hovořit (8). Navíc jde o záležitost „bohatého Západu“, rozvojové země tedy již nyní právem hodnotí tyto snahy jako pro ně diskriminační, dále rozdělující lidstvo (9).

Jako velmi slibná metoda se jeví **karboxyterapie**. Jde o nové využití podkožní aplikace oxidu uhličitého, zde za účelem zlepšení napětí povadlé kůže, léčby jizev, rozvolňování adhezí po liposukcích, léčby fibrolipodystrofie („celulitidy“) a podpory hojení chronických ran včetně bérceových vředů i ran u diabetiků.

### ZÁVĚR

Co říci závěrem? Neinvazivní estetická medicína není již jen výstřelkem pro úzkou vrstvu obyvatelstva. Vlivem globalizace je i u nás tato péče dostupnější. V dnešním světě může člověku významně pomoci k udržení sebevědomí a dobrého pocitu, psychosomatickou cestou někdy může kladně ovlivnit i jiné, zdravotní problémy. Metody je možné kombinovat podle indikace a zájmu pacienta. Pacient–klient však musí být vždy řádně informován o dané metodě a možných nežádoucích efektech, vždy je třeba začínat u lékařské anamnézy a dermatologického hodnocení kůže a vždy by mělo platit to, co doporučují seriózní zahraniční pracovníci: „Nadměrná očekávání klienta jsou kontraindikací k výkonu“.

#### Zkratky

CO <sub>2</sub> laser	– laser, kde médium v trubici tvoří oxid uhličitý
DHEA	– dehydroepiandrosteron
Er:YAG laser	– erbium-yttrium-aluminium-garnet
FDA	– Food and Drug Administration (Federální úřad pro schvalování léčiv v USA)
HIV	– human immunodeficiency virus
ILF	– insulin like growth factor
IPL	– intense pulsed light
m.U.	– mouse unit (jednotka biologické aktivity botulotoxinu při léčbě – 1 m.U. = LD50 (letální dávka) pro myš specifické myší populace (Swiss Webster mouse))

Nd:YAG laser	– neodymium-yttrium-aluminium-garnet
PDGF	– platelet derived growth factor
PRP	– platelet rich plasma
Portrait PSR	– plasma skin regeneration
RTG	– rentgen
VEGF	– vascular endothelial growth factor

## LITERATURA

- Narins, R. S. et al.:** Overtreatment Effects Associated with a Radiofrequency Tissue Tightening Device: Rare, Preventable, and Correctable with Subcision and Autologous Fat Transfer. *Dermatol. Surg.*, 2006, 32, s. 115-124.
- Christensen, L. H. et al.:** Long Term Effect of Polyacrylamid Hydrogel on Human Breast Tissue. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2003, 111, s. 1883 až 1890.
- Man, D. et al.:** The Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (Platelet Gel) and Autologous Platelet Poor Plasma (Fibrin Glue) in Cosmetic Surgery. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, 107, s. 229-237.
- Butler, P. et al.:** Quantitative and Qualitative Effects of Chemical Peeling on Photo-Aged Skin: An Experimental Study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, 107, s. 222-228.
- Rotunda, A. M.:** Mesotherapy and Phosphatidylcholine Injections: Historical Clarification and Review. *Dermatol. Surg.*, 2006, 32, s. 465-480.
- Hasenschwandtner, F.:** Phosphatidylcholine Treatment to Induce Lipolysis. *J. of Cosmetic. Derm.*, 2005, 4, s. 308-313.
- Rokhsar, C. K. et al.:** Review of Photorejuvenation: Devices, Cosmetics, or Both? *Dermatol. Surg.*, 2005, 31, s. 1166-1178.
- Luciano, L.:** Book Review: Hoberman J.: Testosterone Dreams: Rejuvenation, Aphrodisia, Doping. *Bull. Hist. Med.*, 2006, 80, s. 398-399.
- Tuljapurkar, S.:** Ageing Will Be Slowed Within 4 Years Claims Us Academic. *J. Europ. Anti-Ageing Medicine*, 2006, 3, s. 16.

### Lehofer, M., Stuppach, Ch. (ed.): TERAPIE DEPRESÍ FARMAKOTERAPIE. PSYCHOTERAPIE. SOCIOTERAPIE. DOPLŇKOVÉ TERAPIE.

Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2005, s. 121. ISBN 3-13-136581-1.

Deprese dnes patří k široce rozšířeným onemocněním – v praxi praktických lékařů, neurologů, psychiatrů a psychoterapeutů je léčení depresivních nálad běžné. Recenzovaná kniha však předkládá postupy, které vždy běžné nejsou. Neobvyklé také je, že ji připravil autorský tým 27 odborníků z Německa a z Rakouska. Velký počet autorů však neznamená v tomto případě enormní rozsah stránek publikace, ale pestrost, s jakou je téma léčby deprese pojednáno. Mimo obvyklá diagnostická vodítka a nejčastěji používané způsoby léčby (farmakoterapie, psychoterapie a socioterapie) se práce zaměřuje především na tzv. doplňkové léčebné postupy.

Kniha začíná stejně jako práce lékaře – diagnostikou. Důležitost správné a včasné diagnózy je zde podpořena statistikou, která říká, že 70 % lidí, kteří spáchají sebevraždu, je depresivních, a také, že 40 % lidí, kteří se pokusí o sebevraždu, navštíví jeden týden před událostí svého praktického lékaře. Proto je zde uvedeno 10 jednoduchých klíčových otázek, kterými je možno provést cílený skrínink deprese. Je zde také Poeldingerův dotazník pro odhad rizika sebevraždy. Přehledně je zpracována kategoriální, syndromální a diferencionální diagnostika depresivních poruch.

Po diagnostice následuje krátký přehled farmakoterapie, v níž je dán důraz na volbu antidepressiva dle vedlejšího působení, v těhotenství, při kojení a na kombinaci farmak při rezistenci na terapii. V krátkosti je podobně popsána i psy-

### choterapie, její indikace a provádění. Je dělena na behaviorální, kognitivní, interpersonální a psychodynamickou interpersonální. Uvedena je účinnost jednotlivých postupů a diskutována kombinace s farmakoterapií. V kapitole týkající se sociální terapie jsou popsány rozličné způsoby narušení sociální integrace u nemocných. Sociální terapie pak staví na psychoedukaci, na compliance, na činnostech v denním životě, na kognici. Lékař by se měl stát pro pacienty také jejich sociálním manažerem, lokálně mohou pomoci i ostatní pomáhající profese.

Stěžejní 5. kapitola je rozdělena dle doplňkových metod léčení deprese do čtrnácti podkapitol. Každá část má podobné uspořádání. Nejprve jsou popsány historické, vědecké, klinické základy metody, její působení a provádění. Pak je uvedena její indikace, kontraindikace a vedlejší účinky. Provádění každé metody je ilustrativně dokumentováno v případových studiích. Na závěr je vždy popsána účinnost dané metody, následuje souhrn a literatura.

Postupně se tak dozvídáme o jednotlivých doplňkových metodách:

- koupele v olejových disperzích (1 % až 10 % éterického a olivového oleje)
- magnetická stimulace mozku (magnetické pole cívky je zaměřeno na oblast levého dorzálního prefrontálního kortexu, trvání jednoho sezení 20–25 minut)
- sportovní a pohybové terapie (dechová cvičení, jogging, relaxace, rozvoj všímavosti k tělu, silová cvičení, gymnastika, sportovní hry, tanec, reflexe aktivit ve skupině)
- terapie světlem (krátké přímé osvětlení cca po jedné minutě světelným zdrojem 2500 až 10 000 luxů, bílým světlem 380–780 nm, odstup zdroje od očí 60–80 cm nebo použití světelného boxu)
- spánková deprivace a manipulace se spánkem a bděním (po odeřpení spánku na 35 hodin,

následuje manipulace po 7 následujících dnů, kdy se usínání posunuje každý den o 1 hodinu: 1. den spánek od 17 do 24 hodin, 2. den od 18 do 1 hodiny atd. až 7. den od 23 do 7 hodiny)

- elektrokonvulzivní terapie
- homeopatie
- akupunktura
- ergoterapie (2 hodiny denně práce se dřevem, papírem, barvami atp.)
- psychoedukace (návrh 12 psychoedukativních rozhovorů ve skupině)
- muzikoterapie (aktivní – hlas a různé hudební nástroje, pasivní poslech nahrávek ve skupině)
- arteterapie (Salzburský model arteterapie)
- taneční terapie podle metody analýzy pohybu (mobilizace těla, vztah k tanečnímu partnerovi, opora, koordinace, rychlost a její změna apod.)
- klinicky-psychologické terapeutické návyky (vytvoření pozitivních a posilujících aktivit, formování sociálních kompetencí, korekce negativních kognicí, cvičení uvolnění a trénink pozitivních, trénink vyšších mozkových funkcí)

Poslední 6. kapitola je nazvána „Společný léčebný plán.“ Je zde poskytnut návod na komplexní multidimenzionální léčbu deprese.

**I když čtenář takovou léčbu svým pacientům nemůže nabídnout z důvodů svého profesního zaměření, kniha mu poskytuje kvalitní základní informaci o léčbě deprese. Jde tedy především o přehledovou útlou publikaci (rozsah 121 stran), která u každého tématu odkazuje na základní odbornou literaturu v anglickém a německém jazyce pro podrobnější seznámení.**

Karel Hájek  
128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Karboxyterapie – nová neinvazivní metoda estetické medicíny

Koutná N.  
Klinika GHC, Praha

## SOUHRN

V článku jsou shrnuty základní informace o karboxyterapii a jejím novém využití v neinvazivní estetické medicíně a v dermatologii.

**Klíčová slova:** karboxyterapie, oxid uhličitý, vazodilatace, Carbomed.

## SUMMARY

*Koutná N.: Carboxytherapy – A New Non-invasive Method in Aesthetic Medicine*

Basic information about carboxytherapy and its new use in non-invasive aesthetic medicine and in dermatology is presented in the article.

**Key words:** carboxytherapy, carbon dioxide, vasodilatation, Carbomed.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 841–843.

**K**arboxyterapie je léčebná injekční aplikace oxidu uhličitého. V balneoterapii je využívána od roku 1932, poprvé ve francouzských lázních Royat. V roce 1953 kardiolog dr. J. B. Romuef publikoval práci o svých dvacetiletých zkušenostech s touto metodou.

Pacienti metodu znají pod názvem „plynové injekce“. Pro své antalgické a spazmolytické účinky byla karboxyterapie od počátku s úspěchem používána k léčbě artropatií a vertebrogenních potíží, pro ovlivnění tonu arteriál a kapilár a následné zlepšení trofiky pak k léčbě cévních poruch včetně ischemické choroby dolních končetin a periferního cévního diabetického syndromu. Uvádějí se i vzdálené, celkové účinky karboxyterapie, vedoucí k rozšíření koronárních cév, bradykardii a poklesu krevního tlaku.

## LÉČEBNÝ ÚČINEK

Oxid uhličitý ve tkáni reaguje s molekulami vody, tím vzniká molekulární kyselina uhličitá, která redukuje tkáňové pH. Na základě Bohrova efektu (čím nižší pH, tím slabší vazba mezi hemoglobinem a kyslíkem) se zvyšuje uvolňování kyslíku z hemoglobinu, navíc se při hodnotě pH 6,8 a méně zvyšuje permeabilita stěny kapilár, při hodnotě 6,5 a méně se zvyšuje pružnost a snižuje pevnost kolagenových vláken. Redukcí dvojmocných iontů kalcia a štěpením kyseliny uhličitě na  $H^+$  a  $HCO_3^-$  je umožněn vznik hydrogenuhličitanu vápenatého –  $Ca(HCO_3)_2$ , vzniká i hydrogenuhličitan sodný a draselný ( $NaHCO_3$  a  $KHCO_3$ ), pH přechází do zásaditého a vede k antalgickému a spazmolytickému účinku. Dochází k uvolnění tonu arteriál a kapilár (kožní teplota se zvyšuje až o  $1^\circ C$ ), což spolu se změnou aktivity nervových zakončení přispívá ke zlepšení trofiky ošetřené partie (1). Zároveň je aktivována i oxidace tuků z tukových buněk, v některých pramenech je udáván i přímý lipolytický efekt na adipocyty (2). Zbytky  $CO_2$  jsou pak opět vydychány plicemi. Ve fyzioterapeu-

utické literatuře je zdůrazňována reflexní podstata této terapie – cíleně vyvoláváme reflexní odpověď, která má léčebný charakter (3). Tento pohled je v estetice zatím naprosto opomíjen.

Dále se uvádí ovlivnění sekrece endorfinů a jiných mediátorů cestou stimulace akupunkturních bodů (a případně i placebo efektem přicházejícím s přístrojovým ošetřením, zvláštní metodou atd.), uvažuje se i o vlivu limbického systému (Capko, Kolesár) jako spouštěče adaptačních mechanismů při reakci organismu na faktory zevního prostředí.

## KONTRAINDIKACE

Mezi kontraindikace karboxyterapie patří závažnější onemocnění jako těžší ischemická choroba srdeční, akutní embolie, tromboflebitidy a flebotrombóza, gangréna, ledvinové selhání, nekompenzovaná hypertenze, prodělaná cévní mozková příhoda včetně tranzitorní, gravidita, kojení.

## VYUŽITÍ V ESTETICKÉ MEDICÍNĚ A DERMATOLOGII

V posledních letech došlo v zahraničí překvapivě k odvození nových možností použití karboxyterapie, a to v rámci neinvazivní estetické medicíny a dermatologie. V Evropě se výzkumem metody zabývá například univerzita v italské Sieně a Centrum mikroangiologie a mikrocirkulace při univerzitě v Miláně. V řadě zemí (Austrálie, Korea, Singapur, státy Jižní Ameriky) je metoda široce prezentována a využívána. K nám nyní přes Rakousko a Maďarsko přichází z Itálie.

Využití metody v dermatologii a v estetické medicíně obecně je velmi široké:



Obr. 1. Zevní stehna a boky před ošetřením



Obr. 2. Zevní stehna a boky po 3 ošetřeních

1. Zlepšení trofiky vede ke zvýšené ochotě i chronických ran k hojení (včetně bércových vředů a diabetické nohy, špatně se hojících chirurgických ran atd). Karboxyterapie je indikována i k ovlivnění kožních projevů lupénky (v kombinaci s tradiční dermatologickou léčbou), cirkumskriptní sklerodermie – zde i jako samostatná léčba, a alopecii.

2. Změny pH a oživení metabolismu v důsledku vazodilatace a rozvoje cévních kolaterál je schopné navodit i přestavbu intradermálního kolagenu. Tento efekt přichází poměrně rychle. Většinou je patrný již po 2 ošetřeních provedených během např. 7–14 dnů. Významně se zlepšuje tonus a vzhled kůže (povadlé partie jako břicho, paže, vnitřní stehna (obr. 1, 2), podbradek, okolí úst (obr. 3, 4), dokonce i dolní víčka – v oblasti obličeje je nutno aplikovat velmi opatrně – a zmiřuje se nápadnost i starých strií (pajizévek).

3. V podkoží vede oživení metabolismu k postupnému zlepšení



Obr. 3. Nazolabiální rýhy před ošetřením



Obr. 4. Nazolabiální rýhy po 2 ošetřeních

např. fibrolipodystrofie (tzv. „celulitidy“), báze i starších jizev včetně jizev po popáleninách, velmi cenné je uvolnění podkožních adhezí vytvořených například po ne zcela ideálně zhojených liposukcích či po jiných operacích (zde nepochybně hraje roli i rychlost instilace plynu – mechanické působení proudu plynu). I u fibrolipodystrofie vlastně rozrušujeme a změkčujeme tužší vazivová septa mezi tukovými lalůčky. V podkoží se také projevuje lipolytický efekt, který můžeme dobře využít k cílené neinvazivní modelaci problematických partií – např. zevní či vnitřní stehna, boky, břicho. Výhodou je paralelní úprava napětí kůže dané partie, což u jiných neinvazivních metod vidíme zřídka. Lipolytický efekt však přichází nejpomaleji, první výsledky lze většinou vidět kolem 5–10. sezení. Tak jako u jiných metod neinvazivní modelace těla (elektrolipolýza, lipolýza injekcemi fosfatidylcholinu/deoxycholátu či tzv. hypotonická injekční lipolýza) i zde existuje určité procento „non-responders“, tedy pacientů, kteří na léčbu prostě nereagují, zřejmě díky individuálnímu nastavení metabolismu, receptorovým zvláštnostem apod., pokud není příčinou jednoduše nezdravý životní styl a neschopnost jedince toto změnit.

#### Aplikace

K aplikaci oxidu uhličitého pro účely dermatologie a estetické medicíny je určen přístroj Carbomed (italská firma Carbositerapia Italiana) (obr. 5). Přístroj je přes redukční ventil napojen přímo na bombu s medicínálním CO<sub>2</sub>. Plyn je přiváděn pod tlakem 2,5–3,5



baru (tj. 250 000–350 000 Pa, 1875–2625 torrů), parametry vlastní aplikace (průtok plynu v ml/min, celkové množství v ml) se volí individuálně podle indikace a místa aplikace. Aplikuje se jemnou mezoterapeutickou jehlou 30G (gouge), délka jehly je nejlépe 12 nebo 13 mm (obr. 5). Vlastní proces instilace plynu z přístroje je ovládán pedálem. Typicky trvá jedno ošetření podle počtu ošetřených lokalit 20–40 minut, celkové množství aplikovaného CO<sub>2</sub> je u lokalit na těle průměrně 200–1000 ml, v obličeji 5–50 ml. (Ve fyzioterapii se instiluje menší množství, typicky na jedno ošetření 20–200 ml.) Pacient může mít různé pocity v místě aplikace – teplo, mravenčení, pálení, vlivem analgetického účinku CO<sub>2</sub> (depolarizace nervových membrán) však tyto pocity většinou brzy mizí. U citlivých jedinců někdy mohou místy doznívat až do 24 hodin po zákroku. Je třeba vyhnout se pokud možno aplikaci do cévy, náhodně však někdy k napíchnutí drobné žilky dojde. Snadno se pak vytváří menší hematoma. Podle problematiky pacient vidí pozitivní účinky metody často již po 1–2 sezeních, u modelací však až po 6–8 sezeních. Při aplikaci na těle se doporučuje se nejméně 10 sezení prováděných 1–2x týdně, dále dle stavu a efektu. Ovlivnění lupénky, alopecii a bérkových vředů však trvá déle, 20–30 sezení není výjimkou.

Metoda je natolik všestranná a u klientů, kteří ji měli možnost vyzkoušet, pro své efekty oblíbená, že při svém rozšíření jistě přinese mnoho dobrého i tam, kde bychom byli odkázáni na ne vždy uspokojivé kombinace méně účinných postupů (léčba jizev, bérkových vředů) nebo na invazivní metody chirurgické (zlepšení napětí kůže v obličeji face-liftem, liposukce a jejich opakování), které však často vytvoří problém nový (nová jizva či podkožní adheze). Zanedbatelná není ani finanční relace, CO<sub>2</sub> je levný, cena ošetření tedy nedosahuje výše ceny ošetření jinými metodami a výsledek přitom může být srovnatelný.

Karboxyterapii a přístroj Carbomed lze doporučit všem estetickým a plasticko-chirurgickým centrům i větším dermatologickým oddělením.

### ZÁVĚR

V italské Sieně již vznikla samostatná mezinárodní společnost pro výzkum karboxyterapie (G.I.S.C. – International Scientific Carbon dioxide Therapy Group). Pramenů o metodě není mnoho ani v literatuře o fyzioterapii, o použití v dermatologii a estetice je jich minimum. Přesný obraz působení CO<sub>2</sub> ve tkáni v celé jeho komplexnosti asi bude obtížné přesně rozkrýt, plyn působí velmi rychle, histopatologie a další obvyklé metody (ultrazvuk k objektivizaci fibrózních vrstev, evaluace mikrocirkulace Dopplerem) jsou vhodné ke sledování výsledku, ale nestačí k přesnému objasnění procesu působení. Tkáňová kultura je prostředí modelové, arteficiální. Pracoviště plastické chirurgie a nestátní estetická centra nemají běžně možnosti a přístrojovou techniku k podobnému výzkumu.

Problematika je přitom jistě zajímavá a perspektivní, je i možnost napojení našich odborníků na mezinárodní společnost G.I.S.C.

### Zkratky

Ca (HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – hydrogenuhličitan vápenatý  
CO<sub>2</sub> – oxid uhličitý



Obr. 5. Přístroj Carbomed



Obr. 6. Aplikace CO<sub>2</sub> do podkoží

G.I.S.C. – International Scientific Carbondioxide Therapy Group  
H<sup>+</sup> – vodíkový ion  
HCO<sub>3</sub> – hydrogenuhličitanový anion  
KHCO<sub>3</sub> – hydrogenuhličitan draselný

### LITERATURA

1. **Marek, J., Kolářová, M.:** Plynové injekce. Praha, Triton, 2002, s. 14-15.
2. **Brandi, C. et al.:** Carbon Dioxide Therapy in the Treatment of Localised Adiposities: Clinical Study and Histopathological Correlations. *Aesth. Plast. Surg.*, 2001, 25, s. 170-174.
3. **Rychlíková, E.:** Manuální medicína. Praha, Avicenum, 1987, s. 140.
4. **Brandi, C. et al.:** Carbon Dioxide Therapy: Effects on Skin Irregularity and Its Use as a Complement to Liposuction. *Aesth. Plast. Surg.*, 2004, 28, s. 222-225.

Děkuji firmě Planmed s.r.o., Příbram Drásov-Skalka 39 (distributor přístroje Carbomed v České republice) za zaplacení nákladů na otištění barevných fotografií v tomto článku.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: klinické a forenzní aspekty

<sup>1, 2</sup>Šedý J., <sup>2</sup>Naňka O., <sup>3</sup>Jarolím L.

<sup>1</sup>Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

<sup>2</sup>Anatomický ústav I. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Urologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

### SOUHRN

Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis je žlábek na ramus inferior ossis pubis a ventrální ploše corpus ossis pubis, ve kterém probíhá u muže nervus dorsalis penis a u ženy nervus et arteria dorsalis clitoridis. Těsný vztah nervus dorsalis penis/clitoridis a os pubis, představovaný průběhem sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis má značný význam v chirurgických oborech. Jemná a šetrná preparace nervus dorsalis penis je klíčová pro správné provedení chirurgické konverze genitálií u pacientů s transsexualismem, při rekonstrukci zadní uretry, hypospádii, při provádění penilní blokády během cirkumcize a revaskularizační chirurgii erektilní dysfunkce. Je diskutována role sulcus nervi dorsalis penis při vzniku Alcockova syndromu. Obdobně je třeba v místě sulcus nervi dorsalis clitoridis šetřit nervus dorsalis clitoridis při redukční klitoridoplastice u dívek s adrenogenitálním syndromem a při zavádění transobturátorové vaginální pásky. Poškození nervus dorsalis penis/clitoridis vede k hypestézii až anestezii glans penis/glans clitoridis. Poškození arteria dorsalis clitoridis způsobuje hematoma. Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis je možno rovněž využít při určování pohlaví izolované os pubis z forenzních nebo antropologických důvodů. Laterální okraj sulcus nervi dorsalis penis přesně odpovídá „vertikální hraně“ a laterální okraj sulcus nervi dorsalis clitoridis „ventrálnímu oblouku“ – dvěma parametřím, které jsou součástí tzv. Pheniceho metody určování pohlaví izolované os pubis.

**Klíčová slova:** nervus dorsalis penis, nervus dorsalis clitoridis, os pubis, ventrální oblouk, ventrální hrana, pohlavní dimorfismus, Alcockův syndrom.

### SUMMARY

Šedý J., Naňka O., Jarolím L.: *Sulcus Nervi Dorsalis Penis/Clitoridis: Clinical and Forensic Aspects*

Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis is a groove on inferior ramus of pubis and ventral surface of the body of pubis, where dorsal nerve of penis in male and dorsal nerve and artery of clitoris in female run. Close relation of the dorsal nerve of penis/clitoris and pubis, represented by the course of sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis has a major impact in surgical disciplines. Exact preparation of the dorsal nerve of penis is crucial in correct performance of conversion of genitalia in patients with transsexualism, in reconstruction of posterior urethra, in hypospadias, during performance of penile blockade during circumcision and in revascularization surgery of erectile dysfunction. The role of sulcus nervi dorsalis penis in the Alcock's syndrome is discussed. Similarly, it is advisable to take care of the dorsal nerve of clitoris inside sulcus nervi dorsalis clitoridis during reduction clitoridoplasty in patients with adrenogenital syndrome and during the insertion of transobturator vaginal tape. Injury of dorsal nerve of penis/clitoridis leads to hypesthesia or anesthesia of glans penis/clitoridis. The injury of dorsal artery of clitoris leads to hematoma. It is possible to use sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis in sexing of isolated pubis from anthropological or forensic purposes. Lateral border of sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis corresponds to vertical ridge and lateral border of sulcus nervi dorsalis clitoridis to ventral arc – two parameters, which are part of the Phenice's method for sexing of isolated pubis.

**Key words:** dorsal nerve of penis, dorsal nerve of clitoris; pubis, ventral arc, vertical ridge, sex determination, Alcock's syndrome. *Se.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 844–847.

### NERVUS DORSALIS PENIS

Nervus dorsalis penis je klíčový pro normální erektilní a ejakulační funkci a je součástí bulbokavernózního reflexu (1, 2). Nerv odstupuje z nervus pudendus ve foramen infrapiriforme a doprovází arteria et vena pudenda interna, společně s dalšími větvemi nervus pudendus, do canalis pudendalis na laterální stěně fossa ischio-rectalis (3). Směřuje ventrálně, podél ramus ossis ischii a mediálního okraje ramus inferior ossis pubis, uložený pod fascia inferior diaphragmatis urogenitalis. Nejdříve vstupuje do kontaktu s ramus inferior ossis pubis a dále probíhá v těsné blízkosti dolního

okraje a ventrální plochy corpus ossis pubis. V těchto místech nerv proráží diaphragma urogenitale v kontaktu s ligamentum arcuatum pubis (4, 5). Při ventrokaudálním okraji os pubis probíhá nervus dorsalis penis v blízkosti úponu crus penis a pokračuje mezi crus a ventrální plochu corpus ossis pubis na dorsum penis (obr. 1). Zde nerv vydává větve inervující corpus et glans penis (1).

### NERVUS DORSALIS CLITORIDIS

Ženský protějšek nervus dorsalis penis, nervus dorsalis clitoridis,



je klíčový pro normální funkci klitorisu (6). Probíhá obdobně, je však tenčí a jeho průběh je zkrácen o délku penisu. Navíc se v této oblasti liší vztah arteria dorsalis clitoridis a kaudální poloviny ventrálního povrchu os pubis – na rozdíl od muže je tepna v těsném kontaktu s kostí. V oblasti fossa ischioirectalis a v blízkosti ramus inferior ossis pubis je arterie uložena obdobně jako u muže, na dolním okraji corpus ossis pubis se však kříží s nervus dorsalis clitoridis a dostává se tak na jeho mediální stranu. Na ventrální ploše corpus ossis pubis pak tepna i nerv běží vedle sebe, oba dva v těsném kontaktu s kostí (obr. 2) (7–9).

### SULCUS NERVI DORSALIS PENIS

Na ramus inferior ossis pubis a ventrokaudálním povrchu corpus ossis pubis podmiňuje průběh nervus dorsalis penis žlábek, který jsme detailně popsali a nazvali „sulcus nervi dorsalis penis“ (obr. 1) (7–9). Arteria dorsalis penis a žilní pleteně spatium subpubicum běží ventrolaterálně od tohoto žlábků (7–9).

Sulcus nervi dorsalis penis je přítomen na 72 % mužských os pubis. Probíhá zprvu po ramus inferior ossis pubis k dolnímu okraji corpus ossis pubis. Má průměrnou délku 15,8 mm, měřeno od dolního okraje symfýzy. Dále se stáčí na ventrální plochu corpus ossis pubis a směřuje kraniálně, paralelně se symphysis ossis pubis. V tomto úseku je jeho průměrná délka 21,3 mm, což odpovídá 55 % celkového kraniokaudálního rozměru corpus ossis pubis. Kraniální konec žlábků odpovídá místu, kde nerv zahýbá ventrálně a vstupuje na dorsum penis (7–9).

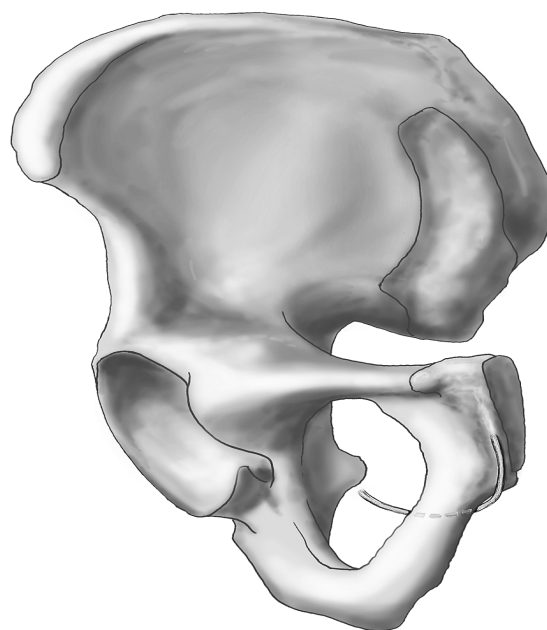
### SULCUS NERVI DORSALIS CLITORIDIS

Arteria dorsalis clitoridis leží mediálně od nervu a doprovází jej podél os pubis, což je hlavní důvod významně širšího sulcus nervi dorsalis clitoridis ve srovnání se sulcus nervi dorsalis penis (obr. 1, 2). Místo křížení obou útvarů je při dolním okraji os pubis (7–9).

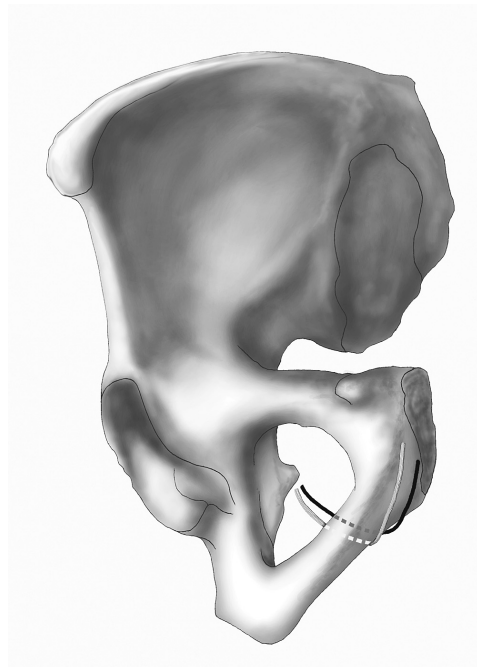
Sulcus nervi dorsalis clitoridis je přítomen na 83 % ženských os pubis. Probíhá obdobným způsobem jako sulcus nervi dorsalis penis. Jeho průměrná délka na ramus inferior ossis pubis je o 0,8 mm delší než u muže. Část sulcus nervi dorsalis clitoridis na ventrálním povrchu os pubis je ve srovnání s mužským protějškem významně širší. Jeho průměrná mediolaterální šíře na ventrálním povrchu corpus ossis pubis je 2,4 mm, neboli je o 32 % širší než u muže, díky arteria dorsalis clitoridis, jež zde doprovází nerv. Délka žlábků, vyjádřená jako procento z délky symfýzy (57 %) je srovnatelná s délkou žlábků u muže (7–9).

### SULCUS NERVI DORSALIS PENIS A ALCOCKŮV SYNDROM

Syndrom z útlaku nervus pudendus, také známý jako Alcockův syndrom, byl popsán u cyklistů jako dlouhodobá iritace nervus pudendus, jež vyústí ve sníženou senzitivitu glandu a dalších částí penisu, společně s erektilní dysfunkcí (10–12). Literární prameny popisují vznik Alcockova syndromu velmi často jako kompresi nervus pudendus v canalis pudendalis, tj. v Alcockově kanále (13–15). Pouze dvě novější práce jsou výjimkou – Leibovich a Mor (16) popisují vznik Alcockova syndromu jako „přímý tlak přední části sedla proti perineu a symfýze, dále vystupňovaný ventrálním sklonem cyklisty, utiskující nervus pudendus v místě, kde prostupuje pod os pubis“, Hrube et al. (5) spekulují rovněž o místě vzniku Alcockova syndromu při dolním okraji corpus ossis pubis a v tomto místě dokonce popisují preformovaný osteofibrotický tunel, ohraničený ramus inferior ossis pubis, ligamentum suspensorium



Obr. 1. Průběh nervus dorsalis penis ve vztahu k sulcus nervi dorsalis penis na ventrální ploše corpus ossis pubis



Obr. 2. Průběh nervus dorsalis clitoridis a arteria dorsalis clitoridis a jejich křížení ve vztahu k sulcus nervi dorsalis clitoridis

penis a crus penis. Naše studie, zabývající se klinickou anatomií sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis tyto nálezy potvrzují (7–9).

Canalis pudendalis je z kaudální strany pokryt významně silnější vrstvou tukového vaziva, než je tomu v místě přestupu nervus dorsalis penis pod dolním okrajem os pubis, v sulcus nervi dorsalis penis (3, 4, 7–9). Navíc by byla při kompresi útvarů v canalis pudendalis očekávána současná iritace nebo poškození arteria et vena pudenda interna. Hematom ani žádní další příznaky poškození těchto cév však nejsou u Alcockova syndromu přítomny (16).

Zatímco hlavními příznaky Alcockova syndromu jsou hypestézie nebo anestezie, nejsou publikovány žádné zprávy o paréze

musculus bulbocavernosus. Je však známo, že tento sval je inervován jednou z větví nervus pudendus, ramus perinealis, který rovněž probíhá přes Alcockův kanál (1, 2). Tento nerv vstupuje prakticky okamžitě po výstupu z canalis pudendalis do musculus bulbocavernosus, ke kterému se dostává mezi musculus ischiocavernosus et bulbocavernosus (1). Proto je možné říci, že nervus dorsalis penis je čistě senzitivní nerv (1, 2). Tato data rovněž podporují hypotézu, že Alcockův syndrom je způsoben iritací nervus dorsalis penis v sulcus nervi dorsalis penis na dolním okraji corpus ossis pubis.

### OSTATNÍ ÚŽINOVÉ SYNDROMY V OBLASTI NERVUS PUDENDUS

Úžinové syndromy nervus pudendus v oblasti před vstupem do nebo uvnitř canalis pudendalis jsou příčinou perzistujících perineálních bolestí a motorických poruch v oblasti perinea (3, 17–19). Jejich příčiny se liší od příčin Alcockova syndromu, vznikají na základě předchozích operací, porodů, chronické obstrukce, extrémního cvičení nebo rozsáhlejšího traumatu (17–19). Klinická symptomatologie těchto úžinových syndromů je pestrá, nebyla zde však popsána žádná porucha senzitivity dorsum penis nebo jakýkoliv stupeň erektilní dysfunkce. Na základě těchto údajů je zřejmé, že tyto stavy s mnohočetným klinickým obrazem jsou způsobeny postižením nn. rectales inferiores a rr. perineales v jejich průběhu v dolní polovině canalis pudendalis a nikoli kompresí nervus dorsalis penis v místě sulcus nervi dorsalis penis.

### SULCUS NERVUS DORSALIS PENIS U PACIENTŮ S TRANSEXUALISMEM

Zachování inervace glans penis a správná chirurgická fixace nervus dorsalis penis jsou klíčové při male-to-female konverzi genitálu u pacientů s transsexualizmem (20, 21). Izolace nervu od ostatních tkání penisu vyžaduje velice jemnou a přesnou preparační techniku. Preparace může být ztížena v případech s hlubokou interkrurální rýhou v proximální části penisu. Chirurgická resekce crura penis musí být kompletní, jelikož pozůstatky těchto tkání mohou v budoucnu tvořit bariéru, jež může působit problémy při koitu. Ligatury musí být proto umístěny v těsné blízkosti ramus inferior ossis pubis, v blízkosti průběhu nervus dorsalis penis, jehož zavěť do sutury nebo poranění je třeba se vyvarovat. Při preparaci nervově-cévního svazku je glans redukován a vytvořen z něj neoklitoris. Poškození nervu nebo cév může vést k nekróze nebo necitlivosti klitorisu a nemožnosti dosáhnout orgasmu – typické komplikace léčby male-to-female transsexualizmu. V rámci prevence nekontrolovatelného průběhu nervově-cévního svazku je vhodné svazek fixovat do měkkých tkání nad symfýzou (20, 21).

### OSTATNÍ KLINICKÉ ASPEKTY SULCUS NERVUS DORSALIS PENIS

Detailní znalost průběhu nervus et arteria dorsalis penis je klíčová pro plánování a správné provedení celé řady dalších chirurgických výkonů. Při rekonstrukci zadní uretry se chirurg pohybuje v blízkosti nervu a může jej traumatizovat nebo přetnout. V případě korekce hypospadie je prováděna dorzální aplikace a mobilizace nervově-cévního svazku (4, 6, 22). Na průběh nervu je také třeba myslet při penilní blokádě před provedením cirkumcize. Neúspěšné provedení tohoto druhu anestezie může způsobit poruchy senzitivity, a způsobit tak komplikace v sexuálním životě (23, 24). Během revaskularizační chirurgie erektilní dysfunkce se chirurg rovněž

pohybuje v oblasti sulcus nervi dorsalis penis a může zde snadno nerv poranit (25).

### KLINICKÉ ASPEKTY SULCUS NERVUS DORSALIS CLITORIDIS

Správná znalost topograficko-anatomických vztahů nervus dorsalis clitoridis je klíčová v rekonstrukční chirurgii dolních úseků ženského močopohlavního systému.

Příkladem je redukční klitoridoplastika u dívek s adrenogenitálním syndromem s mobilizací a zachováním nervově-cévního svazku, kde je prováděna ligace kavernózních těles v těsné blízkosti os pubis a nervus dorsalis clitoridis (6, 24, 26).

Dalším příkladem je zavedení transobturátorové vaginální pásky pro účely chirurgické léčby ženské stresové močové inkontinence (27).

Během těchto chirurgických výkonů může poškození nervus dorsalis clitoridis způsobit kompletní necitlivost klitorisu, které vyústí ve snížené uspokojení při koitu, zatímco poranění arteria dorsalis clitoridis může způsobit peroperační krvácení nebo pooperační hematom.

### KLINICKÉ ASPEKTY SULCUS NERVUS DORSALIS PENIS/CLITORIDIS U OBOU POHLAVÍ

Navíc je třeba se vyvarovat poškození nervus dorsalis penis/clitoridis při repozici zlomenin pánve, při řešení dorzálních uretrálních distrakčních defektů vzniklých během dolní pubektomie, nebo při re-routingu urethry (28).

### SULCUS NERVUS DORSALIS PENIS/CLITORIDIS A PHENICEHO METODA

Při určování pohlaví izolované os pubis z forenzních nebo antropologických důvodů je od roku 1969 nejvíce využívána tzv. Pheniceho metoda, pojmenovaná po svém objeviteli, T. W. Pheniceovi (29–31). Metoda zahrnuje analýzu tzv. ventrálního oblouku (ventral arc) u ženy a vertikální hrany (vertical ridge) u muže, které jsou považovány za nejdůležitější součást metody (29, 31, 32). Ventrální oblouk a vertikální hrana jsou přítomny na ventrální ploše corpus ossis pubis a jejich morfologické charakteristiky jsou využívány při určování pohlaví izolované os pubis, nebo v kombinaci s dalšími charakteristikami (29–31, 33, 34).

Do této chvíle systematicky analyzovaly vývojové a anatomické vztahy ventrálního oblouku/vertikální hrany pouze dvě studie. Budinoff a Tague (35) prokázali, že ventrální oblouk/vertikální hrana jsou místem úponu šlach musculus adductor brevis et musculus gracilis a současně vazivových snopců ligamentum pubicum anterius, zatímco Anderson (36) detailně prostudoval jejich vývojový podklad.

Na základě detailního studia sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis a literárních pramenů jsme prokázali, že laterální okraj sulcus nervi dorsalis clitoridis přesně odpovídá Pheniceho ventrálnímu oblouku a laterální okraj sulcus nervi dorsalis penis Pheniceho vertikální hraně (7–9).

### SEXUÁLNÍ DIMORFISMUS SULCUS NERVUS DORSALIS PENIS

Kostěná pánev je považována za část kostry, která dovoluje nejlepší identifikaci pohlaví jedince (30, 37, 38). Míra úspěšnosti určování pohlaví s využitím celé pánve se pohybuje okolo 95 % (30).

