

5  
2018/157

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## Z OBSAHU:

Pneumologie v současném kontextu  
[Kolek V.](#)

Karcinom plic  
[Skřičková J. et al.](#)

Idiopatická plicní fibróza: Nastal čas opět změnit  
doporučený postup diagnostiky a léčby?  
[Vašáková M.](#)

Léčba závislosti na tabáku jako standardní součást  
onkologické péče  
[Králíková E. et al.](#)

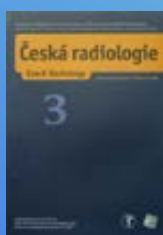
Alkohol z pohledu veřejného zdraví v ČR:  
fakta a souvislosti  
[Hnilicová H., Dobiášová K.](#)

Vznik a vývoj tukové kapénky a její role ve zdraví a nemoci  
[Dvořáková J. et al.](#)

Aulus Cornelius Celsus a životospráva  
[Tesařová D.](#)

# NABÍDKA ČASOPISŮ

## ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP  
 SOKOLSKÁ 31, 120 26, PRAHA 2, TEL: 296 181 805, nto@cls.cz



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUcí REDAKTOR

**MUDr. Petr Sucharda, CSc.**

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

## REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH  
Ministerstvo zdravotnictví ČR  
Palackého nám. 4, 128 01 Praha 2

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

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

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

## OBSAH

### Editorial

Kolek V. Pneumologie v současném kontextu .....224

### Přehledové články

Skříčková J. et al. Karcinom plic .....226

Vašáková M. Idiopatická plicní fibróza: Nastal čas opět změnit doporučený postup diagnostiky a léčby? .....237

Králíková E. et al. Léčba závislosti na tabáku jako standardní součást onkologické péče .....244

Hnilicová H., Dobiášová K. Alkohol z pohledu veřejného zdraví v ČR: fakta a souvislosti .....248

Dvořáková J. et al. Vznik a vývoj tukové kapénky a její role ve zdraví a nemoci .....254

### Dějiny lékařství

Tesařová D. Aulus Cornelius Celsus a životopráva .....263

Čech P. César Milstein (1927–2002) .....268

### Recenze

Encyklopedie zdravotnického humoru ..... 271

## CONTENTS

### Editorial

Kolek V. Respiratory medicine in the present-day context .....224

### Review articles

Skříčková J. et al. Lung cancer .....226

Vašáková M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Does the time for change of diagnostic and therapeutic recommendations come? .....237

Králíková E. et al. Treatment of tobacco dependence as a standard part of oncology care .....244

Hnilicová H., Dobiášová K. Alcohol as an issue of the public health in the Czech Republic: facts and context .....248

Dvořáková J. et al. The origin and development of fat droplet and its role in health and illness .....254

### History of medicine

Tesařová D. Aulus Cornelius Celsus and a regimen .....263

Čech P. César Milstein (1927–2002) .....268

### Review

Encyclopedia of medical humor ..... 271

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2018

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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



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

**Redaktoři:**  
Mgr. Martin Čermák, Mgr. Kristýna Poulová

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

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

**Výroba a tisk**  
Ocean Design

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

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

**V SR:** Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA  
Infolinka: 0800188826, [www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)  
Email: [info@ipredplatne.sk](mailto:info@ipredplatne.sk), [objednavky@ipredplatne.sk](mailto:objednavky@ipredplatne.sk)

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

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

Rukopis byl předán do výroby 1. 10. 2018.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

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

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

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

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

krátce poté, co jsem redigoval alarmující článek o spotřebě alkoholu v Česku a důsledcích, jež má na společnost, dozvěděl jsem se v denním tisku, že pražský magistrát se rozhodl bojovat proti smogu pitím piva s poněkud naivní představou, že napojení pivem se budou návštěvníci restaurací a hospod vracet domů městskou hromadnou dopravou.

Jedna věc je, že do tohoto pochybného projektu ve prospěch jednoho konkrétního pivovaru vloží magistrát milion korun. Tou horší je samozřejmě propagace pití alkoholu, která je, jak vyplývá z uvedených faktů, tím posledním, co by naše společnost v problematice požívání alkoholu potřebovala. Nehledě na to, že při vsí účtě k pražské hromadné dopravě to v lepším případě může dopadnout přivoláním

služby typu Modrý anděl, takže nakonec pojedou auta dvě, v horším to řidič riskne sám...

Nevím, zda v době Hippokratově a Celsově brali lidé rady ohledně životospřávy vážně a řídili se jimi, spíše bych sázel na „hlas volajícího na poušti“, či dokonce „házení perel sviním“. Kdyby tomu tak nebylo, sotva by jak v antice, tak ve středověku (např. známé rady Karlu IV.) byla leitmotivem těchto textů potřeba střídmosti. A tvrzení, že „v jednotlivých dobách ročních jsou časy suché celkem zdravější a méně smrtivé nežli časy deštivé“, asi velkého uznání po letošním tropickém počasí nedojde, a to ani u pacientů s plicními chorobami, kterým je aktuální číslo věnováno.

**Petr Sucharda**



# Pneumologie v současném kontextu

Pneumologie je klasický lékařský obor s dlouhou historií. V současné době se rozvíjí do stále větší šíře a je vnímán jako respirační medicína reagující na rychlý rozvoj různých odvětví spojených s dýcháním, od molekulární úrovně přes sofistikované techniky až po bazální klinické aspekty.

Současná respirační medicína se zabývá civilizačními nemocemi s rostoucím výskytem, jakými jsou chronická obstrukční nemoc (CHOPN), bronchiální astma nebo karcinom plic. Přetrvávají však i zcela tradiční hrozby jako respirační infekce včetně tuberkulózy. Nárůst respiračních nemocí je podmíněn kouřením, zhoršením životního prostředí, škodlivinami v interiérech, stárnutím populace, ale i cestováním a zvýšenou hustotou populace.

Současným trendem je koncepce specializovaných center, v nichž může spolehlivě probíhat i nejnáročnější respirační péče. To platí především pro intervenční bronchologii, těžké astma, cystickou fibrózu dospělých, intersticiálních plicních procesy, pneumoonkologii, léčbu rezistentní tuberkulózy a v poslední době i pro péči o nemocné po transplantaci plic nebo pro pneumoonkochirurgii. Výsledky léčby jsou registrovány v národních a mezinárodních registrech, které jsou vedeny pro CHOPN, idiopatické plicní fibrózy, těžké astma, karcinom plic a maligní mezoteliom pleury.

## VÝVOJ DIAGNOSTIKY

Funkční vyšetřování plic – spirometrie – se stále více uplatňuje nejen v diagnostice časných fází chronických obstrukčních procesů (CHOPN a astma). Vyšetření difuze krevních plynů je rozhodujícím faktorem diagnostiky intersticiálních plicních procesů. Spirometrie v rukou ambulantního pneumologa má potenciál screeningového vyšetření s celospolečenským dopadem. Komplexní spirometrické laboratoře hodnotí i kardiopulmonální vztahy, a to v klidových podmínkách i při standardizované zátěži.

Bronchoskopická technika se může opírat o maximální kvalitu endoskopického obrazu v bílém světle (úroveň *high definition*) a další metody jako vyšetřování úzkým světelným spektrem (*narrow band imaging*) nebo jinou úpravou spektra (I-Scan). Pomocí konfokální elektronové mikroskopie lze nahlížet do úrovně alveolů a pozorovat tam jednotlivé buňky (alveoloskopie). Rutinní diagnostika se posunula do oblasti endobronchiálního ultrazvuku (EBUS), který je základním vyšetřovacím postupem určování stadia karcinomu plic a diagnostiky mediastinálních lézí. Nová navigační technika jako elektromagnetická navigace nebo radiální ultrazvuk (REBUS) umožňuje přesnou diagnostiku periferních plicních uzlů v oblastech plic bronchoskopicky neviditelných. Kombinace uvedených endoskopických metod tak umožňuje odběry tkáně prakticky ze všech oblastí plic.

Zobrazovací metody přispívají nejen k diagnostice, ale i k dalším poznatkům v patofyziologii. Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) posunula diagnostiku postižení plicního intersticia na úroveň sekundárního lobulu a umožňuje snížit použití invazivních biopsických metod při stanovení definitivní diagnózy. Hybridní pozitronová emisní tomografie (PET/CT) je standardní metodou pro hodnocení rozsahu nitrohruďných nádorů při rozhodování

o operaci a hrudní ultrazvuk se stal partnerem rychlé diagnostiky především na jednotkách intenzivní péče. Imaging v respirační medicíně přinesl nový aspekt – zapojení nízkenergetického CT do screeningu karcinomu plic, které v USA prokázalo možnost snížení mortality na toto onemocnění o 20 %.

Diagnostika poruch dýchání ve spánku pomocí screeningových vyšetření i v komplexních spánkových laboratořích je spojena se stálým rozvojem léčby těchto stavů, jež mají úzké souvislosti s výskytem kardiologických, neurologických i jiných komplikací. Jde o multidisciplinární problém, třebaže 90 % poruch je obstrukčních, spojených se sníženým tonusem horních dýchacích cest.

Rozvoj pneumoonkologie je spojen především s novými léčebnými postupy, jako je cílená léčba nebo imunoonkoterapie. Je však třeba stále zlepšovat diagnostiku a rutinně využívat imunohistochemické a imunogenetické metody vyšetřování plicních nádorů. Diagnostika je tak náročnější na množství odebírané tkáně a provádění rebiopsií. Není proto divu, že se v budoucnu více bude posazovat vyšetřování krve (tzv. tekutá biopsie) a začíná se rozvíjet i diagnostika pomocí analýzy kondenzátu vydechaného vzduchu.

## POKROKY VE FARMAKOTERAPII

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je preventabilní a nyní už i dobře léčitelné onemocnění. Nemoc bude ohrožovat lidstvo stále stoupající mortalitou i přesto, že se v posledních letech objevily zcela nové a velmi účinné inhalační léky ovlivňující různá stadia choroby. V tomto směru se prosadila duální bronchodilatace (současné podávání anticholinergika a  $\beta$ -adrenergika) a také již trojkombinační léčba s inhalačními kortikosteroidy v jednom inhalátoru. Nicméně o indikacích kortikosteroidů se u CHOPN v poslední době hodně diskutuje. Inhalační léčba zlepšuje kvalitu života, snižuje výskyt symptomů, zvyšuje toleranci námahy, snižuje také výskyt a délku exacerbací. Léčba CHOPN se vede fenotypickým přístupem a stále více se individualizuje. Omezení životních aktivit nemocných s CHOPN se zásadně změnilo, pokud se podaří udržet adekvátní adheřenci k léčbě.

Bronchiální astma je dalším nejčastějším onemocněním s bronchiální obstrukcí. Současné inhalační léky, jež se opírají především o protizánětlivý účinek kortikosteroidů v kombinaci s bronchodilatancií typu  $\beta$ -adrenergik, jsou vysoce účinné a kontrolované astma dnes nemocné prakticky neomezují v žádné činnosti včetně sportovních aktivit. Nicméně více než 5 % pacientů stále patří mezi obtížně léčitelné a léčbu je potřeba fenotypizovat. Používají se anticholinergika, ale do popředí se u těžkých forem dostává biologicky cílená léčba. Rutinně se již podává monoklonální anti-IgE protilátka omalizumab u těžkých forem alergického astmatu a je používána další biologická léčba – mepolizumab nebo reslizumab, zkouší se benralizumab, golimumab a další.

Idiopatická plicní fibróza je smrtící onemocnění, které nejen díky přesnějším diagnostickým postupům vykazovalo nebyvalý vzestup výskytu v posledních letech. Velmi dlouho se čekalo na nový lék, který překoná nihilismus výsledků

léčby kortikoidy, cytostatiky a antioxidantii. Pro klinické používání se stala dostupná první účinná antifibrotika jako pirfenidon a nintedanib, jež zpomalují pokles plicních funkcí a prodlužují život.

Respirační infekce mají stále vysoký výskyt. Mezi jejich nejzávažnější formy patří pneumonie a exacerbace CHOPN. V komunitě jsou vyvolány poměrně úzkým spektrem patogenů, na něž lze velmi racionálně cílit účinnou empirickou léčbu podle dohodnutých doporučených postupů. Poslední novinkou bylo zavedení respiračních fluorochinolonů, jako je levofloxacin nebo moxifloxacin. Nová antibiotika jsou určena pro rezistentní patogeny u těžkých a nozokomiálních pneumonií získaných v nemocničním prostředí (např. linezolid, telitromycin, tigecyklin).

Tuberkulóza je choroba mnohem starší než lidstvo samo a bude pro něj nebezpečím ještě velmi dlouhou dobu. Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 2011 vypracovala nový standard diagnostiky a léčby, a to jak pro farmakologicky citlivé, tak i pro rezistentní formy onemocnění. Standard byl přepracován také pro Českou republiku a projevil se v zásadních změnách v kategorizaci nemocných i ve způsobu léčby. Tuberkulóza mění svou tvář a změnily se rovněž postupy v její prevenci. Česká republika, podobně jako většina evropských zemí, přešla k selektivní vakcinaci nejvíce ohrožených dětí právě v souladu s doporučeními WHO. Při stálém nárůstu rezistentních forem se nepodařilo vyvinout účinnou vakcínu a nových léků je poměrně málo. Používají se a zkoušejí bedachilin, delamanid, sutezolid a další.

Bronchogenní karcinom je nádor s největší mortalitou mezi malignitami. Jeho terapie se až překotně vyvíjí cestou cílené léčby inhibitory tyrosinkinázy u genetických změn EGFR (receptor pro epidermální růstové faktory), ALK (kináza anaplastických lymfomů) a ROS1 (c-ros onkogen 1) a hlavně protinádorové imunoterapie. Inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí se používají v 1. linii léčby nemalobuněčných karcinomů (NSCLC) (pembrolizumab) i v dalších liniích (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab). Tato léčba je účinnější než standardní chemoterapie a má podstatně méně nežádoucích účinků.

## NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Uplatňují se nové efektivní inhalační systémy a lépe tolerované přístroje pro léčbu obstrukční spánkové apnoe, u respirační insuficience se individualizuje dlouhodobá oxygenoterapie nebo domácí neinvazivní ventilace.

Nové terapeutické systémy s využitím bronchoskopie se začaly používat v léčbě CHOPN i astmatu. Mnohé chirurgické intervence nahradí endobronchiální zavádění chlopní u emfyzému (endobronchiální volumredukce), léčbu obtížně léčitelného astmatu lze provádět pomocí bronchiální termoplastiky. Již tradiční jsou rekanalizační techniky u postintubačních stenóz nebo centrálních nádorů pomocí laseru, kryokauteru nebo brachyterapie a stále se zdokonaluje používání tracheobronchiálních stentů.

Velký posun zaznamenala dechová rehabilitace u všech chronických respiračních nemocí. Současným úkolem je její celoplošné rozšíření do více lůžkových zařízení akutní i následné péče, hlavně však do ambulantních pracovišť.

Spolupráce s hrudními chirurgy se rozvíjí i v kombinované léčbě karcinomu plic a při plicních transplantacích, kde je pneumolog partnerem nejen při indikacích, ale i při potransplantační péči.

## ZÁVĚR

Pneumologie v rámci současné koncepce respirační medicíny má jasnou kontinuitu a perspektivu jako základní specializační obor s postgraduální výchovou navazující na interní kmen. Rozvíjí se s cílem zlepšovat péči o všechny akutní i chronické plicní nemoci, jež patří mezi nejzávažnější problémy současné medicíny.

### prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

předseda České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP  
přednosta Kliniky plicních nemocí  
a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

# Karcinom plic

Jana Skříčková, Bohdan Kadlec, Ondřej Venclíček, Zdeněk Merta

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 226–236

## SOUHRN

Bronchogenní karcinom patří k nejčastěji se vyskytujícím karcinomům na světě. Zhruba v 85 % případů se jedná o nemalobuněčný karcinom a v 15 % o malobuněčný karcinom. Histologicky rozlišujeme u nemalobuněčného karcinomu adenokarcinom (38,5 % ze všech plicních karcinomů), skvamózní karcinom (20 %) a velkobuněčný karcinom (3 %). V posledních letech vzrůstá zejména incidence adenokarcinomu. V souvislosti s kouřením se častěji vyskytuje skvamózní typ karcinomu, adenokarcinom je nejčastějším histologickým typem u nekuřáků.

O léčbě nemalobuněčného karcinomu plic se rozhoduje na základě klinického stadia, morfologické diagnózy a výkonostního stavu nemocných. U nízkých klinických stadií je indikované chirurgické řešení. V některých případech je indikovaná adjuvantní léčba. U místně pokročilých a metastatických stadií máme k dispozici chemoterapii, biologickou léčbu a v poslední době se uplatňuje rovněž imunoterapie. V případě lokálně pokročilých onemocnění by měla být zvažována také radioterapie. U malobuněčného karcinomu je za standardní chemoterapeutický režim stále považována kombinace etoposidu a cisplatinu nebo etoposidu a karboplatiny. Nedílnou součástí léčby obou typů karcinomu plic je radioterapie.

## KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, malobuněčný karcinom plic, chemoterapie, biologická léčba, radioterapie, imunoterapie

## SUMMARY

Skříčková J., Kadlec B., Venclíček O., Merta Z. Lung cancer

Lung cancer is one of the most common cancers worldwide. Approximately 85 % of lung cancers are non-small cell lung cancers while 15 % are small cell lung cancers. Histologically, following subtypes of non-small cell cancer are distinguished: adenocarcinoma (38.5 % of all lung cancers), squamous cell carcinoma (20 %) and large cell carcinoma (3 %). Over recent years, the incidence of adenocarcinoma has been increasing. Squamous cell carcinoma is more commonly associated with smoking while adenocarcinoma is the most common histological type in non-smokers.

The treatment of non-small cell lung cancer is decided according to clinical stage, morphological diagnosis, and the performance status of the patient. Early-stage patients are typically indicated for surgery. In some cases, adjuvant therapy is indicated. In locally advanced and metastatic stages, chemotherapy, biological treatment, and, recently, immunotherapy is indicated. Radiotherapy should also be considered for locally advanced disease. In small-cell lung cancer, the combination of etoposide and cisplatin or etoposide and carboplatin is still considered standard chemotherapy. Radiotherapy is an integral part of treatment of either type of lung cancer.

## KEYWORDS

lung cancer, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, chemotherapy, biological therapy, radiotherapy, immunotherapy

## ÚVOD

Z pohledu biologických vlastností lze bronchogenní karcinom rozdělit na dvě základní skupiny: **malobuněčný bronchogenní karcinom (SCLC)** a **nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC)**. SCLC představuje asi 15 % a NSCLC 80 % ze všech nemocných s plicními nádory (1). NSCLC zahrnuje všechny histologické typy uvedené v *tab. 1* mimo malobuněčný karcinom. Plicní nádor však může obsahovat komponentu SCLC a současně buňky jiného histologického typu. Takový nádor se označuje jako **kombinovaný karcinom** (2). Pro rozhodování o léčbě mají zásadní význam klinické stadium, morfologická diagnóza a výkonostní stav nemocných (PS).

## KLINICKÁ STADIA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Rozsah nádorového onemocnění se hodnotí podle mezinárodně platného systému (klasifikace TNM = *tumor – lymph node – metastasis*) a z něj odvozených klinických stadií. Určení klinického stadia je rozhodující pro stanovení léčebného postupu. V roce 2009 byla schválena nová klasifikace (3), která je v České republice platná od 1. 1. 2011 (*tab. 2 a 3*). Tato klasifikace je platná doposud, i když v roce 2016 byla publikována klasifikace nová.

## LÉČBA NSCLC PODLE KLINICKÝCH STADIÍ

### KLINICKÉ STADIUM IA, IB

Chirurgický resekcí zákrok je považován za dostatečně radikální a není zde indikována žádná další léčba. 5leté přežívání u nemocných je udáváno až 70 %. Kde není možné radikální chirurgické řešení, je indikovaná radioterapie, především stereotaktická. Ve stadiu IB, pokud je nádor větší než 4 cm, by měla být zvažována adjuvantní léčba (4, 5).

### KLINICKÁ STADIA IIA, IIB, IIIA

V případě klinického stadia IIA je indikovaná chirurgická a následně adjuvantní léčba (kombinace platinového derivátu s vinorelbinem či paklitaxelem). Pokud nemocný není schopen chirurgického zákroku, je indikovaná souběžná nebo sekvenční chemoradioterapie. Při kontraindikaci chemoterapie je indikovaná radioterapie.

V případě stadia IIIA, které je po posouzení multidisciplinárním týmem operabilní, je indikovaná chirurgická léčba a adjuvantní chemoterapie. Při postižení mediastinálních uzlin (N2) je indikovaná pooperační radioterapie. Předoperační souběžná chemoradioterapie by měla být zvažována zejména u Pancoastova nádoru. 5leté přežívání nemocných v tomto stadiu je po chirurgické léčbě udáváno až 50 % (4, 5).



Tab. 1 WHO klasifikace karcinomů plic

<b>Skvamocelulární karcinom</b>	<b>8070/3</b>
Papilární	8052/3
Světlobuněčný	8084/3
Malobuněčný	8073/3
Bazaloidní	8083/3
<b>Adenokarcinom</b>	<b>8140/3</b>
Adenokarcinom, smíšený subtyp	8255/3
Acinární adenokarcinom	8550/3
Papilární adenokarcinom	8260/3
Bronchioloalveolární adenokarcinom	8250/3
- nemucinózní	8252/3
- mucinózní	8253/3
- smíšený mucinózní/nemucinózní	8254/3
Solidní adenokarcinom s hlenotvorbou	8230/3
- fetální adenokarcinom	8333/3
- mucinózní (koloidní) adenokarcinom	8480/3
- mucinózní cystadenokarcinom	8470/3
- adenokarcinom z prstenčitých buněk	8490/3
- světlobuněčný adenokarcinom	8310/3
<b>Velkobuněčný karcinom</b>	<b>8012/3</b>
Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
- kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
Bazaloidní karcinom	8123/3
Lymfoepiteliomu podobný karcinom	8082/3
Světlobuněčný karcinom	8310/3
Velkobuněčný karcinom s rhabdoidním fenotypem	8014/3
<b>Malobuněčný karcinom</b>	<b>8041/3</b>
Kombinovaný malobuněčný karcinom	8045/3
<b>Adenoskvamózní karcinom</b>	<b>8560/3</b>
Sarkomatoidní karcinom	8033/3
Pleomorfí karcinom	8022/3
Vřetenobuněčný karcinom	8032/3
Obrovskobuněčný karcinom	8031/3
Karcinosarkom	8980/3
Pulmonální blastom	8972/3
<b>Karcinom typu slinných žláz</b>	
Mukoepidermoidní karcinom	8430/3
Adenoidně cystický karcinom	8200/3
Epitelově-myoepitelový karcinom	8562/3

Tab. 3 Klinické stadium NSCLC (TNM klasifikace z roku 2009)

		N0	N1	N2	N3	M1
T1	a	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
	b					
T2	a	IB	IIA	IIIA	IIIB	IV
	b					
T3		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IV
M1	a	IV	IV	IV	IV	IV
	b					

**KLINICKÉ STADIUM IIIB**

Jde o neoperabilní stadium, naděje na úplné vyléčení je velmi malá. Systémovou chemoterapií se souběžnou nebo následnou zevní radioterapií hrudníku lze dosáhnout

Tab. 2 TNM klasifikace bronchogenního karcinomu z roku 2009

<b>T – primární nádor</b>	
<b>TX</b>	Primární nádor nelze hodnotit, ale přítomnost nádoru signalizují nádorové buňky ve sputu nebo bronchiálním výplachu, nicméně nádor sám nebyl prokázán zobrazovacími vyšetřeními ani bronchoskopicky.
<b>TO</b>	Bez příznaků přítomnosti primárního nádoru.
<b>Tis</b>	Karcinom <i>in situ</i> .
<b>T1</b>	Nádor ≤ 3 cm v největším rozměru a je obklopen plicní tkání nebo viscerální pleurou. Bronchoskopicky je limitován po lobární bronchus, tzn. nádor se nešíří do hlavního bronchu. T1a: nádor ≤ 2 cm v největším rozměru. T1b: nádor > 2 cm a zároveň ≤ 3 cm v největším rozměru.
<b>T2</b>	Nádor je > 3 cm a zároveň ≤ 7 cm nebo splňuje nejméně jedno z následujících kritérií (T2 nádor s některým z těchto kritérií je klasifikován jako T2a, jestliže je ≤ 5 cm): - postihuje hlavní bronchus do vzdálenosti ≥ 2 cm distálně od kariny; - invaze do viscerální pleury; - podmiňuje atelektázu nebo obstrukční pneumonii v rozsahu menším než je celá plic. T2a: nádor > 3 cm, ale ≤ 5 cm v největším rozměru. T2b: nádor > 5 cm, ale ≤ 7 cm v největším rozměru.
<b>T3</b>	Nádor > 7 cm. Nebo nádor jakékoli velikosti se šířením do hrudní stěny, bránice, frenického nervu, mediastinální pleury, parietálního perikardia, hlavního bronchu ve vzdálenosti < 2 cm od kariny, kterou však nepostihuje. Nebo nádor podmiňující atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii kompletně celé plice. Nebo nádor vytváří nejméně jeden oddělený (satelitní) nádorový uzel ve stejném laloku.
<b>T4</b>	Nádor jakékoli velikosti se šířením do mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, nervus laryngeus recurrens, jícnu, obratlových těl, bifurkace kariny. Nebo nádor vytváří nejméně jeden oddělený (satelitní) nádorový uzel v jiném ipsilaterálním laloku.
<b>N – regionální lymfatické uzliny</b>	
<b>NX</b>	Regionální lymfatické uzliny není možné hodnotit.
<b>N0</b>	Bez přítomnosti metastáz v regionálních lymfatických uzlinách.
<b>N1</b>	Metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových uzlinách a intrapulmonálních uzlinách včetně postižení přímým prorůstáním primárního nádoru.
<b>N2</b>	Metastázy v ipsilaterálních mediastinálních a/nebo subkarinních lymfatických uzlinách.
<b>N3</b>	Metastázy: - v kontralaterálních mediastinálních uzlinách; - v kontralaterálních hilových uzlinách; - v ipsilaterálních nebo kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních lymfatických uzlinách.
<b>M – vzdálené metastázy</b>	
<b>MX</b>	Vzdálené metastázy není možné hodnotit.
<b>M0</b>	Vzdálené metastázy nejsou přítomné.
<b>M1</b>	M1a: separátní nádorový nodul(y) v kontralaterálním laloku nebo maligní pleurální (nebo perikardiální) výpotek. M1b: vzdálené metastázy.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

zmenšení nádoru, lepší lokální kontroly a prodloužení přežívání nemocných. Souběžná chemoterapie s radioterapií by měla být zvažována především u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS – *performance status* 0–1). Tam, kde je kontraindikovaná chemoterapie, je doporučována radioterapie (6).

### KLINICKÉ STADIUM IV

Metastazující bronchogenní karcinom je léčen systémovou chemoterapií s paliativním záměrem. Dále je u nemocných, kteří jsou nosiči aktivačních mutací genu EGFR, nebo u nemocných s pozitivním průkazem mutací EML4-ALK a ROS indikovaná biologická léčba. Radioterapie se využívá k zmírnění symptomů způsobených samotným nádorem, ale i metastázami (5, 6).

### CHEMOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Chemoterapie znamená podávání léků, které jsou produkty chemické syntézy. Chemoterapeutika se používají jak k léčbě onkologických onemocnění, tak i jiných (bakteriálních, virových, plísňových, parazitárních) chorob. V onkologii se pod pojmem chemoterapie rozumí podávání léků s cytotoxickým účinkem, ať už jsou původu syntetického nebo jde o deriváty látek získaných z rostlin či plísní (6, 7).

Ke kombinované chemoterapii jsou indikováni nemocní s PS 0–1, zcela ojediněle s PS 2. Rozsáhlými klinickými studiemi bylo prokázáno zlepšení kvality života a prodloužení přežití řádově o několik měsíců. Za vhodný chemoterapeutický režim se považuje dvojkombinace platinového derivátu (**cisplatinu** či **karboplatinu**) s jedním z následujících cytostatik: **docetaxel**, **gemcitabin**, **paklitaxel**, **vinorelbin**. Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná. Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatinu či cisplatinu a také u starších nemocných (70–75 let věku). V monoterapii se používají stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty (6–8).

Na základě výsledků randomizované studie fáze III je indikované podání **pemetrexedu** v kombinaci s cisplatinou v 1. linii léčby NSCLC, pokud je morfologická diagnóza adenokarcinom nebo velkobuněčný karcinom (6).

Při paliativní chemoterapii podáváme 2–6 cyklů. Po 2. cyklu provedeme zhodnocení léčby, a pokud je dokumentována léčebná odpověď nebo dojde ke stabilizaci nádoru (ani odpověď, ani progres), pokračujeme dalšími 2 cykly pouze tehdy, jestliže předchozí léčba nebyla provázána závažnou toxicitou. Po 4 cyklech provedeme opět zhodnocení efektu léčby a podle výsledku se rozhodujeme o pokračování nebo ukončení chemoterapie. Více než 6 cyklů chemoterapie se doporučuje zcela ojediněle, pouze tam, kde je příznivá odpověď a nedochází k ohrožení toxicitou (6).

Pro některé starší a polymorbidní nemocné může být výše uvedená léčba příliš toxická. V těchto případech představuje monoterapie v režimu v režimu metronomické léčby vhodnou alternativu. Pojem **metronomická chemoterapie** označuje trvalé podávání nízkých dávek konvenčních protinádorových léků. Důvodem pro metronomickou chemoterapii je překonání rezistence nádoru k léku díky kontinuálnímu podávání a omezení toxicity v důsledku podávání nízkých dávek. Dalším mechanismem účinku je trvalá inhibice

proliferace endotelových buněk, což vede k útlumu angiogeneze. Výsledky doposud proběhlých studií ukazují slibné výsledky co do účinnosti a velmi příznivý bezpečnostní profil. Výsledky velkých studií fáze III však chybí. Jako vhodný se pro metronomickou léčbu jeví perorální vinorelbin (8, 9).

### NSCLC – CHEMOTERAPIE 2. LINIE

Pro 2. linii chemoterapie u pokročilého NSCLC (při další progresi nádorového onemocnění) se rozhodujeme tam, kde klinický stav nemocného je dobrý, PS je 0–1 a kde nebyla předchozí významná toxicita chemoterapie. I tady je podstatný funkční stav (stav výkonnosti, PS) a ne věk nemocných. Na základě randomizovaných studií s placebem se pro léčbu ve 2. linii doporučuje **docetaxel** a pro nemocné s neskvamózním karcinomem **pemetrexed** (6).

### RADIOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Radioterapie se uplatňuje jako potenciálně kurativní nebo paliativní metoda u všech stadií NSCLC. Samotná radioterapie může být alternativou chirurgické resekce u neoperabilních nemocných se stadiem I či II nebo u nemocných, kteří tuto léčbu odmítli. U NSCLC se radioterapie uplatňuje v kombinaci s chemoterapií především u stadia IIIA či IIIB. U stadia IIIA lze také aplikovat i neoadjuvantní chemoterapii s radioterapií (4).

Nové léčebné systémy dávají stále více prostoru pro kurativní léčbu. Optimalizace léčby probíhá systémem obrazem řízené radioterapie (IGRT), která má stále své rezervy v konfrontaci plánovacího CT a 3D zobrazení při ozařování. **Stereotaktická radioterapie** (SRT) umožňuje dodat dávku s vyšší prostorovou přesností a minimálním postižením zdravých tkání. Lze toho dosáhnout pomocí přesného zajištění polohy těla během plánování, simulace i samotné léčby. Množství symptomatických poradiačních pneumonitid se snížilo pod 5 %, i nadále je však třeba opatrnosti v blízkosti hrudní stěny (osteonekróza žeber), v oblasti velkých cév, jícnu nebo míchy (4).

Rizikovější jsou nemocní po pneumonektomii. U stadií T2N0M0 je po SRT uváděna lokální kontrola nádoru v 85–95 % a přežívání 3 let u 80 % nemocných. Ještě přesnější je 4D radioterapie, která zohledňuje dýchací pohyby během léčby. Při **respiratory gating radioterapii** je pacient ozařován jen v určité fázi dýchacího cyklu. Zobrazování pomocí PET/CT má určité výhody v odlišení oblasti tumoru, atelektázy a zánětu. I nadále trvá obecné doporučení léčebné dávky (64–66 Gy) (4).

**Brachyterapie** je endobronchiální postup záření s použitím <sup>192</sup>Ir. Metodu lze kombinovat se zevní radioterapií nebo použít samostatně, případně kombinovat s jinou endobronchiální metodou (laser, stent) (4).

### CÍLENÁ BIOLOGICKÁ LÉČBA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Biologické preparáty působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie. Ukazuje se totiž, že v chemoterapii již bylo dosaženo maxima a žádná nová cytostatika ani nové kombinace již nepřispějí k významnému zlepšení léčebného efektu a přežívání nemocných. Cílená biologická léčba se někdy také nazývá cílená molekulární terapie, což lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivněji do intracelulárních pochodů v nádorové buňce.

Většinou jde o nízkomolekulární látky, které vazbou např. na **receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR)**, jenž je ve velkém počtu exprimován na povrchu nádorových buněk, blokují signální dráhy do buněčného jádra. Ty ve svém důsledku ovlivňují vlastnosti buňky, které ji činí maligní, jako jsou:

- inhibice apoptózy (u nádorové buňky nedochází ke kontrolované buněčné smrti tak jako u fyziologické buňky);
- schopnost novotvorby cév a vlastního zásobování nádoru živinami;
- nekontrolovaná proliferace nádorové buňky;
- schopnost nádorové buňky metastazovat.

V léčbě pokročilého NSCLC byly z této skupiny zkoušeny nejdříve inhibitory tyrosinkinázy (TKI) – erlotinib a **gefitinib**. Oba jsou v současnosti indikované v 1. linii léčby NSCLC u nemocných, u kterých byly prokázány aktivační mutace genu EGFR. Jako první byl v Evropské unii a také v České republice v této indikaci k dispozici gefitinib. Na základě úspěšné studie z roku 2009 byl prokázán delší čas do progresu při lepší toleranci ve srovnání se standardní chemoterapií (10).

Na základě výsledku randomizované studie s placebem byl jako první lék této skupiny v naší republice kategorizován pro 2. a 3. linii léčby NSCLC **erlotinib**. Je indikovaný u nemocných v dobrém klinickém stavu (PS 0–1) s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem po selhání 1. či 2. linie chemoterapie (11). Výsledky dalších studií potvrdily možnost podávání také erlotinibu v 1. linii léčby pokročilého NSCLC s prokázanou aktivační mutací EGFR. U těchto nemocných ve srovnání se standardní chemoterapií erlotinib prokázal signifikantní prodloužení přežití do progresu. Léčba erlotinibem byla pacienty lépe tolerována (12).

V roce 2012 byly na konferenci ASCO publikovány výsledky léčby s TKI 2. generace **afatinibem** ve studii LUX-Lung 3, která prokázala, že tento lék významně prodlužuje dobu do progresu ve porovnání s nejlepší standardní chemoterapií. Afatinib působí odlišným způsobem než erlotinib a gefitinib. Mechanismus účinku spočívá v ireverzibilní blokádě rodiny receptorů ERBB. Afatinib blokuje EGFR (ERBB1) stejně jako další receptory náležející k rodině receptorů ERBB, jež jsou součástí signální dráhy umožňující nádorové buňce růst, metabolizovat a migrovat (13).

LUX-Lung 3 je velká randomizovaná otevřená registrační studie fáze III, která porovnává účinky afatinibu s účinky léčby pemetrexedem s cisplatinou v 1. linii léčby pacientů s pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem ve stadiu IIIB nebo IV, u kterých je přítomná mutace EGFR. Studie se účastnilo celkem 345 pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem s mutací EGFR (13). Výsledky prokázaly, že nemocní s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří v 1. linii léčby užívali ireverzibilní blokátor receptorů rodiny ERBB, žili téměř rok bez progresu nádoru (doba do progresu činila 11,1 měsíce). U pacientů léčených standardní chemoterapií (pemetrexed/cisplatinou) činila doba do progresu zhruba polovinu roku (6,9 měsíce). Velmi významné je, že u pacientů s nejčastější mutací EGFR (Del19 a L858R; 90 % všech mutací) prodloužil afatinib dobu do progresu až na 13,6 měsíce. U těchto pacientů se standardní chemoterapií byla doba do progresu 6,9 měsíce (13).

Mutace T790M je nejčastější příčinou (až v 60 %) získané rezistence k TK inhibitorům EGFR. Tato mutace se nachází na exonu 20 genu EGFR a vede k záměně threoninu za methionin na pozici 790 kinázové domény receptoru. Vzniká

tak překážka, která brání vazbě EGFR-TKI. Mutace navíc zvyšuje vazebnou afinitu EGFR k ATP a výsledkem je opět snížení efektu TKI (14).

Pro překonání získané rezistence byl vyvinut **osimertinib**. Před indikací osimertinibu k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC je nutné stanovit přítomnost mutace T790M genu EGFR. Validovaný test má být proveden s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) získané ze vzorku plazmy. Osimertinib je perorální ireverzibilní TK inhibitor receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) s aktivačními mutacemi (EGFRm) a s rezistentní mutací T790M. Je indikovaný k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou mutací T790M EGFR (14).

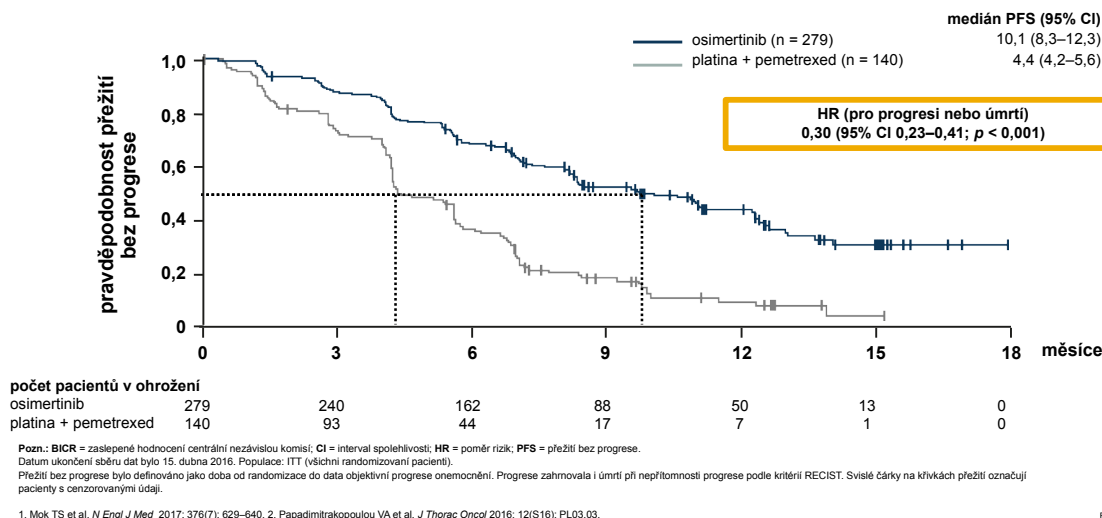
Bezpečnost a účinnost osimertinibu byla zkoumána v klinickém programu AURA. Ten se skládá se ze tří studií, jež probíhaly u pacientů s pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s přítomností aktivačních mutací genu EGFR, kteří progredovali na léčbě inhibitory tyrosinkinázy (EGFR-TKI) a u kterých byla prokázána mutace T790M (14). V prosinci 2016 byly na kongresu WCLC prezentovány výsledky studie fáze III AURA3. Jedná se o konfirmační randomizovanou otevřenou studii porovnávající TKI 3. generace osimertinib s chemoterapií založenou na platině u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou mutací T790M, u kterých došlo k progresi při léčbě 1. linie TKI. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS – *progression free survival*) podle posouzení zkoušejícího. Dalšími parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR – *objective response rate*), délka trvání odpovědi (DoR – *duration of response*) a celkové přežití (OS – *overall survival*) dle posouzení zkoušejícího (14). Medián PFS byl statisticky signifikantně vyšší u skupiny pacientů léčených osimertinibem oproti chemoterapii: 10,1 vs. 4,4 měsíce (HR 0,30; 95% CI 0,23–0,41;  $p < 0,001$ ) (obr. 1).