Os pubis je velmi často zachována mezi kosterními zbytky a/nebo může být velmi snadno bez většího poškození těla vyjmuta při soudní pitvě. Je proto považována za jednu z nejlepších částí pánve pro určení pohlaví v antropologii a soudním lékařství (31, 37, 39).

Nejčastěji používaná Pheniceho metoda zahrnuje analýzu ventrálního oblouku/vertikální hrany, subpubické konkavity a mediální plochy ramus ossis pubis (29). Její přesnost se pohybuje mezi 83–96 % (29, 31–34, 40), nebo dokonce ještě více, při kombinaci s dalšími charakteristikami (37).

Odlíšné charakteristiky sulcus nervi dorsalis penis a sulcus nervi dorsalis clitoridis umožňují jejich využití při rozhodování o pohlavní příslušnosti izolované os pubis. Jejich sexuální dimorfismus je podmíněn odlišným průběhem jednotlivých útvarů ve žlábkách, odlišnou šířkou žlábků a odlišným tvarem subpubické konkavity u muže a ženy.

Naše výsledky ukazují, že s využitím charakteristik sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis je možné správně klasifikovat 88 % mužských a 83 % ženských os pubis při využití funkční diskriminační analýzy sedmi parametrů na os pubis (7–9). Mezi nejvýznamnější parametry pro stanovení pohlaví izolované os pubis patří šířka žlábků a kraniokaudální délka symfýzy (7–9). Vzhledem k tomu, že metoda určování pohlaví podle sulcus nervi dorsalis penis je srovnatelná s Pheniceho metodou, jistě by v budoucnu pomohlo obě metody spojit a vytvořit jednotný systém zahrnující obě metody.

#### LITERATURA

1. **Yang, C. C., Bradley, W. E.:** Peripheral distribution of the human dorsal nerve of the penis. *J. Urol.*, 1998, 159, s. 1912-1917.
2. **Yang, C. C., Bradley, W. E.:** Somatic innervation of the human bulbocavernosus muscle. *Clin. Neurophysiol.*, 1999, 110, s. 412-418.
3. **Shafik, A., Doss, S. H.:** Pudendal canal: surgical anatomy and clinical implications. *Am. Surg.*, 1999, 65, s. 176-180.
4. **Akman, Y., Liu, W., Li, Y. W., Baskin, L. S.:** Penile anatomy under the pubic arch: reconstructive implications. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 225 až 230.
5. **Hrubý, S., Ebmer, J., Dellon, L., Aszmann, O. J. C.:** Anatomy of pudendal nerve at urogenital diaphragm – new critical site for nerve entrapment. *Urology*, 66, 2005, s. 949-952.
6. **Baskin, L. S., Erol, A., Li, Y. W. et al.:** Anatomical studies of the human clitoris. *J. Urol.*, 1999, 162, s. 1015-1020.
7. **Šedý, J., Naňka, O., Belišová, M. et al.:** Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: Anatomic structure and clinical significance. *Eur. Urol.*, 2006, 50, s. 1079-1085.
8. **Šedý, J., Naňka, O., Walro, J. M. et al.:** Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: nový marker pohlavního dimorfismu os pubis. *Čes. Urol.*, 2006, 1, s. 48-54.
9. **Jarolím, L., Šedý, J., Naňka, O., Belišová, M.:** Sulcus nervi dorsalis penis – dosud nepopsaná anatomická struktura. *Čes. Urol.*, 2005, 2, s. 46-47.
10. **Sommer, F., König, D., Graft, C. et al.:** Impotence and genital numbness in cyclists. *Int. J. Sports Med.*, 2001, 22, s. 410-413.
11. **Taylor, J. A., Kao, T. C., Albertsen, P. C., Shabsigh, R.:** Bicycle riding and its relationship to the development of erectile dysfunction. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1028-1031.
12. **Dettori, J. R., Koepsell, T. D., Cummings, P., Corman, J. M.:** Erectile dysfunction after a long-distance cycling event: associations with bicycle characteristics. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 637-641.
13. **Amarenco, G., Lanoe, Y., Perrigot, M., Goudal, H.:** A new canal syndrome: compression of the pudendal nerve in Alcock's canal or perineal paralysis of cyclists. *Presse Med.*, 1987, 16, s. 399.
14. **Goodson, J. D.:** Pudendal neuritis from biking. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, s. 365.
15. **Oberpenning, F., Roth, S., Leusmann, D. B. et al.:** The Alcock syndrome: temporary penile insensitivity due to compression of the pudendal nerve within the Alcock canal. *J. Urol.*, 1994, 151, s. 423-425.
16. **Leibovitch, I., Mor, Y.:** The vicious cycling: bicycling related urogenital disorders. *Eur. Urol.*, 2005, 47, s. 277-278.
17. **Ramsden, C. E., McDaniel, M. C., Harmon, R. L. et al.:** Pudendal nerve entrapment as source of intractable perineal pain. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2003, 82, s. 479-484.
18. **Robert, R., Prat-Pradal, D., Labat, J. J. et al.:** Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg. Radiol. Anat.*, 1998, 20, s. 93-98.
19. **Robert, R., Labat, J. J., Besignor, M. et al.:** Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur. Urol.*, 2005, 47, s. 403-408.
20. **Jarolím, L.:** Surgical conversion of genitalia in transsexual patients. *BJU Int.*, 2000, 85, s. 851-856.
21. **Jarolím, L.:** Operace ke změně pohlaví u transsexuálů. *Rozhl. Chir.*, 1998, 77, s. 487-492.
22. **Hayashi, Y., Kojima, Y., Mizuno, K. et al.:** Modified technique of dorsal plication for penile curvature with or without hypospadias. *Urology*, 2002, 59, s. 584-586.
23. **Tzeng, Y.-S., Tang, S.-H., Meng, E. et al.:** Ischemic glans penis after circumcision. *Asian J. Androl.*, 2004, 6, s. 161-163.
24. **Bleustein, C. B., Fogarty, J. D., Eckholdt, H. et al.:** Effect of neonatal circumcision on penile neurologic sensation. *Urology*, 2005, 65, s. 773-777.
25. **Hauri, D.:** Penile revascularization surgery in erectile dysfunction. *Urol. Int.*, 2003, 70, s. 132-140.
26. **Baskin, L. S.:** Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstructive implications. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2004, 17, s. 581-587.
27. **Bonnet, P., Waltregny, D., Reul, O., de Leval, J.:** Transobturator vaginal tape inside out for the surgical treatment of female stress urinary incontinence: anatomical considerations. *J. Urol.*, 2005, 173, s. 1223-1228.
28. **Andrich, D. E., O'Malley, K. J., Summerton, D. J. et al.:** The type of urethroplasty for a pelvic fracture urethral distraction defect cannot be predicted preoperatively. *J. Urol.*, 2003, 170, s. 464-467.
29. **Phenice, T. W.:** A newly developed visual method of sexing the os pubis. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1969, 30, s. 297-301.
30. **Ubelaker, D. H., Volk, C. G.:** A test of the Phenice Method for the estimation of sex. *J. Forensic. Sci.*, 2002, 47, s. 19-24.
31. **Sutherland, L. D., Suchey, J. M.:** Use of the ventral arc in pubic sex determination. *J. Forensic. Sci.*, 1991, 36, s. 501-511.
32. **MacLaughlin, S. M., Bruce, M. F.:** The accuracy of sex identification in European skeletal remains using the phenice characters. *J. Forensic. Sci.*, 1990, 35, s. 1384-1392.
33. **Lovell, N. C.:** Test of Phenice's Technique for Determining Sex From the Os Pubis. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1989, 79, s. 117-120.
34. **Kelley, M. A.:** Phenice's visual sexing technique for the os pubis: a critique. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1978, 48, s. 121-122.
35. **Budinoff, L. C., Tague, R. G.:** Anatomical and developmental bases for the ventral arc of the human pubis. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1990, 82, s. 73-79.
36. **Anderson, B. E.:** Ventral arc of the os pubis: anatomical and developmental considerations. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1990, 83, s. 449-458.
37. **Duric, M., Rakočević, Z., Donic, D.:** The reliability of sex determination of skeletons from forensic context in the Balkans. *For. Sci. Inter.*, 2005, 147, s. 159-164.
38. **Albanese, J.:** A metric method for sex determination using the hipbone and the femur. *J. Forensic. Sci.*, 2003, 48, s. 263-273.
39. **Vesterby, A., Poulsen, L. W.:** The diagnosis of a murder from skeletal remains: a case report. *Int. J. Legal. Med.*, 1997, 110, s. 97-100.
40. **Novotný, V.:** Sex determination of the pelvic bone: a system approach. *Antropologie (Brno)*, 1986, 24, s. 197-206.



## KOMENTÁŘ

## K článku autorů Šedý J., Naňka O., Jarolím L. „Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: klinické a forenzní aspekty“

Autoři popisují anatomický útvar na os pubis u muže i u ženy, jehož si, ač je to s podivem, v minulosti nikdo nepovšimnul. Jde o konstantní vertikální žlábek na přední ploše os pubis vedle symfýzy, ve kterém z nitra pánve na dorsum penis/clitoridis probíhá, kryt vazivem v jakémsi tunelu, nervus dorsalis penis/clitoridis. Autoři shledali odlišnosti v průběhu a tvaru žlábků u obou pohlaví a také ve vztahu a. dorsalis penis/clitoridis jak k nervu, tak ke žlábků. Nález je jednoznačný, jeho charakteristika je přesně a koncisně podaná.

Autoři diskutují význam svého nálezu pro chirurgické zákroky v oblasti, zdůrazňují nutnost šetrné preparace v této oblasti při některých urologických zákrocích, např. při rekonstrukci zadní uretry, při operaci hypospadiie, nebo při revaskularizačních zákrocích. Tyto zákroky nejsou ovšem jedinou problematikou, kde se znalost průběhu a polohy n. et a. dorsalis penis/clitoridis uplatní. V úvahu přichází i nutnost šetření n. dorsalis clitoridis při redukční klitoridoplastice, šetření n. dorsalis penis při zavádění transobturátorové vaginální pásky, apod. Jsou také probírány důsledky poranění n. dorsalis penis/clitoridis pro senzitivitu inervované oblasti. Názory autorů jsou zcela plausibilní.

Dalším klinickým aspektem průběhu n. dorsalis penis ve žlábků na přední straně os pubis je vznik Alcockova syndromu z tlaku nervu, například u cyklistů o sedlo bicyklu. Autoři přesvědčivě ukazují vazbu polohy a průběhu nervu na možnost vzniku syndromu a dalších přídatných příznaků.

Konečně významné uplatnění najde popisovaný nález v antropologii a v soudním lékařství při potřebě určit pohlaví z izolované stydké kosti. Autoři přesvědčivě charakterizují sexuální dimorfismus tohoto znaku, a tím možnost určení pohlaví z kostního fragmentu pánve další značně přesnou metodou.

prof. MUDr. Radomír Čihák, DrSc.  
Anatomický ústav 1. LF UK  
128 00 Praha 2, U Nemocnice 3

## KNIHY

### Danzig, V., Šimek, S., Šimková, R. et al.: ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ U DIABETIKŮ

Praha, Maxdorf, 2006, 283 s. ISBN-80-7345-079-8.

V nedávno vyšlé publikaci „Ischemická choroba srdeční u diabetiků“ se kolektiv zkušených lékařů rozhodl zpracovat nadmíru aktuální téma. Vždyt nejčastější příčinou úmrtí celosvětově jsou onemocnění kardiovaskulárního systému, kde zejména ischemická choroba srdeční (ICHS) hraje významnou roli, a diabetes mellitus (DM) 2. typu, patří mezi nejčastější metabolické nemoci, navíc jeho prevalence stále narůstá. Je prokázáno, že pacienti s diabetem jsou ve stejném riziku úmrtí jako pacienti s ICHS po infarktu myokardu bez DM. Péče o pacienty s diabetem je náročná a vzhledem k četným přidruženým komplikacím i interdisciplinární, na což právě kniha poukazuje, a to s přihlédnutím k novým poznatkům, které jak o diabetu, tak o ICHS máme v současné době k dispozici.

Knihy je členěna do 15 kapitol postihující jak epidemiologické faktory ICHS a DM, tak i příčiny předčasné aterosklerózy (AS) a rizikové faktory AS, DM i ICHS. V dalších kapitolách je kladen důraz na diagnostiku a její úskalí u diabetiků

(diabetická neuropatie) a dále je potom rozebírána problematika chronických i akutních forem ICHS, opět s přihlédnutím ke specifickým diagnostikám i léčby u diabetiků. Zvláštní pozornost je věnována revaskularizacím, je diskutována problematika koronárních revaskularizací (CABG) versus lékové stenty, kde se zatím jako výhodnější jeví CABG. Další části knihy se zabývají transplantacemi srdce a předoperační přípravou diabetiků.

Informace jsou velmi recentní (bohatý je i výčet použité literatury, obsahující 605 odkazů!), jsou zpracovány čtivou formou, a to jak textově, tak i tabelárně či pomocí obrázků a grafů (dohromady celkem 60 vyobrazení).

Autoři si kladou za cíl, aby jejich kniha sloužila k rychlé orientaci diabetologům v problematice současných kardiologických diagnostických i léčebných postupů a pro kardiology chtějí ukázat specifika onemocnění diabetem, což se jim díky přehlednému řazení i adekvátnímu rozsahu jednotlivých kapitol povedlo na výbornou.

Kapitoly věnované léčbě DM navíc ukazují, jak rychle postupuje vývoj nových léků a jejich použití v širší praxi, neboť od napsání knihy do jejího vydání se objevily na trhu nové preparáty – jako například fixní kombinace rosiglitazonu a metforminu, dostupný pod názvem Avandamet, a to v různých kombinacích obou účinných

látek (Avandamet 1/500, 2/500, 2/1000, 4/1000). V léčbě hyperlipidemií (HLP) u diabetiků je dále třeba zdůraznit, že vzhledem k přítomnosti specifických odchylek v lipidogramu (zvýšení triglyceridů, snížení HDL cholesterolu a zvýšení malých denzních LDL částic) je často nemožné dosáhnout doporučených cílových hodnot lipidogramu monoterapií (ať již statiny či fibráty), a proto zejména u diabetiků často využíváme možnosti kombinací léčby statinem spolu s fibrátem. Tato léčba byla v mnoha studiích vyzkoušena jako efektivní a bezpečná, v minulosti zaznamenané případy až fatální rhabdomyolýzy při kombinaci léčby cerivastatinem spolu s bezafibrátem byly zapříčiněny hlavně neadekvátně (a neopodstatněně) velkými dávkami cerivastatinu a také použitím bezafibrátu, který má významné interakce s některými statiny. U nás nejběžněji používaný fenofibrát tyto interakce nemá.

**Celkově je třeba říci, že kniha je napsána velmi srozumitelným způsobem a jistě pomůže, tak jak si autoři přáli, k rychlé orientaci v popisované problematice. Jistě bude zajímavá nejen pro kardiology a diabetology, ale třeba i „všeobecné“ internisty, praktické lékaře a mnoho dalších.**

Tomáš Vařeka  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2



## PŮVODNÍ PRÁCE

# Diagnostika a indikace operační léčby nemocných s plicním karcinomem na I. klinice TRN

## 1. LF UK a VFN Praha v letech 2004–2005

Marel M., Stránská P., Měřička O., Skácel Z., Krejbich F., Homolka J., <sup>1</sup>Zemanová M.

I. klinika TRN 1.LF UK a VFN, Praha  
<sup>1</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** V retrospektivní studii autoři zhodnotili výsledky diagnostiky a indikace léčby nemocných s plicním karcinomem (BCA) na I. klinice TRN v letech 2004 a 2005.

**Metody a výsledky.** V souboru 209 nemocných byl poměr mužů k ženám 2:1. Současných kuřáků bylo 63 %, exkuřáků 22 % a nekuřáků 15 %. BCA byl diagnostikován u kuřáků a kuřaček ve významně mladším věku než u exkuřáků/exkuřaček a nekuřáků/nekuřaček. Muži vykouřili v průměru o 107 000 cigaret více než ženy. V rodinné anamnéze jsme prokázali zátěž jednoho nebo více maligních nádorů u 49 % souboru. V osobní anamnéze jsme zjistili CHOPN u 42 % nemocných. Nemocní s CHOPN měli častěji epidermoidní typ nádoru. U nemocných diagnostikovaných ve včasnějších stádiích BCA ( I–IIIa) byla CHOPN významně častější přidruženou nemocí ve srovnání s nemocnými s vyššími stadii. Třicet čtyři procent nemocných mělo v anamnéze abúzus alkoholu, medián věku alkoholiků s BCA byl 65 let, medián ostatních nemocných byl 70 let. Z ověřených nádorů byl nejčastějším epidermoidní typ (29 % nemocných), následován adenokarcinomem (27 % nemocných). Operováno bylo 39 nemocných (18,6 % celého souboru), ze 128 pacientů s NSCLC bylo operováno 33 osob (25 % souboru NSCLC). U ostatních potenciálně operabilních nemocných byly nejčastějšími důvody inoperability: těžká CHOPN III.–IV. stupně, věk nad 80 let, polymorbidita a celkově špatný stav.

**Závěry.** Z výsledků studie lze soudit, že je BCA diagnostikován pozdě, počty operovaných se pohybují pod úrovní 20 % celého souboru.

**Klíčová slova:** plicní karcinom, kouření, abúzus alkoholu, CHOPN, diagnostika, terapie.

## ABSTRACT

*Marel M., Stránská P., Měřička O. et al.: Diagnostics and Indications of Surgical Treatment of Patients with Lung Carcinoma at the First Clinic of TRN of the First Faculty of Medicine and the VFN Prague in Years 2004 to 2005*

**Background.** Results of the diagnostics and indications of surgical treatment of patients with lung carcinoma (BCA) at the First clinic in years 2004 to 2005 were evaluated in a retrospective study.

**Methods and Results.** The cohort of 209 patients with the male to female ratio of 2 to 1 included 63 % of current smokers, 22 % of former smokers and 15 % of non-smokers. BCA was diagnosed in significantly earlier age in smokers in comparison to former smokers or non-smokers. Men had smoked in average 107 000 of cigarettes more than women. In the family history we found one or more malignancies in 49 % of patients. In the personal history COPD was found in 42 % of patients. Patients with COPD had more frequently epidermoid type of cancer. In patients diagnosed at earlier stages of BCA (I to IIIa) COPD was present more frequently as an intercurrent disease in comparison with patients in higher stages. 34 % of patients had a history of alcohol abuse, the median age of alcoholic patients was 65 years, the median age of other patients was 70 years. In histologically verified tumours, the highest occurrence had the epidermoid type (29% of patients) and adenocarcinoma (27 %). 39 patients (18.6 % from the cohort) were surgically treated; from 128 patients with NSCLC 33 were surgically treated (25 % of NSCLC cohort). Among the causes of surgical treatment impossibility, the most frequent ones were COPD in the third to fourth stage, age over 80 years, polymorbidity and ill-being.

**Conclusions.** Results of our study indicate that BCA is frequently diagnosed in already developed stage, numbers of surgically treated patients represent less than 20% of the total patients' number.

**Key words:** lung carcinoma, smoking, alcohol abuse, COPD, diagnostics, therapy.

Po.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 849–854.*

Tab. 1. Medián věku kuřáků a věku exkuřáků a nekuřáků v době zjištění BCA

	Kuřáci	exkuřáci a nekuřáci	bez ohledu na kouření
muži	66 (n=96)	69,5 (n=44)	67 (n=140)
ženy	61 (n=35)	74,5 (n=34)	70 (n=69)
muži a ženy	65 (n=131)	72 (n=78)	

Výsledky léčby plicního karcinomu (BCA) jsou trvale neuspokojivé. V České republice podstoupí operaci pouze 11,3 % ze všech nemocných. V TNM stadiu I a II je diagnostikováno méně než 20 % všech nemocných. Před pneumology stojí úkol zlepšit diagnostiku tohoto onemocnění, což by mohlo přinést zvýšený počet nemocných diagnostikovaných ve včasných stadiích. Jen tak lze zvýšit procento nemocných, kterým může být nabídnuta radikální resekce nádoru. K bližšímu posouzení současného stavu diagnostiky, vzniku nemoci v závislosti na kuřáckých zvycích a na dalších anamnestických údajích i spektra indikované léčby jsme provedli dvouletou studii. Zvláštní pozornost jsme věnovali stanovení příčin inoperability potenciálně operabilních nemocných.

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Jde o retrospektivní zpracování údajů od všech nemocných s BCA vyšetřených a léčených na I. klinice TRN 1. LF UK a VFN v Praze v letech 2004–2005. Celkem jsme nově diagnostikovali BCA u 209 nemocných. Z anamnestických dat jsme sledovali věk, ve kterém byla nemoc diagnostikována, kuřácké zvyky, rodinnou zátěž maligním nádorem, styk s kancerogeny v pracovním prostředí, úroveň vzdělání (s nebo bez maturity) a dále nemoci v osobní anamnéze (CHOPN, nádor, tuberkulóza, plicní fibrózy), abúzus alkoholu a přítomnost alergií. Sledovali jsme rovněž hodnoty nádorových markerů – NSE, CEA, CYFRA 21-1. Zaznamenali jsme počty operovaných, typy operací a důvody inoperability u osob ve stadiích I–IIIA. Dále jsme zaznamenali cTNM a porovnali s jejich pTNM u operovaných a stanovili typy indikovaných léčeb.

Statistické zhodnocení rozdílů jsme prováděli pomocí  $\chi^2$  testu s Yatesovou korekcí při malých počtech. K porovnání průměrů jsme použili metodu *Anova* doplněnou Barlettovým testem k testování rozptylů. K porovnání mediánů nehomogenních souborů jsme používali *Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test* (Kruskal-Wallis test for two groups).

### VÝSLEDKY

V souboru nemocných s BCA bylo 140 mužů a 69 žen (poměr 2:1). Kuřáků bylo 131, (63 %), exkuřáků (doba ne kouření nad 6 měsíců) bylo 46 (22 %) a nekuřáků 32 (15 %). Nejvíce nekuřáček bylo mezi ženami (28 %). BCA byl diagnostikován u kuřáků a kuřáček v mladším věku, medián věku byl 66 a 61 let, kdežto u exkuřáků/exkuřáček a nekuřáků/nekuřáček ve vyšším věku, medián 69,5 resp. 74,5 let. Rozdíl byl statisticky významný ( $p=0,0503$  pro muže a  $p=0,0008$  pro ženy).

Bez rozdílu pohlaví BCA vznikl u kuřáků a kuřáček ve statisticky významně nižším věku než u skupiny nekuřáků/nekuřáček a exkuřáků/exkuřáček, medián 65 let oproti 72 let ( $p=0,0004$ ). Bez ohledu na kuřácké zvyky BCA vznikl u mužů v 67 letech a u žen v 70 letech, rozdíl nebyl statisticky významný ( $p=0,85$ ) (tab. 1).

Kuřáci – muži vykouřili v průměru o 107 000 cigaret (328 000) více než ženy-kuřáčky (221 000) před tím, než onemocněli plicním karcinomem. Rozdíl byl statisticky významný ( $p=0,0001$ ).

V rodinné anamnéze (RA) jsme prokázali zátěž jednoho maligního nádoru u 76 nemocných (37 %), dva a více nádorů mělo 26 nemocných (12 %), bez zátěže nádorovým onemocněním v rodině

bylo 107 nemocných (51 %). U osob se zátěží nádorem v rodině bylo diagnostikováno více BCA v časných stadiích (stadium I–IIIA vs. IIIB–IV,  $p=0,49$ ). Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly v rozložení morfologických typů BCA. U osob s tumory v RA bylo nejvíce epidermoidního typu, u osob bez zátěže nádory v RA byla nejčastějším typem malobuněčná plicní rakovina ( $p=0,24$ ). Dále jsme stanovili počty kuřáků a nekuřáků v podskupinách dle zátěže nádorem v RA. Předpokládali jsme, že by ve skupině nemocných se zátěží tumorem v RA mohlo být procentuálně více nekuřáků. Tento předpoklad jsme ale nepotvrdili. Naopak ve skupině osob bez zátěže bylo procentuálně více nekuřáků a méně kuřáků. Rozdíl byl na hranici statistické významnosti ( $p=0,07$ ). Pro jistou genetickou souvislost by mohl svědčit fakt, že nemocní s pozitivní RA vykouřili méně cigaret než osoby bez zátěže. Rozdíl však nebyl statisticky významný ( $p=0,12$ ).

V pracovní anamnéze jsme zjistili, že pouze 4 nemocní (2 %) měli pracovní kontakt s kancerogeny, a proto jsme výsledky dále neanalyzovali.

V hodnocení dosaženého vzdělání bylo 123 nemocných bez maturity (59 %), 86 (41 %) s maturitou. Medián věku, kdy vznikl BCA u osob bez maturity, byl 66 let, u osob s maturitou 68 let, rozdíl nebyl statisticky významný ( $p=0,15$ ). Osoby s nižším vzděláním častěji onemocněly nediferencovaným typem BCA (24 vs. 9) epidermoidním typem (29 vs. 20) a adenokarcinomem (25 vs. 21) než osoby s vyšším vzděláním. U těchto nemocných naopak převažoval malobuněčný typ (22 vs. 21). Rozdíly nebyly statisticky významné ( $p=0,28$ ).

V osobní anamnéze (OA) jsme zjistili, že 102 nemocných (49 %) nemělo námi sledovanou přidruženou nemoc (CHOPN, tumor, TBC, plicní fibrózu), 89 nemocných (42 %) mělo CHOPN, jiný nádor v osobní anamnéze byl u 16 nemocných (8 %), TBC jsme zjistili v OA u 5 nemocných a plicní fibrózu u 8 osob, 11 osob mělo současně dvě přidružené rizikové diagnózy. Nemocní s CHOPN onemocněli plicním karcinomem ve statisticky nevýznamně vyšším věku než osoby bez CHOPN (68 vs. 66 let,  $p=0,11$ ). Při porovnání morfologie nádoru v závislosti na přítomnosti CHOPN jsme prokázali, že u nemocných s CHOPN bylo více epidermoidních BCA než u osob bez CHOPN (26 resp. 29 % vs. 23 resp. 19 %) a naopak méně adenoca (15 resp. 17 % vs. 31 resp. 26 %), což lze hodnotit jako hraničně statisticky významné ( $p=0,08$ ). Pokud jsme porovnali stadia BCA (I–IIIA) s (IIIB–IV) s CHOPN, pak zjišťujeme, že u nemocných diagnostikovaných ve včasnějších stadiích BCA byla CHOPN častější přidruženou nemocí, ve srovnání s nemocnými s vyššími stadii, u kterých byla CHOPN méně častou nemocí. Rozdíl byl statisticky významný ( $p\leq 0,005$ ) jak při hodnocení klasickým  $\chi$ -kvadrátem, tak Mantel-Haenszelovou metodou s Yatesovou korekcí.

U 16 nemocných s jiným nádorem v osobní anamnéze bylo rozložení morfologických typů jejich BCA obdobné jako u osob bez zátěže tumoru v OA. Jejich BCA však byly diagnostikovány ve statisticky významně nižších stadiích, v porovnání s nemocnými bez tumoru v OA ( $p=0,04$ ).

U osmi nemocných s fibrózami byl nejčastějším typem BCA adenokarcinom (3x).

U nemocných se zjištěným abúzem alkoholu, kterých bylo 72

**Tab. 2.** Počty kuřáků, exkuřáků a nekuřáků u 209 nemocných s BCA

Kuřáctví	muži	ženy	celkem
kuřáci	96	35	131 (63 %)
exkuřáci	37	9	46 (22 %)
nekuřáci	7 (5 %)	25 (28 %)	32 (15 %)
	140	69	209

neprokázali (CEA  $p=0,46$ ). Nejvyšší hodnoty NSE byly dle očekávání u SCLC, hodnoty CYFRA 21-1 byla nejvyšší u epidermoidního typu a CEA byla nejvyšší u adenokarcinomu.

Morfologicky se z různých důvodů nepodařilo ověřit BCA u 38 nemocných. Ze 171 nemocných mělo 43 osob (25 %) malobuněčný BCA, ostatní měli nemalobuněčné typy. Z nich byl nejčastější epidermoidní typ u 49 osob (29 %), následován adenokarcinodem u 46 osob (27 %) a nediferencovaným typem u 33 osob (19 %). U žen byl nejčastější adenokarcinom a malobuněčný BCA vždy

**Tab. 3.** Morfologické typy BCA dle kuřáckých zvyků a pohlaví

Morfologie	kuřák		exkuřák		nekuřák		celkem		celkem
	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy	
adenokarcinom	21	7	7	1	2	8	30	16	46
epidermoidní	32	5	7	0	0	5	39	10	49
nediferencovaný	12	10	6	2	1	2	19	14	33
SCLC	18	10	7	3	2	3	27	16	43
neověřený	13	3	10	3	2	7	25	13	38
celkem	96	35	37	9	7	25	140	69	209

**Tab. 4.** Stadia TNM u kuřáků/kuřaček a nekuřáků/nekuřaček

Stadium	kuřáci	nekuřáci
IA–IIIA	47 (36 %)	8 (25 %)
IIIB–IV	84 (64 %)	24 (75 %)
celkem	131 (100 %)	32 (100 %)

**Tab. 6.** TNM stadia u nemalobuněčného BCA spolu s neverifikovanými BCA

Stadium	muži	ženy	celkem
IA	6	6	12
IB	12	8	20
IIA	0	0	0
IIB	8	2	10
IIIA	22	4	26
IIIB	23	13	36
IV	42	20	62
celkem	113	53	166

**Tab. 5.** TNM Stadia všech diagnostikovaných BCA

Stadium	muži	ženy	celkem
IA	6	7	13
IB	14	8	22
IIA	0	0	0
IIB	8	2	10
III A	25	4	29
III B	33	18	51
IV	54	30	84
celkem	140	69	209

(34 %) byl nejčastějším typem BCA epidermoidní typ (20x, tj. 28 %), u osob bez abúzu alkoholu byly nejčastějšími malobuněčný typ a adenokarcinom (23 %). Rozdíly nebyly statisticky významné. Dále jsme zjistili, že medián věku BCA s abúzem alkoholu byl 65 let, bez abúzu alkoholu 70 let, což bylo statisticky významné ( $p=0,03$ ).

Údaj o alergii jsme v anamnéze zaznamenali u 43 osob, 166 nemocných uvedlo, že nejsou alergickými. Věkem se obě skupiny prakticky nelišily, alergici byli v době diagnózy BCA starší v průměru o 1 rok (68 vs. 67 let). Rozložení morfologických typů BCA bylo stejné jak u alergických osob, tak u osob bez alergie v anamnéze, v obou byl nejčastější epidermoidní typ BCA.

Z nádorových markerů jsme prokázali, že vzestup jejich hodnot významně koreloval s TNM stadii u NSE a CYFRA 21-1 (NSE  $p=0,0023$ , CYFRA  $p=0,0734$ ) U hodnoty CEA jsme tuto korelaci

u 16 žen (29 %), u mužů epidermoidní typ (34 %). Procentuální zastoupení malobuněčného BCA bylo vyšší u žen než u mužů (29 % vs. 23 %). Rozdíly podle morfologie a pohlaví nebyly statisticky významné ( $p=0,26$ ). U žen nekuřaček byl nejčastější adenokarcinom (44 %), u žen kuřaček byl nejčastěji prokázán malobuněčný a nediferencovaný typ (31 %), u mužů kuřáků byl nejčastější epidermoidní BCA (39 %). Rozdíly nebyly statisticky významné. Zastoupení kuřáků, exkuřáků a nekuřáků a jednotlivé morfologické typy znázorňují tabulky 2 a 3.

Při porovnání morfologie v závislosti na kouření jsme zjistili, že nemocní s epidermoidním karcinomem byli kuřáci a exkuřáci častěji než nemocní s adenokarcinomem, rozdíl nebyl v našem souboru statisticky významný ( $p=0,09$ ). Dále jsme porovnávali, jak souvisí výskyt méně nebo více pokročilých stadií (IA–IIIA vs. IIIB a IV) s kouřením (tab. 4).

Vyšší výskyt pokročilých stadií BCA u nekuřáků byl na hranici statistické významnosti ( $p=0,095$ ), pravděpodobně pro malý počet nekuřáků. U nekuřáků je více stadií IIIB–IV a je u nich tedy BCA diagnostikováno později. U 74 nemocných (36 %) byl BCA diagnostikován v potencionálně operabilních stadiích TNM (I–IIIA). Třicet čtyř nemocných podstoupilo operaci, 5 dalších bylo operováno s vyšším TNM stadiem a 40 nemocných nebylo odesláno k operaci pro kontraindikace. Pokud hodnotíme TNM stadia pouze ve skupině nemocných s nemalobuněčným BCA, pak v operabilním stadiu (IA–IIB) bylo 42 nemocných (25,3 %) z této skupiny.

V tabulce 5 uvádíme TNM stadia u všech nemocných s BCA, v tabulce 6 odděleně pro nemalobuněčný BCA se skupinou neverifikovaných BCA.

Hlavními důvody inoperability u 40 potenciálně operabilních ze skupiny 74 nemocných ve stadiu I–IIIA byla těžká CHOPN III–IV stadia (9x), věk nad 80 let a polymorbidita (8x), celková sešlost (7x), ischemická choroba srdeční (ICHS) (5x), odmítnutí operace (4x). Čtyřikrát se jednalo o nemocné se SCLC ve vyšším stadiu než T2N0M0, masivní postižení N2 bylo prokázáno u 3 nemocných. Ze 128 pacientů s NSCLC bylo operováno 33 osob (25 %). Jejich morfologické typy byly následující: 17x adenokarcinom, 12x epidermoidní BCA, 4x nediferencovaný typ tumoru. Operováni dále byli 4 nemocní se SCLC a dva s neverifikovaným tumorem, celkem tedy 39 nemocných (18,6 % ze všech nemocných s BCA). Jednalo se o 27 mužů a 12 žen. Jejich TNM stadia byla následující: IA 13x, IB 13x, IIB 6x, IIIA 2x, IIIB 3x, IV 2x. Nejčastějším výkonem byla lobektomie (31x), bilobektomie (2x), klínovitá excise (1x), pneumon-ektomie (1x). Čtyřikrát byl výkon ukončen jako explorativní torakotomie (10 %).

Shoda mezi cTNM a pTNM byla u 20 operovaných (52 %), podhodnoceno bylo 15 osob (38 %), cTNM bylo nadhodnoceno u 4 (10 %).

Ostatní léčebné modalities byly následující: konkomitantní chemoterapie a aktinoterapie 42x, aktinoterapie 14x, chemoterapie 62x. U 13 nemocných byla podána chemoterapie jako neoadjuvance.

## DISKUZE

Výsledky studie dokládají skutečnost, že BCA je diagnostikována pozdě, počty operovaných jsou pod 20 % celého souboru. Důležité je zjištění, že se u kuřáček/kuřáků BCA diagnostikuje statisticky významně v mladším věku. V literatuře jsme našli práce z roku 1993 (1) a 1996 (2), ve kterých autoři prokázali stejně jako my nižší věk vzniku plicní rakoviny u současných kuřáků ve srovnání s exkuřáky ( $p < 0,0001$ ).

Vyšší výskyt více pokročilých stadií u nekuřáků v naší sestavě byl na hranici statistické významnosti. Podobný nálezný prokázali autoři z Anderson Cancer Center, Houston, Texas (3), kteří u 230 časných BCA (zjištěných do 50 let věku) a 426 pozdních BCA (věk v době diagnózy nad 70 let) prokázali více pokročilých stadií u nekuřáků. Do jaké míry se na tomto faktu uplatňuje způsob zjištění, lze jen spekulovat. Lze připustit, že se na možnost vzniku plicního karcinomu u nekuřáků myslí později nebo vůbec ne, a tak dochází k tomu, že jsou diagnostikováni v pokročilejších stadiích než kuřáci, u kterých lékaři na tuto možnost BCA myslí (4). Další posouzení a hlubší rozbor si zaslouží pozorování vyššího výskytu pokročilejších stadií IIIB a IV u nekuřáků. Zda-li je to výraz rychlejšího růstu nádoru u osob s oslabenou protinádorovou imunitou dovolující vzniknout nádoru i bez nejvýznamnějšího vyvolávajícího agens nebo se na tomto zjištění podílejí i jiné faktory, je diskutabilní.

Při rozboru RA jsme zátěž jednoho nebo více maligních nádorů našli u 49 % nemocných, bez zátěže nádorovým onemocněním v RA bylo 51 % nemocných. Počet nemocných s BCA se zátěží v RA sledoval Buccheriho ve studii z roku 2004. V sestavě 1277 nemocných s BCA mělo 580 osob jeden či více tumorů v RA. Bez zátěže tumorem bylo 55 % nemocných, tedy podobné procento, jako jsme prokázali v naší studii (5). V domácí literatuře jsme našli údaj o procentu nemocných s malignitou v RA v epidemiologické studii z let 1981–1985. Tehdy v souboru 157 nemocných s BCA v okrese Beroun mělo pozitivní údaj o nádoru v RA 32 % nemocných (6). U osob se zátěží nádorem jsme diagnostikovali více BCA v časných stadiích. Soudíme, že se na tomto faktu může podí-

let vyšší stupeň ostražitosti u nemocných i lékařů při vyšetřování příbuzných osob s prodělaným nádorem. K podobnému závěru dospěli autoři ze Švédska, kteří prokázali že u dcer matek s diagnostikovaným karcinomem prsu byl diagnostikován jejich karcinom prsu v časnějších stadiích (7). Za vhodné k dalšímu studiu považujeme zjištění, že naši nemocní se zátěží tumorem v RA vykouřili méně cigaret, než onemocněli BCA, v porovnání s nemocnými bez zátěže, kteří vykouřili cigaret více. Nepotvrdil se předpoklad, že by osoby, jejichž příbuzní měli malignitu, byli častěji nekuřáky (a tedy že se na vzniku jejich BCA podílí i jiné – genetické faktory) než nemocní bez zátěže tumorem v RA.

U nemocných se zjištěným abúzem alkoholu, kterých bylo 34 %, byl nejčastějším typem BCA epidermoidní typ, u osob bez abúzu alkoholu byly nejčastějšími malobuněčný typ a adenokarcinom. Podle našeho názoru se na tomto faktu může podílet vyšší zastoupení kuřáků u alkoholiků. Jiné vysvětlení tohoto nálezu nemáme a ani jsme v dostupné literatuře podobný nálezný nenalezli. Rovněž nás nepřekvapilo, že u osob s abúzem alkoholu vzniká BCA ve významně mladším věku než u osob bez abúzu alkoholu. Nejspíše se na tomto faktu odráží nižší obranyschopnost a horší zdravotní stav alkoholiků. Skutečnost, že pití alkoholu zvyšuje riziko vzniku plicní rakoviny byla prokázána v osmi z deseti prospektivních studií (8). Jiná studie prokázala, že u alkoholiků s BCA nemalobuněčného typu dochází častěji k mutaci genu p53 (72 % vs. 39 %,  $p=0,003$ ) (9). Nemocní alkoholici mají rovněž podstatně horší prognózu než nemocní bez abúzu alkoholu. Např. ve studii Paulliho et al. publikované v roce 2005 při srovnání 36 osob s BCA s prokázaným nadužíváním alkoholu (více než 5 drinků nebo piv denně) se 78 nemocnými BCA bez prokázaného abúzu alkoholu měla skupina alkoholiků medián přežití 8,5 měsíce, skupina bez alkoholizmu měla medián přežití 17,5 měsíce ( $p=0,05$ ). Prediktory úmrtí byly z mnoha faktorů hodnocených v multivariantsní analýze pouze tři faktory: stadium nemoci, celkový stav a užívání alkoholu (10). Existují však i jiné studie, které souvislost mezi vznikem plicního karcinomu a pitím alkoholu neprokázaly a v jedné studii byl dokonce popsán protektivní význam pití vína pro vznik BCA (11).

V osobní anamnéze jsme zjistili, že 107 nemocných mělo námi sledovanou přidruženou nemoc (CHOPN, tumor, tbc, plicní fibrózu). Pokud bychom sledovali i jiné přidružené choroby, zvýšili bychom jejich počet na přibližně stejnou úroveň, jakou sledovali američtí autoři v sestavě 1155 nemocných s BCA. Prokázali, že 54 % z jejich souboru mělo více jak tři přidružené nemoci, bez komorbidit bylo pouze 11,7 %. V multivariantsní analýze bylo přežití v tomto souboru ovlivněno nemocemi následovně. Nejvíce ovlivňoval přežití současný výskyt AIDS, dále tuberkulóza, předchozí maligní onemocnění, nemocí štítné žlázy, anémie, jiná krevní onemocnění, demence, neurologické onemocnění, srdeční selhání, CHOPN, astma, plicní fibróza, nemoci jater, krvácení do gastrointestinálního traktu a ledvinná onemocnění (12).