Analýza provedená zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) potvrdila medián PFS 11,0 vs. 4,2 měsíce ve prospěch osimertinibu (HR 0,28; 95% CI 0,20–0,38;  $p < 0,001$ ). Významného zlepšení PFS s poměry rizik (HR)  $< 0,50$  ve prospěch pacientů užívajících osimertinib v porovnání s těmi, kteří byli léčeni chemoterapií, bylo dosaženo ve všech předem definovaných podskupinách, včetně etnického původu, věku, pohlaví, anamnézy kouření a typu mutace EGFR (14).

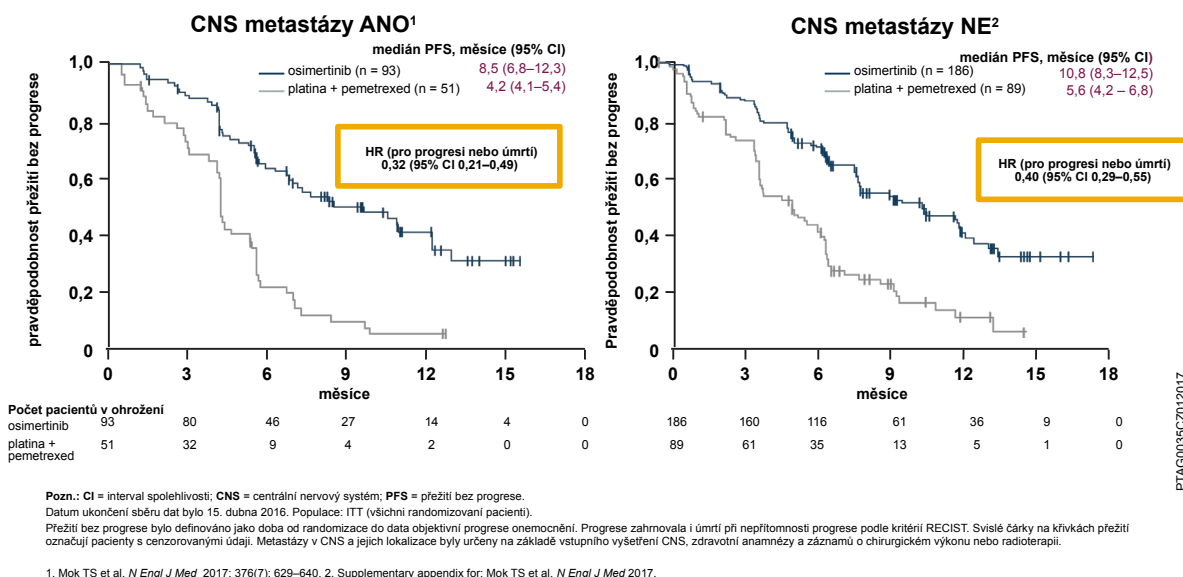
Míra objektivní odpovědi (ORR) byla signifikantně vyšší u pacientů léčených osimertinibem oproti pemetrexedu s karboplatinou nebo cisplatinou: 71 vs. 31 % (OR 5,39; 95% CI 3,47–8,48;  $p < 0,001$ ). Délka trvání odpovědi (DoR) na základě posouzení zkoušejícího prokázala délku 9,7 měsíce (95% CI 8,3–11,6) ve skupině s osimertinibem a 4,1 měsíce (95% CI 3,0–5,6) u kombinace platina + pemetrexed. Do studie AURA3 mohli být zařazeni také pacienti s asymptomatickými metastázami v CNS nevyžadujícími léčbu steroidy po dobu alespoň 4 týdnů před zahájením studijní léčby. Rovněž u této skupiny byl medián doby přežití bez progresu signifikantně vyšší ve skupině léčené osimertinibem: 8,5 vs. 4,2 měsíce (HR 0,32; 95% CI 0,21–0,49;  $p < 0,001$ ) (obr. 2) (12).

Dalším preparátem biologické léčby NSCLC je **bevacizumab** – protilátka, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR). Zvýšená exprese VEGFR je negativním prognostickým faktorem, jež zhoršuje přežívání nemocných s NSCLC. V klinických studiích byla

- Primární endpoint = analýza PFS (hodnoceno zkoušejícími): **HR 0,30** (95% CI 0,23–0,41;  $p < 0,001$ ; **medián PFS 10,1 vs. 4,4 měsíce**)
- Analýza PFS provedená **nezávislou centrální komisí** přinesla shodné výsledky s hodnocením zkoušejícími: **HR 0,28** (95% CI 0,20–0,38;  $p < 0,001$ ); **medián PFS 11,0 vs. 4,2 měsíce**



**Obr. 1** Primární cíl hodnocení ve studii AURA3: PFS (hodnocení zkoušejícími)



**Obr. 2** Zlepšení PFS ve studii AURA3 u pacientů s metastázami v CNS při vstupu do studie

prokázána účinnost v kombinaci s chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v 1. linii v kombinaci s konvenční chemoterapií. V České republice je tento preparát k dispozici pro nemocné s neskvamózním karcinomem. Podává se po ukončení chemoterapie, a to do progresse onemocnění nebo do nevládnutelné toxicity (15).

Jedním z nových preparátů ovlivňujících angiogenezi je **nintedanib**. Jedná se o inhibitor angiogeneze, působící na několik cílů, jež hrají roli v regulaci angiogeneze. Blokuje tři receptory pro růstový faktor: receptory pro vaskulární endotelový faktor (VEGFR1–3), receptory pro růstový faktor

odvozený od trombocytů (PDGFR- $\alpha$  a  $\beta$ ) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR1–3). Nintedanib v kombinaci s chemoterapií byl srovnáván se standardní chemoterapií v kombinaci s placebem ve studiích LUME-Lung 1 a LUME-Lung 2 u nemocných s pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem ve druhé linii léčby. Studie potvrdily, že nintedanib prodlužuje čas do progresse ve srovnání jak s docetaxelem (ve studii LUME-Lung 1), tak s pemetrexedem. Lepšího výsledku dosáhli pacienti s adenokarcinomem: OS 12,6 měsíce (placebo s docetaxelem 10,3 měsíce) (16, 17). V České republice v dubnu 2018 nebyla pro tuto indikaci stanovena úhrada.



Dalším preparátem s působením na angiogenezi je **ramucirumab**. Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku typu IgG1 s vysokou afinitou k extracelulární vazebné doměně receptoru typu 2 pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGFR2). Patří tedy mezi potenciální inhibitory angiogeneze, mechanismem účinku je však odlišný od bevacizumabu. Ramucirumab neblokuje solubilní ligand (VEGF-A) jako bevacizumab, ale přímo extracelulární vazebnou doměnu receptoru (VEGFR2), čímž znemožňuje receptorovou vazbu a aktivaci signální dráhy VEGFR2 nejen působením ligandu VEGF-A, ale i působením jiných aktivujících ligandů, jež mohou kromě VEGF-A receptor VEGFR2 aktivovat a signální dráhu spouštět. Výsledky mezinárodní randomizované studie fáze III (REVEL) testující pacienty s pokročilým/metastazujícím NSCLC všech histologických typů (tedy včetně dlaždicobuněčného histologického typu) prokázaly účinnost a bezpečnost ramucirumabu přidaného do kombinace k docetaxelu ve 2. linii léčby oproti monoterapii docetaxelem (18). Léčba s ramucirumabem se také jeví jako jedna z možností pro 2. linii léčby nemocných s NSCLC. V České republice není pro tuto indikaci stanovena úhrada.

Dalším z preparátů biologické léčby je **krizotinib**, selektivní inhibitor ALK (anaplastické lymfomové kinázy) a jejich onkogenních variant (fúze a vybrané mutace ALK). Specifický onkogen *EML4-ALK* (fúzní mutace) je přítomen přibližně u 5 % nemocných s NSCLC. Krizotinib prokázal klinickou aktivitu u *EML4-ALK*-pozitivních pacientů s NSCLC. V České republice je stanovena úhrada pro léčbu po selhání chemoterapie. Průkaz mutace *EML4-ALK* je nezbytný pro podání krizotinibu u nemocných s NSCLC (19).

Také během podávání krizotinibu se vyvíjí rezistence. Preparátem účinným u nemocných s přestavbou genu *ALK*, u kterých se vyvinula rezistence, je **ceritinib**. Jedná se o další inhibitor ALK, který se ukázal jako vysoce aktivní u pacientů s pokročilým NSCLC s přestavbou genu *ALK*, včetně těch, u kterých došlo k progresi onemocnění choroby v průběhu léčby krizotinibem, bez ohledu na přítomnost rezistenčních mutací. Ceritinib se podává perorálně do progresu nebo do nezvládnutelné toxicity. V České republice byl dostupný v rámci časného přístupu pro nemocné, u kterých došlo k progresi při léčbě krizotinibem (20).

Preparátem, který lze užít u nemocných s progresí při léčbě krizotinibem je také **alektinib**. Alektinib a krizotinib mají dle studií velmi dobré výsledky i v léčbě po stanovení diagnózy. Krizotinib, alektinib a ceritinib jsou vhodné nejen pro léčbu nemocných s NSCLC s přestavbou genu anaplastické lymfomové kinázy ale také *ROS1* a fúzí *RET*, amplifikací genu *MET* a amplifikací genu kódujícího *HER2*. V České republice nemají pro 1. linii léčby stanovenu úhradu.

Biologicky cílená léčba NSCLC je zásadním trendem a je vyvíjeno velké množství dalších nadějných léků.

### UDRŽOVACÍ (MAINTENANCE) LÉČBA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Tento způsob léčby byl ověřován již delší dobu. První prodloužení času do progresu bylo prokázáno při použití chemoterapie (docetaxel, gemcitabin, vinorelbin) nebo biologicky cílené terapie (erlotinib, bevacizumab). Zlepšení času do progresu i celkového přežití bylo zjištěno v několika studiích se *switch maintenance*, což znamená změnu preparátu pro léčbu po 1. linii, kterou představují 4 cykly chemoterapie

s platinovým dubletem. Byly to studie s erlotinibem a kombinací bevacizumabu s erlotinibem nebo pemetrexedem.

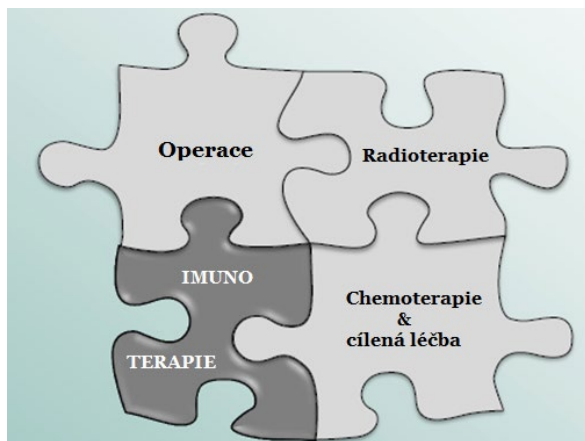
Pro současnou praxi měla největší význam studie PARAMOUNT, jež u pacientů s pokročilým/metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) jiné než převážně dlaždicobuněčné histologie prokázala zlepšení přežití po podání **pemetrexedu** v režimu udržovací pokračovací léčby (*continuation maintenance*). Pemetrexed byl podáván u nemocných nevykazujících známky progresu onemocnění bezprostředně po ukončení 4 cyklů léčby 1. linie kombinací cisplatin/pemetrexed. Jeho podávání znamenalo zlepšení přežití při dobré kvalitě života ve srovnání s přístupem *watch and wait* za současné aplikace nejlepší podpůrné péče (21). Tento koncept léčby je již dostupný pro pacienty v České republice

Udržovací pokračovací léčbu (*continuation maintenance*) představuje i léčba **bevacizumabem** do progresu nebo nezvládatelné toxicity. V monoterapii bevacizumabem se pokračuje v případech, že po 4 cyklech kombinované léčby s chemoterapií na bázi platinového derivátu bylo dosaženo remise nebo stabilizace onemocnění. Tato léčba je indikovaná u neskvamózních NSCLC (15).

### IMUNOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Léčebné zásahy do imunitního systému nebyly v minulosti v léčbě plicní rakoviny příliš úspěšné. Pokrok v pochopení imunitní odpovědi organismu při setkání s nádorovými buňkami vedl k vývoji nových imunoterapeutických léků, které užívají dvou hlavních přístupů. Prvním z nich je imunoterapie vakcínami (např. vakcína *MAGE-A3* u resektovaných pacientů s lokalizovaným stadiem nemalobuněčného plicního karcinomu). Druhý pak představuje specifická imunoterapie zahrnující monoklonální protilátky, jež modulují interakci mezi antigen prezentujícími buňkami, T lymfocyty a nádorovými buňkami (například protilátky proti *CTLA-4*, proti receptoru *PD-1* nebo jeho ligandu *PD-L1*) (22)

Imunoterapie modulující aktivitu T lymfocytů nabízí alternativní léčebný přístup, který by mohl přispět ke zlepšení léčebných výsledků (obr. 3). Zlepšení v celkovém přežití v randomizovaných klinických studiích fáze III vedlo ke schválení ipilimumabu pro melanom a obnovilo zájem o imunoterapii solidních nádorů včetně karcinomu plic (22).



Obr. 3 Imunoterapie jako další terapeutická modalita



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Pozn. red.: Za objevy spojené s odblokováním tlumícího účinku proteinů CTLA-4 a PD-1 v protinádorové imunitní odpovědi byla letošní Nobelova cena za fyziologii a medicínu udělena Jamesi P. Allisonovi z USA a Tasuku Honđóovi z Japonska.

### PRINCIPY IMUNOTERAPIE

To, že nádory exprimují antigeny, které mohou být rozpoznány imunitním systémem, nebylo v minulosti zcela jasné, ale předpokládalo se, že imunitní systém je schopen rozpoznat maligní buňky jako cizí a je schopen je eliminovat. Normální dendritická buňka a imunitní odpověď začíná rozpoznáním nádorových antigenů pomocí antigen prezentujících buněk (APC), zejména buněk dendritických. Tyto antigeny jsou těmito buňkami „internalizovány“ a zpracovány do malých peptidových sekvencí a následně se objevují na buněčném povrchu.

Nádory mají různé mechanismy jak se vyhnout imunitnímu systému, což vede k navození imunotolerance. Nádorové buňky mohou například redukovat antigeny a snížit expresi molekul třídy I MHC a kostimulačních molekul, což má za následek poruchu rozpoznávání a aktivaci T lymfocytů. Kromě toho sekrece řady cytokinů zasahuje do dozrávání dendritických buněk a vytváří tak imunosupresivní prostředí. Receptor PD-1 může interagovat s ligandem PD-L1, což vede ke snížení působení aktivovaných T lymfocytů v nádoru. A konečně se také nádorové buňky mohou stát rezistentními vůči účinkům cytotoxických T lymfocytů tím, že aktivují apoptózu (22).

Imunoterapie využívá imunitní systém ke kontrole a případně eliminaci nádoru. Starší imunoterapeutické léky, např. interleukin 2, interferon a vakcíny první generace, měly v praxi pouze omezený úspěch. Průlom nastal až zlepšením celkového přežití díky novějším imunoterapeutickým lékům u pacientů s melanomem a karcinomem prostaty. Zásadní obrat přišel s poznatky, že je možné cíleně ovlivnit kontrolní body (checkpointy) imunitní odpovědi, což je poměrně složitá síť molekul a drah zajišťujících homeostázu imunitního systému (23).

Prvním lékem, který dokázal reprodukovatelně navodit dlouhotrvající odpověď u nemocných s metastatickým melanomem, byl **ipilimumab** – monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptorům, jejíž účinnost se podobá účinnosti interleukinu 2. Rozdíl ovšem spočívá v navození dlouhotrvající odpovědi, a to u 20–25 % pacientů. Určitým problémem této léčby se staly její nežádoucí účinky (24).

Příznivější poměr mezi účinností a bezpečností nacházíme u další generace monoklonálních protilátek, cílících na imunitní checkpointy PD-1. I když rakovina plic dříve nebyla považována za imunitně ovlivnitelnou chorobu, stále více důkazů naznačuje, že imunitní systém zde hraje důležitou úlohu. Retrospektivní analýzy nádorových vzorků od pacientů s rakovinou plic, ukázaly, že buněčná imunitní odpověď je spojena s příznivější prognózou. Zvýšená infiltrace nádorového stromatu CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T lymfocyty se projevila jako nezávislý prognostický indikátor jak u pacientů s časnými stadiem NSCLC, tak i v případě metastazujícího onemocnění. Přítomnost vyššího počtu makrofágů a CD8<sup>+</sup> T lymfocytů v nádoru je spojena s příznivější prognózou. Vysoká exprese tumor infiltruujících regulačních T lymfocytů na druhé straně snižuje protinádorovou imunitu a je spojena s recidivou onemocnění. Tyto skutečnosti podpořily hypotézu, že lze využít protinádorové vlastnosti imunitního systému k léčbě nádorů plic (25, 26).

Průlomovou modalitu v imunoterapii tedy představují léky založené na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce. Výsledky s protilátkou anti-CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytový antigen 4) ipilimumabem (25) znamenaly revoluci a byly impulzem pro vývoj nových protilátek zaměřených na další kontrolní molekuly (tab. 4). Z nich je nutné zmínit zejména protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab, pembrolizumab – a proti jeho ligandu (PD-L1) – atezolizumab a durvalumab. Výhodou těchto léků je kromě jejich účinnosti také univerzální potenciál z hlediska využití u řady maligních nádorů. Princip účinku těchto inhibitorů spočívá v blokádě inhibičních receptorů na buňkách imunitního

**Tab. 4** Inhibitory imunitních checkpointů v léčbě karcinomu

Terapie	Výrobce/Distributor	Klinické využití
<b>Anti-PD-1</b>		
<b>nivolumab</b>	Bristol-Myers Squibb	Schválený FDA a EMA pro 2. linii léčby pokročilého NSCLC. Probíhají klinická hodnocení fáze I-III léku samotného nebo v kombinaci s dalšími pro všechna klinická stadia NSCLC.
<b>pembrolizumab</b>	Merck	Schválený FDA a EMA pro 1. a 2. linii léčby metastatického NSCLC PD-L1+. Probíhají další klinická hodnocení fáze I-III léku samotného nebo v kombinaci s dalšími léky pro všechna klinická stadia NSCLC.
<b>Anti-PD-L1</b>		
<b>atezolizumab (MPDL3280A)</b>	Genentech, Roche	Schválený FDA pro léčbu 2. linie metastatického NSCLC PD-L1. Probíhají studie fáze I-III léku samotného a v kombinaci s dalšími léky pro všechna klinická stadia NSCLC.
<b>durvalumab (MEDI4736)</b>	AstraZeneca	Probíhají klinická hodnocení fáze I-II léku samotného nebo v kombinaci pro všechna stadia NSCLC a též u extenzivního SCLC.
<b>avelumab (MSB0010718C)</b>	Pfizer, Merck KGaA	Probíhají klinická hodnocení fáze I-III léku samotného nebo v kombinaci s dalšími léky u pokročilých metastazujících nebo rekurentních NSCLC.
<b>Anti-CTLA-4</b>		
<b>ipilimumab</b>	Bristol-Myers Squibb	Probíhají klinická hodnocení fáze I-III ve všech stadiích NSCLC
<b>tremelimumab</b>	AstraZeneca	Probíhají klinická hodnocení fáze I-III léku v kombinaci s jinými přípravky u pokročilého NSCLC a SCLC.

Pozn.: CTLA-4 = cytotoxický T lymfocytový antigen 4; PD-1, PD-L1 = protein programované buněčné smrti a jeho ligand; NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic; FDA = Úřad pro kontrolu léků a potravin USA; EMA = Evropská léková agentura.

systému nebo nádoru a tím prolomení tolerance imunitního systému vůči nádoru.

### ANTI PD-1/PD-L1 PROTILÁTKY

**Nivolumab** je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2 a obnovuje imunitní reakci proti nádorovým buňkám. V březnu 2015 jej americký Úřad pro kontrolu léků a potravin (FDA) schválil pro léčbu pokročilého skvamózního NSCLC po předchozím selhání chemoterapie, a to na základě výsledků klinické studie fáze III CheckMate-017. V této randomizované otevřené studii byl porovnán účinek nivolumabu s docetaxelem ve 2. linii (28). V celkovém přežití dosáhl medián OS u nivolumabu 9,2 měsíce proti 6,0 měsícům u docetaxelu (HR 0,59; 95% CI 0,44–0,79;  $p = 0,00025$ ). Riziko úmrtí bylo u pacientů s nivolumabem sníženo o 41 %. Jednoletého OS dosáhlo s nivolumabem 42 % pacientů proti 24 % s docetaxelem. Celkový počet objektivních odpovědí byl 20 % u pacientů léčených s nivolumabem proti 9 % (12/137) s docetaxelem ( $p = 0,0083$ ). Stanovená hladina exprese PD-L1 neprokázala prediktivní ani prognostický význam. Bezpečnostní profil nivolumabu se ukázal lepší než u docetaxelu (28).

V říjnu 2015 FDA rozšířil svůj souhlas i o neskvamózní NSCLC, a to na základě studie fáze III CheckMate-057. Do ní byli zařazeni pacienti, kteří byli v 1. linii předléčení chemoterapií s platinovými deriváty nebo tyrosinkinázovým inhibítorem. OS bylo výrazně prodlouženo u pacientů s nivolumabem, medián činil 12,2 měsíce proti 9,4 měsíce u docetaxelu (HR 0,73; 96% CI 0,59–0,89;  $p = 0,00155$ ). Ročního OS dosáhlo 50,5 % pacientů léčených nivolumabem a 39,0 % s docetaxelem. Také bylo dosaženo zlepšení celkového počtu objektivních odpovědí (19,2 vs. 12,4 %;  $p = 0,0235$ ). Riziko úmrtí a progresu se u pacientů s nivolumabem snížilo o 27 %. V této studii byla exprese PD-L1 spojena s lepšími výsledky léčby nivolumabem a účinnost terapie byla prokázána napříč všemi hodnotami hladiny receptorů PD-L1 (1, 5 a 10 %) (29).

**Pembrolizumab** je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená proti PD-1. V dubnu 2015 byly publikovány výsledky studie fáze I KEYNOTE-001, v níž dostávali pembrolizumab pacienti dříve léčení nebo bez předchozí léčby. ORR činila 19,4 %, medián OS 12 měsíců. Při expresi PD-L1 alespoň 50 % nádorových buněk dosáhla ORR 45,2 %, medián OS nebyl dosažen. V říjnu 2015 byl pembrolizumab schválen FDA pro léčbu metastatického nemalobuněčného karcinomu plic s expresí PD-L1 progredujícího po předchozí léčbě. V prosinci 2015 byly publikovány výsledky studie fáze II/III KEYNOTE-010, porovnávací pembrolizumab s docetaxelem u předléčených pacientů s NSCLC s prokázanou pozitivitou PD-L1. Medián OS byl signifikantně delší v rameni s pembrolizumabem než v rameni s docetaxelem u pacientů s pozitivitou PD-L1  $\geq 50$  % (14,9 a 17,3 měsíce vs. 8,2 měsíce), ale také s pozitivitou PD-L1  $\geq 1$  % (10,4 a 12,7 měsíce vs. 8,5 měsíce). Obě dávky pembrolizumabu prodloužily PFS v porovnání s docetaxelem, ale rozdíl byl signifikantní pouze u pacientů s PD-L1  $\geq 50$  % (5,0 a 5,2 měsíce vs. 4,1 měsíce). ORR byl signifikantně vyšší v rameni s pembrolizumabem, a to jak u pacientů s pozitivitou PD-L1  $\geq 50$  % (30 a 29 % vs. 8 %), tak také v sledované celé populaci (18 a 18 % vs. 9 %) (30).

Pro 1. linii léčby NSCLC byl pembrolizumab schválen FDA na základě dat z randomizované otevřené klinické studie fáze III (KEYNOTE-024), která jej hodnotila ve srovnání s chemoterapií obsahující platinu u pacientů se skvamózním

(18 %) i neskvamózním (82 %) metastatickým NSCLC. Studie zahrnovala nepředléčené pacienty s metastatickým onemocněním, jejichž nádory vykazovaly vysokou expresi PD-L1 (TPS  $\geq 50$  %) a zároveň u nich nebyly přítomné řídicí mutace ALK či EGFR. Studie randomizovala 305 pacientů, kteří dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo chemoterapii na bázi platiny. Medián přežití bez progresu onemocnění činil 10,3 měsíce (95% CI 6,7 – nedosaženo) ve skupině s pembrolizumabem proti 6,0 měsícům (95% CI 4,2–6,2) u chemoterapie, riziko progresu onemocnění/úmrtí bylo 0,50 (95% CI 0,37–0,68;  $p < 0,001$ ). Míra odpovědi byla vyšší u skupiny s pembrolizumabem než ve skupině s chemoterapií (44,8 vs. 27,8 %), medián trvání odpovědi byl delší (nebyl dosažen [rozmezí 1,9 + 14,5 měsíce] oproti 6,3 měsíce). Nežádoucí účinky související s léčbou v jakémkoliv stupni byly méně časté (vyskytly se u 73,4 oproti 90,0 % pacientů), stejně jako u 3., 4. nebo 5. stupně nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (26,6 vs. 53,3 %). U pacientů s vysokou expresí PD-L1 ( $> 50$  % nádorových buněk) byl pembrolizumab spojen s významně delším přežitím bez progresu a celkovým přežitím při menším množství nežádoucích příhod než s chemoterapií na bázi platiny (30). Plánovány jsou i další studie s pembrolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, inhibitory tyrosinkinázy, ipilimumabem či chemoterapií.

**Atezolizumab** je protilátkou namířenou proti PD-L1 a představuje volbu ve 2. linii léčby pro pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic bez ohledu na stav PD-L1 exprese v nádoru. Na základě dat z klinické studie OAK bylo pozorováno zlepšení celkového přežití o 27 % u nemocných užívajících atezolizumab ve srovnání s pacienty léčenými docetaxelem ( $p = 0,0003$ ) bez ohledu na hladiny exprese PD-L1, a to včetně pacientů s expresí  $< 1$  %. Pokud byli probandí členění podle úrovně exprese PD-L1, bylo celkové přežití v rameni s atezolizumabem u pacientů s nejvyšší mírou exprese PD-L1 dokonce o 59 % vyšší než ve srovnání se stejnou skupinou léčenou docetaxelem. Nicméně i u nemocných léčených atezolizumabem, kteří nevykazovali expresi PD-L1, došlo k významnému zlepšení celkového přežití o 25 % ve srovnání s těmi léčenými docetaxelem. Zlepšení celkového přežití bylo podobné u pacientů se skvamózním i neskvamózním karcinomem. Skutečnost, že studie ukázala zlepšení celkového přežití dokonce i u pacientů bez exprese PD-L1, je důležitým argumentem pro nevylučování „PD-L1-negativních“ z léčby, než se zcela objasní úloha ligandu v léčebné predikci a standardizuje se jeho stanovení. Probíhají další výzkumy včetně studií v 1. linii léčby u pacientů s PD-L1-pozitivním lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC porovnávací atezolizumab s chemoterapií, dále pak v kombinaci s bevacizumabem či chemoterapií (32).

### NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE

Prolomení imunitní tolerance vůči nádoru vede k nežádoucím vedlejším efektům, které se svým charakterem podobají autoimunitním onemocněním – jde o tzv. imunitně podmíněné vedlejší příhody (Ir-AEs – *immune-related adverse events*). Nežádoucí účinky při podání imunoterapie jsou časté a mohou být život ohrožující. K nejčastějším patří kožní toxicita (exantém, pruritus), gastrointestinální toxicita (průjem, kolitida), endokrinní toxicita (hypopituitarismus, hypofyzitida, hypotyreóza, insuficience nadledvin), jaterní toxicita (elevace transamináz, hepatitida) a u anti-PD-1 protilátek navíc pneumonitida (33, 34).

### MALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC (SCLC)

Malobuněčný karcinom plic ve srovnání s nemalobuněčným roste rychleji, brzy metastazuje a je více citlivý k chemoterapii a radioterapii. Pro malobuněčný karcinom plic se nadále v klinické praxi používá zjednodušená klasifikace, i když i zde princip TNM zůstává stejný. Malobuněčný karcinom je dělen do dvou skupin podle VALG (*Veterans Administration Lung Cancer Study Group*). Limitované stadium (LD – *limited disease*) je definováno jako onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo (s postižením ipsilaterálních či kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních nebo bez tohoto postižení a se stejnostranným pleurálním výpotkem nebo bez něj), které může být ozářeno v rámci jednoho ozařovacího pole. Extenzivní stadium (ED – *extensive disease*) zahrnuje všechny ostatní formy onemocnění (35).

### LIMITOVANÉ ONEMOCNĚNÍ

Limitované onemocnění je diagnostikováno cca u 30 % pacientů s malobuněčným karcinomem. Je obvykle senzitivní na chemoterapii i radioterapii. U nemocných v dobrém klinickém stavu (PS), obvykle ve věku do 65–70 let, je indikovaná **souběžná (konkomitantní) chemoterapie s radioterapií (chemoradioterapie)**. Radioterapie by měla být zahájena současně s 1. či 2. cyklem chemoterapie. Za standardní chemoterapeutický režim při souběžné chemoradioterapii je považována kombinace cisplatiny a etoposidu. Kombinace karboplatiny a etoposidu je též přípustná, nicméně pro vyšší výskyt myelotoxicity a slizniční toxicity je při konkomitanci méně vhodná. Hlavním typem toxicity je ezofagitida (pokud probíhá spolu s chemoterapií radioterapie) a hematologická toxicita (41–43). U nemocných vyššího věku nebo tam, kde lze předpokládat sníženou toleranci léčby, je bezpečnější **následné (sekvenční) zařazení radioterapie** (až po ukončení chemoterapie). Pokud bylo dosaženo odpovědi na léčbu, je indikované preventivní ozáření neurokrania. Odpověď na systémovou chemoterapii a radioterapii se předpokládá u 70–90 % pacientů v limitovaném stadiu. Medián přežití se pohybuje mezi 14 a 20 měsíci a 2letého přežití je dosaženo u < 40 % pacientů (36–39).

Resekce primárního malobuněčného karcinomu je zcela výjimečně indikovaná u primárních nádorů v rozsahu T1–N0M0. Po radikální resekci primárního nádoru je vždy indikovaná chemoterapie – i za předpokladu, že v resekatu nebyly histologicky prokázány metastázy v N1 či N2 uzlinách. Při pozitivním průkazu diseminace v N1 či N2 uzlinách by měla být podána konkomitantní chemoradioterapie stejným způsobem jako u limitovaného onemocnění bez operace. Adjuvantní léčbu lze doplnit o profylaktické ozáření neurokrania (4, 38).

### EXTENZIVNÍ STADIUM

Kombinovaná chemoterapie také významně prodlužuje přežití nemocných s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu. Užívají se stejná kombinovaná schémata jako v léčbě limitované formy. Délka 1. linie chemoterapie by neměla přesáhnout 6 sérií. Za standardní režim lze v současnosti považovat kombinaci etoposidu a cisplatiny nebo etoposidu a karboplatiny. Záměna cisplatiny za karboplatinu je u extenzivního stadia více akceptovaná.

Lokální ozáření hrudníku u nemocných s extenzivním onemocněním nezlepšuje přežití a není v případě ED indikované. Radioterapie je vhodná v rámci léčby syndromu horní duté žíly nebo v jiné paliativní indikaci (např. symptoma-

tická léčba kostních metastáz nebo radioterapie mozkových metastáz) (38).

Podle reakce na chemoterapie můžeme SCLC dělit na chemosenzitivní, chemorezistentní a chemorefrakterní. U chemosenzitivního typu v průběhu chemoterapie dojde ke kompletní či parciální remisi nádoru, která trvá nejméně 90 dní po skončení chemoterapie. V případě relapsu chemosenzitivního typu nádoru je obvykle zachována citlivost k platinovým cytostatikům. Pravděpodobnost dosažení další remise onemocnění při použití původní léčebné kombinace přesahuje 50 %. U chemorezistentního typu v průběhu chemoterapie nastane kompletní či k parciální remise nádoru, k progresi nádoru však dojde do 90 dní po skončení chemoterapie. Při relapsu chemorezistentního nádoru je třeba počítat s rezistencí nádoru k platinovým derivátům. Jako léčebné schéma 2. linie se doporučuje podání **topotekanu** 1.–5. den, a to perorální nebo intravenózní cestou. U chemorefrakterního typu SCLC nedochází v průběhu chemoterapie k remisi nádorového onemocnění. V léčbě tohoto typu nádoru se naděje na úspěch při podání chemoterapie 2. linie pohybuje kolem 10 %. Prognóza tohoto typu onemocnění je krajně nepříznivá (38, 41).

Mozek je častým místem vzniku metastáz malobuněčného karcinomu plic, již v době stanovení diagnózy jsou nalezeny u 10–15 % pacientů a v dalším průběhu nemoci se objeví u dalších 20–30 % pacientů. Již v roce 1999 metaanalýza 7 randomizovaných studií s 987 pacienty prokázala snížení rizika úmrtí a vzestup počtu nemocných přežívajících déle než 3 roky o 5,4 % (z 15,3 na 20,7 %), pokud po absolvování indukční léčby podstoupili ještě profylaktické ozáření mozku. Tato léčebná modalita rovněž vedla ke 25% snížení incidence mozkových metastáz v průběhu 3 let od zahájení léčby. Také u nemocných s extenzivním stadiem SCLC s příznivou odpovědí na indukční chemoterapii vede profylaktické ozáření mozku jak k redukci rizika vzniku mozkových metastáz, tak k významně prodlouženému dlouhodobému přežití (42, 43).

Na rozdíl od NSCLC je poznání řídicích mutací a mechanismů u malobuněčných karcinomů plic dosud omezené. Cílená léčba tyrosinkinázovými inhibitory zatím nevedla k prokazatelně prodlouženému přežití nemocných se SCLC. Určitou naději představuje pro tuto diagnózu imunoterapie.

### PALIATIVNÍ LÉČBA KARCINOMU PLIC

Na možnost paliativní léčby bychom měli myslet u nemocných s rakovinou plic již při stanovení diagnózy. Paliativní léčbu indikujeme především pro obtíže spojené se syndromem horní duté žíly, maligním pleurálním výpotkem a bronchiální obstrukcí.

### SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

V případě syndromu horní duté žíly je u NSCLC indikována především radioterapie. Ještě před zahájením výše uvedené léčby lze zmírnit obtíže nemocného antiedematózní léčbou vysokými dávkami dexamethasonu (24–40 mg/d) a podáváním diuretik. V některých případech indikujeme aplikaci stentu do horní duté žíly (prováděno intervenčním radiologem), a to zvláště u nemocných s již vyčerpanou možností radioterapie (4).

### TVORBA PLEURÁLNÍHO VÝPOTKU

Tvorbu pleurálního výpotku lze zpomalit či zastavit **aplikačními cytostatiky do pleurální dutiny**. Nejčastěji se podává



**bleomycin.** Dalším řešením je **sklerotizace pohrudniční dutiny** po chemickém zánětu navozeném intrapleurální aplikací některých látek (**pleurodézá**). K navození chemické pleuritidy se používaly tetracykliny, koncentrovaná glukóza a nyní především **talek**. Se stejným cílem se dříve podávala vakcína *Corynebacterium parvum* (4).

Podstatou úspěchu je podání sklerotizující látky do prázdné (dobře vydrénované) pleurální dutiny a její dobrá distribuce v celém prostoru, aby chemický zánět proběhl v celém rozsahu pleury a způsobil její srůst. Uměle vyvolaná pleuritida může být provázena bolestí. Pokud se výpotek i navzdory intrapleurální léčbě doplňuje, zvažujeme trvalé zavedení drénu. Jde-li o nemocné s předpokládanou dobou života dnů až týdnů, je vhodnější provádět opakované pleurální punkce než časově náročné sklerotizace pleury (4).

### OBSTRUKCE DÝCHACÍCH CEST

V případě obstrukce dýchacích cest endobronchiálně rostoucím nádorem můžeme kvalitu života zlepšit rekanalizací pomocí **laseru, elektrokauteru** nebo **kryoterapie**. K rekanalizaci s dlouhodobějším efektem lze použít také **brachyterapii** – zavedení zářiče přímo do bronchiálního stromu. Ta je indikovaná především v případech, kdy je zúžení bronchu způsobeno extramurálním tlakem. Další možností řešení extramurálních stenóz je zavedení **stentu**.

Některé uvedené metody patří mezi intervenční bronchologické výkony, pro jejichž provedení je třeba zkušeného bronchologa a také odpovídající technické vybavení. Většinu lze provádět i flexibilními přístroji, ale pro zachování bezpečnosti a okamžitou možnost řešení komplikací je obvykle vhodnější rigidní bronchoskopie (4).

### Literatura

- Dušek L, Malúšková D, Mužík J et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. *Onkologická Revue* 2016; 8, Speciál (Současné trendy v léčbě karcinomu plic): 7–11.
- Moulis M. **Morfologická diagnostika karcinomu plic.** In: Skříčková J, Kolek V. a kol. *Základy moderní pneumoonkologie* (2. vyd.). Maxdorf, Praha, 2017.
- Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 679–683.
- Skříčková J, Kolek V a kol. *Základy moderní pneumoonkologie* (2. vyd.). Maxdorf, Praha, 2017.
- Skříčková J, Venclíček O, Kadlec B a kol. Nematobuněčný karcinom plic. *Postgraduální medicína* 2016; 18, Příloha 1 (Pneumoonkologie): 21–27.
- Sculier JP, Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 915–930.
- Ginsberg RJ. *Lung Cancer. BC Decker Hamilton*, London, 2002.
- Pallis AG, Gridelli C, Wedding U et al. Management of elderly patients with NSCLC: updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014; 25: 1270–1283.
- Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L et al. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3387–3395.
- Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
- Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
- Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line

treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harbouring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30(18 Suppl.): LBA7500.

14. Mok TS, Wu YI, Ahn MJ et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–640.

15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234.

16. Reck M. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. *ASCO Annual Meeting 2013. J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl.): abstr. #LBA8011.

17. Hanna NH. LUME-Lung 2: a multicentre, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. *American Society of Clinical Oncology Chicago*, 2013 Jun 2. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl.): abstr. #8034.

18. Perol M, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. REVEL: a randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5(suppl.): abstr. #LBA8006.

19. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2081–2086.

20. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189–1197.

21. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247–255.

22. Kelly RJ, Gulley JL, Giaccone G. Targeting the immune system in non-small cell lung cancer: bridging the gap between promising concept and therapeutic reality. *Clin Lung Cancer* 2010; 11: 228–237.

23. Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5275–5283.

24. Maker AV, Attia P, Rosenberg SA. Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. *J Immunol* 2005; 175: 7746–7754.

25. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5220–5227.

26. Kawai O, Ishii G, Kubota K et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8+ T cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV non-small cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113: 1387–1395.

27. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter Phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046–2055.

28. Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi N et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl.): abstr. 8009.

29. Hossein Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–1639.

30. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833.

31. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–264.

32. Garassino MC, Rizvi N, Besse B et al. Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1-selected patients: updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. *World Conference on Lung Cancer* 2016 Dec 5; Abstract OA03. 02.

33. Schermling RA. Toxicity of checkpoint inhibitors. *Chin Clin Oncol* 2014; 3: 31.

34. Lakomy R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klinická onkologie* 2015; 28(Suppl 4): 4S103–4S114.

35. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1049–1059.

**36. Almqvist D, Mosalpuria K, Ganti AK.** Multimodality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 12: 111–117.

**37. Corso ChD, Rutter ChE, Park HS et al.** Role of chemoradiotherapy in elderly patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4240–4246.

**38. National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. Dostupné na: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

**39. Niho S, Kubota K, Yoh K et al.** Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 723–727.

**40. Hanna N, Bunn PA, Langer C et al.** Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038–2043.

**41. Schneider BJ.** Management of recurrent small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 323–331.

**42. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M.** Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115: 842–850.