V osobní anamnéze jsme zjistili CHOPN u 42 % našeho souboru. Tito nemocní měli častěji epidermoidní typ BCA než nemocní bez CHOPN. Stejný nálezný, tedy asociaci mezi CHOPN a epidermoidním BCA, popsali italské autoři v roce 2004 (13). Vysvětlením by mohl být společný vyvolávající faktor kouření asociovaný nejčastěji s epidermoidním typem BCA. Vysvětlení, proč nemocní s CHOPN v naší sestavě onemocněli plicním karcinomem ve vyšším věku než osoby bez CHOPN, nemáme. Při vzniku obou nemocí se uplatňuje oxidativní stres. Sloveňští autoři sledovali na souboru 110 nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem genový polymorfismus (přítomnost nebo nepřítomnost genotypu antioxidantních enzymů (glutathion S-transferázy M1 a/nebo T1, GSTM1 a GSTT1). Prokázali, že nemocní s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem mají alespoň jednu aktivní alelu pro GSTM1, která má protektivní efekt proti vzniku CHOPN (14). Snad by se z tohoto nálezu dalo vyvozovat, že u osob v mladším věku dokáže tato



aktivní alela ochránit své nositele před vznikem CHOPN, což se nedaří ve věku vyšším. Pokud jsme porovnali stadia (I–IIIa) s (IIIB–IV) co do koexistence s CHOPN, pak zjišťujeme, že u nemocných diagnostikovaných ve včasnějších stadiích BCA byla CHOPN významně častěji přidruženou nemocí, ve srovnání s nemocnými s vyššími stadii, u kterých byla CHOPN méně častou nemocí. Vysvětlením by mohla být dispenzarizace osob s CHOPN a jejich častější skiografické vyšetřování. Fakt, že nemocní s BCA mají ve 42 % CHOPN, může být významný ještě z dalších důvodů. V retrospektivní studii u 84 nemocných s BCA léčených radioterapií (RT) dávkou vyšší než 40 Gy bylo prokázáno, že postradiační pneumonitida vznikla u 16,6 %. Rizikovým faktorem (vedle užití mitomycinu-C) byla i CHOPN (15). Je tedy zřejmé, že u osob s BCA a CHOPN podstupujících RT musíme na možnost vzniku postiradiační pneumonitidy myslet. Není pochyb o tom, že kouření je společným hlavním vyvolavatelem obou nemocí – CHOPN a BCA. Přes trvající nejasnosti o vzájemném ovlivňování obou nemocí lze dosavadní znalosti o jejich koincidenci využít v budoucích studiích zaměřených na vyhledávání včasných forem BCA.

Jiný nádor v OA byl u 16 nemocných. Rozložení morfologií jejich BCA bylo obdobné jako u osob bez zátěže tumoru v OA. Jejich BCA však byl diagnostikován v nižších stadiích, v porovnání s nemocnými bez tumoru v OA ( $p=0,04$ ). Soudíme, že včasnější diagnostika BCA u těchto osob, obvykle dispenzarizovaných pro jejich předchozí maligní onemocnění, může souviset s častější indikací skiografického vyšetření hrudníku. V práci Buccheriho (5) byl nádor v OA zjištěn u 10,6 % souboru.

Při porovnávání morfologických typů zjišťujeme, že u mužů je nejčastějším typem epidermoidní typ BCA (34 %), u žen bylo nejvíce adenokarcinomů a malobuněčných bronchogenních karcinomů (v obou případech 29 %). Podobné rozložení histologických typů prokázali i autoři z plzeňské plicní kliniky. V jejich souboru 350 operovaných nemocných s BCA byl epidermoidní typ u 59 % mužů a adenokarcinom u 68 % žen (16).

Podíl operovaných nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem byl v naší sestavě 25 %, což odpovídá výsledkům publikovaným brněnskými autory, kteří odeslali k operaci 92 nemocných z jejich souboru 373 pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem – 24,7 % (17). Podobné výsledky operability nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem byly popsány i v souboru nemocných s BCA z II. kliniky TRN v Praze z let 1985–1990. Tehdy bylo ze 1171 nemocného s NSCLC operováno 28 % (18). V Plzni odeslali k operaci 20 % ze všech diagnostikovaných nemocných s BCA (16). Příznivý vývoj lze sledovat v typech operací, kdy v současnosti dominují lobektomie nad pneumonektomiemi a klesá počet explorativních torakotomií. Pro srovnání uvádíme zastoupení typů operací BCA na I. klinice TRN z let 1975–1985 publikované Měřičkou et al. v roce 1990 (19). Lobektomií mělo 49,5 %, pneumonektomií 25,2 %, explorativní torakotomií 9 % nemocných s BCA. Ve výše zmíněném souboru z II. kliniky TRN z let 1985–1990 jsme nemocným indikovali lobektomií ve 45 %, pneumonektomií ve 34 %, bilobektomií v 5 %, segmentektomií u 3 % a 13 % operací skončilo explorací (18). V současném souboru na I. klinice TRN z 39 operovaných nemocných byla lobektomie u 79 %, pneumonektomie u 3 %, bilobektomie u 5 %, klinovitá excize u 3 % a explorativních torakotomií bylo 10 %. Podobný trend lze pozorovat i na dalších pracovištích. V souboru Skříčkové byla pneumonektomie provedena u 12,4 %, lobektomie u 55,4 % (17).

Nejčastějšími důvody inoperability potenciálně operabilních nemocných byla CHOPN III. a IV stadia a vysoký věk spolu s poly-morbidity. Podobnou analýzu publikovala Skříčková a kolektiv v roce 2001 (20). U jejich 55 potenciálně resekabilních nemocných byly nejčastějšími důvody inoperability kardiovaskulární nemoci a celkově špatný stav.

Úroveň shody mezi cTNM a pTNM v našem souboru (52 %) byla obdobná jako v souboru z Thoraxklinik, Heidelberg Rohrbach, SRN (55 %) či ve výše zmíněném souboru nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem ze II. kliniky TRN z let 1985–1990 – 55 % (18, 21). Nejvyšší úroveň shody popsali ve svém souboru plzeňští autoři – 64 % (16).

Možnosti zvýšení počtu operovaných nemocných s plicním karcinomem vidíme v časnější diagnostice, tj. ve zvýšení počtu nemocných diagnostikovaných ve stadiu I–II a v častější indikaci neoadjuvantní léčby. Včasnost diagnostiky BCA závisí na několika faktorech, které mohou pneumologové ovlivnit jen z části. V 80 % případů se jedná o diagnostiku pasivní – čekání na symptomy onemocnění. Proto je třeba stále upozorňovat jak laickou, tak odbornou veřejnost na včasné příznaky tohoto zákeřného onemocnění – kašel, hemoptýzu, pleurální bolest, opakované respirační infekty (pneumonie za stenózou). Stále nemáme celosvětově akceptovanou skríninkovou metodu pro BCA (low-dose spiral CT?). Při podezření na bronchogenní karcinom je nutné urychleně provést stážování a posoudit operabilitu, nejlépe ve specializovaných pneumoonkologických centrech. V případě sporných stadií (IIIA, event. IIIB) je vhodné zvážit neoadjuvantní terapii a po ní přehodnotit znovu možnost operace.

#### Zkratky

BCA	– plicní karcinom
CEA	– karcinoembryonální antigen
cTNM	– klinické TNM stadium
CYFRA 21-1	– tumor marker
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
GSTM1 a GSTT1	– glutathion S-transferáza M1 a T1
ICHS	– ischemická choroba srdeční
N2	– postižení mediastinálních uzlin
NSCLC	– non small cell lung cancer
NSE	– neuron specifická enoláza
OA	– osobní anamnéza
pTNM	– patologicky ověřené TNM stadium
RA	– rodinná anamnéza
RT	– radioterapie
TNM	– stadium nádorového onemocnění dle rozsahu nádoru (T), postižení uzlin (N) a existence vzdálených metastáz (M)
T2N0M0	– nádor větší než 3 cm, bez postižení uzlin a bez metastáz
SCLC	– small cell lung cancer

#### LITERATURA

1. Pezzotto, S. M., Mahuad, R., Bay, M. L. et al.: Variation in smoking – related lung cancer risk factors by cell type among men in Argentina: a case – control study, *Cancer-Causes-Control*, 1993, 4, s. 213-217.
2. Tong, L., Spitz, M. R., Fueger, J. J. et al.: Lung carcinoma in former smokers, *Cancer*, 1996, 78, s. 1004-1010.
3. Etzel, C. J., Lu, M., Merrinam, M. et al.: An epidemiologic study of early onset lung cancer. *Lung cancer*, 2006, 52, s. 129-134.
4. Wells, C. K., Peduzzi P. N., Einstein, A. R.: Presenting manifestations, cigarette smoking and detection bias in age at diagnosis of lung cancer. *Ann. Epidemiol.*, 2001, 11, s. 239-247.
5. Buccheri, G., Ferrigno, D.: Familial and personal history of cancer in bronchogenic carcinoma – frequency and clinical implications. *Acta Oncol.*, 2004, 43, s. 65-72.
6. Marel, M., Kalina, P.: Problematika bronchogenního karcinomu v činnosti okresního poliklinického zařízení TRN. *Stud. Pneumol. Phthisiol. czechoslov.*, 1986, 46, s. 598-605.
7. Bermejo, J. L., Hemminki, K.: Familial risk of cancer shortly after diagnosis of the first familial tumor. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97, s. 1575-1579.

8. **Potter, J. D., McMichael, A. J.:** Alcohol, beer and lung cancer – a meaningful relationship? *Int. J. Epidemiol.*, 1984, 13, s. 240-242.
9. **Ahrendt, S. A., Chow, S. C., Yang, L. et al.:** Alcohol consumption and cigarette smoking increase the frequency of p53 mutation in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.*, 2000, 60, s. 3155-3159.
10. **Paull, D. E., Updyke G. M., Baumann, H. W. et al.:** Alcohol abuse predicts progression of disease and death in patients with lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, 80, s. 1033-1039.
11. **Prescott, E. M., Gronbaek, Becker, U. et al.:** Alcohol intake and the risk of lung cancer: influence of type of alcoholic beverage. *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 149, s. 463-470.
12. **Tammemagi C. M., Neslund-Dudas, M., Simoff, M., Kvale, P.:** Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int. J. Cancer*, 2003, 103, s. 792-802.
13. **Papi, A., Casoni, G., Caramori, I. et al.:** COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung cancer. *Torax*, 2004, 59, s. 679-681.
14. **Tkacová, R., Salagovic, M., Ceripkova, I. et al.:** Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism is related to COPD in patients with non-small-cell lung cancer. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2004, 116, s. 131-134.
15. **Rancati, T., Ceresoli, G., Gagliardi, S et al.:** Factor predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother. Oncol.*, 2003, 67, s. 275-283.
16. **Plicková, K., Špidlen, V., Pešek, M., Mukenšabl, P.:** Analýza přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986–1997. *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, s. 293-299.
17. **Skříčková, J., Tomášková, M., Babičková, L. et al.:** Vývoj chirurgické léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu v letech 2000–2003. Sborník abstrakt, Hradecké pneumologické dny, 2004, s. 33-35.
18. **Marel, M., Melínová, L., Štastný, B. et al.:** The results of surgical treatment of non-small cell lung cancer at the Pneumological Clinic in Prague, Czech Republic 1985–1990. *Lung cancer*, 11, 1994, s. 293-298.
19. **Měříčka, O., Řehák, F., Bortlová, A. et al.:** Výsledky resekcí terapie bronchogenního karcinomu v dlouhodobém sledování. *Stud. Pneumol. Phtiseol. Cechoslov.*, 1990, 50, s. 249-252.
20. **Skříčková, J., Špelda, S., Kaplanová, J.:** The Limits of Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Acta Med. Austr.*, 2001, 28, s. 43-46.
21. **Drings, P., Vogt-Moykopf, I.:** Thorax-tumoren. Berlin – Heidelberg, Springer – Verlag, 1991.

## KNIHY

### **Šamánková, M. et al.:** **ZÁKLADY OŠETŘOVATELSTVÍ**

*Praha, Karolinum, 2006, 353 s., první vydání, formát 145 x 205 mm, čb., brož., cena 250 Kč. ISBN 80-246-1091-4.*

Medicína 21. století staví na základech, které si přinesla ze století předcházejícího. To bylo nejprve charakterizováno především vstupem biochemie a biologie (moderní, tj. pokročilé biologie včetně molekulární biologie a genetiky) a později aplikací vyspělé techniky. Prakticky všechny obory fyziky přispěly medicíně jak do jejího diagnostického, tak i terapeutického potenciálu. Dříve nemožné se stalo skutečností: léčba i prevence infekčních onemocnění antiinfektivními léky (dokonce vymýcení některých chorob, které po dlouhá staletí decimovaly lidstvo), náhrady selhávajících orgánů orgány umělými i transplatace v současnosti prakticky všech orgánů. V brzké budoucnosti se jeví jako reálný účinný vstup genetiky do terapie některých onemocnění.

Tyto významné změny medicíny si vynutily změnu jak myšlení, tak informačního vybavení *všech* zdravotnických pracovníků – lékařů počínaje – zdravotními i všeobecnými sestrami a porodními asistentkami konče.

O informační vybavení se starají především školy (nejprve řízeně v pregraduálním období, postgraduálně pak každý pracovník indivi-

duálním studiem!). V něm sehrávají mimořádně významnou úlohu knihy odrážející nestálé změny a modernizaci medicíny.

Z tohoto důvodu jsem se zájmem listoval touto knihou s otázkou – jak se změnila výuka, tj. jaké informace a na jaké odborné úrovni dostávají dnes studentky zdravotnických škol (a i ty po diplomu!) i jaké požadavky na vědomosti a znalost praktických výkonů se dnes požadují.

O odborné úrovni knihy by se měly vyjádřit především ty, které ji budou jako pracovní pomůcku používat. V současnosti je již dost vysokoškolsky vzdělaných a v praxi zkušených sester.

Přesto mi dovozte několik poznámek:

1. Každá kniha musí dbát vyváženosti jednotlivých kapitol. Mám na mysli především jejich proporcionalitu odbornou a rozsahovou. Ta se řídí významností a četností daného problému (onemocnění), četností prováděného úkonu a v nesposlední řadě jeho významem pro nemocného nebo pro lékaře. Myslím, že se proporcionalitu nepodařilo vždy udržet.

2. V textu by neměly být v žádném případě odborné chyby. Bohužel jsou: např. Holterovské monitorování není nepřetržitě sledování krevního tlaku pomocí speciálního přístroje (s. 153), horní hranice krevního tlaku rozhodně není „ten okamžik“ kdy slyšíme „první údery“! (s. 153). Zcela chybně je tvrzení, že „Korotkovy fenomény slyšíme v loketní jamce ještě před zahájením plněného manžety vzduchem“ (s. 152) a další.

3. Opatření/úkony, které se provádějí at'jako profylaktické, nebo terapeutické, by měly být popsány kompletně. Tak například v kapitole doporučovaných preventivních opatření tromboembolické příhody bylo např. zapomenuto (!) bandážování dolních končetin. Očekával bych nejen jeho uvedení na předním místě, ale i jeho podrobný popis a nákresy, fotografie a obrázky správného přikládání obinadla. Vždyť prevence tromboembolické nemoci je nesmírně významný úkol – na plicní embolii umírá více nemocných než na akutní infarkt myokardu!

4. Mrzí mne, že v knize není žádná ilustrace/reprodukce ani jediného obrázku, kresby, pérovky, černobílé fotografie. Určitě by kniha aspirující na postgraduální učebnici získala jak na formálním vzhledu, tak i na pedagogické hodnotě.

Ale zanechme kritiky.

Šestnáctičlenný kolektiv (v němž bylo mj. 8 lékařů, dva pedagogové) se pokusil napsat (asi naše nejmodernější „Základy ošetřovatelství“.

**Kniha jistě přispěje ke zvýšení informovanosti, vzdělanosti a odbornosti těch, pro něž byla napsána. Vzhledem k významnosti role ošetřovatelství, v současné rozvinuté a moderní medicíně 21. století se těším na její druhé vydání.**

*Jan Petrášek*  
128 00 Praha 2, U Nemocnice 1

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Molekulárně-genetická charakterizace agresivity chronické lymfocytární leukémie u českých pacientů: nukleotidová variabilita genů kódujících syntézu těžkého řetězce imunoglobulinů

<sup>1</sup>Kuhrová V., <sup>1</sup>Francová H., <sup>1</sup>Klimešová D., <sup>2</sup>Brychtová Y., <sup>2</sup>Doubek M.,  
<sup>1</sup>Trbušek M., <sup>3</sup>Brejcha M., <sup>1</sup>Dvořáková D., <sup>1,2</sup>Mayer J.

<sup>1</sup>Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno

<sup>2</sup>Interní hematologická klinika FN, Brno

<sup>3</sup>PaR LAB s.r.o., onkohematologická ambulance, Nový Jičín

## ABSTRAKT

**Východisko.** Chronická lymfocytární leukémie je heterogenní onemocnění vyznačující se rozdílným klinickým průběhem. Z četných studií vyplývá, že na základě mutačního stavu genu kódujícího variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IgVH) je možné její rozdělení do dvou prognostických skupin. Cílem práce bylo zjistit přítomnost nebo absenci mutací v IgVH genu u pacientů s diagnózou B-CLL, kteří jsou sledováni a léčeni na hematologických klinikách a také zastoupení jednotlivých D a J<sub>H</sub> subgenů v nádorové populaci B-buněk.

**Metody a výsledky.** Aplikací vhodných molekulárně-genetických metod jsme analyzovali nukleotidovou sekvenci IgVH genu neoplastických buněk. Shromáždili jsme RNA/cDNA od 358 pacientů a identifikovali jsme spektrum různých klonálně specifických subgenových přestaveb. Z výsledků vyplývá, že 56,3 % pacientů má nemutovaný variabilní (V<sub>H</sub>) segment. Z analogie plynoucí z literárních údajů tato skupina pacientů bude s velkou pravděpodobností vykazovat agresivní průběh onemocnění a výrazně kratší dobu přežití v porovnání se skupinou pacientů, u kterých je detekována přítomnost somatických hypermutací. Expandovaná populace leukemických B-buněk vykazovala zvýšený výskyt klonů, jejichž variabilní segmenty podle nukleotidového složení spadají do tří různých rodin. Nejčastěji zastoupené jsou V<sub>H</sub>3 alely. Četnost nemutovaných alel je výrazně posunutá do rodiny s V<sub>H</sub>1 homologií. Pozorovaná je preference D3, D2 a J<sub>H</sub> 4, J<sub>H</sub> 6 segmentů.

**Závěry.** Analýza genu těžkého řetězce Ig po rekombinačním přeskupení V<sub>H</sub>-D-J<sub>H</sub> segmentů patří na mnoha pracovištích ke standardnímu hematologickému vyšetření. Výsledky jsou významným prognostickým kritériem pro predikci očekávané agresivity nemoci a pro monitorování minimální zbytkové choroby.

**Klíčová slova:** chronická lymfocytární leukémie, gen pro těžký řetězec imunoglobulinu, mutační stav IgVH genu, somatické hypermutace, prognostické kritérium.

## ABSTRACT

*Kuhrová V., Francová H., Klimešová D. et al.: Molecular Genetic Characterization of Chronic Lymphocytic Leukemia Aggressivity in Czech Patients: A Nucleotide Variability of Genes Coding for Heavy Chain of Immunoglobulin*

**Background.** Chronic lymphocytic leukemia is a heterogeneous disease manifesting with a variable clinical course. It is evident from many studies, that the division into two main prognostic categories is possible on the basis of mutation status of the immunoglobulin heavy-chain gene. The objective of our work was to identify a presence or absence of IgVH gene mutations in B-CLL patients which are monitored or treated on hematological clinics and to determine the presence of individual D and J<sub>H</sub> subgenes in malignant population of B-cells.

**Methods and Results.** A nucleotide sequence of IgVH gene of neoplastic cells was analyzed by appropriate molecular-genetic methods. RNA/cDNA was collected from 358 patients and a spectrum of individual subgenes translocations was identified. Our results show that 56.3% of patients manifested an unmutated variable (V<sub>H</sub>) segment. It is expected from the published data that this group of patients will suffer from aggressive course of the disease and will exhibit a substantially shorter survival in comparison to patients possessing somatic hypermutations. An expanded population of leukemic B-cells showed increased occurrence of clones whose variable segments belong to three different families. V<sub>H</sub>3 alleles are the ones most frequently used. A frequency of unmutated alleles is prominently shifted into families with V<sub>H</sub>1 homology. The preferred „diversity and joining“ segments are D3, D2 and J<sub>H</sub> 4 and J<sub>H</sub> 6.

**Conclusions.** The analysis of heavy chain immunoglobulin gene after recombinant V<sub>H</sub>-D-J<sub>H</sub> segments translocation belongs to a standard hematological investigation. The results are an important prognostic criterion for prediction of expected disease aggressivity and for a minimal residual disease monitoring.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, immunoglobulin heavy-chain gene (IgVH), mutation status, somatic hypermutation, prognostic factor. *Ku.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 855–858.



**B**-buněčná chronická lymfocytární leukémie (B-CLL) je nejčastější typ hematologické malignity u dospělých jedinců. Tvoří asi 30 % všech leukémií. Incidence je 3–5 případů na 100 tisíc obyvatel ročně (1, 2). Nemoc se manifestuje převážně v populaci ve věku nad 60 let, ale přibližně 20 % případů jsou pacienti mladší než 55 let (3). Vedle klinických příznaků je laboratorně charakterizovaná progresivní akumulací monoklonálních, fenotypově malých vyzrálých CD5+, CD19+ lymfocytů se slabou expresí membránových imunoglobulinů (IgM/IgD). I přes značný pokrok v konvenční terapii je toto onemocnění stále konvenční léčbou nevyléčitelné. Základní patofyziologický defekt u zmíněné lymfoproliferace je rezistence neoplastických buněk k programované buněčné smrti – apoptóze. Lymfocyty v periferní krvi dlouhodobě setrvávají v G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fázi buněčného cyklu (4, 5). Standardní klinický přístup pro stanovení prognózy vychází z kritérií navržených Raiem et al. (6), nebo Binetem et al. (7). Tyto hodnotící systémy definují časně (Rai 0, Binet A), středně pokročilé (Rai I/II, Binet B) a pokročilé (Rai III/IV, Binet C) stadium nemoci s průměrnou délkou přežití >10 let, respektive 5–7 a 1–3 roky. U jednotlivých pacientů ve stejné kategorii je však pozorována značná heterogenita klinického průběhu onemocnění. Vzhledem k tomu, že asi 80 % pacientů je diagnostikováno již v časném stadiu, pro jemnější rozlišení a posouzení nádorové aktivity jsou hledána další biologická kritéria (znaky) s potenciálním prognostickým významem, která by přispěla k preciznější predikci individuální progresie onemocnění a délky přežití. Sérové biochemické parametry, jako jsou hladiny CD23 (8), beta-2-mikroglobulinu nebo tymidin kinázy (9), nemají jednoznačnou výpovědní hodnotu a genomické (cytogenetické) aberace nemusí být vždy přítomny (10). Výzkum se proto zaměřil na molekulárně genetická kritéria, která by přiblížila proces nádorové transformace lymfocytů B řady a mechanismus ovlivňující klinickou manifestaci nemoci (11, 12). Podle stávajících, opakovaně potvrzených zjištění, je jedním z nejdůležitějších molekulárně genetických parametrů charakterizujících patogenezi a prognózu B-CLL rekombinačním procesem generované složení V<sub>H</sub>-D-J<sub>H</sub> subgenových segmentů s náhodnou nukleotidovou insercí či deletcí v místech D-J<sub>H</sub> a V<sub>H</sub>-D spojů. Protilátková diverzita imunitního systému daná konformací B-buněčného receptoru (BCR) je dále rozšířena v germinálních centrech indukovaných somatickými hypermutacemi (SHM) genu kódujícího variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinů (IgVH). Přítomnost SHM u V<sub>H</sub> segmentu byla detekována asi u poloviny CLL případů. Pacienti, jejichž leukemické buňky exprimují nemutované IgVH geny, mají velmi často nepříznivou prognózu a vykazují agresivní charakter onemocnění (4, 13–18).

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### B-CLL pacienti

Skupinu již předléčených případů tvořilo prvních 100 pacientů, kteří měli agresivně se chovající onemocnění nebo byli rezistentní na terapii, tj. pacienti s vysokým počtem lymfocytů v periferní krvi.

V dalším časovém období, kdy bylo vyšetření somatických hypermutací považováno za standardní součást stanovení prognostických faktorů u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií byly odběry prováděny u všech pacientů sledovaných v ambulanci FN plošně s výjimkou pacientů v celkové remisi po léčbě, kteří neměli v periferní krvi dostatečný počet nádorových elementů. V poslední době jsou odběry pouze nově diagnostikovaní pacienti, pacienti v relapsu onemocnění a pacienti nově odeslaní na naše pracoviště z okresních nemocnic.

Asi 3/4 pacientů standardně sledovaných v naší ambulanci jsou pacienti předvyšetření okresním hematologem a odeslaní na naši kliniku pro progresí nemoci a mladší pacienti včetně pacientů, u kterých lze dle cytogenetických parametrů předpokládat agresivní průběh nemoci v budoucnosti. Tedy již určitým způsobem selektovaná skupina pacientů. Pouze asi 1/4 případů jsou pacienti s CLL, kteří mají trvalé bydliště v okolí Brna a v Brně, a tedy

jsou pravidelně sledováni pouze na našem pracovišti, aniž by se jednalo o pacienty s prognosticky nepříznivou B-CLL.

Předvýběr většiny pacientů v okresních hematologických ambulancích zkruskuje skladbu B-CLL pacientů v naší ambulanci ve prospěch rizikovějších případů.

### Izolace RNA a syntéza cDNA

Celková RNA od pacientů s diagnózou B-CLL byla izolovaná z leukocytů periferní krve metodou využívající RNeasy Mini kit (Qiagen, GmbH, Germany). Reverzní transkripcí do komplementární DNA (cDNA) byla provedena pomocí SuperScript First-Strand synthesis system for RT-PCR (Invitrogen, Carlsbad, CA) s dodržением postupů doporučených výrobcem.

### Identifikace přestavby expandovaného leukemického V<sub>H</sub>-D-J<sub>H</sub> klonu

Variabilní část IgVH genu nádorového B-buněčného klonu byla amplifikovaná metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Do reakce byla použita cDNA jako templátová (vzorová) molekula, enzym AmpliTaq Gold polymeráza (Applied Biosystems, Foster City, CA) a dvojice specifických oligonukleotidů komplementárních k sekvenci na začátku FR1 oblasti variabilního segmentu a ke konci spojovacího segmentu (J<sub>H</sub>) těžkého řetězce Ig genu, za optimálních reakčních podmínek (19).

Kontrola výsledku PCR byla provedena standardní elektroforetickou separací DNA fragmentů ve 2% agarozovém gelu a jejich vizualizací v UV světle po interkalaci ethidium bromidu.

V případě, že výsledek elektroforézy naznačoval současnou přítomnost více DNA fragmentů, jsme provedli modifikaci amplifikační reakce s využitím kombinace šesti „leader“ primerů a J<sub>H</sub> primeru, umožňující specifickou amplifikaci klonů zastoupených v jednotlivých sekvenčních rodinách (20).

### Nukleotidová analýza DNA

Přečištěné produkty PCR, odpovídající expandované sekvenci z monoklonální populace B-buněk pomocí QIAquick PCR purification kitu, nebo Gel extraction kitu (Qiagen, GmbH, Germany), byly podrobeny sekvenční analýze na automatických kapilárních přístrojích ABI Prism 310 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems, Foster City, CA), nebo CEQ 8000 Genetic Analysis System (Beckman Coulter, Inc. Fullerton, CA). Sekvenační reakce byla provedena použitím BigDye Terminator Cycle Sequencing Reaction Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) resp. Quick Start Kit (Beckman Coulter). Pořadí nukleotidů v DNA fragmentu nádorového buněčného klonu bylo stanoveno obousměrným sekvenováním ampliconu ze dvou nezávislých PCR.

### Stanovení nejbližší zárodečné linie a kvantifikace nukleotidové homologie nádorového klonu

Sekvenčně nejbližší zárodečné linie B-lymfocytu, ze kterého nádorovou transformací vznikla populace leukemických buněk, byla definována po zadání výsledku analýzy PCR produktu pacienta do programu DNAplot, později modifikovaného V-QUEST, nebo IgBlast (<http://imgt.cines.fr>). Srovnání nukleotidových alterací variabilní části IgVH mezi zárodečnou linií a leukemickým klonem pacienta v oblasti 5'-FR1 a 3'-FR3 umožnilo kvantifikaci vzájemné homologie. Jako hraniční homologie pro rozdělení subtypů B-CLL byla použita mezinárodně akceptovaná hodnota 98 %. Současně byly stanovené rozlišovací (D) a spojovací (J<sub>H</sub>) segmenty.

## VÝSLEDKY

### Nejčastější typy nukleotidových IgH sekvencí leukemických B-lymfocytů

Analyzovali jsme celkem 358 pacientů s klinicky stanovenou diagnózou B-CLL z moravského regionu. Kompletní nukleotidová sekvence funkční přestavby genu kódujícího syntézu těžkého řetězce imunoglobulinů byla zjištěna u 297 případů. Tyto přestavby splňovaly podmínku bezchybného rekombinačního spojení V<sub>H</sub> (variabilního) -D (rozlišovacího) -J<sub>H</sub> (spojovacího) segmentu, tj. zachování čtecího rámce pro translaci. Současně nevykazovaly přítomnost STOP kodonu, který by vedl k předčasnému ukončení syntézy polypeptidu.



U 58 pacientů nebylo možné identifikovat  $IgV_H$  sekvenci dominantního leukemického klonu. Nedostatečně rozvinutou klonální expanzi nádorových buněčných linií jsme v daném klinickém stadiu, tj. v době odběru krve k molekulární analýze, definovali jako víceklonální fenomén odpovídající pravděpodobně počátečnímu stadiu nemoci. Ve dvou případech byla zaznamenaná biklonalita, v jednom případě byla předčasně ukončena translace.

Ke každému leukemickému B-buněčnému klonu byla přiřazena nejbližší zárodečná linie jednotlivých  $V_H$ -D- $J_H$  segmentů. Z  $V_H$  segmentů byly nejčastěji detekovány buněčné klony obsahující alely spadající do rodiny  $V_H3$  (48,15 %),  $V_H1$  (27,95 %) a  $V_H4$  (17,85 %). Podstatně nižší zastoupení mají klony z rodin  $V_H5$  (3,4 %),  $V_H2$  (2,0 %),  $V_H6$  (0,35 %) a  $V_H7$  (0,35 %).

Celkem bylo detekováno 42 různých variabilních segmentů rozdělených do sedmi rodin definovaných podle IMGT databáze. V našem souboru pacientů byly nejčastěji zastoupené variabilní segmenty 1-69, 3-23, 3-30 a 4-34 s různým počtem SHM (tab. 1).

Tab. 1. Distribuce  $V_H$  klonů v leukemických buňkách

$V_H$ klon	celkový počet	% v souboru	% mutovaných klonů
1-69	48	16,2	6,2
3-23	23	7,7	86,9
3-30	28	9,4	60,5
4-34	16	5,4	81,2
ostatní	182	61,3	41,8

#### Přítomnost somatických hypermutací ve variabilním segmentu imunoglobulinového genu a vazba s D či $J_H$ segmentem

V DNA souboru od našich pacientů byla zjištěna přítomnost nemutovaných  $IgV_H$  genů u 56,3 % případů. V těchto případech byla tedy nukleotidová homologie větší než 98 %. Ve 41,75 % případů byla zjištěna 100% homologie. Zaznamenaná byla tendence přítomnosti zárodečné konfigurace genů spadajících do VH1 sekvencní rodiny a zejména klon 1-69 vykazoval minimální počet mutovaných alel. Ze 48 případů byla pouze u 3 pacientů homologie menší než 98 % (tab. 1, tab. 2). Tento klon je v 58,7 % spojený s D3 segmentem a ve 60,9 % s J6 segmentem (tab. 2).

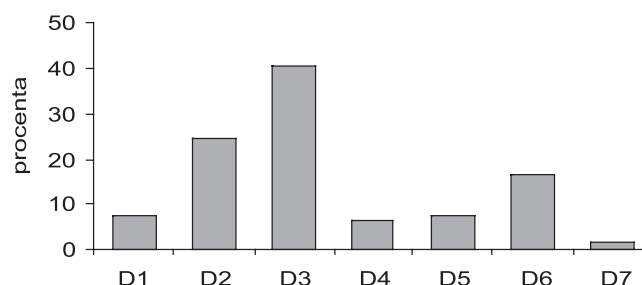
Tab. 2. Distribuce mutovaných alel v jednotlivých rodinách variabilních ( $V_H$ ) segmentů

Rodina variabilních segmentů	% mutovaných alel
VH 1	15,6
VH 2	16,7*
VH 3	57,3
VH 4	49,0
VH 5	50,0
VH 6	100*
VH 7	100*

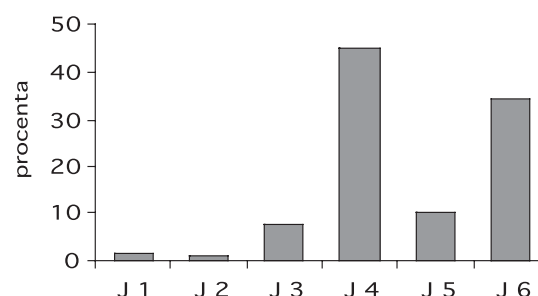
\*Počet pacientů v těchto skupinách je malý.

Podobná souvislost byla pozorovaná i v jiných souborech B-CLL pacientů (16, 17, 24, 25). Výsledky silně podporují tezi, že nenáhodná sestava segmentů  $V_H$ -D- $J_H$  v průběhu rekombinačního proce-

su se specifickou HCDR3 oblastí by mohla vázat některý antigen podílející se na selekci leukemického klonu a modulující klinický průběh. Dále jsme zjistili, že klon 3-30 má výrazně zvýšené zastoupení J4 segmentu (78,3 %), klon 4-34 má J4, v 60 %, u D segmentů nejsou preference. Na druhé straně ale leukemický klon 3-23 nemá v našem souboru významnější zastoupení některého z D či  $J_H$  segmentů. Celkové zastoupení D a  $J_H$  segmentů znázorňují obrázky 1 a 2.



Obr. 1. Zastoupení jednotlivých rodin rozlišovacích (D) segmentů v leukemické populaci



Obr. 2. Zastoupení jednotlivých spojovacích ( $J_H$ ) segmentů v leukemické populaci

## DISKUZE

Z četných studií vyplývá, že chronická lymfocytární leukémie je nevyléčitelné onemocnění vykazující variabilní průběh. Pro stanovení předpovědi individuálního rozvoje onemocnění jsou hledány biologické faktory s potenciálním prognostickým významem. Mutační stav variabilního segmentu těžkých řetězců imunoglobulinových genů, který je v průběhu nemoci neměnným kritériem, je nesporně vhodným znakem umožňujícím jednoznačné rozdělení pacientů do dvou prognostických skupin (13, 18, 20, 22). Cílem práce bylo využít tuto skutečnost. Modifikací metodických přístupů a při dostatečné expanzi leukemického klonu bylo možné stanovení somatických hypermutací prakticky ve všech případech. Výsledky analýz, které zde prezentujeme, jsou ve shodě s pozorováními jiných autorů (16, 17, 24, 25). Potvrzena je skutečnost, že i náš soubor pacientů vykazuje preferenci v zastoupení jednotlivých  $V_H$ -D- $J_H$  segmentů a současně přítomnost specifických klonů s vyšším výskytem mutací ve variabilním segmentu. Nejčastěji jsme zaznamenali přítomnost klonů s  $V_H$  segmentem sekvencně spadajícím do rodiny  $VH3 > VH1 > VH4$ . Přitom  $VH3$  konfigurace vykazovala nejvyšší zastoupení mutací,  $VH1$  nejnižší a u  $VH4$  byl nevýznamný rozdíl v expresi mutovaných a nemutovaných alel. U D segmentů byl výrazný posun ve prospěch D3 a D2 rodiny. U  $J_H$  segmentů ve prospěch J4 a J6 rodiny. Expresie jednotlivých segmentů nebyla spojena s věkem pacientů.

Nápadný rozdíl v klinické odezvě mutovaných a nemutovaných forem imunoglobulinových genů u pacientů s B-CLL je s velkou pravděpodobností způsobený modifikací vazebných vlastností B buněčných povrchových receptorů (BCR) s řadou signálních kompetencí. Nejnovější hypotéza (26) vysvětluje výrazně horší klinický průběh B-CLL subtypu s nemutovaným IgVH genem následovně: Tento subtyp zřejmě váže některý přirozeně se vyskytující antigen a uchovává si schopnost expanze po jeho stimulaci. Naproti tomu mutovaný IgVH subtyp ztrácí schopnost vazby na tento antigen a rovněž nevykazuje signální transdukci z B-buněčného receptoru. Jeho schopnost klonální expanze je výrazně snížena. Předpoklad, že interakce (super)antigenů, nejčastěji odvozených od bakteriálních a virových patogenů, které se vážou na oblasti preferenčních variabilních Ig segmentů, má zásadní vliv na transformaci normálních B-lymfocytů do leukemických typů podporujících nádorovou expanzi Ig exprimujících B-buněk, je stále předmětem řady spekulací. Jinými slovy, různé typy antigenů mohou vykazovat různý stimulační účinek na transformaci primárně široké škály B-lymfocytů a vést k selekci specifických klonů umožňujících výraznou expanzi (25). Tento předpoklad je v souladu se zjištěním o existenci hierarchie v zastoupení specifických leukemických buněk nesoucích preferenční mutované, resp. nemutované IgVH geny (16, 20, 22). Významně to platí pro nemutovaný klon s VH1-69 nebo mutovaný klon s VH4-34. Výjimečně je chování klonu VH3-21. Obecně je pozorované nejčastější zastoupení klonů z IgVH rodin VH3, VH4 a VH1 populačně v různém pořadí.

#### Zkratky

B-CLL	– B-buněčná chronická lymfocytární leukémie
BCR	– B buněčný receptor
HCDR3	– heavy complementarity determining region 3
IgVH	– variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinového genu
PCR	– polymerázová řetězová reakce
SHM	– somatické hypermutace
V <sub>H</sub> -D-J <sub>H</sub>	– variabilní (variable) – rozlišovací (diverzity) – spojující (joining) segment

#### LITERATURA

- Rozman, C., Montserrat, E.:** Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 1333, s. 1052-1057.
- Adam, Z., Vorlíček, J. et al.:** Chronická B lymfocytární leukémie. In: *Hematologie II*. Praha, Grada Publishing, 2001, s. 311-338.
- Mauro, F. R., Foa, R., Giannarelli, D. et al.:** Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*, 1999, 94, s. 448-454.
- Fagué, G. B.:** Chronic lymphocytic leukemia. 2004 Humana Press Inc., Totowa, New Jersey 07512.
- Trbušek, M., Mayer, J.:** Molekulární patogeneze chronické lymfocytární leukémie se zaměřením na regulaci buněčného cyklu a apoptózy. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 84-89.
- Rai, K. R., Sawitsky, A., Cronkite, E. P. et al.:** Clinical Staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, 46, s. 219-234.
- Binet, L. J., Auquier, A., Dighiero, G. et al.:** A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 1981, 48, s. 198-206.
- Sarfati, M., Chevet, S., Chastang, C. et al.:** Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1996, 88, s. 4259-4264.
- Hallek, M., Wanders, L., Ostwald, M. et al.:** Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk. Lymphoma*, 1996, 22, s. 439-447.
- Dohner, H., Stilgenbauer, S., Benner, A.:** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002, 100, s. 1410-1416.
- Rassenti, L. Z., Huynh, L., Toy, T. L. et al.:** ZAP-70 compares with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 893-901.
- Binet, J. L., Caligaris-Cappio, F., Catovsky, D. et al.:** Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006, 107 s. 859-861.
- Hamblin, T. J., Davis, Z., Gardiner, A. et al.:** Unmutated IgVH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999, 94, s. 1848-1854.
- Ritgen, M., Lange, A., Stilgenbauer, S. et al.:** Unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2003, 101, s. 2049-2053.
- Kuhrová, V., Francová, H., Klimešová, D., Mayer, J.:** Chronická lymfatická leukémie: mutační status těžkého řetězce imunoglobulinového genu je významné prognostické kritérium. *Trans. Hemat. Dnes.*, 2004, 10, s. 143-148.
- Mauerer, K., Zahrieh, D., Gorgun, G. et al.:** Immunoglobulin gene usage, location and immunogenicity in mutated and unmutated chronic lymphocytic leukaemia. *BJH*, 2005, 129, s. 499-510.
- Potter, K. N., Orchard, J., Critchley E. et al.:** Features of the overexpressed V 1-69 genes in the unmutated subset of chronic lymphocytic leukemia are distinct from those in the healthy elderly repertoire. *Blood*, 2003, 101, s. 3082-3084.
- Oscier, D. G., Gardiner, A. C., Mould, S. J. et al.:** Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene. *Blood*, 2002, 100, s. 1177-1184.
- Nardini, E., Rizzi, S., Capello, D. et al.:** Most immunoglobulin heavy chain switch mu rearrangements in B-cell chronic lymphocytic leukemia are internal deletions. *FEBS Letters*, 2002, 518, s. 119-123.
- Fais, F., Ghiotto, F., Hashimoto, S. et al.:** Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, s. 1515-1525.
- Messmer, B. T., Albesiano, E., Efremov, D. G. et al.:** Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia. *J. Exp. Med.*, 2004, 200, s. 519-532.
- Messmer, B. T., Albesiano, E., Messmer, D. et al.:** The pattern and distribution of immunoglobulin VH gene mutations in chronic lymphocytic leukemia B cells are consistent with canonical somatic hypermutation process. *Blood*, 2004, 103, s. 3490-3495.
- Tobin, G., Thunberg, U., Johnson, A. et al.:** Chronic lymphocytic leukemias utilizing VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3 implicating recognition of a common antigen epitope. *Blood*, 2003, 101, s. 4952-4957.
- Tobin, G., Thunberg, U., Karlsson, K. et al.:** Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2004, 104, s. 2879-2885.
- Ghiotto, F., Fais, F., Valetto, A. et al.:** Remarkably similar antigen receptors among a subset of patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, s. 1008-1016.
- Ferrarini, M., Dono, M., Burgio, V. L. et al.:** The cell of origin of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology*, 2006, s. 180-184.