**43. Nawal L, Islam KMM, Deviany PE et al.** Survival trends of small cell lung cancer (SCLC) in the United States: a SEER database analysis. *J Thorac Oncol* 2015; 10(9, Suppl. 2): S402.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.**

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20, 635 00 Brno  
Tel.: 532 232 504  
e-mail: [skrickova.jana@fnbrno.cz](mailto:skrickova.jana@fnbrno.cz)

# pr Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na [www.prolekare.cz/kreditované-kurzy](http://www.prolekare.cz/kreditované-kurzy)



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

[info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz)

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2



# Idiopatická plicní fibróza: Nastal čas opět změnit doporučený postup diagnostiky a léčby?

Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 237–243

## SOUHRN

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní choroby, se středním přežitím 2–3 roky, pokud není léčena. Onemocnění vzniká u geneticky disponovaných jedinců středního a staršího věku na podkladě opakovaných poranění plicních sklípků. Patogenetickým podkladem nemoci je fibroproliferativní hojení těchto alveolárních lézí, jež ústí v ireverzibilní plicní fibrózu.

Od počátku nového tisíciletí se poměrně dynamicky vyvíjí poznání IPF ruku v ruce s rozvojem nových diagnostických a léčebných možností. Základem pro diagnostiku je typický klinický obraz progredující dušnosti, paličkovitých prstů a krepitu. K podpoření definitivní diagnózy napomůže CT hrudníku s vysokou rozlišovací schopností s nálezem obvyklé intersticiální pneumonie. Nicméně téměř polovina pacientů nemá typický radiologický nález. Zde je pak důležité posouzení klinického obrazu a dalších nálezů, jako je rozpočet buněk v bronchoalveolární laváži a imunologické vyšetření, v rámci multidisciplinárního týmu, což případně vede k indikaci plicní chirurgické biopsie nebo nové kryobiopsie.

Až posledních 7 let máme k dispozici kauzální léčbu IPF antifibrotickými léky. Ta však nevede k vyléčení, jedná se pouze o zpomalení progresu nemoci. Jen pro část nemocných je potom vhodná transplantace plic. Nedílnou součástí péče o nemocné s IPF je paliativní péče a symptomatická léčba.

## KLÍČOVÁ SLOVA

idiopatická plicní fibróza, typický a netypický radiologický nález, kryobiopsie, antifibrotická léčba, transplantace plic, paliativní péče

## SUMMARY

**Vašáková M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Does the time for change of diagnostic and therapeutic recommendations come?**

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) belongs to the most severe and difficult-to-treat lung diseases, with median survival 2–3 years if not treated. The disease arises in genetically disposed individuals of middle and older age based on repeated alveolar injuries. Fibroproliferative healing of these lesions form the pathogenetic background of the disease, leading to the end-stage pulmonary fibrosis.

Our knowledge of pathogenesis, diagnosis and treatment of IPF increases dynamically since the beginning of new millennium. Progressive breathlessness, crepitus and clubbed fingers are typical for diagnosis of IPF. Radiologic picture of IPF in high resolution CT imaging is characterized by usual interstitial pneumonia, however nearly half of the patients do not have this typical pattern. The careful evaluation of clinical picture, radiologic findings and additional investigations as bronchoalveolar lavage differential cell count and immunologic results, by multidisciplinary team is essential in these cases. In minority of the patients lung biopsy, either surgical or cryobiopsy, is recommended.

Only last 7 years causal treatment of IPF with antifibrotic drugs is available. Nevertheless, antifibrotic treatment only slows down the disease progression. Minor part of the patients with end-stage-diseased is referred for lung transplant. Palliative and symptomatic care is an integral part of IPF treatment.

## KEYWORDS

idiopathic pulmonary fibrosis, typical and atypical radiologic findings, cryobiopsy, antifibrotic treatment, lung transplantation, palliative care

## ÚVOD

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní nemoci, se středním přežitím bez léčby 2–3 roky. Od počátku nového tisíciletí se poměrně dynamicky vyvíjí poznání patogenese a klinicko-patologicko-radiologických typů IPF ruku v ruce s rozvojem léčebných možností této dříve neléčitelné nemoci. Nicméně dosavadní možnosti léčby dokáží pouze zpomalit průběh onemocnění a pokles plicních funkcí, a tak IPF i nadále vyžaduje další zkoumání a nacházení nových terapeutických možností.

Zatím poslední mezinárodní prohlášení o diagnostice a léčbě této nemoci je z roku 2011, s následným prohlášením k léčbě antifibrotiky v roce 2015 (1, 2). Nicméně tato doporučení neodrážejí nové poznatky o IPF, jako je kupříkladu nový názor na radiologickou diagnostiku a méně invazivní typy plicní

biopsie, a proto je již očekáván nový konsenzus, který by tyto novinky zařadil do diagnostického a léčebného standardu.

## DEFINICE

Dle definice z roku 2015 je IPF specifickou formou chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie, objevující se primárně u dospělých jedinců, postihující pouze plíce a spojené s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) (2).

## EPIDEMIOLOGIE

Prevalence IPF je podle výsledků epidemiologických studií celosvětově odhadována na 13–20/100 000 a incidence na

6,8–16,3/100 000 obyvatel; IPF je tedy postiženo přibližně 5 000 000 lidí na celém světě.

Americké a evropské údaje se značně liší. V USA je dle klinických studií prevalence udávána 14–27,9 případů/100 000 obyvatel při užití volnějších kritérií; při užití přísnějších kritérií pak 42,7–63/100 000. Obdobně je incidence v USA udávána 16,3–17,4/100 000 při aplikaci volnějších kritérií a 6,8–8,8/100 000 při užití přísnějších kritérií. V Evropě je prevalence udávána 1,25–25,6/100 000 a incidence 0,22–7,56/100 000 obyvatel. IPF se vyskytuje s o něco větší četností u mužů než u žen. Incidence onemocnění stoupá s věkem. Pacienti jsou nejčastěji ve středním věku, v rozmezí od 45 do 70 let. Přibližně dvě třetiny jich jsou starší 60 let.

IPF se obvykle vyskytuje sporadicky, familiární případy jsou vzácné. Z toho důvodu je i relativně málo prací zkoumajících familiární plicní fibrózu. Navíc v jedné rodině často najdeme několik subtypů idiopatických intersticiálních pneumonií, což by podporovalo domněnku o vlivu prostředí na fenotyp.

### ETIOPATOGENEZE

Patogenetickým podkladem IPF je uniformní patologická odpověď plicní tkáně na různá infekční i neinfekční agens inzulzy u geneticky disponovaného jedince středního a staršího věku s genetickou dispozicí k fibroproliferativnímu hojení plicní tkáně (7). Z vyvolávajících faktorů, jež způsobují léze alveolární výstelky, je důležité zmínit hlavně virové infekce, kouření, expozici prachům a také pravděpodobně extraozofageální reflux, který je v subklinické podobě přítomen až u 90 % pacientů s IPF (8).

Na **genetické dispozici k IPF** se zřejmě podílí řada genů. Jsou to jednak geny, jejichž mutace způsobují familiární intersticiální pneumonie/fibrózy, které se mohou projevit již v dětství, a pak geny, které jsou vázány převážně se sporadickou formou dospělých. Z genů podílejících se jak na dětském typu plicní fibrózy, tak na sporadické IPF je nejčastěji mutován gen pro surfaktantový protein C (SP-C) – 5 z 20 pacientů s familiární plicní fibrózou (FPF) jsou nositelé mutovaného genu. Mutace surfaktantových genů vede k produkci vadného surfaktantového proteinu, což způsobuje dysfunkci alveolárních epitelových buněk II. typu. Z dalších genů, jejichž mutace s podílí na poškození epitelových buněk, a to mechanismem jejich předčasného stárnutí, jsou geny pro telomerázy (*hTERT*, *hTER*). Mutace genů pro telomerázy se uplatňují hlavně u FPF. Mezi geny, jejichž polymorfismy se uplatňují hlavně u sporadické IPF, je v poslední době nejdiskutovanějším gen pro mucin, a to jmenovitě jeho variace v promotorové oblasti *MUC5B*. V souvislosti s tím byla prokázána i vyšší exprese *MUC5B* v bioptických materiálech plic u pacientů s IPF. Genetické variace genu pro *TOLLIP*, které ovlivňují mechanismy vrozené imunity, také zřejmě zvyšují pravděpodobnost vzniku IPF (9).

Na začátku patogenetického procesu IPF dochází k **mnohočetnému poškození alveolárního epitelu**, kdy je obnažena bazální membrána (BM) a spuštěna kaskáda produkce cytokinů, chemokinů a enzymů, jež se pak podílejí na dalším rozvoji a udržování procesu fibroprodukce a jizvení plicní tkáně. Samotná BM je procesem poškozena také, a tak dochází k proliferaci pneumocytů II. typu a endotelových buněk v terénu „nedokonalé“ extracelulární matrix (ECM), a nemůže proto dojít k restituci původní architektiky alveolu. Dalším krokem je pak nábor (*recruitment*) fibroblastů

a myofibroblastů s další depozicí ECM a progresu k nevratné fibróze alveolu. Vytvářejí se tzv. fibroblastické fokusy, jež jsou mezi sebou navzájem spojeny pojivovou tkání a vytvářejí jakousi trojrozměrnou síťovitou strukturu, která vytlačuje a nahrazuje spojitou architektiku respiračních lobulů v plicích. Množství fibroblastických fokusů v plicích pravděpodobně ovlivňuje prognózu pacientů s IPF.

Hlavními **cytokiny**, které určují vzorec patologického hojení plicní tkáně směrem k fibróze, jsou interleukiny IL-4 a IL-13. Oba tyto cytokiny podporují růst fibroblastů a produkci kolagenu a zvyšují produkci transformujícího růstového faktoru beta (TGF- $\beta_2$ ) lidskými bronchiálními epitelii. TGF- $\beta_2$  indukuje transkripci kolagenu typu I a fibronektinu ve fibroblastech. V endotelu navíc reguluje produkci a aktivitu růstového faktoru fibroblastů (FGF-2), který má výrazný mitogenní vliv na pneumocyty II. typu. To má za následek poruchu fyziologické reepitalizace drobných alveolárních lézí s následným vznikem prefibrotických okrsků.

Existuje několik teorií o **původu fibroblastů a myofibroblastů** v plicní tkáni u pacientů s IPF. Jedna z nich předpokládá, že jde o rezidentní kmenové buňky, které se aktivují a proliferyují v odpověď na poranění. Je možný i jejich původ z buněk alveolárního epitelu, které projdou takzvanou epitelově-mezenchymovou tranzicí (EMT). Dalším možným zdrojem myofibroblastů jsou mezotelové buňky, které mohou vcestovávat do plic a vykazovat rysy myofibroblastické diferenciaci. Svým způsobem by to vysvětlovalo i subpleurální predominanci změn u IPF. Některé studie však podporují spíše hypotézu o mimoplicním původu fibroblastů, jež jsou původem z kostní dřevě, chovají se jako mezenchymové kmenové buňky a jsou chemotakticky atrahovány do míst tkáňového poranění, kde přispívají k fibrotizaci plicní tkáně. Je pravděpodobné, že fibroblasty u jedinců s IPF mají i sníženou schopnost apoptózy a jsou proti apoptóze mediované receptory Fas chráněny antiapoptotickými faktory ze skupiny inhibitorů apoptózy (IAP).

V patogenезi sporadické IPF nepochybně hraje roli rovněž **stárnutí**, neboť IPF se prakticky nevyskytuje u jedinců do 45 let věku. Vliv senescence lze vysvětlit ztrátou integrity epitelu na podkladě opakovaných poranění epitelových buněk, sníženou schopností normální regenerace alveolárního epitelu, kumulací oxidativního stresu a sklonem k fibroproliferativnímu hojení ve stáří. Ztráta schopnosti regenerace epitelu je pravděpodobně způsobena poruchou autofagie, která je důležitá pro normální obrat subcelulárních organel a proteinů, a dysfunkcí mitochondrií, jež mohou mediovat apoptózu alveolárních epitelových buněk u IPF. Význam má také imunosenescence, kdy s věkem klesá imunokompetence jedince, objevuje se zvýšené zastoupení CD4+ CD8+ T lymfocytů a zvyšuje se tvorba autoprotiilátok, jež se pravděpodobně mohou také účastnit na patogenезi plicní fibrózy. Svou úlohu má jistě i dlouhotrvající mechanické namáhání plicní tkáně (komprese, relaxace, střížné síly) při dechových exkurzích, kdy nejvíce namáhané části plic – tedy partie v zadních kostofrenických úhlech – jsou fibrózou postiženy nejvíce (7).

### DIAGNOSTIKA

Stanovení diagnózy IPF je postaveno na klinických symptomech, fyzikálním vyšetření a typickém radiologickém nálezů na CT hrudníku s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Bronchoalveolární laváž (BAL) je pomocným vyšetřením, které především umožňuje odlišit intersticiální

plicní procesy (IPP) exogenního původu, hlavně chronickou exogenní alergickou alveolitidu či azbestózu. Klinickým a laboratorním (autoprotilátky) revmatologickým screeningem je třeba vyloučit systémové nemoci pojiva.

Diagnóza IPF by měla být stanovena multidisciplinárním týmem sestávajícím z pneumologa – odborníka na IPP, radiologa zvládnutého v diagnostice IPP a případně patologa. Plicní biopsii potřebujeme pouze v případech, kdy klinicko-radiologický obraz nemoci není typický. Diagnóza IPF je pak stanovena na základě kombinace radiologických a histopatologických změn v kontextu klinického obrazu (tab. 1) (1, 10, 11).

**Tab. 1** Specifické kombinace HRCT a histopatologického nálezu

HRCT obraz	Histopatologický obraz	Diagnóza IPF
UIP	UIP	ANO
	pravděpodobná UIP	
	možná UIP	
	neklasifikovatelná fibróza	
	nejedná se o UIP	NE
Možná UIP	UIP	ANO
	pravděpodobná UIP	pravděpodobná
	možná UIP	
	neklasifikovatelná fibróza	NE
	nejedná se o UIP	NE
Nedopovídá UIP	UIP	možná
	pravděpodobná UIP	NE
	možná UIP	
	neklasifikovatelná fibróza	
	nejedná se o UIP	

### KLINICKÝ OBRAZ

Idiopatická plicní fibróza by měla být zvažována jako možná příčina v diferenciální diagnostice dušnosti u jedinců středního a staršího věku. Dušnost obvykle pozvolna progreduje, pokud se však objeví akutní exacerbace, pak je změna dušnosti výrazná. Dalšími symptomy jsou kašel a snadná unavitelnost, v pozdních stádiích i cyanóza. U 75 % pacientů se vyskytují typické fenotypové projevy nemoci, a to **paličkovité prsty** s nehty tvaru hodinového sklíčka a poslechový fenomén **krekitu** slyšitelný nad plicními bazemi (2).

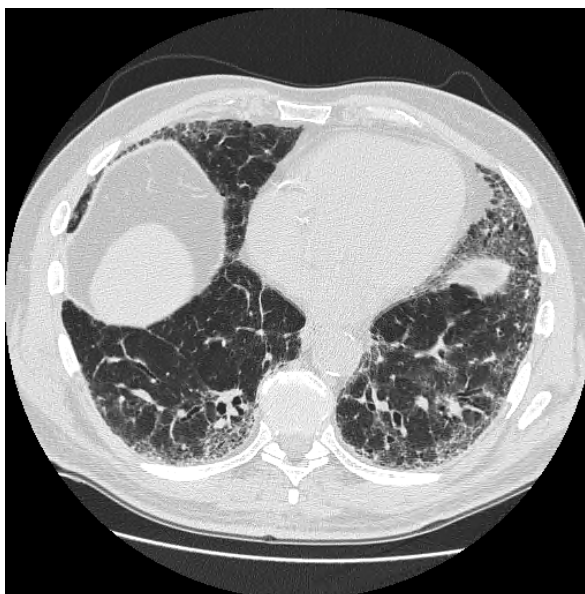
### RADIOLOGICKÝ NÁLEZ

Typickým radiologickým nálezem IPF na HRCT hrudníku jsou intersticiální změny charakteru retikulací, cystických lézí (voštinovitá plíce) a trakčních bronchiectasií s časovou heterogenitou a subpleurální dominancí, obvykle s maximem v pravém dolním laloku dorzobazálně (obr. 1). Toto je typický radiologický obraz IPF. Nicméně tento obraz tzv. definitivní UIP v radiologickém obraze chybí dle některých studií téměř u poloviny jedinců s IPF. Navíc řada pacientů s netypickým radiologickým nálezem není schopna plicní biopsie, jak to vyžaduje doporučený postup z roku 2011 (obr. 2) (1).

Fleischnerova společnost proto v minulém roce navrhla změnu v radiologické diagnostice IPF, kdy za definitivní diagnózu IPF může být považován nejen případ s klinickým obrazem odpovídajícím IPF a s radiologickým obrazem definitivní UIP, ale navíc nově i s obrazem pravděpodobné UIP, který je novým podtypem možné UIP (fibróza bez voštinovitě



**Obr. 1** Radiologický obraz definitivní UIP s voštinovitou plící



**Obr. 2** Radiologický obraz pravděpodobné UIP, bez voštinovité plíce s trakčními bronchiectasiemi

plíce) s obrazem trakčních bronchiectasií, a to bez nutnosti plicní biopsie. Hrubá heterogenní fibróza (pravděpodobná UIP) tedy také odpovídá IPF/UIP, i když zde není voštinovitá plíce (obr. 1, 2) (12).

### FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ PLIC

Funkční vyšetření plic samo o sobě nemá přínos z hlediska diagnózy, ale je důležitým nástrojem pro určení závažnosti nemoci a sledování v čase včetně stanovení efektu léčby. Typickou funkční poruchou je u pacientů s IPF restriktivní ventilační porucha (RVP) s poruchou difúzní kapacity – transferfaktoru ( $TL_{CO}$ ) – a snížením plicní poddajnosti. V počínajících fázích nemoci může být ovšem vitální kapacita (VC) zcela v normě a může být jen mírně snížená difúzní kapacita.

Nedílnou součástí je vyšetření krevních plynů, kdy je u pacientů s IPF v úvodu onemocnění patrný pokles saturace krve kyslíkem ( $SaO_2$ ) a parciálního tlaku kyslíku ( $paO_2$ ) v tepenné krvi pouze při zátěži a teprve s progresí onemocnění



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

dochází i ke klidové hypoxemii. Na základě hodnot krevních plynů je pak u pacientů s IPF zvažováno přidělení suplementární léčby kyslíkem, a to buď cestou koncentrátoru kyslíku, nebo kapalného kyslíku. Dobrou informací o funkčním stavu pacienta nám dá 6minutový test chůze (6MWT), který je také nedílnou součástí vyšetření pro případnou indikaci přidělení kapalného kyslíku (10).

### BRONCHOALVEOLÁRNÍ LAVÁŽ

Navzdory tomu, že doporučený postup ATS/ERS/JRS/ALAT z roku 2011 je proti rutinně prováděné BAL, sekce IPP ČPFS se nadále domnívá (v souladu s řadou především evropských pracovišť), že BAL je cenným diferenciálně diagnostickým nástrojem umožňujícím zejména odlišení exogenní alergické alveolitidy (EAA), případně plicního postižení při systémových nemocech pojiva a polékovém poškození plic (14, 15). Pro IPF je typické zmožnění granulocytů obvykle s malou příměsí eozinofilů v tekutině získané pomocí BAL (BALTe), lymfocyty bývají zvýšené minimálně. Pokud jsou lymfocyty v BALTe zvýšeny nad 20 %, významně stoupá pravděpodobnost, že se jedná o EAA.

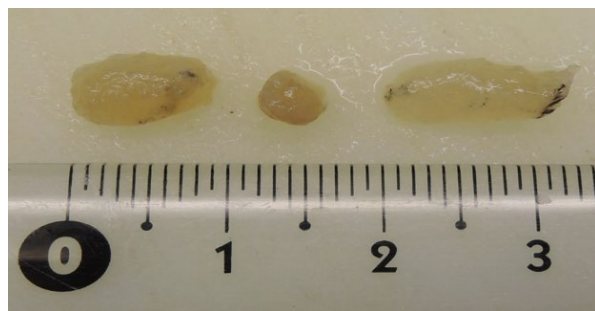
### PLICNÍ BIOPSIE

Plicní biopsii by měli podstoupit pouze pacienti s možnou UIP s radiologicky neurčeným podtypem možné UIP a případně nálezem nekonzistentním s UIP. Pokud pacienti nejsou schopni biopsii podstoupit, lze v rámci multidisciplinární diskuse rozhodnout o definitivní diagnóze dle klinického chování nemoci (16–18).

V zásadě pokud je klinický obraz kompatibilní s IPF, HRCT nález odpovídá UIP a vyloučili jsme exogenní příčiny IPP a systémové nemoci pojiva, není plicní biopsie indikována. Je třeba si navíc uvědomit, že chirurgická plicní biopsie u pacientů s IPF starších 65 let a s  $TL_{CO} < 35\%$  je zatížena signifikantní mortalitou, a měli bychom se jí tedy pokud možno vyhnout. Nově přináší bezpečnější alternativu získání vzorku plicní tkáně pro diagnostiku IPF transbronchiální kryobiopsie, která má slušnou výtěžnost a pravděpodobně menší riziko akutní exacerbace spojené s výkonem (19) (obr. 3).

### HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ

Základním histomorfologickým rysem při malém zvětšení je ložiskové postižení plicního parenchymu. Oblasti postižené chronickým intersticiálním zánětlivým procesem a fibrózou, v níž jsou přítomná ložiska fibroblastů, se střídají s částmi relativně normálního nepostíženého plicního parenchymu. Fibroticky změněná plicní tkáň je prostoupena poměrně dobře formovanou fibrózou, jež je tvořena jen velmi málo buněčným, hyalinně transformovaným hustým kola-



Obr. 3 Vzorky plicní tkáně získané transbronchiální kryobiopsií

genním pojivem. Bezprostředně na tuto starou fibrotizaci však navazují části granulační tkáně s nakupením fibroblastů s myxoidním stromatem. Právě výrazná proměnlivost stáří fibrotických změn, popisovaná jako „časová heterogenita“, je typická pro tento typ postižení (10).

### LÉČBA

Léčba IPF by měla být časná a komplexní, zahrnující kromě kauzální farmakoterapie i kyslíkovou léčbu, rehabilitaci a paliativní a symptomatickou léčbu.

### FARMAKOTERAPIE

Základem farmakoterapie je od roku 2011 kauzální **antifibrotická léčba** (14). Efekt v léčbě IPF prokázaly a pro léčbu jsou schváleny dva antifibroticky působící léky, pirfenidon a nintedanib. Stran volby antifibrotika není žádná preference jednoho či druhého pro 1. či 2. linii léčby. Obvykle probereme s pacientem nežádoucí účinky jednotlivých preparátů a jejich dávkování a navrhneme lék i na základě pacientových preferencí. *Switch* z jednoho léku na druhý je při intoleranci možný, při dysefektu jednoho z léků však není dostatek důkazů, že druhý bude efektivní, a plátcí péče se proto tyto *switche* zdráhají hradit.

**Pirfenidon** snižuje proliferaci fibroblastů a produkci s fibrózou asociovaných proteinů a cytokinů pravděpodobně inhibicí TGF- $\beta$  a destičkového růstového faktoru (PDGF – *platelet-derived growth factor*), a to cestou blokády nukleární translokace proteinu Smad.

Klinická účinnost léčby pirfenidonem již byla prokázána v řadě studií, zejména ve společné analýze multinárodních studií CAPACITY 004 a 006, v japonské studii Shionogi (SP3) a následně ve studii ASCEND (20–23). Pirfenidon ve studii ASCEND prokazatelně zpomaloval progresi onemocnění, a to zpomalením poklesu plicních funkcí. Ve skupině pacientů léčených pirfenidonem bylo méně těch, u kterých došlo k poklesu VC o  $\geq 10\%$  a více těch, kteří neměli žádný pokles VC, pirfenidon navíc statisticky významně snižoval i pokles 6MWD a prodlužoval přežití bez progresu onemocnění. Společnou analýzou studií CAPACITY 004 a 006 a ASCEND byla navíc prokázána redukce mortality ze všech příčin i na IPF ve skupině léčené pirfenidonem oproti placebo (20).

V ČR byl pirfenidon dostupný pro pacienty s IPF od roku 2011 nejprve v patientském programu, od roku 2012 pak na individuální úhradu mimořádně dováženého léku a od července 2014 byl lék hrazen z prostředků zdravotního pojištění jako vysoce inovativní léčebný prostředek (VILP). Od 1. 12. 2017 má stanovenou řádnou úhradu.

Je hrazen z prostředků zdravotního pojištění pro nekouřící pacienty s IPF s VC mezi 50 a 90 % náležitých hodnot (NH) a  $TL_{CO} > 35\%$  NH, a to v centrech pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů garantovaných ČPFS. Bohužel trvá omezení úhrady týkající se pacientů s poklesem plicních funkcí v 6měsíčních intervalech mezi jednotlivými měřeními, kdy z úhrady vypadávají jedinci s poklesem VC  $> 10\%$  a  $TL_{CO} > 15\%$  oproti předchozím hodnotám. Toto úhradové omezení odporuje medicíně založené na důkazech, neboť nemocní, jejichž plicní funkce klesají rychleji, se mohou po vysazení antifibrotik ještě výrazněji zhoršit.

Pacienti indikovaní k léčbě pirfenidonem zahajují 1.–7. den 3 × 1 kapsli po 267 mg, 8.–15. den pak zvyšují dávku na 3 × 2 kapsle a od 16. dne užívají 3 × 3 kapsle (2403 mg pirfenidonu/den). Nemocní, kteří mají výrazné nežádoucí

gastrointestinální účinky (obvykle nauzeu a nechutenství), mohou mít redukovanou dávku pirfenidonu na nejvyšší tolerovanou (kupříkladu 3 × 2 nebo pouze 3 × 1 kapsle po 267 mg/den). Také v případě fotosenzitivní reakce nebo významné elevace transamináz je zpravidla nutná přechodná redukce dávky léku, eventuálně jeho úplné vysazení na přechodnou dobu.

Pacient musí být při zahájení léčby seznámen s fototoxicitou léku a s nutností soustavné ochrany proti slunečnímu záření (celoročně krémy s vysokým ochranným faktorem, tzv. sun-blockery, na nechráněná místa kůže, pokrývka hlavy a ochrana těla oděvem při riziku oslunění). Také musí vědět o gastrointestinálních nežádoucích účincích, hlavně o nevolnosti a nechuti k jídlu a o možnosti snížit dávku léku při jejich výskytu. Musí být poučen i o možnosti poruchy funkce jater při léčbě pirfenidonem a nutnosti opakovaných odběrů krve v průběhu léčby, s kontrolou jaterních testů. Vzhledem k tomu, že tabákový kouř je induktorem CYP1A2, čímž významně ovlivňuje farmakokinetiku a tím biologickou dostupnost (expozici) pirfenidonu, by pacienti užívající tento lék neměli kouřit. Navíc nekouření je samo o sobě jednou z podmínek úhrady pirfenidonu v ČR. Zvýšené opatrnosti je třeba při současné léčbě léky snižujícími aktivitu CYP1A2, kdy může dojít až k významné toxicitě pirfenidonu (např. fluvoxamin, který je při léčbě pirfenidonem kontraindikovaný, chinolony). Naopak léky zvyšující aktivitu CYP1A2 mohou snižovat účinnost pirfenidonu (rifampicin, omeprazol).

**Nintedanib** je dalším lékem, který je dostupný pro léčbu IPF v ČR, a to doposud v rámci VILP. Jedná se o trikinázový inhibitor (inhibice receptoru pro růstový faktor fibroblastů /FGF – fibroblast growth factor/, vaskulární endotelový růstový faktor /VEGF – vascular endothelial growth factor/ a PDGF – platelet derived growth factor), který v dávce 150 mg 2 × denně perorálně prokazatelně snižuje pokles plicních funkcí u pacientů s IPF.

Efektivita a bezpečnost nintedanibu v léčbě IPF byly prokázány ve dvou velkých studiích fáze III INPULSIS-1 a INPULSIS-2, do nichž bylo zařazeno 1066 pacientů s IPF (24, 25). Nintedanib prokázal v obou těchto studiích efektivitu vyjádřenou významnou redukcí poklesu VC a navíc v INPULSIS-2 i benefit ve smyslu redukce počtu a doby do výskytu akutních exacerbací IPF (26).

Nintedanib je v ČR hrazen u pacientů s VC 50–90 % NH a  $TL_{CO} > 30$  % NH. I pro nintedanib platí ukončení úhrady léku při poklesu plicních funkcí, tak jako pro pirfenidon. Lék je pro perorální užití, ve formě kapslí, užívá se 2 × 1 kapsle po 150 mg denně (přibližně v intervalu 12 hodin). Při intoleranci je možné dávku snížit na 2 × 100 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou průjemy a elevace jaterních enzymů. Frekvenci stolic lze snížit podáním loperamidu. Při elevaci transamináz lze při významném vzestupu přechodně přerušit léčbu, častěji však postačí většinou přechodné snížení dávky na 2 × 100 mg denně.

Úloha **N-acetylcysteinu (NAC)** v léčbě IPF doposud není vyjasněna, je však pravděpodobné, že přinejmenším u části nemocných s genovými polymorfismy TOLLIP může být přínosná. Nicméně plošné testování pacientů s IPF na genové polymorfismy TOLLIP není nyní dostupné, tudíž nelze léčbu NAC pro pacienty s IPF plošně doporučit. Pokud bychom však znali TOLLIP status, pak genotyp TT na pozici rs3750920 disponuje ke zlepšení přežití u pacientů s IPF a bylo by možné lék k terapii přidat (9).

Podávání **inhibitorů protonové pumpy (PPI)** jako léčba asymptomatického gastroezofageálního a extraezofageálního

ho refluxu není plošně doporučeno. PPI nemají vliv na snížení poklesu plicních funkcí, navíc mohou změnou mikrobiomu spíše nepříznivě ovlivnit průběh nemoci. Také interferují s metabolismem pirfenidonu. Lze je doporučit pouze při symptomatickém refluxu, a to raději esomeprazol, kde je interference relativně nízká (8, 25).

#### DLOUHODOBÁ DOMÁCÍ OXYGENOTERAPIE

Je doporučena pro všechny pacienty s IPF s klidovou či zátěží indukovanou hypoxemií, kteří splní kritéria ČPFS.

#### TRANSPLANTACE PLIC

Je doporučena pro vhodně vybrané pacienty s IPF. Pětileté přežití po transplantaci plic u pacientů s IPF je odhadováno na 50–56 %. Transplantace plic u adekvátně indikovaných pacientů s IPF významně snižuje riziko úmrtí v pátém roce po transplantaci. Navíc pacienti s IPF mají lepší dlouhodobé přežití po transplantaci plic než ti transplantovaní pro jinou diagnózu (28). Pacienti s IPF by při respiračním selhání způsobeném IPF neměli být paušálně invazivně uměle ventilováni, pokud nejsou zařazeni na čekací listinu transplantace plic a není rozhodnuto o bridgingu mimotělním oběhem. Mortalita při umělé plicní ventilaci u pacientů s IPF dosahuje 96 % (29).

#### PALIATIVNÍ PĚČE A SYMPTOMATICKÁ LÉČBA

Měla by být součástí péče o pacienty s IPF prakticky od stanovení diagnózy. Spočívá v tlumení obtěžujících symptomů. Pro tlumení kašle lze použít systémové kortikosteroidy, a to obvykle v minimální dávce (obvykle do 20 mg prednisonu denně a dávku postupně snižovat), která dosáhne zmírnění úporného kašle. Opioidy indikujeme u těžké dušnosti s kašlem či bez něj.

#### PLICNÍ REHABILITACE

Všichni pacienti s IPF by měli být motivováni k plicní rehabilitaci. Je to jedna z možností jak zlepšit kvalitu života pacienta, funkční výkonnost a zmírnit dušnost. Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující učení, poradu a behaviorální techniky ke zlepšení sebeobsluhy, redukcii symptomů a optimalizaci funkční kapacity (30).

#### DISPENZARIZACE

**Interval sledování** je doporučen 3–6měsíční. Kontroly spočívají ve vyšetření pacienta – funkčním (spirometrie, transferfaktor, krevní plyny) a klinickém. HRCT hrudníku není třeba zhotovovat při každé z těchto kontrol, pokud nedojde k významné změně klinického obrazu a funkčních parametrů. Pokud však máme podezření na tzv. akutní exacerbaci IPF, je provedení HRCT hrudníku na prvním místě. V případě podezření na infekci či nádor v terénu IPF jsou další vyšetřovací postupy včetně radiologického vyšetření samozřejmostí.

#### PROGNÓZA

Prognóza pacientů s nově stanovenou diagnózou IPF je do značné míry závislá na pokročilosti a rozsahu fibrózních změn, rychlosti progresu a přítomnosti akutní exacerbace (31). Také charakter HRCT změn ovlivňuje prognózu. Pacienti, kteří mají na HRCT změny zcela typické pro IPF, mají nejhorší prognózu. Ti, kteří mají obraz HRCT spíše



podobný nespecifické intersticiální pneumonii (NSIP) nebo necharakteristický, mají prognózu lepší.

Z funkčních parametrů mají prognostický význam změny VC a TL<sub>co</sub> v čase. Pokles VC o více než 10 % a TL<sub>co</sub> o více než 15 % za 6 měsíců svědčí pro časnou mortalitu pacienta. Také vzdálenost ujitá při 6minutovém testu chůzí (6MWD) < 250 m a snížení 6MWD za 24 týdnů o > 50 m je spojeno s 3× vyšší mortalitou. Pro určení prognózy je možné použít rovněž složené indexy, kupříkladu GAP (*Gender-Age-Physiology*), který je také dobrým prediktorem mortality pacientů s IPF (32).

U pacientů s IPF jsou ve zvýšené míře pozorovány komorbidity jako bronchogenní karcinom, ischemická choroba srdeční a žilní trombóza. Antikoagulační léčba z jakýchkoliv důvodů významně zhoršuje prognózu pacientů s IPF, a to pravděpodobně nezávisle na diagnóze, pro kterou byla zavedena. Nicméně mechanismus tohoto dysefektu není přesně znám (33).

### ZÁVĚR

Idiopatická plicní fibróza je závažné onemocnění plic s prognózou srovnatelnou s rakovinou plic. Poznání patogenetického podkladu této nemoci nám umožňuje hledat nové léčebné metody, jež mohou v budoucnu vést nejen ke zpomalení progresu nemoci, ale i k jejímu zastavení nebo regresii změn.

Pro zvyšování povědomí o IPF za účelem zvýšení počtu časných diagnóz IPF a pro klinický výzkum IPF je velmi důležitá organizace specializované péče o pacienty s IPF a registry IPF. V České republice je etablována síť Center pro diagnostiku a léčbu IPP, kde jsou pacienti odborně vyšetřeni, sledováni a léčeni.

Registr EMPIRE (*European MultiPartner IPF Registry*), který vznikl v ČR, je navíc světově největším registrem IPF. Poskytuje řadu informací o této vážné nemoci, a to jak pro výzkum či nábor pacientů do nových klinických studií, tak také v neposlední řadě pro jednání o úhradách nových léků ([www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz), záložka Sekce IPP; <http://empire.registry.cz/index-en.php>) (34).

### Čestné prohlášení

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

### Seznam zkratk

<b>6MWD</b>	vzdálenost ujitá při šestiminutovém testu chůzí
<b>6MWT</b>	šestiminutový test chůzí
<b>BAL</b>	bronchoalveolární laváž
<b>BALTe</b>	tekutina získaná pomocí BAL
<b>BM</b>	bazální membrána
<b>EAA</b>	exogenní alergická alveolitida
<b>ECM</b>	extracelulární matrix
<b>EMT</b>	epitelově-mezenchymová tranzice
<b>FGF</b>	růstový faktor fibroblastů
<b>FPF</b>	familiární plicní fibróza
<b>HRCT</b>	CT hrudníku s vysokou rozlišovací schopností
<b>IAP</b>	antiapoptotické faktory ze skupiny inhibitorů apoptózy
<b>IL</b>	interleukin
<b>IPF</b>	idiopatická plicní fibróza
<b>IPP</b>	intersticiální plicní procesy
<b>NAC</b>	N-acetylcystein

<b>NH</b>	náležitá hodnota
<b>NSIP</b>	nespecifická intersticiální pneumonie
<b>paO<sub>2</sub></b>	parciální tlak kyslíku
<b>PDGF</b>	růstový faktor z destiček
<b>PPI</b>	inhibitory protonové pumpy
<b>RVP</b>	restrikční ventilační porucha
<b>SaO<sub>2</sub></b>	saturace krve kyslíkem
<b>TGF-β</b>	transformující růstový faktor beta
<b>TL<sub>co</sub></b>	transferfaktor
<b>UIP</b>	obvyklá intersticiální pneumonie
<b>VC</b>	vitální kapacita
<b>VEGF</b>	vaskulární endotelový růstový faktor
<b>VILP</b>	vysoce inovativní léčebný prostředek

### Literatura

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al., on behalf of ATS/ERS/JRS/ALAT; Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y et al., on behalf of ATS, ERS, JRS and ALAT. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): e3–e19.
- Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137(1): 129–137.
- Hopkins RB, Burke N, Fell C et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 187–195.
- Olson AL, Swigris JJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology. *Clin Chest Med* 2012; 33(1): 41–50.
- Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(3): 191–197.
- Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1161–1172.
- Savarino E, Carbone R, Marabotto E et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013; 42(5): 1322–1331.
- Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ et al; IPFnet Investigators. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12): 1475–1482.
- Vašáková M. Idiopatická plicní fibróza. In Vašáková M., Polák J., Matěj R. Intersticiální plicní procesy (2., rozšířené vyd.). Maxdorf, Praha, 2016.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733–748.
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 138–153.
- Lynch DA, Godwin JD, Safran S et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(4): 488–493.
- Vašáková M., Šterclová M, Sekce IPP ČPFS. Kapitola 6. 1. Idiopatická plicní fibróza (Doporučený postup pro diagnózu léčbu a sledování). In: Kolek V a kol. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf, Praha, 2017.
- Ohshimo S, Bonella F, Cui A et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(11): 1043–1047.
- Chung JH, Lynch DA. The value of a multidisciplinary approach to the diagnosis of usual interstitial pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis: radiology, pathology, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(3): 463–471.

- 17. Wells AU.** Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22(128): 158–162.
- 18. Xaubet A, Behr J, Bendstrup E et al.** Review of IPF diagnosis and management recommendations in Europe. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30(4): 249–261.
- 19. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A et al.** Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014; 9(2): e86716.
- 20. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al.; CAPACITY Study Group.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760–1769.
- 21. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al.; ASCEND Study Group.** A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 22: 2083–2092.
- 22. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ et al.** Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 33–41.
- 23. Hilberg O, Simonsen U, du Bois R et al.** Pirfenidone: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2012; 6(3): 131–143.
- 24. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.
- 25. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al.; INPULSIS Trial Investigators.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071–2082.
- 26. Suissa S, Ernst P.** The INPULSIS enigma: exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2015; 70(5): 508–510.
- 27. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E et al.** Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 381–389.
- 28. Thabut G, Christie JD, Ravaud P et al.** Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009; 151(11): 767–774.
- 29. Mooney JJ, Raimundo K, Chang E et al.** Mechanical ventilation in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide analysis of ventilator use, outcomes, and resource burden. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 84.
- 30. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T et al.** Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13(3): 394–399.
- 31. Maher TM, Whyte MK, Hoyles RK et al.** Development of a consensus statement for the definition, diagnosis, and treatment of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis using the Delphi technique. *Adv Ther* 2015; 32(10): 929–943.
- 32. Ley B, Collard HR, King TE.** Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 431–440.
- 33. Kreuter M, Wijsenbeek MS, Vašáková M et al.** Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 47(6): 1776–1784.
- 34. Doubková M, Švancara J, Svoboda M et al.** EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2018; 12(4): 1526–1535.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.**

Pneumologická klinika 1. LF UK

Thomayerova nemocnice

Videňská 800, 140 59 Praha 4

Tel.: 261 082 372

e-mail: [martina.vasakova@ftn.cz](mailto:martina.vasakova@ftn.cz)

# Léčba závislosti na tabáku jako standardní součást onkologické péče

<sup>1,2</sup>Eva Králíková, <sup>1,2</sup>Alexandra Pánková, <sup>2</sup>Kamila Zvolská, <sup>3</sup>František Perlík

<sup>1</sup>Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Centrum pro závislé na tabáku 3. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 244–247

## SOUHRN

Po stanovení onkologické diagnózy má kouření velký vliv na dobu přežití, průběh a účinnost onkologické léčby i kvalitu dalšího života. Kouření zhoršuje výsledky chirurgické léčby, snižuje účinnost radiační léčby i chemoterapie, zvyšuje riziko nežádoucích účinků léčby i výskyt nádorových duplicí či jiných komorbidit – žilní trombózy, kardiovaskulárních onemocnění nebo infekcí.