*Autoři děkují všem klinickým pracovníkům, kteří nám laskavě zaslali vzorky od pacientů s diagnózou B-CLL: MUDr. J. Gumulec, M. Wróbel, D. Klodová – PaR LAB s.r.o., onkohematologická ambulance, Nový Jičín; MUDr. D. Janek, J. Macurová – Nemocnice s poliklinikou Karviná-Ráj; MUDr. V. Heinzová, Š. Blahutová – Státní slezská nemocnice v Opavě; MUDr. P. Jajtner – Nemocnice Znojmo; MUDr. O. Pollaková – Nemocnice Nové Město na Moravě; MUDr. I. Meluzínová, V. Novosadová – Nemocnice Boskovice a.s.*

*Práce byla provedena v kooperaci s CZECH Leukemia Study Group for Life (CELL).*

## KOMENTÁŘ

## K článku autorů Kuhrová et. al. „Molekulárně-genetická charakterizace agresivity chronické lymfocytární leukémie u českých pacientů: nukleotidová variabilita genů kódujících syntézu těžkého řetězce imunoglobulinů“

Rai a Chiorazzi v Editoriale NEJM v květnu 2003 (1) výstižně a krásně napsali: „Typický pacient s chronickou lymfatickou leukémií přichází asymptomaticky na rutinní vyšetření ke svému lékaři v době, kdy by měl začít užívat plody své celoživotní práce. Dovídá se od svého lékaře, že má poněkud nevyzpytatelný typ leukémie, jejíž průběh se liší případ od případu, a proto jeho osud je nepředvídatelný. Může se dovědět, že někteří pacienti žijí s touto chorobou desetiletí a umírají s nebo možná na chorobu, jiní pacienti mají potíže brzy po diagnóze, potřebují častou a různou terapii a přesto chorobě podléhají v průběhu pár let.“ (zkráceno a upraveno)

Chronická lymfatická leukémie (CLL) B typu je nejčastější formou leukémie u dospělých v Evropě a Severní Americe, kde tvoří cca 25 % všech leukémií na rozdíl od pouze cca 5 % případů na východní polokouli. Průměrná incidence je v literatuře udávána cca 2,5/100 000 obyvatel. Skutečnou incidenci CLL je obtížné přesně stanovit, protože pacienti mohou být ve chvíli náhodné diagnózy asymptomaticti. V posledních 20 letech se procento CLL diagnostikovaných v asymptomatickém stadiu zvýšilo ze 30 % na 60 % zřejmě i v důsledku vyššího počtu prováděných vyšetření krevního obrazu z jiných důvodů, např. chirurgické předoperační vyšetření, preventivní prohlídky apod. Zdá se, že přibývají spíše méně agresivní formy onemocnění.

Již více než tři desetiletí jsou k určení klinického stadia chronické lymfatické leukémie B typu (B-CLL) užívány systémy Raiův (2) a Binetův (3). Klinické stadium u obou těchto systémů sice částečně svědčí pro pokročilost, resp. rozsah onemocnění a vyšší stadium může pro pacienta znamenat kratší dobu přežití, ale ani jeden z těchto systémů neodlišuje v časném stadiu přesněji pacienty, u kterých lze předpokládat progresi, od těch, jejichž choroba bude zřejmě probíhat indolentně.

V následujících letech byly postupně objevovány další markery, které umožňují odhadnout, jak se bude choroba vyvíjet – například hladina  $\beta$ -2-mikroglobulinu, laktátdehydrogenázy, serové thymidinkinázy, tumor necrosis faktoru, terminální deoxynukleotidyltransferázy, typ infiltrace kostní dřevě a další. Zavedením fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) do rutinní praxe byly objeveny cytogenetické změny: delecce 13 (q14), trizomie 12, delecce 17(p13.1) (onkogen p53) a delecce 11(q23), které se klasickým cytogenetickým vyšetřením nedařilo vzhledem k nízké mitotické aktivitě zjišťovat (4). Z hlediska negativní prognózy jsou důležité del 11(q23) a hlavně del 17(p13.1). Koncem 20. a začátkem 21. století byl popsán význam exprese CD38 ( $\geq 30$  %) (5, 6), později ZAP-70 ( $\geq 20$  %) (7). Současné zastoupení posledně jmenovaných rizikových faktorů je sice časté, ale nikoliv stoprocentní.

Svým způsobem převratným nejen z hlediska prognózy, ale i z hlediska objasnění původu leukemické proliferace se v současnosti zdá objev vlivu stavu mutace genu pro těžké řetězce imunoglobulinů ( $IgV_H$ ), kde je prokázán vliv na celkovou dobu přežití. Původní teorie sice předpokládaly, že v prekurzorech B-CLL buněk by se mutace neměly nacházet, byla však podána řada důkazů, že u mnohých nemocných tyto mutace přítomny jsou. Tím byla zpochybněna teorie biologické podstaty B-CLL jako jedné choroby s mnoha variabilními průběhy a začalo se hovořit o dvou podjednotkách, které jsou charakterizovány přítomností či absencí mutace  $IgV_H$ . Výše citovaní autoři potvrdili analýzou mutačního stavu  $IgV_H$  genů a srovnáním s dalšími biologickými parametry a klinickým průběhem choroby, že pacienti s nemutovaným stavem (<2 % rozdílu proti germ-line) mají výrazně kratší medián celkového přežití (6–8 let) než jedinci se stavem mutovaným (>2 % rozdílu proti germ-line), jejichž medián přežití je více než 24 let. Autoři se shodují na definici buněčných prekurzorů těchto biologicky odlišně se chovajících jednotek B-CLL: „nemutovaná B-CLL“ vychází z antigen-naivních, inkompetentních, pregerminálních B-lymfocytů, eventuálně z aktivovaných B-lymfocytů, které neprošly procesem změn v germinálním centru, zatímco „mutovaná B-CLL“ vychází z post-germinálního paměťového lymfocytu. V poslední době byly tyto teorie podpořeny i studii gene expression profiling obou podtypů (8). Zatím neobjasněný je význam užívání jednotlivých rodin  $IgV_H$  – zajímavé například je, že prognóza u pacientů s mutovaným  $IgV_H$  užívajícím rodinu VH3-21 je podobně nepříznivá jako u pacientů s nemutovaným stavem. Důležité a svým způsobem významné hlavně pro moment vyšetření je, že mutační stav se (na rozdíl od exprese CD38, některých genetických změn či sérových markerů) v průběhu choroby, případně v důsledku léčby nemění.

Sdělení Kuhrová et al. (9) je jedním z prvních týkajících se tohoto problému v našem písemnictví. Zajímavé by jistě bylo porovnání s dalšími rizikovými faktory a hlavně vývojem choroby, což bude nepochybně předmětem dalších sdělení. Výsledky jsou podobné výsledkům publikovaným ve světovém písemnictví i našim zkušenostem (10, 11), byť ne zcela identické; v jejich práci je poměrně vyšší výskyt pacientů s nemutovaným stavem  $IgV_H$  než se stavem mutovaným.

Co nejpresnější určení prognózy vývoje choroby v době diagnózy má, resp. může mít pro pacienta životně důležitý význam. Při hodnocení prognózy musíme vzít v potaz pokud možno všechny známé rizikové faktory, protože tyto se vzájemně doplňují. I tak mnohdy průběh choroby nemusí odpovídat. Je nutné mít na paměti, že v současnosti je jedinou možností vyléčení allogenní transplantace krvetvorných buněk, žádná jiná v současnosti používaná léčba včetně autologní transplantace krvetvorných buněk k vyléčení zřejmě nevede.

MUDr. Eduard Cmunt, CSc.,  
I. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2  
fax: +420 224 966 318, e-mail: cmunt@vfn.cz

Názory na léčbu pacientů s B-CLL se vzhledem k novým poznatkům o biologii nemoci, rizikových faktorech a vývojem nových léků i léčebných možností v průběhu několika posledních desetiletí významně a možno říci radikálně změnila a mění. Dovedávna měla léčba pro pacienty mnohdy víceméně paliativní efekt, neboť při zhodnocení doby přežívání nebylo statisticky významné prodloužení celkové doby přežívání – k tomu snad dochází v posledním desetiletí zavedením purinových analog v kombinaci s monoklonálními protilátkami (anti-CD20 a anti-CD52). V mnoha případech je možno (a dnes doporučováno) sledovat přirozený vývoj choroby a vyčkávat („watch and wait“ strategie). Část pacientů s indolentní chorobou, u kterých nedochází k progresi nemoci, je klasifikována jako „smoldering CLL“ (doutnající CLL). Nově je v literatuře popisována B-monoklonální lymfocytóza nejasného významu – analogicky monoklonální gamapatií nejasného významu a plazmocytomu – její výskyt autoři udávají 0,5–1,0 % u dospělých se zvyšující se prevalencí se stoupajícím věkem až na 5 % po 60. roce života. Vzácně zřejmě mohou u některých pacientů být i případy spontánní remise (vlastní pozorování). Za jednoznačnou indikaci k zahájení léčby je dnes považována pouze progresse nemoci.

Biologie B-CLL se může měnit léčbou. Předčasné nebo nesprávně indikované zahájení terapie může možná vést k porušení „homeostázy choroby“ a selekci agresivnějších leukemických klonů. Výsledkem by mohla být rychlejší progresse nemoci než bez léčby (12). Moderní, hlavně agresivní léčba není z hlediska kvality života pacienta rovněž zcela indiferentní – tento fakt je zřejmě stále opomíjen. Mnohdy mohou lékaři vedeni snahou o co největší eradikaci leukemického klonu, která bohužel nemusí znamenat a většinou ani neznamená vyléčení, a neadekvátní prodloužení života, výrazně zhoršit kvalitu života. Některé komplikace léčby mohou být, zvláště u starších pacientů, i fatální.

## LITERATURA

1. Rai, K. R., Chiorazzi, N.: Determining the clinical course and outcome in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, s. 1797-1799.
2. Rai, K. R., Sawitzky, A., Cronkite, E. P. et al.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, 46, s. 219-234.
3. Binet, J. L., Leporrier, M., Dighiero G. et al.: A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia, prognostic significance. *Cancer*, 1977, 40, s. 855-864.
4. Šindelářová, L., Michalová, K., Zemanová, Z. et al.: Incidence of chromosomal anomalies detected with FISH and their clinical correlations in B-chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2005, 160, s. 27-34.
5. Damle, R. N., Wasi, T., Fais, F. et al.: IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *A. Blood*, 1999, 94, s. 1840-1847.
6. Hamblin, T. J., Orchard, J. A., Ibbotson, R. E. et al.: CD38 expression and immunoglobulin variable region mutation are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*, 2002, 99, s. 1023-1029.
7. Crespo, M., Bosch, F., Villamor, N. et al.: ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, s. 1764-1775.
8. Papajík, T., Jarošová, M., Plachý, R. et al.: Chronická B-lymfocytární leukémie. Část I: Pohled na původ, biologii a genetické změny leukemických buněk. *Trans. Hemat. Dnes*, 2006, 12, s. 53-61.
9. Kuhrová, V., Francová, H., Klimešová, D. et al.: Molekulárně-genetická charakterizace agresivity chronické lymfocytární leukémie u českých pacientů: nukleotidová variabilita genů kódujících syntézu těžkého řetězce imunoglobulinů. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 855-858.
10. Cmunt, E., Trněný, M., Karban, J. et al.: Analýza rizikových faktorů u 248 pacientů s B-chronickou lymfatickou leukémií vyšetřených v době diagnózy. *Trans. Hemat. Dnes*, 2006 (v tisku).
11. Hamblin, T. J., Davis, Z., Gardiner, A. et al.: Unmutated IgV(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999, 94, s. 1848-1854.
12. Hallek, M.: The role of minimal residual disease elimination in the outcome of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica Reports*, 2005, 1, s. 30-32.

## Šaperonová funkce proteinů tepelného šoku v kůži

Heat shock proteins – *hsp* jsou v každé buňce celého organismu. Jsou exprimovány při teplotě nad 42 °C i při jiných projevech patofyziologického stresu. Jejich úkolem je chránit buňku před dalším stresem. Během evoluce byly *hsp* velice dobře chráněny, neboť jsou důležitou podmínkou přežití v nepříznivých podmínkách životního prostředí během mnoha tisíciletí. Dělí se na rodiny podle

molekulární váhy a většina z nich funguje jako molekulární šaperóny, tj. vazba k jiným proteinům s vazbou a transportem s jinými molekulami. Práce je soustředěna především na *hsp* o 27 kDa a 72 kDa, které jsou přirozenou součástí keratinocytů. Fungují účinně například při ochraně proti UV radiaci, zejména při keratinocytové diferenciaci, dokonce *hsp* 27 je považován za marker diferenciaci. Souvisí to v neposlední řadě se stárnutím, přičemž exprese *hsp* 72 je pozoruhodně stálá. Naproti tomu *hsp* 27 stárnutím stoupá.

**Farmakologické intervence a vývoj bezpečných systémových léků může být v budoucnosti dobrou prevencí poškození kůže a poruch keratinocytové diferenciaci.**

### Literatura:

Jonak, C. et al.: Heat shock proteins in the skin. *Intern. Cosm. Sci.*, 2006, 28, s. 233-238.

P. Barták



## PŮVODNÍ PRÁCE

## Adiponektin a inzulinová senzitivita

Horáková D., <sup>1</sup>Stejskal D., Čížek L., <sup>1</sup>Ochmanová R., Janoutová G., Janout V.*Ústav preventivního lékařství LF UP, Olomouc**<sup>1</sup>Oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk*

## ABSTRAKT

**Východisko.** Adiponektin je protein tukové tkáně, který pomáhá zajišťovat homeostázu glukózy a lipidů a působí proti řadě rizikových faktorů spojených s aterosklerózou a obezitou. Adiponektin ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. Cílem předložené práce je ověření koncentrací adiponektinu u vybraných skupin jedinců a posouzení korelací adiponektinu s ostatními metabolickými parametry.

**Metody a výsledky.** Soubor tvoří čtyři skupiny jedinců A-D. A – zdraví, B – s poruchou lipidů, C – s obezitou a D – s metabolickým syndromem. Porovnáním koncentrace adiponektinu skupin s poruchou lipidů (B), obezních (C) a s metabolickým syndromem (D) se skupinou zdravých jedinců (A) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl u skupin B a C oproti zdravým. Naopak u skupiny s metabolickým syndromem (D) byl zjištěn statisticky významný rozdíl v koncentraci adiponektinu ve srovnání se zdravými. Jedinci s metabolickým syndromem mají nejnižší koncentraci adiponektinu muži 5,3 mg/l a ženy 5,6 mg/l. Nejvyšší korelační koeficient byl zjištěn mezi adiponektinem a koncentrací HDL cholesterolu ( $R=0,57$ ), adiponektinem a triglyceridy ( $R=-0,46$ ), adiponektinem a body mass indexem ( $R=-0,37$ ), adiponektinem a glykemií ( $R=-0,34$ ), adiponektinem a inzulinémií ( $R=-0,39$ ) a konečně adiponektinem a indexem QUICKI ( $R=0,44$ ).

**Závěry.** Jednou z možností jak komplexně posoudit rozvoj inzulinové rezistence a z ní plynoucích metabolických důsledků je stanovit koncentraci adiponektinu. Nízké koncentrace adiponektinu signalizují rozvoj inzulinové rezistence.

**Klíčová slova:** adiponektin, metabolický syndrom, inzulinová rezistence.

## ABSTRACT

*Horáková D., Stejskal D., Čížek L. et al.: Adiponectin and Insulin Sensitivity*

**Background.** Adiponectin is a fat tissue protein that plays a role in maintaining the homeostasis of glucose and lipids, along with counteracting a number of risk factors associated with atherosclerosis and obesity. In addition, adiponectin has an effect on insulin sensitivity. The aim of this work was to assess concentrations of adiponectin in predefined groups of individuals and to analyse the associations between adiponectin and other metabolic parameters.

**Methods and Results.** The studied population comprised four groups of individuals, A-D. A – healthy controls, B – patients with impaired lipid metabolism, C – the obese, and D – patients with metabolic syndrome. When comparing the levels of adiponectin in groups of patients with impaired lipid metabolism (B), the obese (C), and patients with metabolic syndrome (D) with healthy controls (A), no statistically significant difference was observed between groups B and C and healthy individuals. In contrast, statistically significant difference was found when concentrations of adiponectin in patients with metabolic syndrome (D) were compared to those in healthy controls. Individuals with metabolic syndrome had the lowest levels of adiponectin – 5.3 mg/l (men) and 5.6 mg/l (women). The correlation coefficient for the association between adiponectin and HDL was  $R=0.57$ , for adiponectin and triglycerides  $R=-0.46$ , for adiponectin and BMI  $R=-0.37$ , for adiponectin and glycemia  $R=-0.34$ , for adiponectin and insulinemia  $R=-0.39$ , and for adiponectin and the QUICKI index  $R=0.44$ .

**Conclusions.** One possible method of the complex evaluation of the metabolic syndrome development and its metabolic consequences is the assessment of adiponectin levels. Low levels of adiponectin indicate the development of insulin resistance.

**Key words:** adiponectin, metabolic syndrome, insulin resistance.

Ho.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 861–864.*

Adiponektin je protein tukové tkáně, který je produkován adipocyty (1). Patří do skupiny cytokinových molekul, a proto je také označován jako adipocytokin nebo adipokin. Adiponektinový gen má označení AMP1 a je umístěn na lokusu 3q27, což je místo kódující predispozice k diabetes mellitus 2. typu a metabolickému syndromu (2, 3). Adiponektin je produkován tukovou tkání, přičemž hypertrofie adipocytů způsobená příjmem potravy s vysokým obsahem tuků snižuje jeho produkci a zároveň zvyšuje syntézu hormonů přispívajících k inzulinové rezistenci – leptinu, rezistinu,

TNF $\alpha$ , volných mastných kyselin (4). Studium jeho funkcí v organismu se ukazuje, že adiponektin zajišťuje homeostázu glukózy a lipidů a působí proti řadě rizikových faktorů spojených s obezitou. Adiponektin stimuluje oxidaci mastných kyselin, snižuje plazmatickou hladinu triglyceridů a zvyšuje inzulinovou senzitivitu. Při endoteliálním poškození se akumuluje ve stěně cév, působí protizánětlivě prostřednictvím inhibice migrace monocytů a makrofágů a jejich přeměny v pěnové buňky, čímž působí proti rozvoji aterosklerotických procesů. Jeho plazmatické koncentrace bývají

snížené u obézních jedinců, u diabetiků 2. typu a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Hypoadiponektinémie pravděpodobně může přispívat k rozvoji inzulínové rezistence, aterosklerózy a obezity. Inzulínová rezistence je dnes považována za kauzální příčinu rozvoje všech složek metabolického syndromu. Výzkum podstaty metabolického syndromu se stále více posouvá na molekulární úroveň a v této souvislosti je studována právě aktivita tukové tkáně jako endokrinního orgánu, který je zdrojem již zmiňovaných faktorů včetně adiponektinu, zasahujících do metabolismu glukózy a lipidů a ovlivňujících senzitivitu cílových tkání na inzulín.

Ukazuje se, že adiponektin může být vhodným biomarkerem pro sledování stavu metabolismu a jeho kompenzace u jedinců, u nichž lze očekávat zvýšenou inzulínovou rezistenci – jako např. u diabetiků, obézních či pacientů s metabolickým syndromem. Jednoznačné důkazy o přesných mechanismech, kterými adiponektin ovlivňuje inzulínovou senzitivitu, nejsou. Nedávno byly identifikovány receptory pro adiponektin v příčné pruhovaných svalech a játrech, jejichž prostřednictvím adiponektin stimuluje oxidaci lipidů a vstup glukózy do buněk (5). Otázkou zůstává, zda jsou snížené koncentrace adiponektinu skutečně jednou z příčin rozvoje inzulínové rezistence a zda je účelné znát jeho koncentraci u jedinců ohrožených jejím rozvojem či již z těchto příčin léčených.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor tvoří čtyři skupiny jedinců, označených A–D. Skupinu A tvoří 79 zdravých jedinců (25 mužů a 54 žen) bez klinických nebo metabolických projevů inzulínové rezistence. Ostatní skupiny B–D jsou sestaveny z pacientů, u nichž lze očekávat přítomnost a nebo postupný rozvoj inzulínové rezistence v závislosti na kompenzaci onemocnění a jejich aktuálním stavu. Do skupiny B bylo zařazeno 63 osob (21 mužů a 42 žen) se zvýšenou hladinou triglyceridů, celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. Skupinu C tvoří 78 pacientů s obezitou (33 mužů a 45 žen), kteří nejsou z důvodu metabolických onemocnění léčeni. Do skupiny D bylo zařazeno 52 pacientů (37 mužů a 15 žen) s metabolickým syndromem – měli přítomny hlavní symptomy pro diagnózu metabolického syndromu dle WHO definice z roku 1998 – hypertenzi, obezitu, diabetes mellitus 2. typu a zvýšené triglyceridy. Základní charakteristiky jedinců všech skupin a výsledky jejich vyšetření jsou popsány v tabulce 1 a 2. Jak ukazují tabulky, u všech jedinců byl vypočítán body mass index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>) a změřen krevní tlak. Nebyl bohužel měřen obvod pasu. Ze vzorků krve odebraných venepunkcí v ranních hodinách po 12hodinovém lačnění byly stanoveny koncentrace glukózy, inzulínu, adiponektinu, celkového cholesterolu, triglyceridů, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a kyseliny močové.

Sérová koncentrace glukózy, celkového cholesterolu, HDL, LDL cholesterolu a triglyceridů byly stanoveny na biochemickém analyzátoru Avia 1650 (Biovendor) s použitím souprav firmy DiaSys (Německo). Sérová

Tab. 1. Základní charakteristiky skupiny A a B

	Skupina A		skupina B	
	muži (n=25)	ženy (n=54)	muži (n=21)	ženy (n=42)
věk (roky)	57,6±11,7	55,9±12,9	50,7±11,1	61,1±11,3
systolický tlak (mmHg)	128±11	128±16	130±13	133±17
diastolický tlak (mmHg)	77±7	78±11	81±9	80±12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3±1,6	24,3±2,6	25,6±2,8	25,1±2,8
glykémie (mmol/l)	5,5 (4,5–6,5)	5,2 (4,3–6,4)	5,7 (4,1–7,7)	5,5 (4,3–6,8)
inzulinémie (mIU/l)	9,2 (3,7–22,1)	7,7 (2,2–20,5)	9,3 (6,5–21,1)	8,5 (3,0–21,4)
<b>adiponektin (mg/l)</b>	<b>8,7 (3,8–20,5)</b>	<b>13,3 (4,6–54,0)</b>	<b>7,2 (3,5–11,6)</b>	<b>14,3 (6,1–31,8)</b>
QUICKI	0,337±0,023	0,357±0,033	0,330±0,017	0,343±0,024
cholesterol (mmol/l)	5,39±0,67	5,30±0,73	5,89±1,53	6,86±0,95
TAG (mmol/l)	1,62±0,79	1,24±0,56	2,90±1,94	1,66±0,71
HDL (mmol/l)	1,55±0,40	1,78±0,36	1,44±0,28	1,93±0,35
LDL, mmol/l	3,36±0,60	3,10±0,67	3,55±1,14	4,32±0,93
kyselina močová (μmol/l)	368±77	290±65	415±91	311±78

Proměnné jsou prezentovány jako průměr  $\bar{x}$  SD nebo median (minimum – maximum).

QUICKI = 1 / (log inzulín nalačno (IU/ml) + log glykémie nalačno (mg/100ml)), TAG – triglyceridy, HDL – lipoprotein o vysoké densitě (high density lipoprotein), LDL – lipoprotein o nízké densitě (low density lipoprotein)

Tab. 2. Základní charakteristiky skupiny C a D

	Skupina C		skupina D	
	muži (n=33)	ženy (n=45)	muži (n=37)	ženy (n=15)
věk (roky)	59,9 ±9,3	60,9 ±11,1	58,0 ±11,8	59,7 ±9,4
systolický tlak (mmHg)	139 ±15	138 ±17	145 ±15	148 ±16
diastolický tlak (mmHg)	84 ±9	83 ±9	89 ±10	90 ±12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,0 ±2,5	34,2 ±3,9	33,4 ±4,0	34,6 ±4,8
glykémie (mmol/l)	6,1 (4,7–14,2)	6,4 (4,9–10,8)	8,7 (4,9–16,4)	7,9 (6,3–15,9)
inzulinémie (mIU/l)	12,4 (6,0–48,7)	15,0 (3,3–148,0)	16,6 (6,0–48,3)	18,0 (7,9–43,7)
<b>adiponektin (mg/l)</b>	<b>9,6 (3,8–23,5)</b>	<b>10,0 (4,4–21,8)</b>	<b>5,3 (2,6–8,1)</b>	<b>5,6 (4,1–8,8)</b>
QUICKI	0,312 ±0,023	0,306 ±0,027	0,292 ±0,023	0,296 ±0,021
cholesterol (mmol/l)	5,5 ±1,15	5,36 ±1,12	4,86 ±0,75	4,37 ±0,67
TAG (mmol/l)	2,19 ±0,94	2,02 ±0,90	3,08 ±1,52	2,85 ±1,63
HDL (mmol/l)	1,42 ±0,25	1,54 ±0,27	1,23 ±0,31	2,01 ±2,66
LDL (mmol/l)	3,27 ±0,93	3,06 ±0,94	2,53 ±0,74	2,09 ±0,59
kyselina močová (μmol/l)	401 ±94	374 ±76,49	413 ±87	365 ±120

inzulín byl měřen na imunochemickém analyzátoru Immulite 2000 (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA). Koncentrace adiponektinu byla stanovena ze vzorků zamraženého séra pomocí ELISA sandwich (Biovendor). Ve všech případech byly dodržovány principy správné laboratorní praxe.

Homeostatický index inzulinové rezistence QUICKI byl vypočítán podle homeostatického modelu následovně (6):

$$\text{QUICKI} = 1 / \log \text{inzulín nalačno (}\mu\text{IU/ml)} + \log \text{glykémie nalačno (mg/100 ml)}$$

Statistická analýza byla provedena pomocí programu Statistica verze 6. K testování distribuce byl použit Kolmogorův-Smirnovův test. Vzhledem k tomu, že nebyl splněn požadavek na normální rozložení veličin, byly použity neparametrické testy. Statistická významnost rozdílů mezi hodnotami u skupiny zdravých jedinců A a ostatních skupin B–D byla hodnocena pomocí Mannova-Whitneyova U testu. Pro vyjádření vztahu dvou veličin byl použit Spearmanův koeficient korelace.

## VÝSLEDKY

Tabulky 1 a 2 ukazují základní charakteristiky a výsledky vyšetření u všech skupin pacientů A–D. Výsledky jsou hodnoceny zvlášť pro muže a ženy, jelikož adiponektinémie bývá u žen mírně vyšší. Proměnné uváděné v tabulkách jsou prezentovány buď jako průměr se směrodatnou odchylkou, nebo jako median (minimum-maximum), aby byla lépe vystižena střední hodnota souboru. V tabulce 1 uvedené hodnoty skupiny A ukazují, že muži i ženy v této skupině mají fyziologická rozmezí všech sledovaných parametrů s výjimkou velmi mírně zvýšené hladiny celkového cholesterolu a zvýšené hladiny frakce LDL. Výsledky vyšetření skupiny B v tabulce 1 svědčí pro jedince s poruchou lipidového spektra, jak u mužů, tak žen. Tabulka 2 popisuje základní charakteristiky skupiny C s obezitou, tito jedinci již mají zvýšenou glykémii – muži i ženy, ženy hraniční inzulinémií a zvýšený celkový cholesterol, triglyceridy a LDL mají muži i ženy. V tabulce 2 jsou uvedeny zároveň výsledky vyšetření skupiny D s metabolickým syndromem, ze kterých je patrné, že tito jedinci mají hypertenzi, diabetes mellitus, obezitu, hypertriglyceridémii, což plně odpovídá diagnóze metabolického syndromu. V tabulkách 1 a 2 je uvedena i hodnota homeostatického indexu QUICKI, který vysoce koreluje s clampovými technikami testování inzulinové rezistence (6). Hodnota indexu QUICKI svědčící pro přítomnost inzulinové rezistence nebyla dosud jednoznačně stanovena, ale z již publikovaných prací vyplývá, že je menší než 0,337 (7). Z našeho souboru hodnotu indexu QUICKI menší než

0,337 vykazují jedinci s obezitou (C), a to 0,312 muži a 0,306 ženy, u skupiny s metabolickým syndromem (D) 0,292 muži a 0,296 ženy a muži ze skupiny s poruchou lipidového spektra (B) 0,330.

Výsledky v tabulce 3 dokládají signifikantní korelace mezi adiponektinem na jedné straně a metabolickými parametry všech vyšetřených jedinců na straně druhé. Nejvyšší korelační koeficient byl zjištěn mezi adiponektinem a koncentrací HDL cholesterolu ( $R=0,57$ ), adiponektinem a triglyceridy ( $R=-0,46$ ), adiponektinem a BMI ( $R=-0,37$ ), adiponektinem a glykemií ( $R=-0,34$ ), adiponektinem a inzulinémií ( $R=-0,39$ ) a konečně adiponektinem a indexem QUICKI ( $R=0,44$ ). Porovnáním koncentrace adiponektinu skupin s poruchou lipidů (B), obezních (C) a s metabolickým syndromem (D) se skupinou zdravých jedinců (A) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl u skupin B a C oproti zdravým. Naopak u skupiny s metabolickým syndromem (D) byl zjištěn statisticky významný rozdíl v koncentraci adiponektinu ve srovnání se zdravými jedinci.

## DISKUZE

Inzulínová rezistence a s ní spojený metabolický syndrom je jedním z klíčových patogenetických mechanismů, které se podílejí na kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Incidence tohoto jevu neustále roste. V souvislosti s celosvětovou epidemií nadváhy a obezity vzniká reálné nebezpečí, že metabolický syndrom a jeho klinické důsledky (ateroskleróza, hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidémie a další) povedou v blízké budoucnosti také k růstu kardiovaskulární morbidity a mortality ve stále nižších věkových skupinách (8). Klíčovým problémem je proto včasná diagnostika inzulinové rezistence, která by umožnila realizovat řadu preventivních opatření, zaměřených na změnu životního stylu, výživy a v současné době i možnosti farmakologického ovlivnění inzulinové rezistence a jejích metabolických a klinických důsledků. Na základě publikovaných prací můžeme předpokládat, že adiponektin je biomarkerem spojujícím jednotlivé složky metabolického syndromu a zdá se být vhodným ukazatelem pro sledování inzulinové senzitivity u pacientů se zvýšenou inzulinovou rezistencí, jako např. diabetici 2. typu nebo pacienti s metabolickým syndromem. Předkládaná práce potvrzuje, že pacienti s diabetem 2. typu a metabolickým syndromem mají adiponektinémii statisticky významně nižší ve srovnání se zdravými jedinci. Skupina pacientů s obezitou měla sice adiponektinémii srovnatelnou se zdravými jedinci, ale výsledky dalších vyšetření (zvýšená glykémie, hraniční inzulinémie u žen, nízká hodnota QUICKI) naznačují možnost rozvoje inzulinové rezistence v blízké budoucnosti, která by s největší pravděpodobností byla provázena i poklesem koncentrace adiponektinu. Můžeme však předpokládat, že i u jedinců s prostou obezitou se zatím normální glukózovou tolerancí dojde dříve či později známou patogenetickou sekvencí k rozvoji inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu, pokud u nich nebude obezita léčena.

Hypoadiponektinémie v této situaci pravděpodobně může přispívat ke zhoršení inzulinové rezistence, a tím k poruše glukózové tolerance, rozvoji aterosklerózy a dalších poruch metabolismu. Za koncentrace velmi nízké jsou považovány 4 mg/l a nižší, což v našem souboru dosahovali pouze pacienti s metabolickým syndromem, vůbec nejnižší adiponektinémie byla 2,6 mg/l u muže s metabolickým syndromem.

Aplikace adiponektinu, rekombinantního adiponektinu nebo léků stimulujících sekreci nebo působení adiponektinu může v budoucnu vést ke zlepšení inzulinové senzitivity a glukózové tolerance a k nápravě hyperglykémie asociované s obezitou (9).

**Tab. 3.** Statisticky významné Spearmanovy koeficienty korelace metabolických parametrů s adiponektinem

Metabolické parametry	koeficient korelace
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,37***
glykémie (mmol/l)	-0,34***
inzulinémie (mIU/l)	-0,39***
QUICKI	0,44***
Cholesterol (mmol/l)	0,26***
TAG (mmol/l)	-0,46***
HDL (mmol/l)	0,57***
LDL (mmol/l)	0,23***
kyselina močová (μmol/l)	-0,30***

\*\*\*  $p < 0,001$

## ZÁVĚR

Zvyšující se výskyt obezity, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemií a dalších poruch sdružovaných pod pojmem metabolický syndrom představují v současnosti jeden z nejvýznamnějších problémů současné medicíny. Proto je nutné se zaměřit na možnosti diagnostiky těchto jevů. Jednou z možností jak komplexně posoudit rozvoj inzulínové rezistence a z ní plynoucích metabolických důsledků je stanovit koncentraci adiponektinu. Nízké koncentrace adiponektinu signalizují rozvoj inzulínové rezistence. Cirkulující hladiny adiponektinu jako ukazatele stavu inzulínové senzitivity mohou být rovněž vhodným vyšetřením u pacientů s již zvýšenou inzulínovou rezistencí, jako např. u diabetiků 2. typu, u jedinců s obezitou či metabolickým syndromem během jejich terapeutické intervence.

## Zkratky

BMI	– body mass index
HDL	– lipoprotein o vysoké denzitě (high density lipoprotein)
LDL	– lipoprotein o nízké denzitě (low density lipoprotein)
QUICKI	– homeostatický index inzulínové rezistence

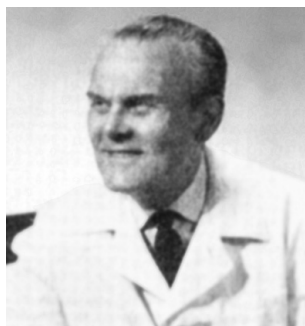
## LITERATURA

1. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M. et al.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, s. 26746-26749.
2. Hu, E., Liang, P., Spiegelman, B. M.: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 10697-10703.
3. Filippi, E., Sentinelli, F., Trischitta, V. et al.: Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004, 12, s. 199-205.
4. Kershaw, E. E., Flier, J. S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 2548-2556.
5. Haluzík, M., Svačina, Š.: Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Praha, Grada, 2005, s. 126.
6. Katz, A., Nambi, S., Mather, K. et al.: Quantitative insulin sensitivity check index a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, s. 2402-2410.
7. Hřebíček, J., Janout, V., Malinčková, J. et al.: Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, s. 144-147.
8. de Vito, E., La Torre, G., Langiano, E. et al.: Overweight and obesity among secondary school children in Central Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 1999, 15, s. 649-654.
9. Bronský, J., Nevorál, J., Průša, R.: Adiponektin – marker inzulínové senzitivity. *Čs. Fyziol.*, 2005, 54, s. 92-96.

## 100. VÝROČÍ NAROZENÍ PROF. MUDr. KARLA HERFORTA

Před 100 lety se v Praze 23. září 1906 narodil Karel Herfort. Připomínáme si toto výročí, protože Karel Herfort se svým dílem významnou měrou podílel na rozvoji české medicíny a především gastroenterologie, jednoho ze základních podoborů vnitřního lékařství.

Po promoci na Lékařské fakultě Karlovy univerzity v Praze v roce 1931 zahájil lékařskou dráhu ve fakultní poliklinice u prof. Libenského, záhy přešel na I. interní kliniku prof. Kristiána Hynka. Stal se platným členem gastroenterologické pracovní skupiny vedené doc. Jiřím Scheinerem. Z popudu prof. K. Hynka se kolem roku 1934 začal zabývat chorobami pankreatu, v té době minimálně prozkoumanou oblastí. V Paříži absolvoval stáže u prof. Chiréna (zavedl sekretinový test) a po svém návratu do vlasti uvedl do praxe nové diagnostické postupy u chorob břišní slivky, ve spolupráci s Jaroslavem Hořejším (vedoucím biochemické laboratoře I. interní kliniky) zavedl vyšetřování enzymatických aktivit. Touto činností Herfort významně zpřesnil diagnostiku chorob pankreatu a stal se u nás zakladatelem pankreatologie, nového podoboru v gastroenterologii.



Po 2. světové válce se v roce 1946 Herfort habilitoval a stal se vedoucím gastroenterologické skupiny kliniky. V roce 1951 byl Herfort pověřen vedením gastroenterologického oddělení fakultní polikliniky, kde ještě intenzivněji rozvíjel činnost v oboru. V roce 1956 se stal přednostou interního oddělení fakultní polikliniky a v témže roce byl jmenován profesorem. Obklopi se schopnými žáky (M. Keclík, P. Frič, F. Mališ, A. Huslarová) a založil svoji vlastní významnou školu. Herfortovo oddělení se stalo jedním z vedoucích pracovišť v gastroenterologii, a to jak v diagnostice a léčbě náročných případů, v zavádění nových endoskopických a biochemických vyšetřovacích metod, tak i ve výzkumu. Na fakultě všeobecného lékařství vzniklo II. vědecké gastroenterologické pracoviště, jehož byl dlouholetým vedoucím. Herfort

spolu s Z. Mařatkou, J. Scheinerem a J. Maškem zakládal v roce 1946 Československou gastroenterologickou společnost, byl jejím prvním jednatelem a zasloužil se též o založení odborného časopisu gastroenterologické společnosti. Byl činný i v organizování zdravotnictví, 15 let byl v Praze krajským internistou.

Herfort byl mezinárodně uznávanou veličinou v oboru, byl členem několika zahraničních gastroenterologických společností. Ve složité době, kdy mezinárodní kontakty byly výrazně omezeny, se mu dařilo udržovat styky s významnými odborníky v zahraničí. Díky jeho úsilí bylo možné mnohé z nich získat pro přednáškovou činnost v Československu, například v nezapomenutelných karlovarských postgraduálních kurzech „Cursus perfectionis medicorum“ pořádaných ve spolupráci s prof. F. Lenochem.

Herfortovo dílo je uloženo ve více než 150 publikacích v periodickém tisku a v pěti významných monografiích.

Profesor Karel Herfort byl laskavým a pozorným lékařem, oblíbeným učitelem, skromným a milým člověkem. Nezapomenutelně se zapsal do dějin české medicíny jako zakladatel pankreatologie a tvůrce přední gastroenterologické školy, jeho žáci významně působí v oboru dodnes.

doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.  
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2



## PŮVODNÍ PRÁCE

## Multidisciplinární využití citlivosti na kontrast

Krásný J.

Oční klinika FNKV a IPVZ, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** Citlivost na kontrast (CK) informuje o kvalitě rozdílných prostorových frekvencí odesílaných ze světločivých buněk sítnice do mozkové kůry zrakového orgánu různými kanály.

**Metody a výsledky.** Ve věku od 6 do 10 let byla definována průměrná prahová hodnota CK pro jednotlivé frekvence: 3c/st.=1,82 (SD 0,13), 6 c/st.=2,04 (SD 0,14), 12 c/st.=1,74 (SD 0,15), 18 c/st.=1,29 (SD 0,11). Ve věku od 11 do 19 let byly tyto hodnoty: 3c/st.=1,92 (SD 0,09), 6 c/st.=2,19 (SD 0,12), 12 c/st.=1,89 (SD 0,10), 18 c/st.=1,42 (SD 0,12). Mezi hodnotami prostorových frekvencí při jejich vyjádření na křivce CK nebyl významný rozdíl. Průměrnou prahovou hodnotou pro všechny prostorové frekvence byl 6. podnětový terč u mladších dětí a 7. podnětový terč u starších. Podle směrodatných odchylek (SD) hraniční prahovou hodnotou CK ve všech prostorových frekvencích byl 5. podnětový terč u dětí od 6 do 10 let a 6. podnětový terč u starších 11 let. Důležité je správné vykorigování refrakční vady, neboť CK může být negativně zkreslena i skrytou formou anisometropické amblyopie. CK pomůže detekovat skrytou neuropatii u Gravesovy choroby či septo-optické dysplázie. Počáteční demyelinizační změny zrakového nervu u roztroušené sklerózy se projeví vždy poklesem CK, jenž napomáhá hodnotit postižení zrakové dráhy i CNS u Alzheimerovy, Parkinsonovy choroby a schizofrenie. Snížení hodnot CK doprovází retinopatii a některé formy preretinopatie u diabetes mellitus. Dynamické změny CK souvisí s léčbou řady chorob a stavů. Mezi ně patří např. cystická fibróza, chronická renální insuficience, neonatální hypothyreóza a menopauza či osteoporóza.

**Závěry.** Autor dokladuje, že CK lze spolehlivě vyšetřit pomocí přístroje CSV-1000 u dětí do 6 let v rámci multidisciplinárního využití.

**Klíčová slova:** anisometropická amblyopie, citlivost na kontrast, dětství, diabetes mellitus, normy prostorových frekvencí, refrakce.

## ABSTRACT

*Krásný J.: Multidisciplinary Use of Contrast Sensitivity*

**Background.** Contrast sensitivity (CS) gives information about quality of different spatial frequency sent from sensory cells to the brain cortex through different pathways.

**Methods and Results.** From the age of 6 to 10 years average CS threshold was defined for each frequency. 3c/deg=1,82 (SD 0,13), 6 c/deg=2,04 (SD 0,14), 12 c/deg=1,74 (SD 0,15), 18 c/deg=1,29 (SD 0,11). In the age between 11 and 19 years following values were determined: 3c/deg=1,92 (SD 0,09), 6 c/deg=2,19 (SD 0,12), 12 c/deg=1,89 (SD 0,10), 18 c/deg=1,42 (SD 0,12). There was no significant difference between each frequency on CS curve. Average threshold for all frequencies was the 6th contrast level of circle in younger children and the 7th contrast level of circle in older. According to the standard deviations the threshold for all the frequencies was the 5th contrast level of circle in children from 6 to 10 and the 6th contrast level of circle in children older than 11. As the CS can be distorted by hidden form of anisometric amblyopia, proper correction of refractive error is essential. CS helps to detect hidden neuropathy in Graves disease or in Septo-optic dysplasia. Initial stages of demyelination of optic nerve in Multiple Sclerosis are manifested always by decrease of CS. This helps to evaluate the affection of the optic pathway and CNS in Alzheimer disease, in Parkinson's disease and schizophrenia. Decrease of CS goes along with retinopathy and with some forms of preretinopathy in Diabetes mellitus. Dynamic changes of CS can be related to treatment of several diseases including Cystic fibrosis, Chronic renal insufficiency, Neonatal hypothyreosis, Menopause or Osteoporosis.

**Conclusions.** Author proves that CS can be reliably examined using the device CSV-1000 in children from the age of 6 years within the framework of multidisciplinary use.

**Key words:** anisometric amblyopia, contrast sensitivity, childhood, diabetes mellitus, norms of spatial frequency, refraction.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2006, 145. pp. 865–869.

**P**ro zrakové vnímání podnětu z okolí je rozhodující schopnost kvalitativního posouzení daného stimulu, který musí mít určitou hodnotu. Intenzita podnětu, která ještě dokáže vyvolat vjem, se nazývá prahovým stimulem. Kontrast sledovaného objektu oproti okolí má proto zásadní důležitost pro ověření reálné skutečnosti. Vlastní citlivost na kontrast (CK) je vyvolána sledovaným objektem. Může existovat v podobě rozdílu světlosti, a to jak současně viditel-

né, ale především v časové posloupnosti při klidu či v pohybu. Stimul je definován směrem, tvarem a rychlostí. Vyšetření centrální zrakové ostrosti poskytuje pouze informaci o schopnosti vyšetřovaného vidět malé objekty o vysokém kontrastu. Hodnocení vidění pouze při optimálních světelných podmínkách neodpovídá běžným životním situacím, se kterými se setkáváme. Neposuzuje nepříznivé světelné podmínky, jako je šero až tma nebo déšť či mlha.

## NEUROFYZIOLOGICKÉ POZNÁMKY (1, 2)

V sítnici jsou tři systémy gangliových buněk označované jako X, Y, W, které byly prokázány morfologicky a elektrofyziologicky.

Buňky „Y“ systému jsou velké, mají největší rychlost vedení (více 40 m.s<sup>-1</sup>), je jich relativně málo, sumace vlivu centra a periferie není lineární. Většina z nich se přepíná v corpus geniculatum laterale, kde tvoří magnocelulární systém. Podílejí se na analýze signálů nízkofrekvenčního kontrastu, napomáhají motorice, charakterizuje je absence barevného vidění, nízká prostorová, ale rychlá časová rozlišitelnost a citlivost na stereoskopickou hloubku.

Buňky „X“ systému jsou menší, podráždění vedou pomaleji (20 m.s<sup>-1</sup>), tvoří polovinu gangliových buněk. Především jsou v centru a mají lineární sumaci vlivu centra i periferie. Po přepnutí všech těchto buněk v corpus geniculatum laterale jsou součástí parvocelulárního systému, který slouží k analýze vysokofrekvenčních signálů kontrastu. Dále jsou charakterizovány vnímáním barevného vidění a vysokou prostorovou rozlišitelností.

Buňky „W“ systému jsou nejmenší a nejpomalejší (10 m.s<sup>-1</sup>), končí spolu s malou částí „Y“ buněk v colliculus superior, který má význam jako integrační centrum sluchového, vestibulárního a zrakového systému pro orientaci v prostoru.

Corpus geniculatum laterale má výraznou inhibiční funkci, předpokládá se, že přispívá k upřesnění detekce obrysů a tvaru předmětů. Magnocelulární systém dominuje v prahových podnětech základní a chromatické citlivosti na kontrast, zatímco parvocelulární systém dominuje při vysokém kontrastu, když je magnocelulární systém saturován. Receptivní pole sítnicových gangliových buněk a corpus geniculatum laterale reagují na nepohyblivou osvětlenou okrouhlou skvrnu. Principem je reakce na začátek a konec osvětlení ve smyslu zapnout – vypnout.

Receptivní pole zrakové kůry 17. Brodmanova okrsku jsou trojího typu. Jednoduchá receptivní pole jsou citlivá na orientaci obrysů v prostoru ve spojení hlavně s „X“ systémem. Komplexní receptivní pole reagují na podnět o vyšší rychlosti, kde podráždění vyvolá světlý nebo naopak tmavý pruh daného směru pod určitým úhlem ve spojení s „Y“ systémem. Hyperkomplexní receptivní pole vytvářejí nejvyšší stupeň abstrakce. Reagují na podnět určeného tvaru ve smyslu délky i obrysů a podnět vyvolá podráždění až pod určitým úhlem. Předpokládá se spojení některých neuronů „X“ systému gangliových buněk.

Každý vizuální objekt lze ve skutečnosti rozložit na sinusovou mřížku různých prostorových frekvencí. Jemnost této sinusové mřížky vytváří hustota linií nebo lze vyjádřit, že prostorová frekvence se vyjadřuje v periodách úhlového stupně. Perioda jednoho úhlového stupně se skládá ze dvou pruhů, páru světlého a tmavého. CK je označení pro převrácenou hodnotu prahu kontrastu (PK).  $CK = 1/PK$ . Práh kontrastu je fotometrický kontrast objektu, který je vnímán jako dva rozdílné a ještě rozeznatelné části stejného objektu nebo objektu od jeho okolí. Vliv na jeho hodnocení má adaptace pozorujícího, okolní osvětlení, pohyb objektu nebo čas pozorování. CK podává informace o rozlišovacích schopnostech oka při různých kontrastech, ale také o větší ploše sítnice, než je centrální foveola, může zachytit změny perifoveolární a parafoveolární. Klasické vyšetření zrakové ostrosti

představuje tedy jediný bod na široké škále křivky CK. Bod dané světelnosti na políčku o nižší světelnosti se jeví jako zářící, zatímco bod na políčku o vyšší světelnosti se jeví jako tmavý. Tento jev ukazuje, že vnímání jasu a tmavosti nezávisí na absolutní světelné hladině, ale spíše na kontrastu vycházející z hodnocení větší části sítnice, než je samotná foveola.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Při určování CK jsou sledovány dva základní parametry. Prostorové frekvence podnětů udává počet cyklů na jeden úhlový stupeň (c/st.). Kontrast udávaný v logaritmech je srovnáním poměru hladiny jasu struktury oproti pozadí. Pro vyšetření platí, že výsledky CK jsou srovnatelné pouze pro stejnou metodiku při zachování stejné vyšetřovací vzdálenosti a podmínek osvětlení.

Přístroj CSV-1000 (Vector Vision) ([www.vectorvision.com](http://www.vectorvision.com)) se skládá ze 4 skupin kruhových podnětových terčů o frekvencích 3, 6, 12 a 18 c/st. Na okraji každé skupiny je vzorový terč a po něm následují dvě řady po 8 terčích s klesajícím úrovní kontrastu zleva doprava. Vždy pouze jeden z dvojice terčů obsahuje tmavé a světlé pruhy o určené prostorové frekvenci s jasným profilem sinusového průběhu. Úroveň kontrastu se progresivně snižuje (tab. 1).

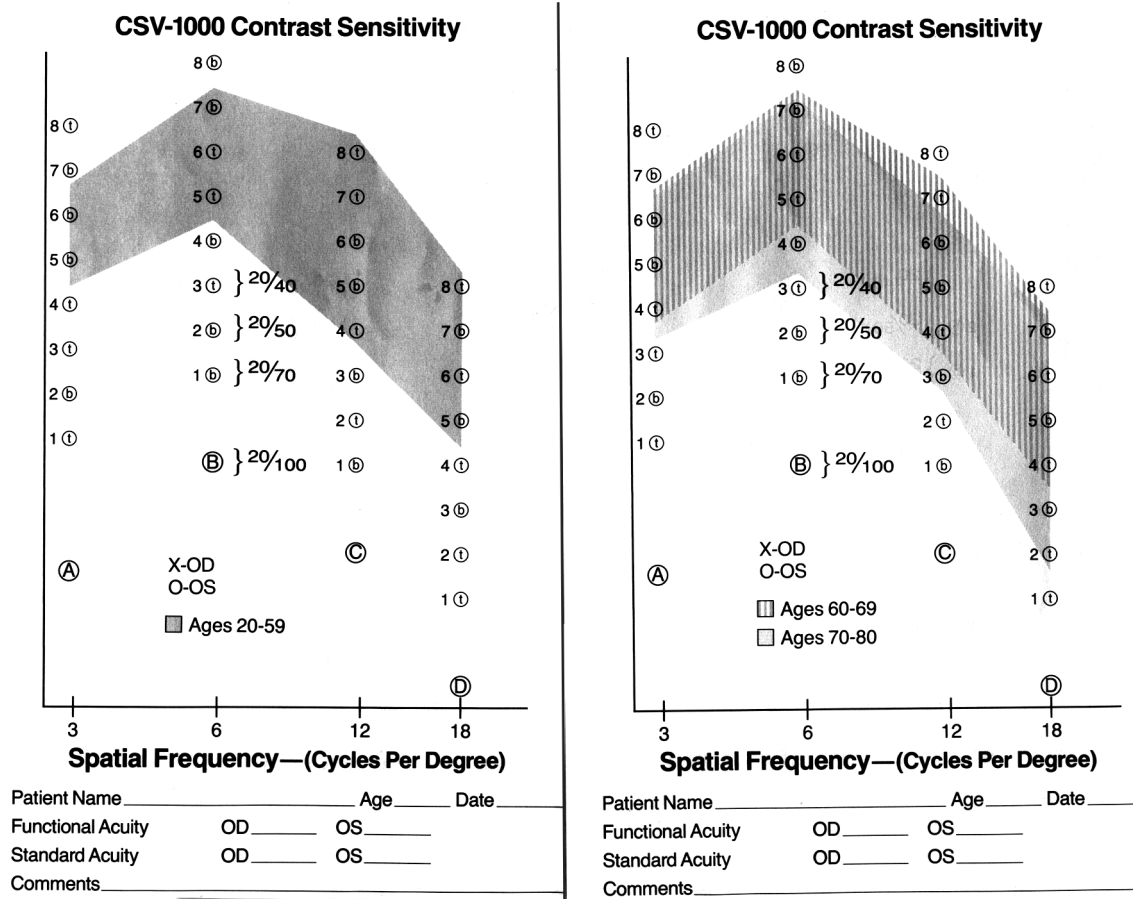
Vyšetření jsme prováděli v místnosti s konstantním osvětlením 450 lx, přičemž přístroj je stále automaticky kalibrován na nízkou fotopickou hladinu 85 cd/m<sup>2</sup>. Poslední správná určená hodnota kontrastu se hodnotila jako prahový kontrast vyšetřovaného.

Ve studii IGA NR 7952/3 zabývající se časnou detekcí očních změn s využitím CK u dětí, dospívajících a mladých dospělých s diabetem mellitus 1. typu většinu tvořili pacienti mladší 20 let. Vzhledem k tomu, že firma dodává hodnotící graf CK ve věkové skupině až od 20 let (graf 1 – je dodáván a používán pouze v anglické verzi), museli jsme si vyšetřit kontrolní skupinu mladších pacientů a stanovit věk, kdy lze ještě zodpovědně hodnotit výstup vyšetření. Za normu jsme použili nálezy u pacientů bez metabolického onemocnění na zdravém oku a nevyšetřovaným okem byl bulbus s amblyopií či s výrazným refrakčním anizometropickým rozdílem. Předpokladem bylo, že jediné plně funkční oko, neboť druhé bylo amblyopické, má odpovídající CK ve zcela fyziologické hodnotě. Byla vyšetřena skupina pacientů do 19 let. Za hraničním věkem bylo stanoveno 6 let, první třída základní školy, kdy dítě plně metodiku chápe a spolupracuje. Celkově bylo tedy vyšetřeno 80 dětí a dospívajících (45 chlapců a 35 dívek) ve věku 6 až 19 let (medián 11 let). Vízus vyšetřených očí před CK byl 1,2 naturálně či s optimální korekcí. Refrakce (sférický ekvivalent) v arteficiální mydriáze se pohybovala od +6,5 dioptrie do -6,5 dioptrie (medián +0,5 dioptrie). Při hodnocení a srovnání jednotlivých výsledků bylo zjištěno, že lze sledované děti a mladistvé rozdělit do dvou věkových skupin. První skupinu vytvořila vyšetření od 6 do 10 let (celkově 38 vyšetřených), tedy děti základního stupně školní docházky. Druhou skupinou byli sledovaní 11 let a starší (celkově 42 vyšetřených). V jednotlivých kontrolních skupinách jsme nenalezli významné rozdíly mezi hodnotami jednotlivých prostorových frekvencí na křivce CK (tab. 2). Pouze u mladších skupiny měla směrodatná odchylka (SD) větší rozptyl, který byl dán úrovní spolupráce.

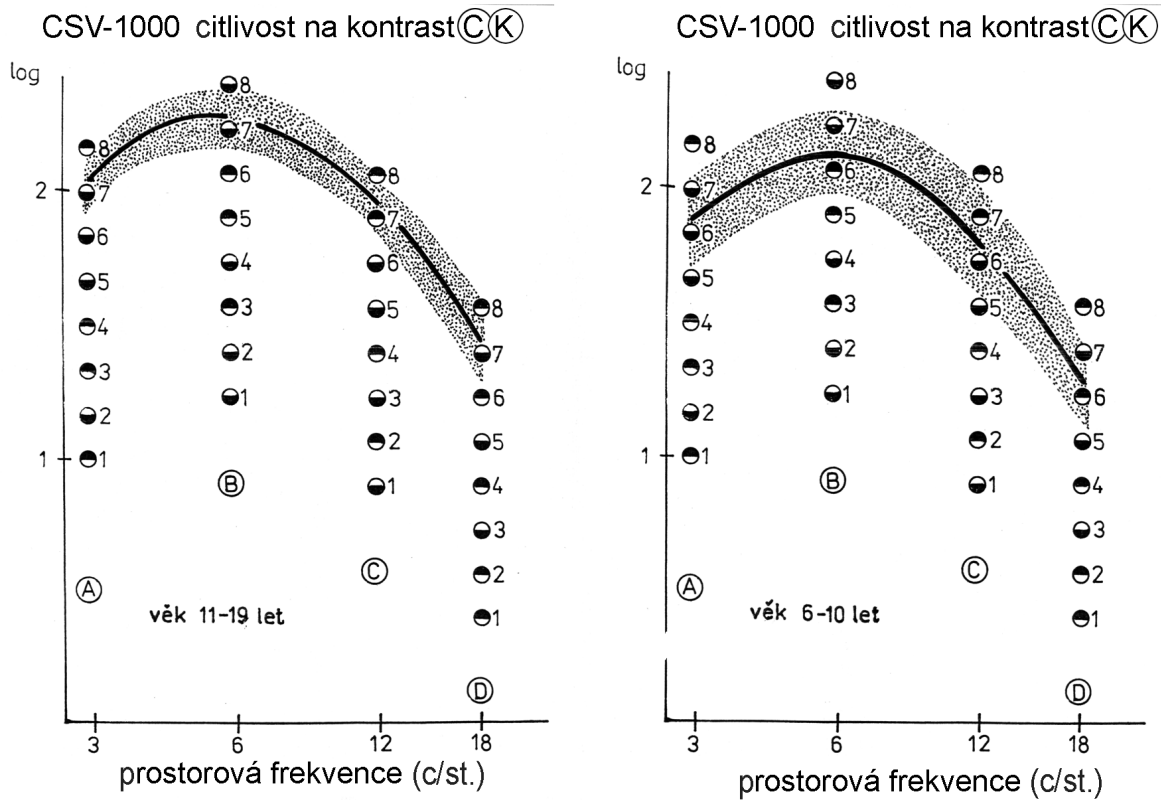
Průměrnou prahovou hodnotou pro mladší byla kontrastní hladina 6. podnětového terče a u starších to byla kontrastní hladina 7. podnětového terče bez rozdílu frekvence. Hraničními prahovými hodnotami podle SD byla kontrastní hladina 5. podnětového terče u mladších do 10 let věku a 6. podnětového terče u starších pacientů od 11 let, opět bez rozdílu frekvence (graf 2).

Tab. 1. Hladiny CK pro jednotlivém podnětové terče v logaritmech

Prostorové frekvence	kruhové podnětové terče – logaritmické hladiny							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A ...3 c/st.	1,00	1,17	1,34	1,49	1,63	1,78	1,93	2,08
B ...6 c/st.	1,21	1,28	1,55	1,70	1,84	1,99	2,14	2,29
C ...12 c/st.	0,91	1,08	1,25	1,40	1,54	1,69	1,84	1,99
D ...18 c/st.	0,47	0,64	0,81	0,96	1,10	1,25	1,40	1,55



Graf 1. Křivka citlivosti na kontrast od 20 let (dle Vector Vision)



Graf 2. Křivka citlivosti na kontrast do 19 let (vlastní pozorování)

Tab. 2. Průměrné prahové hodnoty CK v závislosti na věku

Prostorové frekvence	věk 6–10 let průměrná CK	SD	věk 11–20 let průměrná CK	SD
A ... 3 c/st.	1,82	0,13	1,92	0,09
B ... 6 c/st.	2,04	0,14	2,19	0,12
C ...12 c/st.	1,74	0,15	1,89	0,10
D ...18 c/st.	1,29	0,11	1,42	0,12

## DISKUZE

První klinické využití CK je datováno od 70. let minulého století v neurooftalmologické problematice u roztroušené sklerózy ve vztahu k retrobulbární neuritidě (3, 4).

Posouzení změn CK při rozlišovacích schopnostech oka se uplatňuje v oftalmologii v indikacích operací katarakt (5) a při hodnocení výsledků implantace nitroočních čoček (6) či po refrakčních výkonech (7). U glaukomu CK pomáhá posoudit příznivý neuroprotektivní efekt lokální antiglaukomatózní léčby (8). Změny transparence čoček například po podávání kortikosteroidů mohou zkreslovat CK (9) při hodnocení postižení sítnice při celkových chorobách. Zkalení čočky patří ke komplikacím diabetes mellitus. U skupiny více než 200 sledovaných jsme nezjistili statisticky významné změny, které by ovlivnily hodnocení CK, přestože zahuštění přední a především zadní subkapsulární vrstvy bylo potvrzeno denzitometricky (10). Při hodnocení se musí zvažovat věk, neboť ve vyšším věku je deficit ve středních a vyšších frekvencích CK (11). Hodnocení CK u Sjogrenova syndromu napomáhá posoudit syndrom suchého oka z hlediska úspěšnosti léčby a komfortu pacientů, kdy pokles hladin ve všech frekvencích před léčbou se zvyšuje s formou dané léčby. Přesto hladiny kontrastu zůstávají nižší než u zdravé populace (12).

Samostatnou kapitolou je posouzení zrakových funkcí u dětí, neboť křivka CK se podobná dospělým pacientům, ale je snižena (13–15). To jsme potvrdili i v našem kontrolním souboru ke stanovení norem pro děti a mladistvé. Rozdělení dětí do dvou skupin potvrzuje pozorování, že v sedmi letech není ještě dosaženo úrovně CK jako u dospělých (15). Problémem vyšetření CK představuje u dětí stanovení věku, kdy lze výsledky testu hodnotit jako spolehlivé. Pomocí VCTS 6500-1 bylo stanoveno, že ve 4 letech je jen 50% spolehlivost, pod 2 roky není žádné dítě schopno test provést, teprve až po 5. roce je jeho plná výtěžnost (16). V kontrolní skupině jsme na CSV 1000 zjistili plnou spolehlivost až v 6 letech, i když se někdy individuálně našly děti i v předškolním věku, které test pochopily. Z našich zkušeností vyplývá (17), že i anizometrie, nebo-li rozdíl v refrakcích obou očí, při normální centrální zrakové ostrosti i zachovaných binokulárních funkcích může být CK na oku s vyšší refrakcí snižena. To svědčí pro mírný stupeň amblyopie, kterou si vyšetřovaný subjektivně neuvědomuje. Nález může zkreslit negativně výsledek vyšetření při posuzování vztahu CK k dané diagnóze. Dobrý výsledek vyšetření CK závisí na optimálním vykorigování refrakční vady (17). Naopak se dá říci, že vyšetření a hodnoty CK mohou napomoci ve vyhledání vhodné hodnoty brýlí u nerozhodného pacienta dospívajícího věku a dospělého.

Neuritida optického nervu provázející roztroušenou sklerózu má vždy sníženou CK i po odeznění ataky onemocnění a je citlivější v detekci změn než vizuální evokované potenciály (18), je senzitivním indikátorem zrakové dysfunkce na rozdíl od centrální zrakové ostrosti (19). Pokles CK se projevuje i u části pacientů bez pozitivní anamnézy a svědčí o postižení zrakového nervu jako první známky demyelinizace (18). Také další neurologické choroby provází změny CK. Alzheimerovu chorobu provází pokles všech frekvencí CK na základě dysfunkce sítnice nebo kortexu okcipitální oblasti (20). Par-

kinsonovu nemoc ještě bez příznaků demence provází rovněž pokles CK ve všech frekvencích oproti stejně staré populaci (21) ve spojení s poruchou dopaminergních procesů sítnice (22) i v oblasti corpus geniculatum laterale (23), přičemž vizuální halucinace se spojují s poruchou barevné i kontrastní citlivosti (24). U schizofrenie je pokles CK podmíněn abnormalitami v prekortikální magnocelulární zrakové dráze jako součást senzoryckého integračního deficitu (25).

Postižení makulární oblasti začínající parafoveolárně a perifoveolárně se při nepostižené centrální ostrosti projeví poklesem CK ve středních a nízkých prostorových frekvencích, zatímco postižení vlastní foveolární oblasti a příslušných gangliových buněk má ve svém důsledku snížení CK ve vysokých frekvencích i relativně zachované dobré zrakové ostrosti. Důsledek se projeví hlavně u endokrinních a metabolických chorob s projevy na sítnici v oblasti makuly.

Na prvním místě zájmu o využití CK stojí diabetes mellitus. Pokles kontrastní citlivosti se projeví v různých stadiích DR, kde změny CK jsou vždy výrazně abnormalní (26, 27). U diabetes mellitus 1. typu byly zaznamenány jejich abnormality ještě před vznikem retinopatie při normální zrakové ostrosti, studie probíhají řadu let (26–30). Systematické sledování CK u dětských a adolescentních pacientů je ojedinělé (17, 26, 30), přestože se jedná o jednoduchou neinvazivní metodiku vhodnou pro dětský věk. Všichni autoři se shodují, že u diabetu bez projevů DR zaznamenali pokles CK hlavně v určitých prostorových frekvencích, což jsme potvrdili jen souvislostí se změnou kresby makulární krajiny provážené relativním ztluštěním neuretiny (17), která se řadí k obrazu diabetické preretinopatie spolu s obrazem zvýšené vinutosti a dilatace koncových arterioli v perifoveolární oblasti. Neprokázali jsme souvislost s aktuálními změnami hladiny glykosovaného hemoglobinu (28, 29).

V čistě pediatrické oblasti vyšetření CK prokázalo příznivý vliv hormonů štítné žlázy u neonatální hypotyreózy na vývoj vidění, neboť jsou podstatné pro normální vývoj mozku včetně struktur pro proces vidění (31). Z našich zkušeností vyplývá, že CK může vyloučit funkční změny na zrakovém nervu u septo-optické dysplazie, jestliže je prokázán užší průřez nervu na magnetické rezonanci.

Optická neuropatie je jednou ze závažných komplikací u Gravesovy choroby, CK pomůže zachytit počáteční změny ještě před poklesem vidění (32). Hormonální substituční terapie v menopauze podporuje zrakové funkce, neboť ve všech frekvencích se zlepšuje CK (33). CK byla zařazena do studie o osteoporotických frakturách, neboť u těchto pacientů byla zjištěna horší hloubka zrakové percepce a CK (12). Avitaminóza A u cystické fibrózy vyvolává sekundárně pokles retinálních funkcí, což se projeví změnami na CK i elektroretinogramu. Léčba vitamínem A s vyrovnáním jeho hladiny v séru zcela normalizovala elektroretinogram a CK na 94 % (34).

Chronické selhání ledvin doprovází pokles zrakových funkcí i CK (35, 36) pro změny sítnice i optického nervu (37), které se po dialýze krátkodobě zlepšují (36). Teprve transplantace ledvin, a tím úprava vnitřního prostředí zlepšuje funkci sítnice i CK, ale snížení CK přetvárá ve středních a nízkých prostorových frekvencích (9).



## ZÁVĚR

Citlivost na kontrast se stala důležitým funkčním vyšetřením detekující lépe stav zrakového analyzátoru než vyšetření centrální zrakové ostrosti. Slouží k diagnostice a dynamického sledování funkce vidění u dětí od 6 let. Napomáhá multidisciplinárně k odhalování diskretních změn zrakového orgánu, které mají vztah k průběhu řady celkových chorob.

## Zkratky

CK	– citlivost na kontrast
c/st.	– počet cyklů na jeden úhlový stupeň
DR	– diabetická retinopatie
SD	– směrodatná odchylka

## LITERATURA

- Krásný, J., Atrata, R.: Podoftalmologie a strabismus. In: Kuchynka, P. et al.: Oční lékařství. Praha, Grada, 2007 (v tisku).
- Liška, V.: Citlivost na kontrast. Čs. Oftal., 1996, 52, s. 39-43.
- Arden, G. B., Gucukoglu, A. G.: Grating Test of Contrast Sensitivity in Patients with Retrobulbaris Neuritis. Arch. Ophthalmol., 1978, 96, s. 1626-1629.
- Regan, D., Silver, R., Murray, T. J.: Visual Acuity and Contrast Sensitivity in Multiple Sclerosis – Hidden Visual Loss: an Auxiliary Diagnostic Test. Brain, 1977, 100, s. 563-579.
- Hejmanová, D., Peregrin, J.: Katarakta a kontrast. Čs. Oftal., 1996, 52, s. 147-151.
- Rocha, K. M., Chalita, M. R., Souza, C. E. et al.: Postoperative Wavefront Analysis and Contrast Sensitivity of a Multifocal Apodized Diffractive IOL (ReSTOR) and Three Monofocal IOLs. J. Refract. Surg., 2005, 21, s. 808-812.
- Hejmanová, M., Horáčková, M., Vlková, E.: Vliv refrakčních zákroku (LASIK) na rozlišovací schopnost oka. Čes. a slov. Oftal., 2005, 61, s. 205-212.
- Evans, D. W., Hosking, S. L., Gherghel, D., Bartlett, J. D.: Contrast Sensitivity after Brimonidine Therapy in Primary Open Angle Glaucoma: a Case for Neuprotection. Br. J. Ophthalmol., 2003, 87, s. 1463-1465.
- Hejmanová, D., Peregrin, J., Svěrák, J., Hartman, M.: Contrast Sensitivity in Clinical Practice. Sb. Ved. Pr. Lek. Fak. Kalovy Univ. Hradci Kralove Suppl., 1992, 35, s. 381-426.
- Krásný, J., Brunnerová, R., Domínek, Z. et al.: Změny transparence čočky u dětí, mladistvých a mladých dospělých s diabetes mellitus 1. typu. Čes. a slov. Oftal., 2006, 62, č. 6 (v tisku).
- Derefeldt, G., Lennerstrand, G., Lunnth, B.: Age Variation in Normal Human Contrast Sensitivity. Acta Ophthalmol., 1979, 57, s. 679-690.
- Deal, C. L.: Osteoporosis: Prevention, Diagnosis, and Management. Am. J. Med., 1997, 102, s. 35S-39S.
- Atkinson, J., French, J., Braddick, O.: Contrast Sensitivity Function of Preschool Children. B. J. Ophthalmol., 1981, 65, s. 525-529.
- Bradley, A., Freeman, R. D.: Contrast sensitivity in Children. Vision Res., 1982, 22, s. 953-959.
- Scharre, J. E., Cotterman S. A., Block, S. S., Kelly, S. A.: Normative Contrast Sensitivity Data for Young Children. Optometry and Vision Science, 1990, 67, s. 826-832.
- Rogers, G. L., Bremer, D. L., Leguire, L. E.: Contrast Sensitivity Functions in Normal Children with the Vistech Method. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1987, 24, s. 216-219.
- Krásný, J., Brunnerová, R. et al.: Test citlivosti na kontrast v časně detekci očních změn u dětí, dospívajících a mladých dospělých s diabetes mellitus 1. typu. Čes. a slov. Oftal., 2006, 62, č. 6 (v tisku).
- Nordmann J. P., Saraux, H., Roulet, E.: Contrast Sensitivity in Multiple Sclerosis. A Study in 35 patients with and without Optic Neuritis. Ophthalmologica, 1987, 195, s. 199-204.
- Trobe, J. D., Beck, R. W., Moker, P. S., Cleary, P. A.: Contrast Sensitivity and Other Vision Tests in the Optic Neuritis Treatment Trial. Am. J. Ophthalmol., 1996, 121, s. 547-553.
- Gilmore, G. C., Cronin-Golomb, A., Neargarder, S. A., Morrison, S. R.: Enhanced Stimulus Contrast Normalizes Visual Processing of Rapidly Presented Letters in Alzheimer's Disease. Vision Res., 2005, 45, s. 1013-1020.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W. et al.: Visual Dysfunction in Parkinson Disease without Dementia. Neurology, 2005, 65, s. 1907-1913.
- Wink, H., Harris, J.: A Model of the Parkinson Visual System: Support for the Dark Adaptation Hypothesis. Vision Res., 2000, 30, s. 1937-1946.
- Zhao, Z., Kerscher, N., Eysel, U., Funke, K.: Changes of Contrast Gain in Cat Dorsal Lateral Geniculate Nucleus by Dopamine Receptor Agonists. Neuroreport., 2001, 12, s. 2939-2945.
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., Raman, R. et al.: Poor Visual Discrimination and Visual Hallucinations in Parkinson's Disease. Clin. Neuropharmacol., 1998, 21, s. 289-295.
- Simmer, C., Szendi, I., Csifcsak, G. et al.: Abnormal Neurological Signs, Visual Contrast Sensitivity, and the Deficit Syndrome of Schizophrenia. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2006, 25 (v tisku).
- Urban, B., Bakunowicz-Lazarczyk, A. et al.: The Evaluation of Contrast Sensitivity in Children and Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Klin. Oczna., 1999, 101, s. 111-114.
- Verrotti, A., Lobefalo, L. et al.: Relationship between Contrast Sensitivity and Metabolic Control in Diabetics with and without Retinopathy. Ann. Med., 1998, 30, s. 369-374.
- Bangstad, H. J., Brinchmann-Hansen, O. et al.: Impaired Contrast Sensitivity in Adolescents and Young Type 1 (Insulin-dependent) Diabetic Patients with Microalbuminuria. Acta Ophthalmol., 1994, 72, s. 668-673.
- Liška, V.: Funkce citlivosti na kontrast u diabetiků I. typu bez známek diabetické retinopatie. Čs. Oftal., 1999, 55, s. 237-245.
- North, R. V., Farrell, U. et al.: Visual Function in Young IDDM Patients over 8 Year of Age. 4-year Longitudinal Study. Diabetes Care, 1997, 20, s. 1724-1730.
- Mirabella G., Westall, C. A., Asztalos, E. et al.: Development of Contrast Sensitivity in Infants with Prenatal and Neonatal Thyroid Hormone Insufficiencies. Pediatr. Res., 2005, 57, s. 902-907.
- de Marco, R., Ambrosio, G., Ferrara, G.: Measuring Contrast Sensitivity in Patients with Graves' Ophthalmopathy Complicated by Ocular Hypertension and Suspect Glaucoma or Dysthyroid Optic Neuropathy. Doc. Ophthalmol., 2000, 101, s. 165-177.
- Guaschino, S., Grimaldi, E., Sartore, A. et al.: Visual Function in Menopause: The Role of Hormone Replacement Therapy. Menopause, 2003, 10, s. 53-57.
- Leguire, L. E., Pappa, K. S., Karchmer, M. L. et al.: Loss of Contrast Sensitivity in Cystic Fibrosis. Am. J. Ophthalmol., 1991, 111, s. 427-429.
- Russell, P., Sekuler, R., Roxe, D. et al.: Contrast Sensitivity of Hemodialysis Patients. Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol., 1983, 7, s. 201-206.
- Woo, G. C., Mandelman, T., Liu, T. T., Haberstroh, B. A.: Effect of Hemodialysis on Contrast Sensitivity in Renal Failure. Am. J. Optom. Physiol. Opt., 1986, 63, s. 356-361.
- Hejmanová, D., Svěrák, J., Peregrin, J., Erben, J.: Visual Function in Patients with Neuroretinopathy on Regular Dialysis Treatment. Čas. Lék. čes., 1990, 176, s. 1039-1040.

Podpořeno grantem IGA NR7952/3.

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Střední objem trombocytu u nemocných s Crohnovou chorobou

Douda T., Bureš J., Rejchrt S., Kopáčová M., Pecka M., Malý J.

II. interní klinika LF a FN, Hradec Králové

### ABSTRAKT

**Východisko.** Krevní destičky se významně podílí na komplexní zánětlivé odpovědi. Crohnova choroba bývá spojována s abnormalitami počtu i funkce trombocytů. Počet destiček i jejich střední objem je považován za užitečný ukazatel aktivity onemocnění idiopatických střevních zánětů. Cílem práce bylo porovnat některé vybrané klinické a laboratorní ukazatele s aktivitou onemocnění.

**Metody a výsledky.** Retrospektivně bylo vyšetřeno 56 pacientů se zjevným relapsem nebo remisí Crohnovy choroby (29 mužů a 27 žen ve věku od 19 do 68 let, průměr 34,5, medián 31,5 roku). Každý pacient byl vyšetřen minimálně 2x (celkově 120 vyšetření). Hodnotili jsme CDAI (Crohn Disease Activity Index), C-reaktivní protein (CRP), kompletní krevní obraz. U 32/61 (52 %) osob v klinickém relapsu a 7/59 (12 %) v klinické remisi onemocnění byl zjištěn vyšší celkový počet trombocytů (průměr 400,7·10<sup>9</sup>/l; 95% CI: 361,1–440,3·10<sup>9</sup>/l; resp. průměr 278,6·10<sup>9</sup>/l; 95% CI: 256,8–300,4·10<sup>9</sup>/l). Střední objem trombocytu (MPV) byl snížen u 19/61 (31 %) pacientů v klinickém relapsu a u 8/59 (13,5 %) v klinické remisi Crohnovy choroby (průměr 8,333 fl; 95% CI: 7,935–8,731 fl; resp. průměr 9,200 fl; 95% CI: 8,824–9,576 fl). Podle očekávání byly v relapsu ve srovnání s remisí signifikantně vyšší hodnoty celkového počtu trombocytů, CDAI a CRP (p < 0,0001) a statisticky významně nižší hodnoty MPV (p=0,003).

**Závěry.** Snížená hodnota MPV je samostatným laboratorním ukazatelem aktivity Crohnovy choroby. Na základě našich vyšetření se však jeví její vypovídací hodnota nižší ve srovnání s celkovým počtem trombocytů, sérovou koncentrací CRP a indexem aktivity (CDAI).

**Klíčová slova:** Crohnova choroba, trombocyty, střední objem trombocytu.

### ABSTRACT

Douda T., Bureš J., Rejchrt S. et al.: Mean Platelet Volume (MPV) in Crohn's Disease Patients

**Background.** Platelets are involved in the pathogenesis of chronic inflammation. Thrombocyte count and platelet volume are considered as a useful activity marker of inflammatory bowel disease. The aim of the study was to compare the yield of mean platelet volume with clinical and other laboratory markers of activity in Crohn's disease (CD).

**Methods and Results.** A total of 56 patients with CD were investigated at time of evident clinical relapse and remission (29 males and 27 females, aged 19-68 years, mean 34.5, median 31.5 years). Complete blood count, C-reactive proteins were measured. Disease activity was assessed by the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Patients were checked at least twice (120 analyses were carried out in total). Thrombocytosis (above 350x10<sup>9</sup>/L) was found in 32/61 (52 %) patients with clinical relapse and in 7/59 (12 %) patients with clinical remission (mean 400.7x10<sup>9</sup>/l; 95%CI: 361.1–440.3x10<sup>9</sup>/l; or as the case may be mean 278.6x10<sup>9</sup>/l; 95% CI: 256.8–300.4x10<sup>9</sup>/l). The mean platelet volume decreased (under 7.8 fL) in 19/61 (31 %) patients with clinical relapse and in 8/59 (13.5 %) with clinical remission (mean 8.333 fl; 95% CI: 7.935–8.731 fl; or as the case may be mean 9.200 fl; 95% CI: 8.824–9.576 fl). Total platelet count, CDAI and C-reactive protein were significantly increased (p<0.0001) and mean platelet volume was statistically significantly reduced (p=0.003) during clinical relapse compared with clinical remission.

**Conclusions.** Decreased mean platelet corpuscular volume is an independent laboratory marker of clinical disease activity. However, on the basis of our study, its predictive value is inferior compared to the total platelet count, serum concentration of C-reactive protein and Crohn's disease activity index.