Článek shrnuje praktická doporučení pro onkologické pacienty, jež zahrnují nekuřácké prostředí, význam nulové expozice tabákovému kouří, pro kuřáky pak doporučení přestat kouřit a nabídku léčby závislosti na tabáku. Kromě krátké intervence, kterou by měli aplikovat všichni kliničtí pracovníci v rozsahu několika desítek vteřin až 10 minut, by měla být k dispozici intenzivní léčba, například v centrech pro závislé na tabáku. V dokumentaci je důležité evidovat kuřácký status včetně expozice pasivnímu kouření, u kuřáků (aktivních i pasivních) intervence empaticky opakovat. Motivaci k léčbě závislosti na tabáku by měla být především souvislost s konkrétní onkologickou diagnózou, prognózou, průběhem a účinností její léčby.

Léčba závislosti na tabáku má být samozřejmou součástí kvalitní onkologické péče ze strany lékařů i sester v intenzitě podle jejich časových možností.

## KLÍČOVÁ SLOVA

kouření tabáku, zanechání kouření, léčba závislosti na tabáku, nikotin, chemoterapie, farmakologické interakce, nežádoucí účinky, onkologie

## SUMMARY

**Králíková E., Pánková A., Zvolská K., Perlík F. Treatment of tobacco dependence as a standard part of oncology care**

After the oncological diagnosis, smoking has a major impact on survival, course and effectiveness of oncology treatment, and quality of the further life. Smoking worsens surgery outcomes, reduces the effectiveness of radiation therapy and chemotherapy, increases the risk of side effects of oncology treatment, and increases the incidence of tumor duplication or other comorbidities like venous thrombosis, cardiovascular diseases or infections.

The article contains a summary of practical recommendations for oncology patients, including smoke-free environments, the importance of zero exposure to tobacco smoke, clear advice to stop smoking to smokers and offer of tobacco dependence treatment. Except of brief intervention within few tens of seconds up to 10 minutes, intensive treatment should be available, for example in special tobacco-dependence centers. In the documentation smoking status should be recorded including exposure to passive smoking, interventions to smokers (both active and passive) should be empathically repeated. The motivation to treat tobacco dependence should be mainly related to their specific oncological diagnosis, prognosis, course and effectiveness of its treatment.

Treatment of tobacco dependence should be an obvious part of quality oncological care by doctors and nurses in intensity according to their time availability.

## KEYWORDS

tobacco smoking, smoking cessation, nicotine dependence, chemotherapy, pharmacological interactions, adverse effects, cancer

## ÚVOD

Přístup „teď už to nemá smysl“ byl studiem opakovaně potvrzen jako mylný. Výsledky vlivu pokračujícího kouření u nemocných s nádorovým onemocněním ukazují na sníženou účinnost onkologické léčby, zkrácené přežití, zvýšené riziko vzniku sekundárních malignit a zhoršení kvality života, ať se jedná o chirurgickou terapii, chemoterapii, imunoterapii či radioterapii (1–7).

## VÝZNAM LÉČBY ZÁVISLOSTI NA TABÁKU U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

### CHIRURGICKÁ TERAPIE

Kouření zpomaluje pooperační hojení, zvyšuje výskyt zánětů a dalších komplikací. Například ženy s karcinomem prsu mají po operaci zvýšené riziko infekcí a kožních nekrotů po adjustaci na jiné rizikové faktory, jako je diabetes, obe-

zita, užívání alkoholu, nesteroidních antiflogistik, délka operace a zkušenost operátora (2, 8).

### RADIAČNÍ TERAPIE

Kouření významně snižuje účinnost radioterapie, zvyšuje riziko jejích nežádoucích účinků, jako jsou záněty sliznice dutiny ústní, ztráta chuti k jídlu, xerostomie, ztráty hmotnosti, únava, pneumonitida, poškození měkkých tkání a kostí, zhoršení kvality hlasu (9).

### CHEMOTERAPIE

Změny metabolismu léčiv u kuřáků mohou ovlivnit farmakokinetiku a tím i účinnost protinádorové chemoterapie (10, 11). Metabolická indukce zvyšuje clearance protinádorového léčiva, vyvolá tím pokles koncentrací (C<sub>max</sub>) a tím i jeho plochy pod křivkou koncentrací (AUC). Ovlivnění účinku protinádorové léčby bylo opakovaně pozorováno u erlotinibu (12, 13), dále u efitinibu (14) a irinotekanu (15).

Komplexní změny farmakokinetiky u kuřáků tak ovlivňují také výskyt nežádoucích účinků protinádorové chemoterapie při používání taxanů (docetaxel, paklitaxel) (16) a gemcitabinu (17–19). Kouření může snižovat účinnost chemoterapie až o 40 % (20).

Klinické studie ukazují (21), že cigaretový kouř ovlivňuje přímo či nepřímo výsledky protinádorové léčby. Působení je komplexní a zahrnuje nejen přímé karcinogenní působení polycyklických aromatických uhlovodíků, ale i jejich indukční vliv na enzymy metabolizující protinádorová chemoterapeutika. Tyto látky zvyšují syntézu cytochromu P450 a zrychlují biotransformaci řady protinádorových chemoterapeutik. Charakteristická je indukce proteinů vyvolaná působením enzymů CYP1A1 a CYP1A2. Výsledky protinádorové léčby nepříznivě ovlivňuje také nikotin, který tlumí apoptózu.

Kouření dále zvyšuje výskyt nežádoucích účinků (22), například ztrát hmotnosti i svalové hmoty, kachexie, respiračních a kardiovaskulárních obtíží (11). Bylo popsáno snížení účinku imunoterapie například u nádorů močového měchýře (23).

### SEKUNDÁRNÍ ONKOLOGICKÝ NÁLEZ

Kouření zvyšuje pravděpodobnost nádorové duplicity i metastatického rozsevu tumoru původního (24).

### DOBA PŘEŽITÍ

Rozdíl mezi dobou přežití po onkologické diagnóze u kuřáků a nekuřáků je většinou významně větší než mezi jednotlivými způsoby léčby. Např. u karcinomu prsu vedl 4% rozdíl v době přežití mezi léčenými cyklofosfamidem a doxorubicinem a mezi léčenými cyklofosfamidem, methotrexátem a fluorouracilem ke změně *guidelines*. Pokud však odložili cigarety, byl rozdíl přežití 15 % oproti tomu, kdyby kouřili dále (10).

Závislost na tabáku může ovlivnit rovněž psychickou rovnováhu onkologických pacientů – u kuřáků byl zaznamenán častější výskyt deprese, vyšší počet sebevražd, dále snížené sebevědomí a menší životní spokojenost. Mýtus, že kouření pomáhá při depresi, byl opakovaně vyvrácen – naopak, čím více depresivních příznaků v době kouření, tím významnější zlepšení po zanechání kouření (26).

### ONKOLOGICKÝ PERSONÁL A KOUŘENÍ

Nekuřácký personál a nekuřácké prostředí jsou předpokladem kvalitní onkologické péče. V ČR však kouří kolem 40 % sester a 15 % lékařů (27).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Tato léčba může být úspěšná jen u těch kuřáků, kteří si přejí přestat. I když je to většina, i tak je možné motivaci vždy posílit. Pokud pacient přestat nechce, měli bychom jej motivovat, konkrétní argumentace viz výše. Můžeme ji

využít rovněž ve schématu „5R“ v obecných doporučeních léčby závislosti na tabáku (29) (viz tab. 3). Pokus přestat kouřit bez jakékoli asistence mívá úspěšnost (= biochemicky validovaná roční abstinence) jen kolem 3–5 %, krátká intervence lékaře či sestry kolem 8–10 % a intenzivní intervence (řešení psychosociální závislosti) spolu s farmakoterapií (řešení fyzické závislosti) 25–40 % (29–31).

Existuje rovněž řada specifických doporučení pro onkologické pacienty. Národní onkologická síť v USA (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) vydala *evidence-based* doporučení *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Smoking Cessation in a cancer patient population* (32). Podle nich by měl každý léčebný plán pro kuřáka s onkologickou diagnózou zahrnovat farmakoterapii založenou na důkazech, psychobehaviorální terapii a kontrolní návštěvy dle potřeby. Na podobných doporučeních se shodují i další *guidelines* pro onkologické pacienty, minimem zůstává vždy alespoň poskytnutí krátké intervence (32–35). Významnou roli hrají onkologické sestry (36). Z uvedených doporučení vychází také následující schéma léčby.

### PSYCHOSOCIÁLNÍ ZÁVISLOST - INTERVENCE

Řeší především závislost na typických rituálech spjatých s kouřením (cigaretu u kávy, ve stresu atd.). Dle časových možností lékaře či sestry lze minimálně doporučit: „Připravte si předem nekuřácká řešení pro situace, kdy obvykle kouříte.“ Příklad podrobné struktury intervence na webu: [www.slzt.cz/struktura-intervence](http://www.slzt.cz/struktura-intervence)

### FYZICKÁ ZÁVISLOST - FARMAKOTERAPIE

Fyzicky závislí kuřáci mívají po přerušení kouření typické abstinenci příznaky (nervozita, podrážděnost, úzkost, deprese, zvýšená chuť k jídlu, nesoustředěnost a další). Škála pro pacienty (37): [www.slzt.cz/minnesotska-skala-abstinencnich-priznaku](http://www.slzt.cz/minnesotska-skala-abstinencnich-priznaku)

Abstinenci příznaky lze účinně tlumit farmakoterapií, avšak je důležité si uvědomit, že žádné léky nejsou „proti kouření“, mohou jen potlačit výše zmíněné stavy. Třemi léky 1. linie jsou **vareniklin**, **nikotin a bupropion** – vždy je indikujeme společně s intervencí.

Ve všech případech by léčba měla trvat nejméně 3 měsíce, raději déle (úspěšnost je pak vyšší). Cena léků je v zásadě podobná ceně krabičky cigaret denně, některé zdravotní pojišťovny však na léky přispívají – pacient se musí informovat o aktuálních možnostech, informace jsou k dispozici rovněž na webu [www.slzt.cz/centra-lecby](http://www.slzt.cz/centra-lecby) (pod mapkou). Souhrn praktických doporučení nabízí tab. 2.

### KRÁTKÁ INTERVENCE V DENNÍ PRAXI

V rozsahu několika desítek vteřin do 10 minut: zeptat se na kouření, kuřákovi jasně doporučit přestat a nabídnout léčbu (minimálně leták) – viz tab. 2. Případně je možné zvýšit motivaci – mluvit vždy o konkrétním riziku, konkrétní diagnóze, např. podle schématu v tab. 3.

Tab. 1 Diagnózy F17 (závislost na tabáku) a Z58.7 (pasivní kouření)

MKN-10 (10. verze Mezinárodní klasifikace nemocí WHO, 28):

\* **F17** Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku (F17.1 Škodlivé použití, F17.2 Syndrom závislosti, F17.3 Odykací stav)

\* **Z58.7** Expozice tabákovému kouři, pasivní kouření. Má velký edukační význam, zejména v onkologii – pacient si uvědomí, že i malé množství kouře jej může poškodit. Měli bychom zaznamenat v dokumentaci.



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 2** Praktická doporučení pro denní praxi

<b>1. Zeptat se na kouření i na expozici pasivnímu kouření u každého pacienta, zaznamenat do dokumentace:</b>
<input type="checkbox"/> Nekuřák (nikdy nekouřil), není exponován: pochválit, zdůraznit význam. <input type="checkbox"/> Nekuřák (nikdy nekouřil), je exponován: doporučit vyloučení této expozice. <input type="checkbox"/> Bývalý kuřák: pochválit, prevence relapsu, vyloučení expozice tabákovému kouři <input type="checkbox"/> Kuřák:
<b>2. Jasně doporučit přestat kouřit a vyloučit expozici tabákovému kouři.</b>
<b>3. Nabídnout pomoc:</b>
Intervence v rámci časových možností, farmakoterapie, případně doporučení nejbližšího Centra pro závislé na tabáku, více než 100 lékáren poskytujících poradenství – kontakty na <a href="http://www.slzt.cz">www.slzt.cz</a> , dále <a href="http://www.koureni-zabiji.cz">www.koureni-zabiji.cz</a> , Linka pro odvykání kouření 800 350 000, dát letáky o léčbě závislosti na tabáku.
<b>Příklady pro rozhovor s onkologickými pacienty:</b>
* Je třeba vyhnout se jakékoliv expozici tabákovému kouři, včetně pasivní. * Přestat kouřit znamená delší dobu přežití, zlepšení kvality života včetně psychického stavu a menšího rizika deprese, úspory peněz. * Nekuřáci mají lepší výsledky chirurgické, chemoterapeutické i radiační léčby. * Nekuřáci mají méně nežádoucích účinků onkologické léčby.

**Tab. 3** Motivace k léčbě – „5R“ (podle 29)

<b>RELEVANCE</b> – relevance	Mluvit s pacientem vždy s ohledem na věk, vzdělání, osobní hodnoty
<b>RISKS</b> – rizika	Například: zlepšení prognózy, zvýšení účinnosti terapie a snížení jejich nežádoucích účinků, zvýšení doby přežití i zlepšení psychického stavu včetně zlepšení deprese.
<b>REWARDS</b> – odměny	Například: „Když přestanete kouřit, zvýší se účinnost chemoterapie, kterou právě podstupujete.“
<b>ROADBLOCKS</b> – bariéry	Při každém klinickém kontaktu, ovšem empaticky.
<b>REPEAT</b> – opakovat	Například: „Proč nechcete přestat kouřit?“ Pacient se může obávat např. abstinčních příznaků (pomůže farmakoterapie) nebo zvyšování hmotnosti (vysvětlit mechanický důvod, tj. větší perorální příjem, i to, že nikotin zvyšuje bazální metabolismus).

**Tab. 4** Schéma krátké intervence – 3 kroky (podle 30, 31)

1. Dotaz na kouření (včetně pasivní expozice).
2. Nekuřák: pochválit, posílit abstinenci. Kuřák: jasně doporučit přestat.
3. Nabídnout léčbu: intervence dle časových možností, farmakoterapie, minimálně leták s postupem léčby a nejbližší adresou – viz kontakty v tab. 1.

### INTENZIVNÍ LÉČBA: CENTRA PRO ZÁVISLÉ NA TABÁKU, SESTRY, LÉKÁRNY, NEMOCNICE

Dlouhodobá (optimálně 12 měsíců trvající) dispenzarizace a léčba na specializovaném pracovišti – v centru pro závislé na tabáku, aktuální kontakty: web Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku [www.slzt.cz](http://www.slzt.cz) (také více než 200 ambulantních lékařů a centra odvykání kouření v lékárnách).

**Pacientská poradna** je k dispozici např. na [www.stop-koureni.cz](http://www.stop-koureni.cz), [www.koureni-zabiji.cz](http://www.koureni-zabiji.cz) nebo je možné využít **Linku pro odvykání kouření** (800 350 000).

**Mobilní aplikaci** v češtině je možné stáhnout zdarma na [www.quitnow.com](http://www.quitnow.com).

### ZÁVĚR

Standardní součástí kvalitní a na důkazech založené onkologické péče je nabídka terapie závislosti na tabáku (17, 18) – tato nemoc vyžaduje léčbu a zápis do zdravotní dokumentace stejně jako jiné nemoci. V případě nedostatku času lze pacienty odeslat k intenzivní léčbě (aktuální seznam kontaktů k dispozici na [www.slzt.cz](http://www.slzt.cz)). Podstatná je v léčbě závislosti na tabáku také role sester – po krátké edukaci jsou schopny u pacientů intervenovat samy.

### Poděkování

Podpořeno: PROGRES Q25/LF1, projekt MŠMT ČR, RUK.

### Literatura




1. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 359–364.
2. Poghossyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2013; 81(1): 11–26.
3. Hymowitz N. Smoking and cancer: a review of public health and clinical implications. *J Natl Med Assoc* 2011; 103(8): 695–700.
4. Petros WP, Younis IR, Ford JN, Weed SA. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. *Pharmacotherapy* 2012; 32(10): 920–31.
5. Weaver KE, Danhauer SC, Tooze JA et al. Smoking cessation counseling beliefs and behaviors of outpatient oncology providers. *Oncologist* 2012; 17(3): 455–62.
6. Schroeder SA. An update about tobacco and cancer: what clinicians should do know. *J Cancer Educ* 2012; 27(1): 5–10.
7. Florou AN, Gkiozos IC, Tsagouli SK et al. Clinical significance of smoking cessation in subjects with cancer: a 30-year review. *Respir Care* 2014; 59(12): 1924–1936.
8. Sørensen LT, Hørby J, Friis E et al. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002 Dec; 28(8): 815–820.