**Key words:** Crohn's disease, thrombocyte, mean platelet volume.

Do.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 870–873.

**T**rombocyty patří mezi nejmenší krevní buňky. První popis krevních destiček v literatuře je z roku 1842. Spekulovalo se, že se jedná o prekuzory leukocytů vznikající z mízy. Další zprávy popisující přítomnost destiček v krvi a jejich účast v hemostáze a trombóze se objevila v literatuře až v osmdesátých letech 19. století. Podrobně byly trombocyty a některé jejich fyziologické funkce popsány až koncem padesátých let 20. století.

Trombocyty se tvoří v megakaryocytech, u kterých dochází

v určitých oblastech cytoplazmy k akumulaci granulí, oblast se ohraničí cytoplazmatickou membránou a posléze dochází k uvolnění krevních destiček. Diferenciace buněk myeloidní řady dávající vznik megakaryocytům a krevním destičkám je složitě strukturovaný proces regulovaný prostřednictvím cytokinů a membránových interakcí. Na úrovni megakaryoblastu ustává schopnost buněk se mitoticky dělit a dochází k endoreduplikaci genetického materiálu za vzniku hyperploidní buňky. Cytoplazmatické orgány jsou orgány

nizovány do domén, které jsou tvořené destičkami, oddělenými síti invadované plazmatické membrány. Megakaryocyty jsou v kostní dřeni umístěny v blízkosti sinusů. Tato lokalizace umožňuje uvolňování velkých částí cytoplazmy megakaryocytů do cirkulace, kde dochází vlivem smykového tření k fragmentaci na jednotlivé destičky. Fyziologické rozmezí počtu trombocytů v periferní krvi se pohybuje mezi 150–350.10<sup>9</sup>/l. Životnost zralých trombocytů je omezena na dobu 8–11 dní. Denně proto musí být vytvořeno něco kolem 1–2.10<sup>11</sup> nových krevních destiček.

Tvorba trombocytů je ovlivněna řadou faktorů. Organismus musí reagovat na zvýšenou spotřebu destiček v průběhu hemostázy, zánětové reakce a obnovy tkání. Vyzrání trombocytů je regulováno prostřednictvím řady cytokinů. Za nejdůležitější je považován trombopoetin, který působí na všechna vývojová stadia megakaryocytů. Na časná vývojová stadia dále působí kolonie stimulující faktory pro granulocyty a makrofágy a interleukin 3. Schopnost stimulovat megakaryopoézu mají ještě stem-cell faktor (SCF), erythropoetin (EPO) a další interleukiny. Naopak vyzrání do různých diferenciacních stadií megakaryopoézy tlumí například transforming growth factor beta (TGFβ), tumor necrosis faktor alfa (TNFα) a interferon alfa (INFα) (1). Ultrastruktura trombocytů a jejich vnitřní prostředí jsou díky elektronové mikroskopii a histochemickým metodám poměrně dobře prozkoumány. Cytoplazma trombocytů je bohatá na přítomnost kontraktálních bílkovin (aktiniových a myosinových vláken), které se uplatňují ve změně tvaru destiček v průběhu jejich aktivace. Uvolnění obsahu granulí umožňuje kanálkový systém propojený s vnějším povrchem. V cytoplazmě jsou dvě třídy sekrečních granulí. Densní granula sekretují látky nezbytné pro agregaci destiček. Druhým typem granulí jsou alfa granula, která uvolňují značné množství biologicky aktivních složek. Funkce destiček je podmíněna nejen přítomností biologicky aktivních látek, ale také membránovými systémy.

Trombocyty v průběhu primární hemostázy adherují na odhalené subendotelové struktury poškozené cévní stěny a jsou vystaveny řadě ligand–receptorových interakcí, které mají převážně lokální charakter. Interakce probíhají zejména mezi kolagenem a von Willebrandovým faktorem a uplatňují se při něm adhezivní destičkové membránové molekuly, integrinové receptory (komplex GP Ib-V-IX a GP IIb/IIIa).

Krevní destičky mimo svou hlavní hemostatickou funkci jsou také významnou součástí komplexní zánětlivé odpovědi. Destičky jsou prvními částicemi, které se akumulují v místě poškození cévní stěny, kde je možné předpokládat snadný průnik infekčních agens. Po stimulaci uvolňují řadu biologicky aktivních látek, kterými se zapojují do zánětlivé odpovědi. Aktivované destičky se dostávají do přímých membránových interakcí s buňkami imunitního systému. Destičky jsou tak aktivním účastníkem mnohotvárného procesu chronického zánětu, v minulosti podceňovanou komponentou v patogenezi idiopatických střevních zánětů.

Crohnova choroba je asociována s abnormalitami počtu i funkce trombocytů (2–6). Reaktivní trombocytóza je spojena s aktivitou onemocnění. Objem krevní destičky koreluje s její funkcí a může být senzitivním ukazatelem u různých onemocnění. MPV je také ovlivněn aktivitou idiopatických střevních zánětů. Ačkoliv je objem destičky snížen, jsou trombocyty trvale aktivované (7). Aktivaci destiček se uvolňují biologicky aktivní mediátory z granulí v cytoplazmě trombocytů. Z densních granulí se uvolňují mediátory ovlivňující především časnou fázi zánětu (ADP, serotonin, histamin). Z alfa granulí se uvolňují různé chemokiny (destičkový faktor-4, RANTES – regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), růstové faktory, trombospondin a imunoglobuliny. Aktivované trombocyty se vážou na granulocyty a monocyty zejména prostřednictvím P- selektinu. Tato vazba vede k vytváření agregátů (tzv. PLAS – platelet leukocyte aggre-

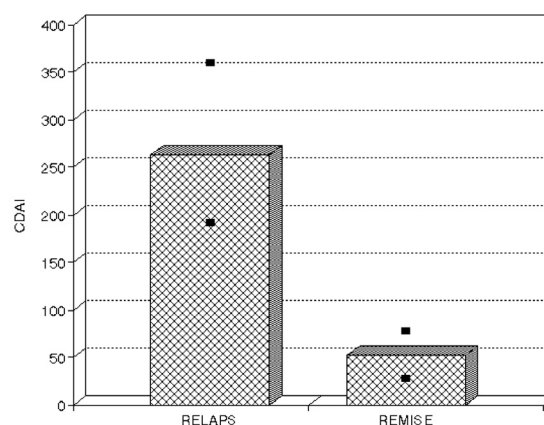
gates). Na povrchu trombocytu dochází mimo jiné ke zvýšené expresi molekuly povrchového CD 40 ligand (CD40L), která dovoluje interakci s různými imunitními i neimunitními buňkami (1, 8–12). Uvedené mechanismy přispívají ke spontánní agregaci a ke zvýšené citlivosti k látkám vyvolávajícím agregaci podněty. Tak je možné vysvětlit zvýšený výskyt tromboembolických komplikací u idiopatických střevních zánětů i zvýšený výskyt mikrovaskulárních trombů s agregáty destiček zjištěné v bioptických vzorcích střevní sliznice.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Celkem jsme provedli 120 vyšetření u 56 pacientů s klinicky zjevným relapsem nebo remisí Crohnovy choroby. Hodnoceno bylo 29 mužů a 27 žen ve věku od 19 do 68 let (průměr 34,5, medián 31,5 roku). Každý pacient byl vyšetřen minimálně 2x (v remisi a relapsu). Hodnotili jsme CDAI (Crohn's Disease Activity Index), CRP (C-reaktivní protein), kompletní krevní obraz (celkový počet leukocytů, hodnotu hemoglobinu, celkový počet trombocytů a jejich střední objem). CRP byl stanoven imunoturbidimetricky na přístroji Roche/Hitachi testem C- Reactive Protein Latex. Hematologické parametry byly stanoveny na analyzátoru krevních částic SYSMEX XE 2100. Data byla statisticky hodnocena pomocí programu SigmaStat (Jandel Scientific, USA)

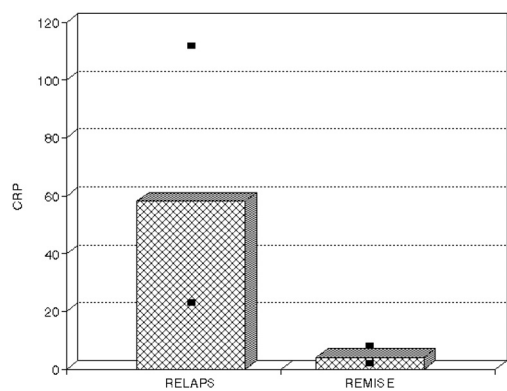
## VÝSLEDKY

U 32/61 (52 %) osob v klinickém relapsu a 7/59 (12 %) v klinické remisi onemocnění byl zjištěn vyšší celkový počet trombocytů (průměr 400,7.10<sup>9</sup>/l; 95% CI: 361,1–440,3.10<sup>9</sup>/l; resp. průměr 278,6.10<sup>9</sup>/l; 95% CI: 256,8–300,4.10<sup>9</sup>/l). Střední objem trombocytů byl snížen u 19/61 (31 %) pacientů v klinickém relapsu a u 8/59 (13,5 %) v klinické remisi Crohnovy choroby (průměr 8,333 fl; 95% CI: 7,935–8,731 fl; resp. průměr 9,200 fl; 95% CI: 8,824–9,576 fl). Podle očekávání byly v relapsu ve srovnání s remisí signifikantně vyšší hodnoty celkového počtu trombocytů, CDAI a CRP (p<0,0001) a statisticky významně nižší hodnoty MPV (p=0,003) (graf 1 a 2). Byly zjištěny signifikantní volné pozitivní korelace mezi hodnotou celkového počtu trombocytů a sérovou koncentrací CRP (r=0,480; p<0,0001) a celkového počtu trombocytů a CDAI (r=0,439; p<0,0001) (graf 3 a 4). Byly zjištěny sice statisticky významné, ale volné negativní korelace hodnot celkového počtu trombocytů a MPV (r= -0,427; p<0,0001) a středního objemu trombocytů a CDAI (r= -0,324, p=0,0003). Nebyla statisticky významná korelace mezi sérovou koncentrací CRP a hodnotou MPV.

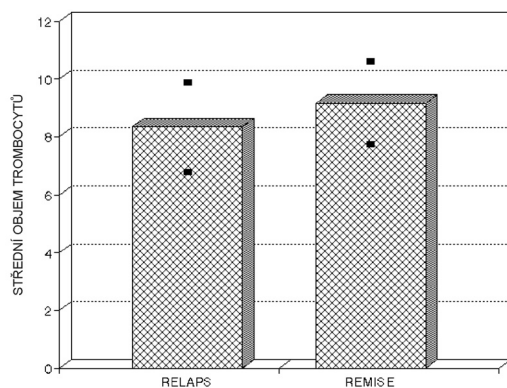


Graf 1. Průměrná hodnota CDAI (Crohn's disease activity index) u nemocných s relapsem a remisí onemocnění

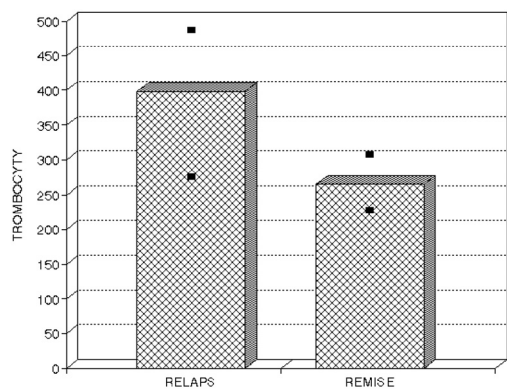




**Graf 2.** Průměrná hodnota sérové koncentrace C-reaktivního proteinu (mg/l) u nemocných s relapsem a remisí onemocnění



**Graf 3.** Průměrná hodnota středního objemu trombocytů (fl) u nemocných s relapsem a remisí onemocnění



**Graf 4.** Průměrná hodnota celkového počtu trombocytů (x 10<sup>9</sup>/l) u nemocných s relapsem a remisí onemocnění

## DISKUZE

Stanovení počtu krevních destiček se stalo běžnou laboratorní metodou v šedesátých letech 20. století a zjištění, že aktivní idiopatický střevní zánět je spojen s trombocytózou, bylo popsáno poprvé v roce 1968 (3, 13). Reaktivní trombocytóza je často patrná i u jiných zánětlivých onemocnění, například u revmatoidní arthri-

tidy (11). Trombocytóza koreluje s ostatními markery aktivity choroby (sedimentace erytrocytů, hypalbuminémie, sérová koncentrace orosomukoidu) (4, 5). Z výše uvedeného vyplývá, že celkový počet trombocytů je užitečný laboratorní ukazatel aktivity onemocnění. Jedná se také o významný diferenciativně diagnostický ukazatel, neboť jen 2 % pacientů s infekčním průjmem má trombocytózu, kdežto u nemocných s aktivním idiopatickým střevním zánětem má trombocytózu 60 % pacientů (14). Jak bylo dříve uvedeno, cytokinem, jež ovlivňuje vyzrávání trombocytů, je trombopoetin, který vzniká v hepatocytech. Stimulace tvorby trombopoetinu je výrazněji ovlivněna zejména prozánětlivými cytokiny (např. interleukin 6). V našem souboru byl zjištěn vyšší celkový počet trombocytů u 52 % osob v klinickém relapsu a u 12 % v klinické remisi onemocnění.

Výzkum vlivu počtu krevních destiček a jejich parametrů na toto onemocnění nebyl motivován pouze určením aktivity onemocnění, ale zejména pro podstatně zvýšenou incidenci tromboembolické nemoci (2). Ta byla prvně popsána již ve třicátých letech 20. století. V mnoha studiích byla stanovena incidence mezi 1–8 %, post mortem provedené studie prokazují vyšší incidenci mezi 4–7 %. Až 77 % periferních žilních trombóz vzniká spontánně, v době klinické remise idiopatického střevního zánětu (11), trombotická tendence je tedy nezávislá na aktivitě onemocnění. Zároveň pacienti s idiopatickými střevními záněty nemají zvýšenou prevalenci laboratorních trombofilních abnormalit (15). Analýzou distribuce denzitů krevních destiček byl u těchto stavů zjištěn zvýšený obsah granulí (16). Navíc se ukazuje, že destičky jsou v těchto stavech mnohem citlivější k aktivaci na různá proagregační činidla (*in vitro* je zvýšená spontánní agregace u více než 30 % pacientů nezávisle na aktivitě choroby) (17). Agregace destiček v místě poškozené tkáně byla poprvé pozorována v roce 1965 (11). V patogenezi Crohnovy choroby je také důležitý zvýšený výskyt mikrovaskulárních trombů ve střevní sliznici. Cévní postižení s následnými depozity fibrinu způsobuje zvýšenou koagulační aktivitu ve střevní sliznici, arteriální okluzi a tkáňový infarkt na úrovni střevní sliznice, a tak se uzavírá začarovaný kruh (15).

Trombocyty pacientů s idiopatickým střevním zánětem cirkulují v krvi v aktivovaném stavu i v době remise, na což ukazuje zvýšená exprese P-selektinu a GP 53 (10). Na zvýšenou aktivitu krevních destiček poukazuje u těchto stavů i nález zvýšených hladin látek uvolňovaných aktivovanými krevními destičkami (platelet factor 4 a beta tromboglobulin) (10). Zvýšená destičková exprese P-selektinu v mezitriálnímu řečišti je vyšší než v periferní žilní krvi, což poukazuje na to, že k aktivaci dochází během intestinální mikrocirkulace. Dalším potvrzením aktivace destiček u zánětlivé choroby střeva (IBD) je detekce zvýšené exprese povrchového CD 40. CD 40 je ligand, který dovoluje interakci s různými imunitními i neimunitními buňkami (18). O aktivaci krevních destiček nás informuje i přítomnost destičkových mikroparticulí (PDMPs – platelet-derived microparticles) o velikosti 0,01–0,02  $\mu\text{m}$ . PDMPs jsou aktivní v zánětlivé i imunitní odpovědi a jejich počet koreluje nejen s destičkovou aktivitou, ale i s aktivitou idiopatického střevního zánětu (19). Z dostupné farmakoterapie idiopatických střevních zánětů dokáží pouze preparáty kyseliny 5-aminosalicylové inhibovat destičkovou aktivaci. Spontánní destičková aktivace je o 50 % nižší u pacientů užívajících 5-ASA a *in vitro* 5-ASA signifikantně redukuje spontánní a trombinem indukovanou destičkovou aktivaci (20).

Aktivitou idiopatických střevních zánětů může být také ovlivněn MPV. MPV je dán fragmentárními ději během uvolňování krevních destiček z megakaryocytů. Z literatury je u morfoloicky normálních destiček znám určitý vztah mezi jejich objemem a funkcí – destičky s větším MPV vykazují výraznější funkční kapacitu než destičky menší. Větší MPV se nachází u infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris a je zde považován za nezávislý rizikový fak-



tor (7). U preklampsie byl zjištěn vyšší MPV a zvýšení koreluje s aktivitou onemocnění. Etiologie preklampsie není jasná, ale dochází k abnormální interakci mezi destičkami a endotelem. Je zkrácená životnost destičky a nachází se vyšší plazmatická koncentrace beta tromboglobulinu a destičkového faktoru 4 (11). U idiopatických střevních zánětů jsou popsány nižší hodnoty MPV (16). Kapsoritakis et al. (7) ve své práci popisuje MPV jako vhodný ukazatel aktivity onemocnění. U pacientů s idiopatickým střevním zánětem včetně 66 pacientů s Crohnovou chorobou (40 aktivních, 26 v remisi) stanovil celkový počet trombocytů, MPV, trombopoetin, erythropoetin a jako ukazatele aktivity krevní destičky použil beta-tromboglobulin a platelet factor 4. MPV byl u těchto stavů signifikantně nižší než u pacientů v remisi ( $p=0,0005$ ) a u zdravých kontrol ( $p>0,001$ ). MPV byl snížen u 18,5–32,5 % pacientů s aktivním idiopatickým střevním zánětem a zvýšený celkový počet trombocytů byl zjištěn jen u 9,3–12,4 % pacientů. Destičkový faktor 4 vyvolává spíše snížení megakaryopoézy. Destičkový faktor i beta tromboglobulin nekorelovali s MPV, a tak Kapsoritakis et al. (7) vysvětlil paradox nízkého MPV vyšší incidencí tromboembolizmu u pacientů s idiopatickým střevním zánětem. Proč je však MPV snížen, není jasné. V našem souboru, který byl větší než soubor popsaný Kapsoritakisem, je výraznější výpovědní hodnota celkového počtu trombocytů než hodnota MPV.

### ZÁVĚR

Snížená hodnota MPV je samostatným laboratorním ukazatelem aktivity Crohnovy choroby. Na základě našich vyšetření se však jeví její výpovědní hodnota nižší v porovnání s celkovým počtem trombocytů, sérovou koncentrací CRP a indexem aktivity (CDAI).

#### Zkratky

ADP	– adenosindifosfát
CDAI	– index aktivity Crohnovy choroby (Crohn's disease activity index)
CD40L	– CD 40 ligand
CRP	– C-reaktivní protein
EPO	– erythropoetin
IBD	– idiopatický střevní zánět (inflammatory bowel disease)
INF	– interferon alfa
MPV	– střední objem trombocytu (mean platelet volume)
PLAS	– platelet leukocyte aggregates
RANTES	– regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
TGFβ	– transformační růstový faktor beta (transforming-growth factor beta)
TNF	– tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis faktor alfa)
SCF	– stem-cell faktor

### LITERATURA

1. **Krejsek, J., Kopecký, O.:** Trombocyty a jejich úloha ve funkcích imunitního systému 5.6.7. Destičky a zánětlivá odpověď (s. 114-121) In: Klinická imunologie. Pardubice, NUCLEUS HK, 2004.
2. **Danese, S. et al.:** Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implication. *Am. J. Gastroent.*, 2004, 99, s. 938-945.
3. **Morowitz, D. A., Allen, L. W., Kirsner, J. B.:** Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel Disease. *Ann Intern. Med.*, 1968, 68, s. 1013-1021.
4. **Talstad, I., Rootwelt, K., Gjone, E.:** Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's Disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1973, 8, s. 135 až 138.
5. **Harries, A. D., Fitzsimons, E., Fifield, R. et al.:** Platelet count; A simple measure of activity Crohn's disease. *Br. Med. J.*, 1983, 286, s. 1476.
6. **van Wersch, J. W. J., Houben, P., Rijken, J.:** Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel Disease. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1990, 28, s. 513-517.
7. **Kapsoritakis, A. N. et al.:** Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am. J. Gastroent.*, 2001, 96, s. 776-781.
8. **Weyrich, A. S. et al.:** The evolving role of platelets in inflammation. *J. Thrombosis Haemostasis*, 2003, 1, s. 1897-1905-
9. **Gawaz, M.:** Blood Platelets. Physiology, Patophysiology, Membrane Receptors, Antiplatelet Principles and Therapy for Atherothrombotic Disease. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag, 2001.
10. **Collins, C. E., Cahil, M. R., Newland, A. C. et al.:** Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1994, 106, s. 840-845.
11. **Collins, C. E., Tamtom, D. S.:** Review article Platelets in inflammatory bowel disease - pathogenetic role and therapeutic implications. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, s. 237-247.
12. **Danese, S., Katz, J. A., Saibeni, S. et al.:** Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut*, 2003, 52, s. 1435-1441.
13. **Bureš, J., Horáček, J., Pecka, M. et al.:** Trombocyty jako ukazatel aktivity u Crohnovy nemoci léčené úplnou parenterální a/nebo enterální výživou. *Vnitř. Lék.*, 1994, 40, s. 84-88.
14. **Harries, A. D., Beeching, N. J., Rogerson, S. J., Nye, F. J.:** The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhea. *J. infect.*, 1991, 22, s. 247-250.
15. **Wakefield, A. J., Sawyer, A. M., Dhillon, A. P. et al.:** Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet*, 1989, 2, s. 1057-1062.
16. **Jaremo, P., Sandberg-Gertzen, H.:** Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb. Haemost.*, 1996, 75, s. 560-561.
17. **Webberly, M. J., Hart, M. T., Melikian, V.:** Thromboembolism in inflammatory bowel disease. Role of platelets. *Gut*, 1993, 34, s. 247 až 251.
18. **Danese, S., deLa Motte, C., Sturm, A. et al.:** Platelets trigger a CD40 inflammatory bowel disease patient. *Gastroenterology*, 2003, 124, s. 1249-1264.
19. **Andoh, A. et al.:** Elevated circulating platelets – derived microparticles in patient with active inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroent.*, 2005, 100, s. 2042-2048.
20. **Carty, E. et al.:** Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, 14, s. 1169-1179.

*Práce vznikla a byla podpořena v rámci řešení Výzkumného záměru MZO 00179906.*

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Kolorektální karcinom – zhodnocení krátkodobých výsledků laparoskopické resekce u 350 pacientů

Škrovina M., Bartoš J., Czudek S., <sup>1</sup>Soumarová R., Adamčík L.

Chirurgické oddělení, Onkologické centrum J. G. Mendela a NsP, Nový Jičín

<sup>1</sup>Radioterapie a.s., Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín

### ABSTRAKT

**Východisko.** V současnosti je laparoskopická resekce tlustého střeva a konečníku u pacientů s kolorektálním karcinomem (KR-Ca) plně akceptovanou alternativou klasického chirurgického výkonu. Ve své práci autoři prezentují vlastní zkušenosti a výsledky této léčby.

**Metody a výsledky.** V retrospektivní studii jsou vyhodnoceny krátkodobé výsledky souboru 350 pacientů, u kterých byla provedena kurativní nebo paliativní laparoskopická resekce KR-Ca v období od 1. ledna 2002 do 31. prosince 2005. Z tohoto souboru bylo 50,8 % pacientů operováno v I. a II. stadiu onemocnění, tj. ve stadiu bez průkazu metastáz v uzlinách. V sestavě převládají pacienti s karcinomem lokalizovaným v oblasti sigmoidea, rektosigmoidálního přechodu a rekta – 61,1 %. Konverzi laparoskopického výkonu bylo nutné provést u 9,1 % operací, chirurgické pooperační komplikace se vyskytly v 13,1 %, pooperační letalita byla 1,4 %. Pacienti byli plně zatíženi stravou v průměru za 4,1 dnů, průměrná doba pooperační hospitalizace byla 8,3 dní. V práci je hodnocen také operační čas jednotlivých typů resekce, rozsah resekce vyjádřený počtem vyšetřených lymfatických uzlin a pooperační nutnost analgetické léčby.

**Závěry.** Laparoskopická resekce karcinomu tlustého střeva a rekta je metodou volby, která je pro pacienta dostatečně bezpečná a radikální, s sebou nepřináší zvýšení morbiditativy a mortality a poskytuje výhody miniinvasivní operace.

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom, laparoskopie, kolorektální chirurgie.

### ABSTRACT

Škrovina M., Bartoš J., Czudek S. et al.: Colorectal Cancer – Short Time Results of Laparoscopic Resection in 350 Patients

**Background.** Laparoscopic resection of the colon with its results is fully acceptable method of choice in patients with colorectal cancer. Authors present their own experiences.

**Methods and Results.** A retrospective study of 350 patients who undergone laparoscopic resection because of colorectal carcinoma (curative or palliative) from January 1, 2002 to December 31, 2005. From these patients 50.8 % were operated in the I. and II. grade of the disease, it means without detectable metastases of the lymphatic nodes. Patients with the carcinoma localised in rectosigma and rectum – 61.1 % dominate in our study. The conversion of the laparoscopic operation was necessary in 9.1%, in 13.1% there were surgery postoperative complications and postoperative mortality was 1.4%. Normal eating was allowed to patients in average 4.1 days after the operation and the average hospitalisation time was 8.3 days. We mentioned also the time of operation in various types of resection, size of resection express by the number of detectable lymph nodes and necessity of the postoperative analgesic therapy.

**Conclusions.** Laparoscopic resection of the colorectal cancer is today method of choice, which is safe for patient and with the same morbidity and mortality as in open surgery, provides advantages of mini-invasive approach.

**Key words:** colorectal carcinoma, laparoscopy, colorectal surgery.

Šk.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 874–878.

Kolorektální karcinom (KR-Ca) je třetím nejčastějším novotvarem na světě. Ke geografickým oblastem s největším výskytem patří Evropa, Severní Amerika, Austrálie a Nový Zéland. Pětašedesát procent všech pacientů žije v rozvinutých zemích světa. KR-Ca s více jak 550 000 novými případy představoval 9,5 % celosvětového výskytu zhoubných novotvarů, které v roce 2002 postihly mužskou populaci. U žen to bylo více než 472 000 nových případů (9,3 % celosvětového výskytu). V roce 2002 zemřelo na světě na KR-Ca 278 500 mužů a 250 000 žen, což představuje 4. resp. 5. místo v počtu úmrtí na zhoubné novotvary. Ve světovém měřítku podle údajů IARCu - GLOBOCAN 2002 je situace ve standardizované incidenci KR-Ca u českých mužů nejhorší na světě před Maďarskem, Slovenskem a Novým Zélandem. U úmrtnosti

na KR-Ca u mužů patří České republice 2. místo – hned za Maďarskem, před Slovenskem. U žen je situace v incidenci KR-Ca o něco lepší a v roce 2002 byl na 9. místě. Ve standardizované úmrtnosti byl KR-Ca na 4. místě za Maďarskem, Dánskem a Novým Zélandem (1).

Laparoskopie se za poslední dvě desetiletí stala postupně více využívaným chirurgickým přístupem v léčbě benigních onemocnění dutiny břišní a retroperitonea.

V roce 1991 Jacobs se spolupracovníky poprvé informoval o laparoskopické resekcí kolorektálního karcinomu (2). U mnohých chirurgů přetrvávala určitá nedůvěra k tomuto přístupu a stále zůstávala diskutovaná otázkou onkologická radikalita, vliv laparoskopie na možnou pooperační diseminaci maligních buněk a další

okruhy otázek týkajících se rozdílů mezi laparoskopickou a otevřenou kolorektální chirurgií.

V roce 2002 byly ve světové literatuře publikovány práce zaměřující se na porovnání výsledků laparoskopické a otevřené resekce u pacientů s kolorektálním karcinomem. Jedná se hlavně o práci Lacyho (randomizovaná studie 219 pacientů) (3), Lezocha (prospektivní nerandomizovaná studie 248 pacientů) (4), Champaulta (prospektivní nerandomizovaná studie 157 pacientů) (5) a multicentrické studie COLOR (6). V roce 2004 byly publikovány výsledky multicentrické studie COST (7). Na 10. kongresu European Association of Endoscopic Surgery (EAES) 2. srpna 2002 v Lisabonu byl přijat konsenzus, že laparoskopické a otevřené resekce kolorekta u pacientů s karcinomem dosahují srovnatelných dlouhodobých výsledků, a byl doporučen miniinvazivní přístup jako akceptovatelná metoda, jejíž výhodou je menší zatížení pacienta v bezprostředním pooperačním období (8). Rovněž The American Society of Colon and Rectum Surgeons v roce 2004 oficiálně zveřejnila svoje stanovisko k laparoskopické resekci kolorektálního karcinomu a tuto metodu přesunuje na pozici porovnatelnou s otevřenou resekci (9).

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Soubor nemocných

V retrospektivní studii je hodnocen soubor pacientů s karcinomem tlustého střeva a konečníku za období 4 let, u kterých byla indikována laparoskopická resekce, a to jak kurativní, tak paliativní.

V období od 1. ledna 2002 do 31. prosince 2004 jsme v Centru miniinvazivní chirurgie Nemocnice Podlesí – Třinec a od 1. září 2004 do 31. prosince 2005 na chirurgickém oddělení Onkocentra J. G. Mendela a NsP Nový Jičín provedli laparoskopickou resekci u 350 pacientů s kolorektálním karcinomem.

Tab. 1. Rozdělení souboru podle pTNM klasifikace stadia onemocnění (n=350)

Stadium onemocnění	počet pacientů	%
I	55	15,7
II	123	35,1
III	122	34,9
IV	47	13,4
bez nálezu malignity	3	0,9
celkem	350	100

Soubor tvoří 143 žen a 207 mužů s průměrným věkem 63,3 (29–88) let.

Rozdělení nemocných podle pTNM klasifikace je uvedeno v tabulce 1 (10). Ve I. a II. stadiu bylo operováno 50,8 % pacientů, tzn. ve stadiu bez prokázaného uzlinového postižení a nebo přítomnosti vzdálených metastáz.

V souboru operovaných převažovali pacienti s maligním nádorem rekta a rektosigmoidea (61,1 %). U 7 operovaných se jednalo o duplicitní nebo triplicitní postižení tlustého střeva a rekta. Rozdělení podle lokalizace nádoru ukazuje tabulka 2.

### Metody

Operace byla indikována podle lokalizace a charakteru nádorového postižení a podle zásad onkochirurgické radikality. Je zahájena insulací kapnoperitonea, revizí dutiny břišní a preparací hlavního cévního kmene resekované oblasti. Preparaci mesokolon provádíme zásadně mediolaterálním směrem. Při kurativní resekci se vždy snažíme o provedení D3 lymfadenektomie (odstranění paraaortálních lymfatických uzlin).

Tab. 2. Rozdělení souboru podle lokalizace karcinomu (n=350)

Lokalizace	dg. – MKN	počet	%
caecum	C 18.0	42	12,0
colon ascendens	C 18.2	13	3,7
flexura hepatalis	C 18.3	21	6,0
colon transversum	C 18.4	23	6,6
flexura lienalis	C 18.5	14	4,0
colon descendens	C 18.6	16	4,6
sigmoideum	C 18.7	62	17,7
rectosigma	C 19	45	12,8
rectum	C 20	107	30,6
víceetážové postižení		7	2,0
celkem		350	100

dg. – diagnóza, MKN – mezinárodní klasifikace nemocí

Tab. 3. Rozdělení souboru podle typu resekcího výkonu (n=350)

Typ resekcího výkonu	počet
pravostranná hemikolektomie	85
segmentální resekce colon transversum	11
levostranná hemikolektomie	38
resekce sigmoidea	9
nízká přední resekce rekta	144
Hartmannova operace	6
abdominoperineální amputace rekta	50
subtotální kolektomie	1
totální kolektomie	1
proktokolektomie	1
pravostranná hemikolektomie + resekce sigmoidea	1
totální exenterace pánve	3
celkem	350

Rozdělení souboru podle typu resekcího výkonu je popsáno v tabulce 3. Karcinom v oblasti sigmatu, rektosigmatu a rekta byl přítomen u 214 pacientů. U 2 nemocných pro nádor lokalizován v rozhraní sigmatu a colon descendens byla provedena levostranná hemikolektomie, u 9 resekce sigmatu, u 6 resekce podle Hartmanna (s plánovanou rekonstrukční operací v druhé době), u 144 pacientů nízká resekce a u 50 amputace rekta. U 3 mužů vzhledem k lokálně pokročilému karcinomu byla indikována a provedena laparoskopicky asistovaná infralevátorová totální exenterace pánve.

Do souboru nejsou zařazeni pacienti, u kterých byla ve stejném období provedena otevřená resekce z důvodu kontraindikace založení kapnoperitonea nebo s tímto výkonem nesouhlasili, a dále nemocní, u kterých byl laparoskopický výkon po zavedení kapnoperitonea a revizi dutiny břišní záhy konvertován. Také pacienti s nutností derivačního výkonu nebo bypasovými operacemi do studie zařazeni nebyli.

Práce je zaměřena na hodnocení perioperačních a krátkodobých výsledků laparoskopické resekce. Neporovnáváme naše výsledky se skupinou pacientů operovaných ve sledovaném období klasicky, vzhledem k tomu, že tyto operovaní jsou většinou pacienti s lokálně pokročilým nálezem a s vyšším operačním rizikem kontraindikujícím laparoskopický výkon. Výsledky porovnání těchto skupin by mohly být zkreslené.

Vzhledem k tomu, že až 71 % pacientů bylo operováno v letech 2004 a 2005 a průměrná doba sledování pacientů je v současnosti 17 měsíců, nehodnotíme zatím délku přežívání pacientů, event. disease-free interval.

Tab. 4. Zhodnocení výsledků v souboru (n=350)

Sledovaný parametr	výsledek
operační čas	
pravostranná hemikolektomie	158 min (80–330), n=85
levostranná hemikolektomie	200 min (110–270), n=38
resekce sigmoidea	162 min (133–180), n=9
nízká přední resekce rekta	190 min (145–330), n=144
abdominoperineální amputace rekta	233 min (141–383), n=50
pooperační analgetická léčba	
epidurální + parenterální	3,1 pooperačních dnů
perorální, enterální forma	1,9 pooperačních dnů
čas do příjmu běžné stravy	4,1 pooperačních dnů
hospitalizace	8,3 pooperačních dnů
konverze v otevřenou resekci	32 (9,1 %), n=350
peroperační komplikace	14 (4,2 %), n=350
krvácení z exkavace křížové kosti	3 (0,9 %)
iatrogenní léze močové trubice	2 (0,6 %)
krvácení z cév stěny břišní	6 (1,8 %)
perforace močového měchýře	1 (0,3 %)
selhání mechanické sutury střeva	2 (0,6 %)
pooperační komplikace	n=350
dehiscence anastomózy	11 (3,1 %)
infekce rány	29 (8,3 %)
nezjištěná léze močovodu	2 (0,6 %)
tenkostěvný ileus	4 (1,1 %)
akutní IM	4 (1,1 %)
bronchopneumonie	3 (0,9 %)
infekce močových cest	6 (1,7 %)
sukcesivní embolie AP	1 (0,3 %)
jiné	8 (2,3 %)
časná letalita (do 30. pooperačního dne)	5 (1,4 %), n=350
počet vyšetřených lymfatických uzlin	
pravostranná hemikolektomie	27,4 (4–70), n=85
levostranná hemikolektomie	20,5 (3–51), n=38
resekce colon transversum	28,0 (24–32), n=11
resekce sigmoidea	14,1 (5–52), n=9
nízká resekce rektosigmoidea	19,8 (1–51), n=144
abdominoperineální amputace rekta	17,9 (3–45), n=50

IM – infarkt myokardu, AP – arteria pulmonalis

## VÝSLEDKY

U nemocných s karcinomem rekta po předoperační konkomitantní radiochemoterapii nebyla ve vyšetřovaném resekátu ve třech případech v definitivním histopatologickém nálezu popsána přítomnost rakovinového postižení.

Konverze laparoskopické resekce byla nutná u 32 pacientů (9,1 %). U 18 operovaných (5,1 %) byl důvodem velký tumor ztěžující manipulaci v dutině břišní a značně omezující pracovní prostor. Nepřehledné anatomické poměry a špatná identifikace důležitých struktur byly příčinou konverze u 8 pacientů (2,3 %), laparoskopicky nezvládnutelné krvácení u 3 operovaných (0,9 %), léze močové trubice při abdominoperineální amputaci rekta u 2 nemocných (0,6 %) a u jednoho pacienta selhání mechanické sutury tlustého střeva při nízké resekci rekta (0,3 %).

U 14 pacientů (4,2 %) byly zaznamenány peroperační komplikace,

u 6 operovaných byly tyto komplikace důvodem konverze. U 3 pacientů s lokálně pokročilým nádorem rekta jsme zaznamenali krvácení z oblasti exkavace křížové kosti. V 1 případě byl operační výkon komplikován nástěnnou a u jednoho operovaného úplnou iatrogenní lézí močové trubice. U 6 pacientů jsme peroperačně zaznamenali výraznější krvácení z cév stěny břišní v místě zavedení laparoskopického portu. U 2 operovaných došlo v průběhu operace k selhání mechanické sutury rekta. U 1 pacienta došlo k iatrogenní perforaci stěny močového měchýře.

V souboru jsme chirurgické pooperační komplikace zaznamenali u 13,1 % operačních výkonů. Dehiscence anastomózy byla zaznamenána u 11 operovaných (3,1 %). U 9 pacientů došlo k dehiscenci po nízké resekci rektosigmatu a rekta, z toho u 3 nemocných byl absolvovaný neoadjuvantní chemoradioterapie. Jeden pacient byl reoperován pro insuficienci ileotransversoanastomózy po pravostranné hemikolektomii a jeden pro dehiscenci anastomózy po



paliativní segmentální resekci transverza. Z chirurgických pooperačních komplikací dominovalo sekundárně hojení operační rány, a to u 29 pacientů (8,3 %). Průměrná délka pooperační hospitalizace byla 8,3 dní.

Pět pacientů (1,4 %) ze souboru zemřelo do 30. pooperačního dne – 1 pacient se známkami multiorgánového selhání po reoperaci pro dehiscenci anastomózy po segmentální resekci generalizovaného karcinomu colon transversum, 3 pacienti zemřeli se známkami kardiopulmonálního selhání a 1 pacient po reoperaci pro masivní difúzní krvácení z oblasti exkavace křížové kosti (tab. 4).

## DISKUZE

Laparoskopická resekce karcinomu tlustého střeva a rekta v rukou zkušeného laparoskopujícího chirurga je v současnosti evropskými a světovými odbornými společnostmi akceptovaná jako metoda dosahující z onkochirurgického hlediska srovnatelných výsledků s otevřenými operacemi. Přitom má výhody vyplývající z miniinvasivního výkonu (8, 9). Tato operace se začíná uplatňovat na stále více chirurgických pracovištích.

Srovnáme-li naše krátkodobé výsledky s publikovanými soubory laparoskopicky operovaných, pak ve všech sledovaných kritériích dosahujeme srovnatelných výsledků, což nás vede k přesvědčení nadále navrhovat našim nemocným výhody vyplývající z laparoskopického přístupu i u pacientů s kolorektálním karcinomem.

Důvodem konverze laparoskopie v otevřenou operaci je nejčastěji pokročilý nádorový onemocnění, nepřehlednost a nemožnost identifikace důležitých anatomických struktur, nemožnost zajištění dostatečné radikality resekce, závažná primorbidita pacienta, pooperační komplikace nezvládnutelné laparoskopicky a nepostupující operace. Nutnost konverze se pohybuje od 4,8 do 45 % (4, 5, 7, 11–17).

Závažnými pooperačními komplikacemi po laparoskopických resekčních výkonech jsou tak jako po otevřené resekci insuficience anastomózy, pooperační střevní neprůchodnost, břišní a plicní infekce. Specifickou komplikací miniinvasivního přístupu je poranění cév a orgánů Veressovou jehlou, trokárem a laparoskopickým nástrojem, transekce močovodu a kýla v jizvě po zavedeném trokaru. Není zaznamenán zřejmý rozdíl v morbiditě u pacientů operovaných laparoskopicky v porovnání s otevřenou operací (8). Časná pooperační morbidita je udávána od 6,7 do 33 % (3, 5, 7, 11, 14, 16–18).

Perioperační letalita, definovaná jako úmrtí do 30 dnů po chirurgickém výkonu, byla v našem souboru 1,4 %. V literárních pramenech se udává od 0 do 6,5 % (3, 4, 5, 7, 11, 14, 16).

Pro stanovení pN kritéria je nutné zhodnotit minimálně 12 lymfatických uzlin v resekátu (10). Absolutní počet přítomných lymfatických uzlin u každého pacienta je dán anatomickými poměry, charakterem resekčního výkonu a v neposlední řadě i hodnotícím patologem (19). Počet vyšetřených lymfatických uzlin se může výrazně zvýšit použitím fixačních roztoků projasňujících tukovou tkáň. Mnoho studií demonstruje fakt, že u pacientů po neoadjuvantní radiochemoterapii je v resekátu signifikantně nižší počet vyšetřených lymfatických uzlin (20–23). Průměrný počet vyšetřených lymfatických uzlin v souboru byl po pravostranné hemikolektomii 27,4, po levostranné hemikolektomii 20,5, po nízké resekci rekta 19,8 a po abdominoperineální amputaci 17,9. Nižší počet vyšetřených lymfatických uzlin v resekátech rekta byl ovlivněn velkým počtem nemocných operovaných po neoadjuvantní radiochemoterapii (24).

Průměrná doba pooperační hospitalizace v souboru byla 8,3 dne včetně prodloužené hospitalizace pacientů s pooperačními komplikacemi. Je nutné dodat, že délka pooperační hospitalizace není

vždy ovlivněna jen medicínskými kritérii, ale často i sociálními vlivy. V literatuře se pooperační hospitalizace udává od 5 do 12 dnů (3, 5, 7, 14, 16, 25).

Posouzení dlouhodobých výsledků laparoskopické resekce kolorektálního karcinomu v souboru zatím není možné prezentovat vzhledem ke krátké průměrné době sledování pacientů. V literatuře je udáváno pětileté přežívání pacientů bez přítomnosti recidivy po laparoskopické resekci do 75 % a celkové pětileté přežívání 79 %. Samozřejmě se mezi jednotlivými autory některé údaje liší. Všeobecně je akceptovaný fakt, že nejsou výraznější rozdíly v délce přežívání bez recidivy a v délce celkového přežívání u pacientů s laparoskopickou a nebo otevřenou resekci (3, 4, 5, 7, 13, 14, 26, 27).

V České republice se podle nedávno uskutečněného šetření M. Dudy et al. zvýšil počet chirurgických oddělení provádějících laparoskopickou resekci střev z 9 % v roce 1997 na 24 % v roce 2002 (28). Větší počty operovaných či vyhodnocení dlouhodobých výsledků jsou však zatím spíše výjimkou. První práce hodnotící v České republice dlouhodobé výsledky laparoskopických resekci kolorektálního karcinomu byla uveřejněna až v lednu roku 2006. V publikaci J. Dostalíka a spolupracovníků je uváděno pětileté přežívání pacientů bez přítomnosti recidivy 80 % při karcinomu tlustého střeva a 68 % při karcinomu rekta. Celkové přežití pacientů bez ohledu na stadium onemocnění a příčinu smrti pacienta autor udává při karcinomu tlustého střeva 54 % a při karcinomu rekta 43 % (16).

## ZÁVĚR

Podle zkušeností a poznatků čerpaných z odborné literatury se laparoskopická resekce kolorektálního karcinomu jeví pro pacienta dostatečně bezpečná, nepřináší zvýšení morbidit a letality v porovnání s otevřenou chirurgií. Tento postup u chirurgů se zkušenostmi v laparoskopii a onkochirurgii trávícího traktu plně akceptuje všechny kritéria onkologické radikality. Rovněž dlouhodobé výsledky laparoskopické resekce kolorekta jsou porovnatelné s otevřenou resekci.

Cílem práce je seznámit s těmi skutečnostmi co nejširší okruh odborníků zajímajících se o tuto problematiku. Na základě našich zkušeností pak poukázat, že i v našich podmínkách lze dosáhnout výsledku srovnatelných s velkými zahraničními centry.

## Zkratky

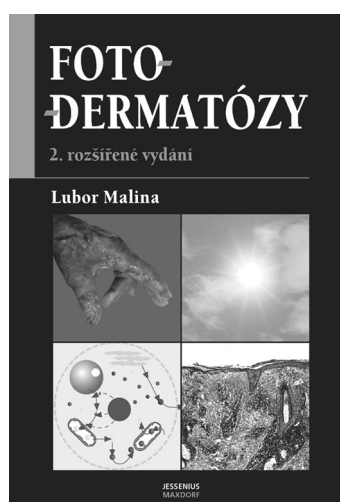
KR-Ca – kolorektální karcinom

## LITERATURA

1. Čelko, A. M.: Epidemiologie, trendy, incidence a mortality kolorektálního karcinomu. Buletin hepato-pankreato-biliární chirurgie, 2005, 13, s. 40-44.
2. Jacobs, M., Verdeja, J. C., Goldstein, H. S.: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg. Laparosc. Endosc., 1991, 1, s. 138-143.
3. Lacy, A. M., Garcia-Valdecasas, J. C., Delgado, S. et al.: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet, 2002, 359, s. 2224-2229.
4. Lezoche, E., Feliciotti, F., Paganini, A. M. et al.: Laparoscopic vs open hemicolectomy for colon cancer. Surg. Endosc., 2002, 16, s. 596-602.
5. Champault, G. G., Barrat, Ch., Raselli, R. et al.: Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a prospective clinical trial involving 157 Cases with a mean follow-up of 5 yers. Surg. Laparosc. Endosc., 2002, 12, s. 88-95.

6. **Hazebroek, E. J.:** The Color Study Group: COLOR – A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg. Endosc.*, 2002, 16, s. 949-953.
7. **COST (The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group):** A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 2050-2059.
8. **Laparoscopic Resection of Colonic Carcinoma, Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES).** *Surg. Endosc.* 2004, 18, s. 1163-1185.
9. **The American Society of Colon and Rectal Surgeons: Approved Statement: laparoscopic colectomy for curable cancer.** *Surg. Endosc.*, 2004, 18, s. A1.
10. **International Union Against Cancer (UICC): TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6. vydání 2002. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2004, s. 65-68.**
11. **Patankar, S. J., Larach, S. W., Ferrara, A., Williamson, P. R. et al.:** Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis. Colon Rectum*, 2003, 46, s. 601-611.
12. **Weeks, J. C., Nelson, H., Gelber, S. et al.:** Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 2002, 287 s. 321-328.
13. **Feliciotti, F., Paganini, A. M., Guerrieri, M. et al.:** Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of 3 years. *Surg. Endosc.*, 2002, 16, s. 1158-1161.
14. **Leung, K. L., Kwok, S. P. Y., Lam, S. C. W. et al.:** Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*, 2004, 363, s. 1187-1192.
15. **Tekkis, P. P., Senagore, A. J., Delaney, C. P.:** Conversion rates in laparoscopic colorectal surgery. *Surg. Endosc.*, 2005, 19, s. 47-54.
16. **Dostalík, J., Martínek, L., Vávra, P. et al.:** Laparoskopická kolorektální chirurgie pro karcinom-zhodnocení vlastního souboru. *Rozhl. Chir.*, 2006, 86, s. 35-40.
17. **Guillou, P. J., Quirke, P., Thorpe, H. et al.:** For the MRC CLASICC trial group, Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 365, s. 1718-1726.
18. **Schwenk, W., Bohm, B., Muller, J. M.:** Laparoskopische oder konventionelle kolorektale Resektionen: Beeinflusst die Operationstechnik die postoperative Lebensqualität? *Zentralbl. Chir.*, 1998, 123, s. 483-490.
19. **Dostalík, J.:** Laparoskopická kolorektální chirurgie. *Presstempus*, 2004, s. 25.
20. **Beresford, M., Glynne-Jones, R., Richman, P. et al.:** The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2005, 17, s. 448-455.
21. **Wichmann, M. W., Muller, C., Meyer, G. et al.:** Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch. Surg.*, 2002, 137, s. 206-210.
22. **Wheeler, J. M. D., Warren, B. F., Mortensen, N. J. et al.:** Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis. Colon Rectum*, 2002, 45, s. 1051-1056.
23. **Rinkus, K. M., Russell, G. B., Levine, E. A. et al.:** Prognostic significance of nodal disease following preoperative radiation for rectal adenocarcinoma. *Am. Surg.*, 2002, 68, s. 482-487.
24. **Kocáková, I., Soumarová, R.:** Chemoradioterapie karcinomu konečniku. In: Šlampa, P., Soumarová, R., Kocáková, I. et al.– Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha, Galén, 2005, s. 62-72.
25. **Hasegawa, H., Kabeshima, M., Watanabe, M. et al.:** Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg. Endosc.*, 2003, 17, s. 636-640.
26. **Moloo, H., Mamazza, J., Poulin, E. C. et al.:** Laparoscopic resections for colorectal cancer. *Surg. Endosc.*, 2004, 18, s. 732-735.
27. **Jacob, B.P., Salky B.:** Laparoscopic colectomy for colon adenocarcinoma: an 11-year retrospective review with 5-year survival rates. *Surg. Endosc.*, 2005, 19, s. 643-649.
28. **Duda, M., Gryga, A., Czudek, S., Skalický, P.:** Chirurgie a miniinvasivní metody v České republice. *Slovenská chirurgie*, 2006, 1, s. 20-26.

*Za nespočetné rady, odborné usměrňování a pomoc děkuji prof. MUDr. Miloslavovi Dudovi, DrSc., přednostovi II. chirurgické kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.*



## FOTODERMATÓZY (2. vyd.)

*Lubor Malina*

Z celosvětového hlediska je v současné době fotobiologie, zvláště lékařská, na prudkém vzestupu. Důvodem je jednak odhalení zásadní role ultrafialového záření v indukci imunosupresivních pochodů a kancerogeneze, jednak účast jednotlivých složek tohoto radičního pásma v etiologii fototoxických a fotoalergických lékových reakcí a ozřejmení etiopatogeneze řady dříve nevysvětlených tzv. primárních (idiopatických) fotodermatóz. Význam má i UV radiace jako provokační faktor mnoha dermatologických nebo metabolických chorob.

*Vydal Maxdorf v roce 2005, edice Jessenius, ISBN 80-7345-039-9, formát A5, váz., 216 str., cena 395 Kč.*

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

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Naše první zkušenosti s CT enteroklýzou

Malíková H., Míková B.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** Tenké střevo patří k obtížněji zobrazitelným orgánům dutiny břišní. Vyšetřovací metody a postupy se neustále zdokonalují ve snaze získat co nejlepší morfoloický obraz střeva.

**Metody a výsledky.** CT enteroklýza je moderní metoda zobrazení tenkého střeva, která kombinuje klasickou enteroklýzu a spirální CT břicha. Tenké střevo je vyplněno negativní kontrastní látkou, která je aplikována enterální sondou. Negativní kontrastní látka optimalizuje vizualizaci stěny střeva a zvláště pak jejího enhancementu po aplikaci jodové kontrastní látky intravenózně. Za 23 měsíců jsme CT enteroklýzou vyšetřili 33 pacientů, kteří byli indikováni gastroenterologem. V 31 případech bylo vyšetření technicky vyhovující, tenké střevo bylo dobře vyplněno negativní kontrastní látkou a dostatečně distendováno. Pacienty jsme rozdělili dle klinických indikací do 4 skupin: Skupina A: 10 pacientů indikovaných z rozpaků. V této skupině jsme nenalezli patologické změny na tenkém střevě. Skupina B: 8 pacientů s klinickým podezřením na Crohnovu nemoc. V této skupině byly pouze 2 nálezy negativní. V 6 případech byly nalezeny zánětlivé změny na tenkém či tlustém střevě. Skupina C: 6 pacientů po chirurgické intervenci pro Crohnově nemoci s podezřením na recidivu onemocnění. U všech pacientů jsme našli známky recidivy onemocnění. Skupina D: 7 pacientů bylo vyšetřeno z různých jiných klinických indikací. Ve dvou případech byl nález negativní, ale u 5 pacientů byly nalezeny patologické změny v oblasti střeva: 1x známky malabsorbe, 3x adheze a kýla, 1x zánět střeva s krytou perforací a mezikličkovým abscesem.

**Závěry.** CT enteroklýza je metoda, kterou lze dosáhnout velmi kvalitního zobrazení tenkého střeva, lze posoudit i okolí střeva a celou dutinu břišní. Jde však o metodu, která je provázána radiační zátěží, zátěží z nitrožilního podání jodové kontrastní látky a z dyskomfortu ze zavedení enterální sondy. Z výše uvedených důvodů, by vyšetření nemělo být indikováno pouze z diagnostických rozpaků. Naopak, při řádné indikaci jsou patologické změny nalezeny ve vysokém procentu.

**Klíčová slova:** CT enteroklýza, Crohnova nemoc, jodová kontrastní látka.

## ABSTRACT

*Malíková H., Míková B.: Our First Experience with CT Enteroclysis*

**Background.** Small intestine belongs to abdominal organs which are difficult to imagine. Methods of examination have therefore continuously improved in order to get better picture of the intestine.

**Methods and Results.** CT enteroclysis represents a modern method of the small intestine imaging which combines classical enteroclysis with spiral abdominal CT. Small intestine is filled with negative contrast material applied by an enteric tube. The negative contrast material optimises visualisation of the intestinal wall, namely after the enhancement using iodine intravenous contrast. Within 23 months we examined 33 patients with gastroenterological indication using CT enteroclysis. In 31 cases results were technically satisfactory, small intestine was well filled by the negative contrast material and sufficiently distended. According to clinical indications patients were classified into four groups. Group A: 10 patients with problematic indications. No pathological changes were found in this group. Group B: 8 patients suspected of Crohn's disease. Only two cases were negative in this group. In 6 cases signs of inflammation in the small or large intestine were found. Group C: 6 patients after the surgical treatment of Crohn's disease, suspected of the recurrence. All patients had signs of the recurrence. Group D: 7 patients with various clinical diagnoses. Examination was in 2 cases negative, in other 5 cases some pathological changes of the intestine were found: 1 case of malabsorption, 3 cases of adhesion and hernia, 1 case of intestinal inflammation with covered perforation and inter-intestinal abscess.

**Conclusions.** CT enteroclysis was confirmed to be effective method for high quality imaging of the small intestine with associated tissues and the whole abdominal cavity. However, it is a method with represent irradiation, stress of intravenous administration of the contrast material and the discomfort related to enteric tube. Examination should not be indicated in cases of the problematic diagnosis only. However, in cases of correct indication signs of pathology were frequently confirmed.

**Key words:** CT enteroclysis, Crohn's disease, iodine intravenous contrast.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 879–883.

**T**enké střevo je obtížněji vyšetřitelné zobrazovacími metodami. K používaným zobrazovacím metodám patří pasáž tenkým střevem, klasická rentgenová enteroklyza, ultrasonografie, výpočetní tomografie (CT) břicha, CT enterografie, CT a magnetická rezonance (MR) enteroklyza. Všechny tyto metody mají svá pozitiva, negativa i omezení. Často je nutné pro stanovení správné diagnózy použít více diagnostických metod. Uspokojivého morfologického zobrazení tenkého střeva ve všech zobrazovacích metodách dosáhneme pouze tehdy, když je střevo kontinuálně vyplněno negativní či pozitivní kontrastní látkou a je mírně distendováno. CT i MR zobrazení je vhodné provádět v hypotonii, která zamezuje peristaltickým kontrakcím, jež by mohly být mylně interpretovány (1–3).

CT enteroklyza (CT-EK) je moderní metoda zobrazení tenkého střeva, která kombinuje klasickou enteroklyzu a spirální CT břicha. Využívá výhody obou metod a omezuje jejich nevýhody. Tenké střevo je vyplněno negativní kontrastní látkou, která je aplikována enterální sondou. Negativní kontrastní látka optimalizuje vizualizaci stěny střeva a zvláště pak jejího enhancementu po aplikaci jodové kontrastní látky intravenózně. Jako negativní kontrastní látka může být použita voda ohřátá na tělesnou teplotu, která je ovšem vstřebatelná a ve střevě málo stálá. Výhodnější je použít roztok metylcelulózy či roztok Vidogum GH 250<sup>®</sup>, tyto roztoky jsou nevstřebatelné a uspokojivě distendují tenké střevo (1). Střevo je možné plnit rovněž izo-osmolárním roztokem manitolu, který pacient přijímá per os, pak ovšem již nemluvíme o enteroklyze, ale o CT enterografii (2). Pro omezení peristaltiky je vyšetření provedeno v hypotonii po aplikaci spazmolytik intravenózně. Pro uspokojivé CT zobrazení stěny distendovaných rentgenegativní tekutinou vyplněných tenkých kliček je intravenózně aplikován jodový kontrast. V případě nutnosti vyšetření i tlustého střeva je možné per rectum aplikovat vodu nebo insuflovat vzduch (1, 2).

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Soubor nemocných

V době od května 2004 do dubna 2006 jsme CT-EK vyšetřili 33 pacientů, kteří byli indikováni gastroenterologem. Šlo o 15 mužů ve věku od 27 do 54 let a 18 žen ve věku od 20 do 76 let.

Ve 31 případech bylo vyšetření technicky uspokojivé, tenké střevo bylo dobře vyplněno negativní kontrastní látkou a dostatečně distendováno (obr. 1). Ve 2 případech se nepodařilo dobře vyplnit tenké střevo negativním kontrastem pro špatnou polohu sondy, která byla dislokována do žaludku.

Dle klinických indikací CT-EK jsme vyšetřené pacienty, u nichž bylo dosaženo uspokojivého zobrazení tenkého střeva, rozdělili do několika skupin.

*Skupina A:* 10 pacientů, u kterých byla CT-EK indikována z rozpaků u nejasných dyspeptických obtíží nebo nejasných bolestí břicha.

*Skupina B:* 8 pacientů bylo k vyšetření zasláno s klinickým podezřením na Crohnovu nemoc.

*Skupina C:* 6 pacientů po chirurgické intervenci pro Crohnovu nemoc, vyšetření bylo provedeno k vyloučení akutní exacerbace základního onemocnění.

*Skupina D:* 7 pacientů bylo vyšetřeno z různých jiných indikací (2 pacientů s klinickou diagnózou dráždivého tračníku, 3 pacientů po operacích na tenkém i tlustém střevě, jedna pacientka po resekci coecoascendens pro karcinom k vyloučení recidivy tumoru, 1 pacient s chronickým ileosním stavem na tenkém střevě).

### Technické provedení CT-EK na našem pracovišti

Pacient přichází k vyšetření po řádné přípravě. Tlusté střevo je den před vyšetřením očištěno projímadly, pacient je nalačno, ale řádně hydratován.

Těsně před vyšetřením je pacientovi zavedena enterální sonda do duodenojejunálního přechodu. Zavedení sondy provádí endoskopicky gastroenterolog, skiaskopická kontrola polohy sondy je prováděna pouze v ojedinělých případech. Radiologický asistent připraví roztok Vidogum rozmícháním 10 ml Vidogum s 20 ml glycerinu a 2000 ml teplé vody. Po 20 minutách odstátí je roztok připraven k aplikaci. Před vlastním CT vyšetřením



**Obr. 1.** Normální obraz tenkého a tlustého střeva při CT enteroklyze v koronární rekonstrukci

je zavedena pacientovi periferní žilní kanyla. Takto připravený pacient uléhá na záda na vyšetřovací stůl a následuje podání 2–4 l roztoku Vidogum do enterální sondy rychlostí přibližně 200 ml/min. K aplikaci roztoku Vidogum používáme tlakovou pumpu. Těsně před koncem podání roztoku aplikujeme intravenózně spazmolytika, nejčastěji Buscopan<sup>®</sup> (Butylscopolaminii bromidum) v dávce 40 mg. Poté je provedeno CT břicha nativně a postkontrastně po aplikaci 80 ml neionické kontrastní látky intravenózně rychlostí 1,5–2 ml/s se zpožděním 55 s. Skenujeme kraniokaudálně od úrovně bránice po symphysis. Používáme vrstvu o šíři 5 mm s kolimací 0,75 mm, feet/rotation 12,0 mm a rotačním časem 0,5 s. Postprocesingově získáváme skeny po 0,75 mm a z nich standardně zhotovujeme multiplanární rekonstrukce v koronární rovině a v případě nutnosti i další, tj. šikmé a sagitální rekonstrukce.

## VÝSLEDKY

Ve skupině A, tj. u vyšetření z klinických rozpaků, byly všechny nálezy kompletně negativní.

Ve skupině B, tj. ve skupině klinického podezření na Crohnovu nemoc, byla pouze 2 vyšetření kompletně negativní. Ve 2 případech byl normální nález na tenkém střevě, ale prokázali jsme zánětlivou infiltraci tlustého střeva, která byla posléze kolonoskopicky ověřena (obr. 2). Ve 3 případech jsme prokázali multietážové postižení kliček tenkého střeva a tlustého střeva při Crohnově nemoci a v 1 případě i s přítomností enteroenterálních píštělí (obr. 3, 4, 5). V jednom případě jsme našli tenké střevo bez reliéfu a vyslovili jsme podezření na malabsorbci (obr. 6). Jelikož pacient měl ještě neurologické příznaky, byla u něj provedena MR mozku s nálezem leukodystrofie (obr. 7). Posléze byla dalšími metodami potvrzena vzácná diagnóza mitochondriální neurogastrointestinální leukoencefalopatie.

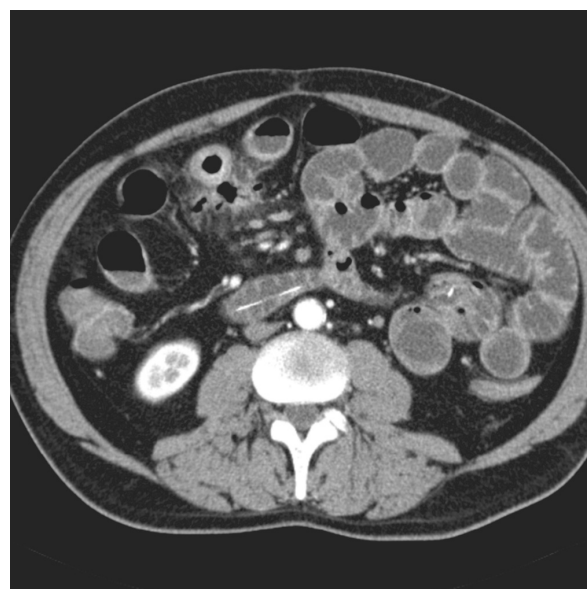
Ve skupině C, tj. ve skupině pacientů s předchozí operací pro Crohnovu nemoc, byla všechna vyšetření pozitivní a prokázala akutní zánětlivou exacerbaci základního onemocnění (obr. 8).

Ve skupině D byly pouze 2 nálezy negativní, jednou jsme našli známky malabsorbce na tenkém střevě, 3x četné adheze a kýlu v jivě, 1x zánětlivé změny tenkého střeva ve známkami kryté perforace a mezikličkového abscesu.





**Obr. 2.** Crohnova nemoc – postižení colon transversum zobrazeno v koronární rekonstrukci  
Stěna tlustého střeva je rozšířena, infiltrována, lumen střeva je zúženo.



**Obr. 4.** Crohnova nemoc – zánětlivě infiltrované kličky tenkého střeva s infiltrací okolního tuku a s četnými slepými píštělemi do infiltrovaného mesenteria  
Transverzální CT sken.



**Obr. 3.** Crohnova nemoc – multisegmentární postižení tenkých kliček a tlustého střeva  
Písmenem T jsou označeny infiltrované tenké kličky, písmenem C je označeno infiltrované tlusté střevo, písmeno U označuje zmnožené zvětšené mezenterální uzliny. V okolí infiltrovaných kliček jsou zobrazené fibroproliferativní změny mezenterálního tuku.



**Obr. 5.** Zánětlivý pseudotumor infiltrovaných kliček terminálního ilea  
Transverzální CT sken. Stěna střevních kliček je rozšířena, postkontrastně se sytí, kličky jsou „slepeny“ v konvolut.

## DISKUZE

CT-EK je metoda, kterou lze dosáhnout velmi dobrého zobrazení kliček tenkého střeva a při kombinaci s insuflací vzduchu per rectum, či aplikaci vody per rectum, lze v jednom sezení velmi pěkně zobrazit téměř celý gastrointestinální trakt (1). Podobně dobré zobrazení tenkého střeva lze dle publikovaných odborných sdělení rovněž dosáhnout CT enterografií, při které pacient během 40–60 minut vypije 1,5–2 l izo-osmolárního manitolu, který by měl podobně uspokojivě vyplnit kličky tenkého střeva (2). S touto metodou v současné době máme pouze minimální zkušenosti, takže nemůžeme oba způsoby vyšetření hodnotitelně porovnat. MR enteroklýza je metoda svojí výtěžností zcela srovnatelná s CT-EK (3, 4). Jde o metodu drahou, ale prostou radiační zátěže. V řadě publikovaných prací jsou hlášeny i velmi dobré výsledky v diagnostice

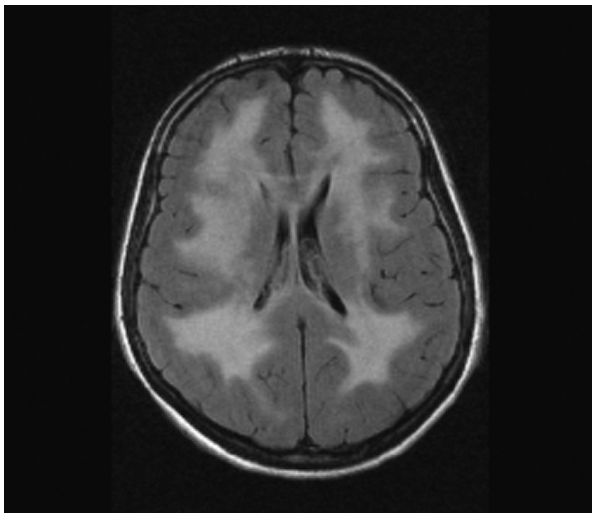
patologických stavů tenkého střeva abdominální ultrasonografií, která je metodou levnou, zcela neinvazivní a metodou prostou radiační zátěže (5). Nutno ale poznamenat, že ultrazvuk je metoda velmi subjektivní, závislá na zkušenosti vyšetřujícího.

CT-EK i výše zmíněná CT enterografie a MR enteroklýza umožňuje detekci celé řady patologických stavů tenkého střeva, které jsou lokalizovány intraluminálně, intramurálně či extramurálně. Při vhodné přípravě lze dobře detekovat i postižení tlustého střeva. Jednoznačnou výhodou těchto metod je nejenom zobrazení vlastního tenkého střeva, ale i jeho okolí, parenchymových orgánů dutiny břišní a lymfatických uzlin mesenteria a retroperitonea. Normální šíře stěny tenkého střeva je při správné distenzi lumen asi 1–2 mm a 3 mm u tlustého střeva. Pokud jakákoliv část stěny střeva dosáhne 4–5 mm, je to považována za abnormální (3).

Crohnova nemoc je jistě nejčastější indikací k výše zmíněným metodám. Crohnova nemoc je chronické granulomatózní onemocnění

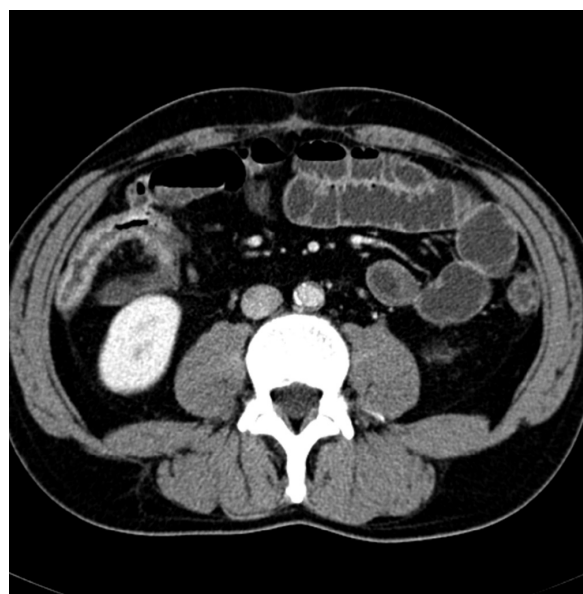


**Obr. 6.** Jejunum a ileum jsou difuzně v celém rozsahu prosté typického reliéfu, slizniční řasy jsou vyhlazeny  
Obraz malabsorbce při mitochondriální neurogastrointestinální leukoencefalopatii. Koronární CT rekonstrukce.



**Obr. 7.** MR obraz leukodystrofie u mitochondriální neurogastrointestinální leukoencefalopatie  
Zobrazeno symetrické splývavé postižení bílé hmoty periventrikulárně.

nění trávicího traktu, které může postihnout jakoukoliv část traktu. Tenké střevo je postiženo přibližně v 80 % případů. Tlusté střevo je postiženo přibližně v 50 % případů. Postižení zažívacího traktu je obvykle diskontinuální. Nejčasnější změny se objevují v submukóze a jde o lymfoidní hyperplazii a lymfatický edém. Radiologické projevy tohoto časného stadia se projevují drobnými aftoidními ulceracemi. Druhým stadiem onemocnění je transmurální stadium, které postihuje i serózu. Nejpokročilejší stadium je extramurální propagace nemoci. Drobné aftoidní ulcerace časného stadia se vyvíjejí v lineární ulcerace a drobné fisury, které lze klasickou enteroklyzou zobrazit jako „cobblestone“ reliéf. Zesílení klíček střevních je kombinací fibrózy a zánětlivé infiltrace. V pokročilém stadiu se zobrazují stenózy, abscesy, flegmóny a píštěle. Klíčky mohou být fibroproliferativními změnami mesenteria přitaženy k sobě, popřípadě ještě propojeny enteroenterálními píštělemi, a vytvářejí tak zánětlivé pseudotumory. Mezenterální lymfadenopatie při



**Obr. 8.** Crohnova nemoc – stav po resekci terminálního ilea a coeca  
Recidiva zánětlivého onemocnění v neoanastomóze.

Crohnově nemoci dosahuje obvykle velikosti 3–8 mm, při uzlinách větších než 10 mm měl by být vyloučen lymfom či karcinom (3).

Senzitivita CT-EK v detekci změn při Crohnově nemoci přesahuje 95 % (3, 6). CT-EK může být falešně negativní v časném stadiu Crohnovy nemoci. Sailer et al. (6), kteří srovnávali CT-EK a klasickou enteroklyzou u pacientů s potvrzenou diagnózou Crohnovy nemoci, našli změny svědčící pro Crohnovu nemoc klasickou enteroklyzou u 84 % pacientů a CT-EK u 88 % pacientů. Ve stejném procentu byly detekovány minimální slizniční změny u časného stadia Crohnovy nemoci. Stejně úspěšné byly obě metody v detekci stenóz. Jednoznačně lepší byla CT-EK v detekci fistulí a „skip lesions“ a zánětlivých pseudotumorů. Pouze CT-EK byla schopna diagnostikovat mezikličkové abscesy (6).

CT-EK je velmi dobrou metodou pro kompletní diagnostiku tumorů tenkého střeva, kde umožní nejenom zobrazení vlastního tumoru a okolí, ale i případných lymfogenních a hematogenních metastáz (1).

## ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že CT-EK jsme získali velmi uspokojivé zobrazení tenkého střeva. Jde však o metodu, která je provázená radiační zátěží, riziky z intravenózní aplikace kontrastní látky a z dyskomfortu zavedení enterální sondy, proto by toto vyšetření nemělo být indikováno pouze z klinických rozpaků. V naší skupině takto indikovaných pacientů jsme nenalezli žádné patologické změny na tenkém střevě. Naopak u pacientů s jasným klinickým podezřením na patologii v oblasti tenkého střeva je vyšetření zcela indikováno a ve vysokém procentu jsou nalezeny rozličné patologické procesy.

Dyskomfort způsobený zavedením enterální sondy lze dle literatury odstranit CT enterografií s perorálním podáním izo-osmolárním manitolu. Právě na CT enterografii se chceme v současné době zaměřit, a pokud se nám podaří získat stejně kvalitní zobrazení tenkého střeva, pak touto metodou CT-EK nahradíme.

### Zkratky

CT – výpočetní tomografie  
CT-EK – CT enteroklyza  
MR – magnetická rezonance

## LITERATURA

1. **Boudiaf, M., Jaff, A., Soyer, P. et al.:** Small-Bowel Diseases: Prospective Evaluation of Multi-Detector Row Helical CT Enteroclysis in 107 Consecutive Patients. *Radiology*, 2004, 233, s. 338-344.
2. **Zhang, L., Zhang, S., Hu, H. et al.:** Multi-detector CT enterography with iso-osmotic mannitol as oral contrast for detecting small bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, s. 2324-2329.
3. **Furukawa, A., Saotome, T., Yamasaki, M. et al.:** Cross-sectional Imaging in Crohn Disease RadioGraphics, 2004, 24, s. 689-702.
4. **Albert, J. G., Martiny, F., Krummenerl, A. et al.:** Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Epub.*, 2005, 54, s. 1721-1727.
5. **Maconi, G., Sampietro, G. M., Parente, F. et al.:** Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, s. 545-555.
6. **Sailer, J., Peloschek, P., Schober, E. et al.:** Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. 2005, 185, s. 1575-1581.

**Souček, M., Špinar, J., Svačina, P. et al.:**  
**VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ PRO**  
**STOMATOLOGY**

*Praha, Grada – Avicenum, 2005, 380 s., první vydání, formát 165 x 240 mm, brož. čb., cena 395 Kč. ISBN 80-247-1367-5.*

Vysokoškolská výuka stomatolů přinesla na naše lékařské fakulty řadu specifických problémů. Jedním z nejpodstatnějších byla nutnost úpravy obsahu i rozsahu (nestomatologických) předmětů zařazených do výuky. Na úplném počátku se studentům stomatologického směru přednášela „rozsahově redukována interna“. Výrazným mezníkem se stala až učebnice doc. MUDr. A. Válka, CSc., v době kdy bylo jeho interní pracoviště v Praze – Na Strahově pověřeno kompletní výukou vnitřního lékařství pro stomatology. Poprvé se tak místo principu „redukce rozsahu“ objevil princip „náplň podle potřeby – adekvátnosti“.

A nyní je tento problém nejen aktualizován, ale především akcentován požadavky Evropské unie na jednotné profesní vzdělání stomatolů v celé EU, a tím i na náplň pregraduálního studia stomatologie. Tyto okolnosti jsou autorům této knihy dobře známy, uvádějí je v předmluvě a v knize se snažili na ně reagovat.

Napsání knihy se ujali přední brněňští internisté: prof. M. Souček, prof. J. Špinar a prim. P. Svačina – všichni profesně i pedagogicky zkušení. Přizvali ještě dalších 32 (!) spolupracovníků. Takto rozsáhlý kolektiv sice může zajistit rychlé sestavení knihy a bývá i zárukou obsahové správnosti, nese však (vždy) s sebou nevýhodu nejednotnosti rukopisu jako celku. Každý autor totiž píše jiným stylem, používá jinou odbornou nomenklaturu i vnitřní strukturaci kapitoly a (snad vždy) v dobré vůli rozšiřuje text méně významnými podrobnostmi. Také dochází k tomu, že se některé informace opakují v několika kapitolách, mnohdy i s různou interpretací. Samozřejmě, že přísný editor může odstranit některé z těchto nevýhod, ale ve většině případů se to zcela nedaří.

Knihy se skládá ze tří částí. V první – obecné (89 s.) je probrána celá interní propedeutika, ve druhé – rozsáhlejší (245 s.) jednotlivé specializace interny a třetí (můžeme-li nazvat jednostrán-

kovy rozsah kapitolou) je přehledem vybraných – nejdůležitějších laboratorních hodnot.

I když si autoři přejí, aby se „jim dostalo kritických“ připomínek, není k tomu Zpráva o knize nevhodnější. Pokusím se ale aspoň naznačit, co mi v ní chybělo. Především, že vycházím z těchto premis: Kniha o vnitřním lékařství musí i studentovi stomatologie představit celý tento obor a nikoliv být jen „služkou“ jeho oboru hlavnímu. Měla by ale především akcentovat nejvýznamnější úseky (onemocnění) hlavních interních oborů, a upozornit (= vysvětlit) jak (a která) interní onemocnění mohou ovlivňovat jeho práci, s jakými problémy (i jak často) se jako praktikující stomatolog bude setkávat a jaké situace eventuálně bude nucen řešit. Praktičtější zaměření budoucího studium stomatologie bude tuto praktickou projekci vyžadovat i od oborů jiných – internu nevyjímaje. Takže moje poznámky:

1. *Proporcionalita.* Proporcionalita má být zásadně založena na zdravotnické, organizační a sociální významnosti daného oboru nebo onemocnění. Aplikováno pro potřeby stomatolů, pak nejvýznamnějšími obory budou kardiologie (celkem 45 s.), angiologie a hematologie (15 s.).

Z jednotlivých onemocnění především všechen náhlé příhody, které mohou nastat „na křesle“, od synkopy ke vzniku akutního infarktu myokardu a nepřiměřeně krvácení (celkem 17 s.). Pochybuji, že se stomatolog setká s některými z uváděných intoxikací i že pro něho budou např. z gastroenterologie (47 s.) až tak příliš významná např. onemocnění Vaterovy papily nebo (skutečně příliš dlouhé heslo) dráždivý tračník.

2. *Systematicnost.* Jejím projevem je m.j. vnitřní strukturace kapitol a ta by měla být u učebnice stálá, protože mj. vnáší do vědomostí třídící systém, který si pak student odnáší i do praxe. (Při označování jednotlivých úseků kapitol upozorňuji, že výraz „etiopatogeneze“ není nic než nevhodné slovní spojení. Buď známe etiologii a pak není důvod odstavec tak nenadepsat, nebo známe jen patogenezi a nemáme s ní spojovat výraz etiologie!)

3. *Informační hodnota.* Uváděná fakta mají být moderní (pod tímto výrazem si nepředstavuji ani tak včera nebo před týdnem publikované (a ještě neověřené) výsledky nějaké studie, ale například fakta, s nimiž již obory již dlouho pracují. Například v kapitole „Vědomí“ jsem

postrádal uvedení Glasgow Coma Scale a myslím, že by bylo vhodné v tak základním oboru, jakým interna skutečně je, zmínit některé hodnotící systémy (Ability/Dysability, APACHE aj.). Bohužel jsem v textu nenašel ani jeden vhodný algoritmus (a jde přece o rozhodovací proces).

4. *Pedagogická hodnota.* Co mi v knize velmi chybělo? Ilustrace. Nedovedu si dobrou učebnici bez ilustrací představit. Ani se mi nechtělo věřit, že kniha o 380 stranách je ilustrována jen jedním jediným obrázkem (s. 133). Vždyť třeba jen černobílá fotografie je pro studenta daleko názornější než mnohdy půlstránkový popis některé vyšetřovací metody nebo anatomických změn. Také 10 obrázků na 380 stránkovou knihu je až příliš málo.

5. *Správnost údajů.* Jen ta informace je validní, pokud je správná. Určitě však není správná definice choroby uvedená na počátku knihy („Nemoc je stav, kdy je změněna nebo porušena funkce jednoho nebo více orgánů“ – a co například zhoubné nádory, cysty, vrozené chromozomální aberace?), ani není správný údaj, že... „fyziologické rozmezí koncentrace hemoglobinu je 12–18 g/l! Bohužel, také ne se vším, co bylo napsáno, je možné souhlasit.

6. *Zdroje informací.* Není uveden seznam literatury, z níž autoři čerpali (vždy tomu tak je), ani doporučená literatura (ta by určitě uvedena být měla – jde o učebnici). Také obvyklý seznam zkratk chybí.

Knihy (zvláště některé kapitoly) je psána pěknou češtinou a dobře se čte. Obsahově vyčerpala problematiku vnitřního lékařství, tak jak ji nalezneme v tradičních učebnicích. Třeba v dalším vydání přibudou ještě (vybrané) další kapitoly (např. Geriatrický stomatologický pacient, Stomatologické ošetření nemocného s diabetem, Stomatologické ošetření kardiaka a další). A možná, že každá kapitola bude zakončena informacemi o tom, jaký význam má daná choroba/stav ve stomatologické praxi.

**Co napsat ještě závěrem? Není pochyb, že autoři našli „bílé místo“ na poli zdravotnické literatury. Knihu zpracovali tradičně dobře, jistě poslouží studentům stomatologie na několika lékařských fakultách.**

*Jan Petrášek*  
 128 00 Praha 2, U Nemocnice 1



## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Poznámky o statistice pro zdravotnické obory

Procházka B.

Státní zdravotní ústav, Praha

## SOUHRN

Statistické metody jsou v současnosti jedním z hlavních nástrojů medicíny založené na důkazu. Článek přibližuje některé základní myšlenky potřebné pro čtenáře k pochopení statistických postupů.

**Klíčová slova:** medicína založená na důkazu, statistická interpretace dat, intervaly spolehlivosti, biometrie.

## SUMMARY

*Procházka B.: Comments to Statistical Methods in Medical Disciplines*

Statistical methods are nowadays one of the main tools for the evidence based medicine. This paper mentions some of the basic ideas necessary for the reader to understand usage of statistical methods.

*Key words:* evidence-based medicine, statistical data interpretation, confidence intervals, biometry.

Pr:

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 884–885.

V současnosti se mezi lékaři skloňuje ve všech pádech pojem „medicína založená na důkazu“ s cílem klást důraz na nejnovejší, objektivní, studiem podložené znalosti. Klíčovou roli pak získává vědecké uvažování založené na principech statistické indukce. Největším rizikem špatného použití statistiky je nepochopení základních principů statistického uvažování, špatný popis a užití pojmů. Není důležité znát matematické vzorce, ale pochopit způsob uvažování a využít logické myšlení, bez kterého se lékař v praxi neobejde. Současná statistika podobně jako medicína je přece mnohem víc než jen encyklopedický soubor pouček. V tomto článku se pokusím poodkrýt roušku základních statistických principů.

Někdy chceme hovořit jen o námi sledovaných jedincích a nezajímá nás žádné zobecnění na jiné osoby, pak používáme tzv. popisnou statistiku. Častěji ale považujeme naměřené hodnoty za reprezentanty mnohem rozsáhlejší skupiny a hovoříme o induktivní statistice. Musíme si pak uvědomit, že získané společné charakteristiky (např. průměr, procento apod.) jsou jen odhadem s chybou danou kvalitou použitého výběru a jeho rozsahem.

Principem induktivní statistiky je představa, že pokud chceme popsat některou vlastnost velké skupiny, stačí sledovat jen část jedinců a na jejich základě si udělat představu o zbytku. Zde vyvstane velmi důležitá otázka: Jsou námi sledovaní jedinci dobrými představiteli skupiny, na které hodláme zobecnit naše závěry? Odpověď nám dá statistické stanovení potřebného rozsahu výběru a statistické výběrové postupy, které zajistí reprezentativnost dat.

Časté nepochopení statistických výsledků je spojeno i s hlavním statistickým nástrojem – statistickým testem. Nejčastější použití testu je například ověření otázky, zda se liší zvolený ukazatel mezi dvěma skupinami. Například jestli zjišťujeme, zda skupina nemocných osob má odlišné hodnoty glykémie než skupina zdravých osob. Statistický test pak ověřuje, zda je možno pozorované rozdíly mezi skupinami vysvětlit náhodnou variabilitou, nebo je nutné považovat tento rozdíl za systematický. Pokud je test nevýznamný

– nelze s jistotou říci, že rozdíl způsobila „pouhá náhoda“, jen jsme neprokázali rozdíl. Buď tedy rozdíl skutečně neexistuje, nebo je takový, že jej nemůžeme na základě našich dat potvrdit.

Logicky se pak ptáme, jak velký rozdíl můžeme prokázat. To závisí na velikosti našeho souboru! Chceme-li dosáhnout určitou přesnost výsledků, musíme stanovit potřebný rozsah studie. To zajistí statistické plánování rozsahu studie. Musíme jasně stanovit, co pro nás představuje věcnou významnost. Především jde o to, jaký požadujeme minimální prokazatelný rozdíl  $\Delta$ . Dále musíme mít jasno, jakou chybu našeho tvrzení připustíme. Na základě toho pak stanovíme minimální rozsah a rozhodneme, zda je vůbec studie proveditelná.

Věnujme se dále základní myšlenky statistických testů. Můžeme pouze omezit chybovost našeho tvrzení (testu), ale nemůžeme ji naprosto vyloučit. Jistotu našeho tvrzení popisuje jednak hladina významnosti  $\alpha$  (chyba I. druhu). Je to pravděpodobnost, že prokážeme rozdíl, když ve skutečnosti neexistuje. Dále kvalitu testu popisuje i chyba II. druhu, pravděpodobnost neprokázání rozdílu většího než  $\Delta$ . Často používáme též sílu testu  $\beta$ , což je pravděpodobnost, že skutečně prokážeme rozdíl, pokud je větší než  $\Delta$ . Je to doplněk chyby II. druhu.

Pokud provádíme pouze jeden test, je vše jednodušší. Provádíme-li ale velké množství testů, musíme si uvědomit nutný důsledek: Některé významnosti mohou být falešné – jinými slovy pokud zvolíme  $\alpha = 5\%$ , pak při provedení 100 testů musí být přibližně pět z nich významných jen z důvodu principu testu. Právě toho je rizikem při „bezcílném“ provádění mnoha testů, obzvláště když nakonec použijeme jen významné výsledky.

P-hodnota poskytovaná většinou statistických testů je velmi užitečná charakteristika, která nás zbavuje nutnosti znát nepřehledné množství statistických „metametrů“. Umožní nám velmi jednoduše zhodnotit provedený test bez ohledu na použitou statistickou metodu (bez „prohrabování“ složitých statistických tabulek). Pokud je P-hodnota menší než námi zvolená maximální přípustná



pravděpodobnost chybného závěru  $\alpha$ , považujeme test za statisticky významný (jinými slovy testovaný rozdíl není způsoben jen náhodou). Rozhodnutím o významnosti či nevýznamnosti použití P-hodnoty končí. Úkolem testu je dát odpověď ANO/NE a o výsledku dále nepolemizovat. Při rozhodování má lékař také jen dvě možnosti (i když může mít vnitřní nejistotu) – většinou neexistuje třetí cesta.

Použití P-hodnoty jako míry jistoty není možné, protože P-hodnota nejen silně závisí na množství použitých dat, ale i na typu a adekvátnosti použitých statistických metod. Musíme si také uvědomit, že ani velmi malá P-hodnota nám nemůže zaručit 100% jistotu (tu vlastně nikdy nemáme ani mimo statistiku). Na druhou stranu při použití velkých souborů může statistika prokázat i věcně nezajímavé rozdíly. Jinými slovy prokáže rozdíly mezi populacemi, které sice platí pro celou populaci, ale nemají valný klinický význam (nelze je použít ve smyslu predikce pro jedince).

Velmi důležitá je správná volba metody pro vlastní analýzu. Stejná data je možno analyzovat různým způsobem, ale některé výstupy mohou skutečnost významně zkreslovat. Opominutí charakteru dat může poskytnout zcela nesmyslné výsledky (počínaje záporným počtem úmrtí či koncentrací až po méně viditelné artefakty).

Při analýze často hrozí ovlivnění výsledků dalším faktorem (např. rozdíl BMI mezi skupinou pacientů a kontrol může být způsoben rozdílným věkem těchto skupin a ne diagnózou). Použitím vhodných statistických modelů lze potlačit mnohé rušivé faktory.

Úskalím statistických výsledků je také nepochopení toho, co chceme popisovat. Jde o to, zda nás zajímá populace jako celek, nebo její jedinec. Máme pak dvě možnosti:

Řekněme, že nás zajímá celá populace (např. průměrná hladina glykémie). Takovouto charakteristiku můžeme zjistit s libovolnou přesností, pokud máme mnoho měření. Může se stát i to, že vypočtený interval je natolik úzký, že neobsahuje žádné měření. Musíme si ale být vědomi, že popisuje celou populaci a nezajímá se o predikci pro jedince. Mluvíme pak o intervalu spolehlivosti popisujícím vlastnost populace jako celku.

Jindy chceme mluvit o jedné osobě pocházející z uvažované populace (hodnoty glykémie u náhodně vybrané osoby jsou v inter-

valu ...). Zajímá nás odhad rozmezí, ve kterém se zvolenou jistotou očekáváme hodnoty libovolné osoby ze sledované skupiny. Tato oblast musí vždy pokrývat zvolenou část populace, nemůže se tedy neomezeně zmenšovat. Mluvíme pak o predikčních (tolerančních) mezích popisujících vlastnost člena populace.

Častý problém při čtení výsledků je i chápání výrazu číslo±číslo. Tento výraz obvykle svádí laika k představě: „tady někde je sledovaná hodnota“. V praxi může být tato interpretace často zavádějící. Setkáváme se totiž nezřídka i s vyjádřením průměrná střední chyba průměru. Pozor, tento interval obsahuje skutečný populační průměr pouze s 50–68% pravděpodobností (a ještě za předpokladu normality).

Stejně jako v medicíně je nutno se při interpretaci použitých charakteristik soustředit na jejich definice. Například u procent musí být jasno, co je základ. Počítáme-li pro jednu diagnózu úmrtnost a smrtelnost, použijeme vždy stejný počet zemřelých. Rozdíl je ale ve jmenovateli (jednou použijeme celou populaci, podruhé jen populaci s danou diagnózou). Je pak zřejmé, že velké snížení smrtelnosti na vzteklinu představuje jen malý pokles celkového počtu úmrtí.

Pokud nemá statistika fungovat jako jakási černá magie, musíme dodržovat jistá pravidla. Čtenář se neobejde bez znalosti základních principů statistického uvažování. Autor musí volit metody s minimálním rizikem chybné interpretace a hlavně je musí přehledně popsat. Častá fráze o statistické lži nebývá způsobena chybnými údaji, ale matoucím popisem. Na obou stranách je mnoho rezerv ve zdokonalování komunikace mezi autorem a čtenářem, ale i mezi medicínou a statistikou.

## DOPORUČENÁ LITERATURA

1. **Hendl, J.:** Přehled statistických metod zpracování dat. Praha, Portál, 2004.
2. **Procházková, B.:** Biostatistika pro lékaře – principy základních metod a jejich interpretace. Praha, Karolinum, 1999.
3. **Zvárová, J.:** Základy statistiky pro biomedicínské obory. Praha, Karolinum, 1998.

### Atopickou xerózu léčit především klingmanovskou hydratací

Nepříliš výrazná suchost, která obklopuje ložiska atopické dermatitidy, je označována jako atopická xeróza a takové místo je pohotovější pro vývoj atopických eflorescencí než ostatní kůže „normálního“ vzhledu. Při podrobném vyšetření taková místa mají sníženou hydrataci ve stratum corneum, mírně poškozenou epidermální bariéru

se zvýšenou hodnotou TEWL, vyšším pH a s rychlejší obnovou poměrně malých korneocytů v poměrně tlusté vrstvě. Tyto nálezy svědčí o vyšší proliferaci, nejspíše na základě zánětu, přičemž bariéra neukazuje známky reparace, jakkoliv biochemický nález ukazuje pokles ceramidů, mazových lipidů a ve vodě rozpustných aminokyselin. Vše potvrzuje existenci subklinického zánětu, což odlišuje atopickou xerózu od xerózy stařecké.

**Jediným řešením je důsledná klingmanovská korneoterapie, zejména v jarním a podzimním suchém období.**

#### Literatura:

**Hachiro Tagami et al.:** Atopic xerosis: employment of noninvasive biophysical instrumentation for the functional analyses of the mildly abnormal stratum corneum and for the efficacy assesment of skin care products. *J. Cosmetic. Dermatol.*, 2006, 15, s. 140-146.

P. Barták

## DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

## Deficit MCAD – častejší výskyt v rómskej populácii

Bzdúch V.

I. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

**S**o záujmom som si prečítal prehľadný článok P. Seemana a D. Šiškovéj „Autozomální recesívni etnické choroby českých Romů“ (1). Vo svojom príspevku by som chcel upozorniť na častejší výskyt ďalšej, klinicky veľmi závažnej autozómovo recesívne dedičnej metabolickej poruchy, deficitu MCAD (acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselín so stredným reťazcom) v rómskej populácii.

Deficit MCAD patrí medzi časté dedičné metabolické ochorenia detského veku. Klinicky sa najčastejšie prejavuje vo vekovom období od 2 mesiacov do 2 rokov symptómami Reye-like syndrómu (neketotická hypoglykémia, encefalopatia, hepatopatia, epizódy apnoe, náhla smrť). Mimoriadny význam tejto poruchy je nielen v jej pomerne častom výskyte (1/8 – 12 000), ale predovšetkým v tom, že včasnou identifikáciou sa dá účinne terapeuticky ovplyvniť. Prevalentná mutácia A985G sa vyskytuje až v 90 %. Skrining výskytu tejto mutácie v rôznych národoch sveta umožnil zistiť výskyt heterozygótov v jednotlivých krajinách.

V Španielsku sa dokázal výskyt heterozygótov prevalentnej mutácie 1/200 s predpokladanou frekvenciou homozygótov 1/160 480. Ak sa však zisťoval výskyt tejto mutácie v španielskej rómskej populácii (220 vzoriek), bol zistený výskyt u heterozygótov až 1/17. Aby sa vylúčila konsangvinita v študovanom súbore, do štúdie bol zahrnutý len jeden jedinec z každej rodiny. Tento vysoký výskyt znamenal predpokladaný výskyt homozygótov 1/1147. Zodpovedá to skutočnosti, pretože viac ako polovica zachytených španielskych homozygótov s týmto ochorením 8/12 bola rómskeho pôvodu (2).

V bulharskej populácii bol zistený výskyt heterozygótov deficitu MCAD 1/91. Celkovo bolo v Bulharsku vyšetrených 900 vzoriek od novorodencov, z toho 500 vzoriek od Rómov. Z týchto 500 rómskych vzoriek bolo zachytených 7 heterozygótov a 1 homozygót, na rozdiel od zachytených 2 heterozygótov v skupine 300 novorodencov nerómskeho pôvodu. Tieto výsledky ukázali vysokú frekvenciu heterozygótov mutácie A985G medzi bulharskými Rómami (3).

Na Slovensku boli zo 4 opísaných symptomatických pacientov s deficitom MCAD dvaja rómskeho pôvodu (4) a na 21. česko-slo-

venských pracovných dňoch o dedičných metabolických poruchách sme prezentovali ďalšiu rómsku rodinu z východného Slovenska, v ktorej sa dokázal deficit MCAD u 5 detí (5).

V Českej republike sa zo 4066 novorodeneckých vzoriek dokázalo len 16 heterozygótov prevalentnej mutácie deficitu MCAD, pričom zastúpenie rómskej populácie nebolo analyzované (6).

Tieto údaje poukazujú na to, že rómska populácia predstavuje rizikovú skupinu pre výskyt deficitu MCAD. Okrem toho je to populácia s veľmi vysokým koeficientom inbrídingu, čo zvyšuje pravdepodobnosť výskytu tohto autozómovo recesívneho ochorenia. Ak berieme do úvahy skutočnosť, že smrť pri deficite MCAD môže nastať až v 25 %, je možné, že toto ochorenie sa čiastočne podieľa aj na vyššej úmrtnosti tejto etnickej skupiny, najmä v dojčenskom veku.

## LITERATÚRA

1. Seeman, P., Šišková, D.: Autozomálne recesívni etnické choroby českých Romů. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 557-560.
2. Martínez, G., García-Lozano, J. R., Ribes, A. et al.: High Risk of Medium Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency among Gypsies. *Pediatr. Research*, 1998, 44, s. 83-84.
3. Kremensky, I.: Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD) deficiency in Bulgaria (abstract). *J. Inher. Metab. Dis.*, 1999, 22 (Suppl. 1), s. 113.
4. Bzdúch, V., Behúlová, D., Fabriciová, K. et al.: Deficit MCAD – naše skúsenosti so štyrmi symptomatickými pacientami. Čes.-slov. *Pediatr.*, 2003, 58, s. 430-432.
5. Šaligová, J., Potočníková, L., Behúlová, D. et al.: Multiple occurrence of MCAD deficiency – case report of the family. *Kniha abstraktov. Dedičné metabolické poruchy*, 21. pracovné dni, Hotel Kaskády, Sliač-Sielnica, 2006.
6. Kozák, L., Hrabincová, E., Rudolfová, J. et al.: Analýza mutácie K329 (A985G) spôsobujúcej deficit acyl-CoA-dehydrogenázy mastných kyselín o stredne dlhým reťazci (MCAD) v českej populácii. *Klin. Biochem. Metab.*, 2000, 8, s. 151-153.

## XIV. mezinárodní kongres o ateroskleróze Řím, 18.–22. června 2006

Ve dnech 18.–22. června 2006 proběhl v Římě XIV. mezinárodní kongres o ateroskleróze (XIV International Symposium On Atherosclerosis), jehož se zúčastnilo více než 2000 lipidologů, diabetologů, kardiologů a dalších odborníků z celého světa.

Prezidentem kongresu byl prof. C. R. Sirtori z Milána. Dopoledne jednotlivých dnů byla věnována plenárním zasedáním k hlavním zvoleným tématům (biologie cévní stěny, vztah lipoproteinů a trombózy, nové terapeutické postupy a dopady výsledků klinických studií na využití v klinické praxi), kde byly prezentovány třicetiminutové přednášky, většinou podávající komplexní pohledy na daný problém. Dále byly na pořadu vyžádané přednášky pozvaných odborníků (*master lectures*). V programu kongresu byla velká řada workshopů a sponzorovaných sympozií s velmi zajímavými tématy: Bohužel, jako je tomu na těchto velkých akcích pravidlem, probíhalo současně více zajímavých akcí, takže někdy bylo těžké vybírat, kterou přednášku zvolit.

Profesor Fruchart přednesl souhrnnou přednášku o funkci systému PPARalfa a o pleiotropních účincích agonistů PPAR alfa. Receptory PPAR alfa v cévních buňkách snižují expresi zánětlivých cytokinů a proteinů akutní fáze interferencí s jadernými transkripčními faktory, inhibují proliferaci hladkých svalových buněk a kontrolují také pohyb cholesterolu v makrofázích, a tak příznivě ovlivňují reverzní transport cholesterolu. V přednášce věnované vztahům mezi dyslipidemií, zánětlivým procesem a vývojem aterosklerotického plátu hovořil prof. Mezetti o možném významu statinů a sartinů pro stabilizaci plátu potlačením syntézy metaloproteináz, závislé na prostaglandinu E2. Řada přednášek byla zaměřena na nové cíle léčby hyperlipidemií, zejména na postupy zvyšující koncentrace HDL-C. Byly předneseny výsledky prací, ve kterých byly zkoušeny účinky inhibitorů CETP, např. torcetrapibu. Tento nový preparát u nemocných s nízkým HDL normalizuje hladiny apolipoproteinu A-I v alfa-1 subfrakcích HDL, které významně negativně korelují s rozsahem aterosklerotického procesu a zvyšuje koncentrace apo A-I v HDL zpomalením jeho katabolizmu. V současné době je věnována zvýšená pozornost niacinu, po jehož podávání byl poprvé v kontrolované klinické studii CDP prokázán pokles morbidity a mortality na kardiovaskulární onemocnění ve smyslu dnešní *evidence-based medicine*. Niacin, který příznivě ovlivňuje všechny aterogenní lipoproteinové komponenty, se dnes nabízí do kombinační léčby smíšených hyperlipidemií spolu se statiny. Na kongresu zazněla řada sdělení, týkajících se metabolického syndromu, na něž v současnosti nejsou stejné názory. Někteří autoři zpochybňují existenci metabolického syndromu jako entity, jiní, jako například prof. Alberti, jsou opačného názoru. Řada prací ukazuje na nezávislý vliv přítomnosti metabolického syndromu na zvýšení kardiovaskulárního rizika.

Samostatné sympozium bylo věnováno blokátorům endokannabinoidního systému, který hraje významnou roli v regulaci metabolismu. Endokannabinoidy jsou endogenní lipidy, které se vážou na dva specifické receptory pro

psychotropní látku (THC) z *Cannabis sativa*, CB1 a CB2. Ve všech tkáních, které se účastní regulace příjmu potravy (adipocyty, mezolimbický systém, hypothalamus a gastrointestinální trakt), jsou přítomny kannabinoidní receptory a jejich ligandy. *Knock-out* myši, postrádající CB1 receptory mají spontánně nižší příjem potravy, mají nižší hladiny inzulínu a vyšší citlivost na leptin. Prof. Després referoval o výsledcích programu RIO (Rimonabant in Obesity), který zahrnuje čtyři studie fáze III, ve kterých je zkoumán vliv blokátoru CB1 receptorů rimonabantu na spektrum kardiovaskulárních rizikových faktorů u vysoce rizikových nemocných s abdominální obezitou. Rimonabant v dávce 20 mg denně významně příznivě ovlivňuje řadu komponent metabolického syndromu (pokles hmotnosti, abdominálního tuku, pokles podílu malých denzních částic LDL, pokles glykémie a hladiny inzulínu během oGTT, pokles hladiny CRP, vzestup koncentrace adiponektinu). Velmi zajímavé přednášky byly věnovány nenasyceným mastným kyselinám, zejména n-3 řady, jejichž význam byl studován již v sedmdesátých letech 20. století a nyní zájem o ně zažívá renesanci. Prof. de Caterina přednesla přednášku o mechanismech antiaterogenního působení n-3 mastných kyselin. Z výsledků řady prací vyplývá, že n-3 mastné kyseliny zasahují zejména do iniciální fáze aterogeneze, v procesech působících aktivaci endotelu a důsledcích endotelální dysfunkce s poklesem aktivity zánětlivého stavu. Ovlivněny jsou tak zejména aterosklerotické léze do stadia tukových proužků. Výsledky studie JELIS (Japan EPA Intervention Study), které přednesl autor prof. Yokoyama z Univerzity v Kobe, podporují předpoklady o příznivém účinku kombinace n-3 mastných kyselin se statiny v primární i sekundární prevenci KVO. Ve studii, trvající více než čtyři roky, byly srovnávány účinky monoterapie nízkými dávkami statinů (10 mg pravastatinu nebo 5 mg simvastatinu) s účinky kombinace těchto statinů s 1800 mg purifikované kyseliny eikosapentaenové (EPA). Ve skupině intervenované EPA byly zaznamenán statisticky významný pokles hlavních kardiovaskulárních příhod (náhlá srdeční smrt, fatální i nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, CABG či PTCA). V práci dánských autorů byly shrnuty zajímavé výsledky prací analyzující vliv hladin n-3 mastných kyselin v séru na pokles výskytu maligních komorových arytmií.

Kongres byl provázen bohatou českou účastí. V mezinárodní dozorčí radě byli prof. R. Poledne, prof. A. Žák a doc. R. Češka, přednášky přednesli dr. J. Chlupáč s kolektivem a dr. M. Pravenec se spoluautory a v posterové sekci byla českých příspěvků celá řada.

Příští rok se opět v červnu bude konat již 76. kongres Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) v Helsinkách.

MUDr. Miroslav Zeman, CSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2  
e-mail: zemanm@vfn.cz

## OSOBNÍ ZPRÁVY

ROZLOUČENÍ S PROFESOREM  
MUDr. OTOU GREGOREM,  
DrSc.\*

Shromáždili jsme se ke smutnému rozloučení s panem profesorem Otou Gregorem a k tomu, abychom vzdali poctu tomuto velikánu naší medicíny, velkému světoobčanovi i vlastenci, abychom vyjádřili úctu především člověku s hluboce lidskými axiomy života, příteli, šťastnému manželovi a otci pyšnému na úspěšné syny.

Abychom vyjádřili obdiv jeho životní filozofii, sympatické svojí jasnou srozumitelností, jeho neúnavné píli a houževnatosti až do posledních dnů. Profesor Gregor si dovedl vybudovat pevnou vlastní identitu a uměl se orientovat v klikatých proudech životních událostí bouřlivých dob, které prožíval.

Patří mu dík za vše, čím pomohl tisícům svých pacientů, ale také, čím ovlivnil i životy a osudy svých přátel, kolegů, žáků, které tak či onak poznamenával. V jeho osobnosti jsme nacházeli pochopení obecných i osobních radostí i starostí, v nichž nám pomáhal orientovat se rozumným směrem a získat onen common sense při řešení věcí, v nichž jsme sami zůstávali bezradní, na pochybách. Přijímali jsme rádi i originalitu jeho rétoriky s příslovecnými britkými chytrými a humornými aforizmy wildovského typu.

Jeho životní moudrost byla jistě ztvárněna příznivým genetickým vybavením, z větší části však životními zkušenostmi, životní poutí s neobyčejnými peripetiemi včetně svých Návratů, jak je označena i jeho literární zpodobění:

Ztráta rodičů v plynu v Osvětlení, přerušení studia medicíny ve 4. ročníku, nebezpečný odchod přes Polsko do Anglie, studie a promoce v biochemii v Birminghamu, válečné útrapy na několika frontách v tankovém praporu, za což byl dekorován válečným křížem, návrat zpět domů, dokončení medicíny v roce 1946 a další život se svojí doživotní láskou, medicínou.



Prof. Gregor založil svoji medicínskou školu vybudováním klinického, pedagogického a výzkumného týmu ve Fakultní nemocnici Pod Petřínem. Když přijímal nové spolupracovníky, kladl vždy důraz na to, jací jsou, a teprve pak, kolik toho vědí. Postupem času se z žáků stávali spolupracovníci, kolegové a nakonec přátelé, kterým se pracovalo dobře v jakési ambience amicale, jak říkával.

Během medicínské působení se prof. Gregorovi dostalo mnohých poct a vyznamenání, zejména v oboru vnitřního lékařství a v gastroenterologii. Nejvíce si ale cenil uznání svých pacientů, kolegů a žáků, ale i uznání obecného, které pak logicky vyústilo v udělení nejvyššího vyznamenání České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně Ceny J. E. Purkyně a jmenování Rytířem lékařského stavu České lékařské komory.

Jeho medicínská kariéra neskončila „přechodem“ do důchodu (vždy zdůrazňoval, že nešlo o „odchod“ do důchodu). Pracoval i nadále jako ambulantní internista, poté v psychosomatické poradně v Mělníku i v Praze. Psychosomatika se po gastroenterologii stala jeho druhou profesní laskou. Jednou se k tomu vyjádřil: „Ačkoliv jsem internista, tedy somaticky vychovaný, dostávám se čím dál víc k duši, k psyché.“ Opakovaně oceněné byly jeho zásluhy za popularizaci medicíny. Napsal volnou trilogii o životním stylu s Čapkovskou para-

frází v titulech: Stárnout to je kumšt, Zdravě žít to je kumšt, Žít se stresem to je kumšt a další.

Současně si tím prostudoval a napsal partituru svého obdivuhodně činorodého o harmonickém stárnutí.

Už ani nevím, kdy a jak se náš vztah k příteli Otovi konstituoval v Klub přátel Oty Gregora, který pro nás zdomácněl zkratkou KOPG. Lékaři, sestry a administrativní pracovníci z petřínské kliniky se setkávali každoročně v prosinci kolem jeho narozenin, v jeho bytě, v příjemném prostředí za pečlivé režie paní Renky a někdy i v přítomnosti synů, když přijeli z Anglie. Byla to setkání, která nás slavnostně vytrhla z denní uniformity a byla prochnutá duchem a atmosférou jeho kliniky, jakoby oživením minulých časů přesazených do přítomnosti. Ota rád slyšel vše o naší práci, i o rodinách, novinkách z našeho života obecně o našich úspěších, radostech, starostech. Navzájem jsme si dávali u příležitosti jeho narozenin vzácný vzájemný dar přátelství, které se krásilo a zpevňovalo postupujícími léty a na které jsme připíjeli hebrejským lechaim – na život.

Setkání KPOG bylo téměř 30. Datum příštího setkání bylo stanoveno na 2. prosince k oslavě Otových devadesátin. Sejdeme se. Bude nám bez Oty smutno i přes vědomí, že by si přál, abychom jeho nepřítomnost vnímali jako neúprosnou biologickou determinantu života, jež by měla připomenout spíše spolu prožitou radost. Nourrisier pravil, že stárnoucí člověk je napůl zachráněn, má-li rád lidi. Je zachráněn zcela a natrvalo, mají-li lidé rádi jeho. My všichni jsme měli a máme Otu rádi.

Ono „lechaim“ bude symbolem vděčnosti za jeho životní odkazy, jimž budeme věrni.

*Jaroslav Blahoš*

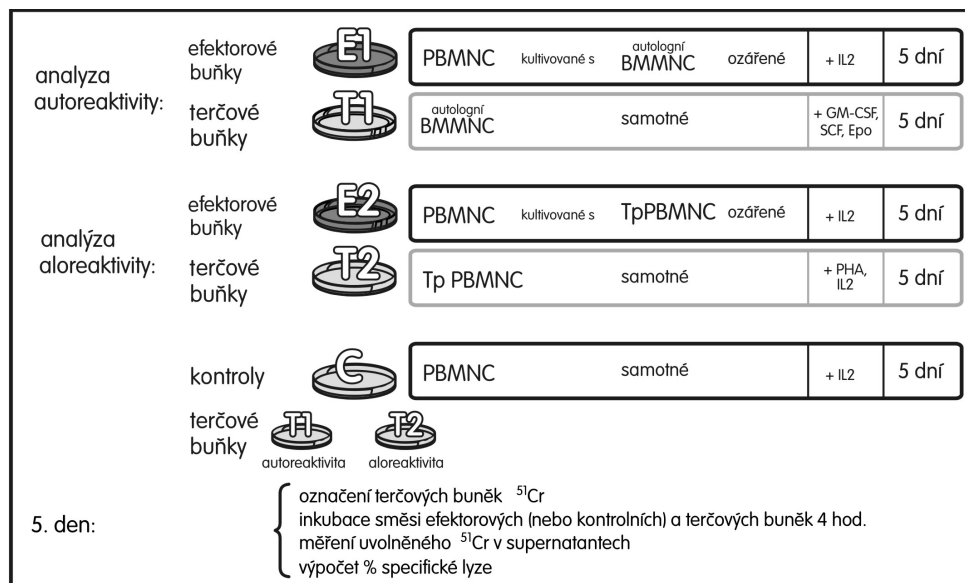
\*Smuteční projev na pohřbu prof. MUDr. Oty Gregora, DrSc. 6. října 2006.



**Erratum**

V článku autorů Cukrová V., Neuwirtová R., Bartůňková J., Jonášová A., Čermák J., Homolková H., Malíková I.: Auto- a aloreaktivita T lymfocytů u myelodysplastického syndromu (Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 647–652) došlo k chybě v popisu v obrázku 1, posunu prvního řádku tabulky 2 a k záměně dvou zkratk.

Uvádíme obrázek 1, tabulku 2 i příslušné zkratky ve správném znění. Za chybné vtištění se redakce časopisu autorům článku omlouvá.



Obr. 1. Buňkami zprostředkovaná cytotoxická reakce (schéma přípravy efektorových, terčových a kontrolních buněk)

Tab. 2. Reaktivita buněk nemocných s MDS a autoimunní cytopenií v buňkami zprostředkované cytotoxické reakci (vyjádřeno v % specifické lyze) a MLR

E/T (C/T)poměr →	pac.	autoreaktivita			aloreaktivita			MLR
		50:1	E1+T1 25:1	C+T1 50:1	50:1	E2+T2 25:1	C+T2 50:1	
<b>MDS-RA</b>	1	1,2	1,0	0	0,4	0	0	+
	2	3,2	0	0	6,2	4,9	0	+
	3	1,3	0	0,6	9,6	5,4	6,8	+
	4	0,3	0	0	0,5	1,4	0	nd
	5	nd	nd	nd	0	0	0,1	+
	6	nd	nd	nd	0	0	0,1	+
	7	nd	nd	nd	5,7	4,5	3,3	+
	8	5,5	3,1	2,0	11,4*	8,9*	0	+
	9	0	nd	5,9	40,3***	23,1*	3,9	+
<b>MDS-RARS</b>	10	0	0,9	0	1,7	4,6	0	nd
	11	nd	nd	nd	3,6	0	0	+
	12	12,2*	0,3	3,3	8,5*	6,4*	2,1	+
	13	5,0	1,0	3,4	15,1***	10,7*	2,8	+
14	nd	nd	nd	24,4**	14,1**	5,6	+	
<b>MDS-RAEB-T</b>	15	4,5	0	0,9	5,7	1,8	0	nd
	16	nd	nd	nd	0,7	2,1	0,2	nd
<b>autoimunní cytopenie</b>	17	17,0**	0	0,9	26,0**	13,4*	0	nd
	18	nd	nd	nd	43,8***	35,6***	6,3	nd
	19	0,7	0	0	20,1***	12,8**	0	nd
<b>zdraví jedinci 68–83 let</b>	1	1,7	0,8	1,6	32,8***	15,6*	1,6	+
	2	7,5	0	8,3	85,4***	62,2***	0	+
	3	1,2	0,3	1,0	22,7***	17,9*	0	+
	4	nd	nd	nd	15,3***	7,7**	1,2	+

Významnost rozdílů mezi E1+T1 a C+T1 nebo E2+T2 a C+T2 byla vypočtena pomocí odpovídajících průměrných hodnot cpm (3–5 paralelních měření).

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001

Pozitivní MLR: SI 26,0–181,7; nd = neprovedeno

**Zkratky**

RAEB-T – refrakterní anémie s excesem blastů v transformaci

RARS – refrakterní anémie s věnečkovými sideroblasty

## Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Počínaje číslem 1/2005 Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

S oznámením o doručení rukopisu redakce zašle autorovi formulář objednávky k publikaci práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku.

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

### ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy aj.

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

### OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopise. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originále a dvou kopiích. Na kopiích uveďte pouze název práce (bez jmen autorů a pracoviště). **K rukopisu přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text na disketě** (Word 6.0/95 a vyšší verze, disketa 3,5", typ písma Times New Roman, velikost 12). Pište po jedné straně kvalitního bílého nelesklého papíru formátu A4, minimálně 2,5 cm od obou okrajů. Mezery mezi řádky volte všude 2 řádky; na jedné straně nesmí být více než 30 řádek po 60 úhozech. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Jinak text graficky neupravujte.

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvy-

klostech pracoviště. K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

**Práce musí být formulovány s konečnou platností.**

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. **Korektury vracete obratem, nejozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svoji e-mailovou adresu.

### MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

### NÁZVY LÉČIV

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

### ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte. Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlěním přikládáte na zvláštním listu.

### TABULKY

Rozsáhlé tabulky, přeplněné daty, nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslovaná arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

### OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz,** ale veškerá dokumentace musí být zaslána

i v papírové podobě. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macek1.tif). Názvy mohou být maximálně osmimístné.

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD ...). Legendy k ilustracím se píší na zvláštní list. **Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti barevné reprodukce jsou v časopisu omezeny. Časopis přechází na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

### KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

### LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.

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

1. **Medková, Z., Kalousek, J., Jarčuška, P.:** Chlamydiové infekce. Praha, Triton, 2001, 111 s.

2. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: Trendy soudobé pediatrie. sv. 1, Praha, Galén, 1999, s. 24–26.

3. **Dunovský, J.:** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5–15.

4. **Saudek, F., Bouček, P., Adamec, M.:** Transplantace pankreatu: komu a kdy? Čas. Lék. čes., 2001, 140, s. 195–199.

## POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, eventuálně osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

## ETICKÉ ASPEKTY

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

## KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

## FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

### Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

### Aktuální téma, Původní práce,

#### Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

### Farmakoterapie, Kazuistika,

#### Lékařská etika, Dějiny lékařství

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

### Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

### Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

### Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

### Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

### Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let). Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie.

## ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

### Aktuální téma, Přehledový článek,

#### Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

##### Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

**Souhrn:** 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.**

**Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

### Původní práce, Vyšetřovací metody

##### Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

**Strukturovaný abstrakt:** 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

### Části abstraktu:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

**Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.**

**Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

### Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství,

#### Dopisy redakci, Diskuze

##### Titulní strana:

- krátký, výstižný název,
- zkratka křestního jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

**Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

## U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

**Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.**

### Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a posláním časopisu danou problematiku publikovat.

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:**

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.  
IV. interní klinika I. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
nebo petr.bartunek@lf1.cuni.cz

# VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomýjeli citovat domácí autory.*

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti. Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*

## NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

## FRANTIŠEK PATOČKA

(1904–1985)

Profesor František Patočka byl předním českým mikrobiologem a virologem, který jako badatel, organizátor vědeckého života i vysokoškolský pedagog určoval po dlouhá léta vývoj svého oboru v tehdejší Československu. Narodil se 22. října 1904 v kultivované turnovské rodině, bohaté na nadané chlapce. Oba jeho mladší bratři vynikli ve svých vědeckých oborech – Jan (1907–1977) jako známý filozof, profesor Filozofické fakulty Univerzity Karlovy, a nejmladší Cyril (1909–1982) jako hydrolog, profesor ČVUT v Praze. Nejstarší z bratří František se po maturitě na vinohradském reálném gymnáziu v Praze (1922) rozhodl pro studium na lékařské fakultě Univerzity Karlovy, kde promoval 23. března 1928. Ještě jako medik pracoval jako pomocná vědecká síla v ústavu pro všeobecnou biologii a experimentální morfologii profesora Vladislava Růžičky.

Ihned po promoci nastoupil 1. dubna 1928 na místo asistenta bakteriologicko–sérologického ústavu, kterému zůstal (s přestávkou válečných let 1941–1945) věrný po celý život. Jako mladý asistent v ústavu profesora Ivana Honla se dále vzdělával nejenom v přítomnosti svého velkého učitele, ale také během zahraničních studijních cest po západní Evropě. Ve svých prvních vědeckých publikacích se zabýval virologií, řadu z nich věnoval také anaerobním mikroorganiz-

mům. Pro bakteriologii a sérologii byl habilitován 1. ledna 1934 a po Honlově smrti se stal od 1. července 1936 prozatímním přednostou ústavu. Od roku 1937 zachycoval jako první ve střední Evropě během epidemii kmeny chřipkových virů, v roce 1938 experimentoval s virem dětské obrny. Za okupace byl jeho univerzitní ústav uzavřen a František Patočka pracoval nejprve v soukromé laboratoři a posléze, tak jako mnoho dalších kolegů zbavených možnosti pracovat na uzavřené fakultě, ve Státním zdravotním ústavu na Vinohradech. Koncem války diagnostikoval skvrnitý tyfus v nechvalně známém koncentračním táboře pro Romy v Letech u Písku a od května 1945 pomáhal po několik měsíců likvidovat epidemii skvrnivky také v Malé pevnosti v Terezíně se skupinou podobně neohrožených zdravotníků.

V květnu 1945 se vrátil na místo zastupujícího přednosty fakultního bakteriologicko–sérologického ústavu, který byl v únoru 1948 přejmenován na Ústav lékařské mikrobiologie a imunologie. Řádným přednostou ústavu se stal až po svém válkou opožděném jmenování řádným profesorem 26. února 1946 (se zpětnou účinností od 1. května 1941). Také po válce se už jako profesor vydal na delší studijní cestu; ve školním roce 1947/48 pobýval v USA. V té době pokračoval vědecky nejenom ve studiu svých oblíbených předválečných témat, ale především dětské obrny. Ve spolupráci s veterináři studoval též tzv. Kloboukovou obrnu vepřů a další antropozoonózy. Období, kdy se věnoval studiu Klo-

boukovy obrny vepřů, považují jeho nástupci za „první zlatý věk“ československé virologie.

V roce 1956 se stal vedoucím katedry mikrobiologie a epidemiologie fakulty všeobecného lékařství (dnes 1. lékařská fakulta) a 1. března 1956 získal vědecký titul DrSc. Velký respekt mezi jeho kolegy a žáky vzbuzovaly Patočkovy vědecké cesty do exotických zemí za pro naše končiny exotickými chorobami. Jako mezinárodně uznávaný odborník budoval v roce 1964 ve funkci konzultanta Světové zdravotnické organizace (WHO) referenční laboratoř v indickém Dillí a ještě ve svých pětadesáti letech studoval v roce 1969 v Kongu (tehdy Zaire) problematiku moru.

Jako univerzitní učitel byl oblíben, sám velice rád – podle svědectví pamětníků – přednášel. Byl spoluautorem a editorem učebnice Lékařská mikrobiologie (1970, 2. vydání 1972) a řady dalších učebních textů. Tvář oboru ovlivnil po organizační stránce jako člen různých vědeckých grémií, stejnou stopu zanechal v koncepci výuky oboru, pro který vychoval několik generací žáků.

Profesor Patočka, velký milovník umění a zasvěcený znalec architektury, odešel do důchodu v březnu 1976, zemřel 14. března 1985 v Praze.

*doc. PhDr. Petr Svobodný  
Ústav dějin UK – Archiv UK  
116 36 Praha 1, Ovocný trh 3  
e-mail: petr.svobodny@ruk.cuni.cz*



*Být v pravém slova smyslu znamená  
– mít cenu.*

E. HUSSERLA