- 9. Warren GW, Sobus S, Gritz ER.** The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e568–e580.
- 10. O'Malley M, King AN, Conte M et al.** Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9(7): 917–926.
- 11. Gritz ER, Dresler C, Sarna L.** Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(10): 2287–2293.
- 12. Zevin S, Benowitz NL.** Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 425–438.
- 13. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al.** Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2166–2171.
- 14. Duckett DR, Cameron MD.** Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 1175–1193.
- 15. van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos et al.** Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2719–2726.
- 16. de Graan AJ, Loos WJ, Friberg LE et al.** Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4425–4432.
- 17. O'Malley M, Healy P, Daignault S, Ramnath N.** Cigarette smoking and gemcitabine-induced neutropenia in advanced solid tumors. *Oncology* 2013; 85(4): 216–222.
- 18. Kanai M, Morita S, Matsumoto S et al.** A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia. *Ann Oncol* 2009; 20: 1397–1401.
- 19. Sohn HS, Kwon JW, Shin S et al.** Effect of smoking status on progression-free and overall survival in non-small cell lung cancer patients receiving erlotinib or gefitinib: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(6): 661–671.
- 20. de Jong FA, Sparreboom A, Verweij J, Mathijssen RH.** Lifestyle habits as a contributor to anti-cancer treatment failure. *Eur J Cancer* 2008; 44(3): 374–382.
- 21. Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A et al.** Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review. *Future Oncol* 2016; 12(18): 2149–2161.
- 22. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR et al.** The effect of cigarette smoking on cancer treatment-related side effects. *Oncologist* 2011; 16(12): 1784–1792.
- 23. Ajili F, Kourda N, Karay S et al.** Impact of smoking intensity on outcomes of patients with non muscle invasive bladder cancer treated by BCG immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* 2013; 37(4): 273–277.
- 24. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P.** Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: b5569.
- 25. Warren GW, Reid ME, Cummings KM, Marshall JR.** Author's reply to: Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132(4): 992.
- 26. Štěpánková L, Králíková E, Zvolská K et al.** Depression and smoking cessation: evidence from a smoking cessation clinic with 1-year follow-up. *Ann Behav Med* 2017; 51(3): 454–463.
- 27. Králíková E.** Kouření zdravotníků. In: Králíková E. Závislost na tabáku – epidemiologie, prevence a léčba. *Adamira*, Brno, 2013: 63–64.
- 28. WHO.** Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. Verze. *WHO*, Geneva, 1992.
- 29. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al.** Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. (2008). Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Service; May 2008.
- 30. Králíková E, Češka R, Pánková A et al.** Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(5, Suppl 1): 1S4–1S15.
- 31. McRobbie H, Bullen C, Glover M et al.** New Zealand Guidelines Group: New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008; 121(1276): 57–70.
- 32. Shields PG.** New NCCN Guidelines: Smoking Cessation for Patients with Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(5 Suppl): 643–645.
- 33. Cummings M et al.** Tobacco Cessation Guide for Oncology Providers, American Society of Clinical Oncology, 2012.
- 34. Nayan S, Gupta MK, Strychowsky JE, Sommer DD.** Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: an updated systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149(2): 200–211.
- 35. Smith RA, Andrews KS, Brooks D et al.** Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2): 100–121.
- 36. Sarna L, Bialous SA.** Implementation of tobacco dependence treatment programs in oncology settings. *Semin Oncol Nurs* 2016; 32(3): 187–196.
- 37. Hughes J.** Minnesota Tobacco Withdrawal Scale, 2003. Dostupné na: [www.med.uvm.edu/behaviorandhealth/research/minnesota-tobacco-withdrawal-scale](http://www.med.uvm.edu/behaviorandhealth/research/minnesota-tobacco-withdrawal-scale); česky na: [www.slz.cz/minnesotska-skala-abstinenčních-priznaku](http://www.slz.cz/minnesotska-skala-abstinenčních-priznaku)

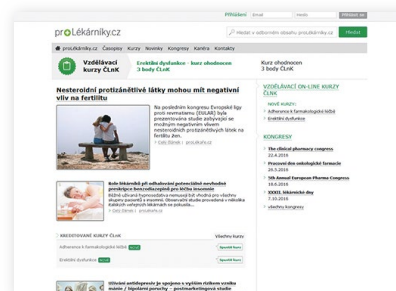
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.**  
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK  
a VFN v Praze  
Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
Tel.: 224 968 529  
e-mail: [eva.kralikova@lf1.cuni.cz](mailto:eva.kralikova@lf1.cuni.cz)

pr  Lékárníky.cz

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

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



Informace a kontakt:

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

# Alkohol z pohledu veřejného zdraví v ČR: fakta a souvislosti

Helena Hnilicová, Karolína Dobiášová

Ústav veřejného zdravotnictví a medicínského práva 1. LF UK

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 248–253

## SOUHRN

Spotřeba alkoholu ve společnosti má přímý dopad na rozsah škod způsobených jeho nadměrným užíváním, a to včetně dopadů na zdraví a kvalitu života. Alkoholová politika, zejména dostupnost alkoholických nápojů, ovlivňuje celkovou spotřebu alkoholu. ČR je ve vztahu k alkoholu velmi liberální, dostupnost alkoholických nápojů je všeobecně velmi vysoká, což způsobuje, že obsazujeme v mezinárodním srovnání první příčky ve spotřebě alkoholu na hlavu. Nadměrné pití alkoholických nápojů má negativní vliv na zdraví a sociálně-ekonomickou situaci velké části českého obyvatelstva. ČR by se měla inspirovat zahraničními zkušenostmi, které ukazují, že alkoholová politika spočívající v omezené dostupnosti alkoholu je účinným prostředkem snižování spotřeby a škod způsobených alkoholem, včetně jejich dopadů na zdraví.

## KLÍČOVÁ SLOVA

alkohol, alkoholová politika, spotřeba alkoholu, škodlivé účinky, zdraví české populace

## SUMMARY

**Hnilicová H., Dobiášová K. Alcohol as an issue of the public health in the Czech Republic: facts and context**

Alcohol consumption has a direct impact on the extent of the alcohol-related damage, including health and quality of life impacts. Alcohol policy, especially the availability of alcoholic beverages, affects the overall alcohol consumption. The Czech Republic is a very liberal country in relation to alcohol consumption and is known for the widespread availability of cheap alcohol beverages. The Czech Republic is regularly ranked among countries with the highest per capita rate of alcohol consumption in international comparison. Excessive drinking of alcoholic beverages has a negative impact on health and socio-economic situation of a large part of the Czech population. Czech policy should be inspired by foreign experience which shows that limitation of alcohol availability is an effective way of reducing overall alcohol consumption and related harms, including health impacts.

## KEYWORDS

alcohol, alcohol policy, alcohol consumption, alcohol-related damage, health of the Czech population

## ÚVOD

Výše spotřeby alkoholu ve společnosti má přímý dopad na rozsah škod způsobených nadměrným užíváním alkoholu. Je prokázáno, že alkoholová politika ovlivňuje celkovou spotřebu alkoholu (buď ji omezuje, nebo ji naopak může zvýšit), což má posléze ve společnosti řadu dopadů, včetně zdraví populace (1–4). Kontrola spotřeby alkoholu se tak stává důležitou otázkou veřejného zdraví (3, 5). Proto si kupříkladu Estonsko v rámci svého předsednictví EU v roce 2017 stanovilo jako prioritu omezení škodlivých dopadů alkoholu na společnost (6).

Podpora bezpečnějších vzorců pití alkoholu je ve vyspělých zemích součástí národní zdravotní politiky. Alkoholová politika představuje tu její část, která se týká výroby, distribuce, prodeje a vzorců pití alkoholických nápojů. Konkrétně to znamená řadu legislativních opatření zaměřených především na dostupnost alkoholických nápojů, specificky pak ve vztahu k mladistvým a dětem. Součástí je rovněž problematika alkoholu v kontextu bezpečnosti silničního provozu. Alkoholová politika se týká i reklamy na alkohol, osvětových a vzdělávacích preventivních programů i samotné léčby alkoholiků.

Na úrovni poskytování zdravotní péče je to především primární péče, kde se v tomto ohledu nabízí nejvíce možnosti. Zde je efektivním řešením problematiky vysoké spotřeby alkoholu provádění alkoholového screeningu a poskytování rychlých intervencí, a to ve spolupráci s organizacemi, jež se zabývají léčbou i sociální pomocí závislým osobám (7). Překážkou pro využívání těchto postupů jsou obecně nedosta-

tečné znalosti lékařů v primární péči o vztazích mezi pitím alkoholu a zvýšeným rizikem řady onemocnění, zejména onkologických nebo diabetu mellitu, což snižuje jejich motivaci provádět screening i rychlou intervenci v praxi (7, 8).

Celkově lze alkoholovou politiku ve vyspělých zemích charakterizovat snahou o snížení spotřeby alkoholu a tím omezení jeho škodlivých dopadů na společnost (1, 9–12). Výsledky zahraničních výzkumů ukazují, že neúčinnější jsou opatření zaměřená na regulaci prodeje a ceny alkoholických nápojů (13–15). V některých zemích však tyto osvědčené strategie nejsou dostatečně, někdy dokonce nejsou uplatňovány vůbec, přičemž obvykle jsou udávány důvody ekonomické a politické. Nejčastěji se argumentuje svobodným trhem, právem na svobodu rozhodování, individuální odpovědností za důsledky vlastního chování a také daňovými výnosy z prodeje a výroby alkoholických nápojů (16). Není ovšem žádným tajemstvím, že v politickém diskurzu ohledně alkoholu hrají významnou roli představitelé alkoholového byznysu, tedy výrobci i prodejci alkoholických nápojů, a jejich ekonomické zájmy (14, 17).

## SPOTŘEBA ALKOHOLU JAKO TÉMA VEŘEJNÉHO ZDRAVÍ

Z medicínského hlediska je alkohol považován za teratogen, neurotoxin a karcinogen (3). Je empiricky potvrzeno, že nadměrné pití je spojeno s běžným pitím a že celková

spotřeba alkoholických nápojů určuje rozsah a objem škod souvisejících s alkoholem (3, 18). Jde především o závažné zdravotní problémy (19) a rozšíření sociálněpatologických jevů (20, 21). Epidemiologové identifikovali alkohol jako jeden ze 4 hlavních rizikových faktorů, které jsou společnou příčinou epidemie civilizačních nemocí (3, 19). Jeho vysoká spotřeba vede nejen k závislosti, ale spolupodílí se také na vzniku až 200 onemocnění, z nichž nejméně v případě 12 diagnóz ze seznamu Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) je alkohol považován za jejich přímou či přinejmenším nepřímou příčinu.

Pro ilustraci uveďme například alkoholickou neuropatii, alkoholickou kardiomyopatii a zhoubné novotvary rtů, dutiny ústní a hltanu (22). Každé čtvrté úmrtí evropských mužů ve věku 15–29 let souvisí s alkoholem; ve střední a východní Evropě je to dokonce každé třetí úmrtí (3, 23). Je zarážející, že až 9 z 10 obyvatel Evropy neví, že alkohol zvyšuje riziko rakoviny, přestože o tom již nelze pochybovat v případech onkologických onemocnění ústní dutiny, hltanu, hrtanu, jícnu, jater, tlustého střeva a rekta a také pankreatu (10, 24). Alkohol v kombinaci s jinými riziky také významně přispívá ke vzniku karcinomu prsu (25), který je u nás dlouhodobě nejčastější malignitou u žen a jehož incidence nadále roste (26). Až 10 % všech úmrtí na zhoubné nádory v Evropě přímo souvisí s alkoholem (10).

Pro závažnost škod způsobených alkoholem svědčí také poznatek, že fetální alkoholický syndrom, tj. poškození plodu alkoholem, který ženy konzumují v době těhotenství, je v celosvětovém měřítku nejčastější příčinou mentální retardace u dětí (27).

Je všeobecně známé, že alkohol je závažným kriminogenním faktorem ovlivňujícím bezpečnost a kvalitu života ve společnosti (20, 21, 28). V posledních letech je kladen důraz na škody, jež alkoholici způsobují svému okolí. V této souvislosti se hovoří o tzv. pasivním pití (angl. *secondhand drinking*), jehož dopady jsou ve své podstatě mnohem komplexnější a rozsáhlejší než u pasivního kouření.

Dříve často uváděný protektivní účinek alkoholu na kardiovaskulární nemoci je dnes zpochybňován (12, 29), zejména poté, co byl jeden z protagonistů tohoto názoru usvědčen z falšování výsledků výzkumu (30). V současné době se již mezi odborníky nehovoří o bezpečné dávce alkoholu, ale o **množství alkoholu, které je spojené s nízkým rizikem** (12). Britská metaanalýza výzkumných studií o vlivu alkoholu na zdraví ukázala, že možný protektivní efekt se uplatňuje jen u starších osob a spíše u žen a týká se pití velmi malého množství alkoholu denně (ne více než jedné jednotky<sup>1)</sup>).

Z hlediska současných vědeckých poznatků neexistuje žádný dostatečný důvod doporučovat pití jakéhokoliv množství alkoholu ze zdravotních důvodů (12). Revidované denní množství alkoholu spojené s nízkým zdravotním rizikem je podle britských odborníků pro muže 24 g čistého alkoholu (půl litru 12° piva nebo 2 dcl vína) a pro ženy jenom 16 g (malé pivo nebo 1,5 dcl vína) (12).

## FAKTA O SPOTŘEBĚ ALKOHOLU V ČR A JEHO DOPADY

Je realitou, že s roční spotřebou téměř 12 litrů čistého alkoholu na osobu starší 15 let figurují Češi na předním místě v celosvětovém žebříčku (31). Nejnovější údaje ukazují, že přibližně 18 % populace konzumuje alkohol ve zdravotně

rizikových dávkách (32) a tato situace se dlouhodobě nelepší, spíše naopak. Podle pravidelných reprezentativních průzkumů společnosti SANEP lze proti roku 2011 pozorovat nárůst jak občasných, tak zejména pravidelných konzumentů alkoholu a závislých alkoholiků (33). Přitom jenom malá část lidí s problémovým pitím alkoholu vyhledá lékařskou pomoc.

Vysoká společenská nebezpečnost spočívá ve všeobecné toleranci alkoholu a jeho akceptování jako nezbytného doprovodu zábavy a odpočinku i veškerého společenského života (4, 34, 35). Korespondují s tím opakovaná zjištění, že mladí lidé v ČR nejenže pijí alkohol častěji než jejich vrstevníci v jiných zemích, ale také se častěji opíjejí (36–38). Současná generace středoškoláků a učňů vypije dvojnásobek alkoholu než jejich vrstevníci v polovině 90. let, jak ukazují výsledky mezinárodních srovnávacích studií ESPAD (*European School Project on Alcohol and other Drugs*) z let 1995 a 2015 (37). Za vysoce rizikovou skupinu lze pokládat téměř čtvrtinu dospívajících, kteří jsou v důsledku pravidelného pití alkoholu ohroženi poškozením mozku a zhoršením kognitivních funkcí (39, 40). V dospělé populaci je pak asi 14 % těch, kteří udávají, že pijí alkohol téměř denně (32). Ve skutečnosti to bude pravděpodobně větší podíl, protože subjektivní údaje o pití alkoholu bývají podhodnocovány.

## ZDRAVOTNÍ DOPADY

Alkohol negativně ovlivňuje zdraví lidí téměř všech věkových kategorií a obou pohlaví, nejvýrazněji u střední generace ve věku 35–45 let. Podílí se na 25 % úmrtí mužů a 17 % úmrtí žen v této věkové kategorii (41).

Alkohol je významným faktorem ovlivňujícím stále vysokou úmrtnost českých mužů na úrazy, poranění a otravy. Úrazy spojené s alkoholem si ročně vyžádají 4–5 tisíc hospitalizací (vyžádaná data od ÚZIS ČR z roku 2014) a zásadně ovlivňují práci zdravotnické záchranné služby. Záchranáři již dlouho pozorují, že zejména o víkendech jsou jejich častými pacienti opilí a agresivní lidé (42). V roce 2015 bylo téměř 5 tisíc českých dětí a mladistvých ošetřeno na chirurgických ambulancích kvůli úrazu v souvislosti s alkoholem či užitím drog (43).

Nadměrná spotřeba alkoholu také zkracuje život lidem ve vyšších věkových kategoriích. Jeden z našich nejnovějších výzkumů, postavený na analýze dat z provedených pítve, dokládá, že zemřelí lidé ve věku nad 65 let, u kterých byl při pítvě zjištěn v krvi alkohol, byli významně mladší než ti, kteří v krvi alkohol neměli (44).

Statistiky tak neúprosně ukazují, že vedle rozšířeného kuřáctví a rostoucí obezity patří nadměrná konzumace alkoholu v ČR mezi největší – a přitom ovlivnitelná – zdravotní rizika (4, 31). Je prokázáno, že vzájemné působení zmíněných rizikových faktorů má na incidenci nejčastějších civilizačních onemocnění synergický efekt (45, 46). Logickým důsledkem pak je, že v mezinárodním srovnání patříme k 5 zemím na světě s nejvyšší a v posledních letech téměř neklesající kardiovaskulární úmrtností (47, 48). Také u některých onkologických nemocí, kde se uplatňuje zmíněný efekt, obsazujeme dlouhodobě přední příčky v incidenci i úmrtnosti. Za všechny lze uvést kolorektální karcinom a nádorové onemocnění s jednou z nejvyšších úmrtností – karcinom pankreatu (48, 49). Podle epidemiologických studií zaměřených na karcinom pankreatu je kouření v kombinaci s nárazovým pitím alkoholu silným rizikovým faktorem, uplatňujícím se zejména u mužů (50).

<sup>1)</sup> Jedna jednotka alkoholu odpovídá 8 g čistého alkoholu, tj. cca 1 dcl vína.



Alkohol je ovšem „zabijákem“ sám o sobě. České veřejnosti není příliš známo, že každý rok u nás bez jakékoliv publicity umírá okolo 350 lidí na otravu etanolem (41), což je násobně více než počet obětí metanolové kauzy v roce 2012, která ve své době vzbudila nebývalý zájem médií i obyvatelstva (51).

Samostatnou kapitolou je alkoholické onemocnění jater. V roce 2015 zemřelo v České republice na tuto diagnózu (K70) více než 1300 nemocných (41). Přitom úmrtnost na alkoholickou cirhózu jater v mnoha vyspělých zemích klesá, a to nejvíce v souvislosti s poklesem spotřeby alkoholu (31, 52). U nás naopak stoupá a přibývá žen s tímto onemocněním. Pro ilustraci lze uvést, že standardizovaná úmrtnost na nemoci jater a cirhózu je u českých mužů ve srovnání s norskými muži více než 4násobná (53). Je alarmující, že druhou nejčastější příčinou úmrtí u žen ve věku 20–54 let bylo v roce 2014 alkoholické onemocnění jater (54).

Alkoholismus ohrožuje duševní zdraví. Poruchy chování vyvolané alkoholem představují cca 18 % hospitalizací v psychiatrických nemocnicích a patří k 5 nejčastějším diagnózám v ambulantní psychiatrické péči (55).

Závažnost problematiky alkoholismu podtrhuje fakt, že v současné době je léčení závislostí, a to nejčastěji na alkoholu, nejfrekventovanějším důvodem přijetí do psychiatrických nemocnic (55). Lze dovodit, že pacienti s touto diagnózou představují pro své rodiny i sociální okolí obrovskou zátěž a ohrožení kvality života. Podle průzkumu z roku 2015 uvedlo 11 % všech respondentů, kteří pijí alkohol, že jsou po jeho požití agresivní a 6 % dotazovaných přiznalo, že své partnery či potomky v opilosti fyzicky napadli (32).

Alkoholismus je také známým rizikovým faktorem demence. Alkoholová demence jako důsledek chronického alkoholismu je v ČR problémem zejména v rámci dlouhodobé péče; lidé s touto diagnózou patří z hlediska ošetrovatelské péče k nejnáročnějším a obtížně umístitelným. V současné době nemáme podrobnější epidemiologické údaje, které by prevalenci alkoholové demence mapovaly. Nicméně podle některých psychiatrů není toto onemocnění vzhledem k vysoké spotřebě alkoholu nijak vzácným jevem (56).

### EKONOMICKÉ A SOCIÁLNÍ DOPADY

Nejen zdravotní, ale i ekonomické náklady spojené s konzumací alkoholu jsou u nás velmi vysoké (20, 21, 28).

Šmídová (2013) porovnávala ve své dizertační práci daňové příjmy státu z výroby a prodeje alkoholu a společenské náklady související s předčasným úmrtím, nemocností a ztrátou schopnosti pracovat. Do analýzy zahrnula také hmotné škody u autonehod v souvislosti s alkoholem a škody způsobené trestnou činností včetně nákladů na léčbu obětí alkoholismu. Podle autorky dosáhly celkové ekonomické ztráty způsobené alkoholem v roce 2006 až 87 miliard Kč (28).

Závažnost celospolečenských důsledků rozšířeného pití alkoholu dokládá, že 60 % rozvádějících udává jako jednu z příčin rozvodu problémy s alkoholem u jednoho z partnerů (28). Důsledkem je velký počet dysfunkčních či zcela rozpadlých rodin (28) a domácí násilí zasahující především ženy a děti (57, 58). Zkušenosti sociálních pracovníků ukazují, že alkoholismus rodičů je častým důvodem zanedbávání a týraní dětí a jejich následného odebrání rodičům a umístění do náhradní rodinné péče (59).

Alkoholismus je také pozadím a velmi častou příčinou vzniku bezdomovectví, jehož nárůst je v naší společnosti patrný. Téměř každé české město má dnes komunitu bezdo-

movců, jejíž přítomnost ovlivňuje vzhled a čistotu veřejných prostranství i hygienu veřejné dopravy. V průzkumu provedeném v roce 2015 Ministerstvem práce a sociálních věcí ČR prostřednictvím obcí s rozšířenou působností bylo zjištěno, že u 80 % bezdomovců byl alkoholismus hlavní příčinou, proč skončili na ulici (60). Téměř polovina všech trestných činů je páchána pod vlivem alkoholu (28).

### ALKOHOLISMUS V ČESKÉM MEDIÁLNÍM DISKURZU

Vysoká spotřeba alkoholu ovlivňuje vnímání i pověst ČR na mezinárodní úrovni. Všeobecně rozšířená konzumace alkoholu spolu se světovým prvenstvím v rozšíření dalších závislostí je fenoménem, kterým se naše země v celosvětovém měřítku negativně prezentuje. V roce 2012 jsme „díky“ vysoké konzumaci alkoholu a drog, vysokému procentu kuřáků a gamblerů obsadili první místo na světě v tzv. indexu dekadence (61). Skutečnost, že se situace dosud nezměnila, dokazují data za rok 2017, kdy byla Česká republika v mezinárodním ratingu týkajícím se konzumace alkoholu, míry kouření a obezity prohlášena za nejnezdavější národ na světě (62).

Naštěstí se zdá, že nebezpečí rozšířeného alkoholismu si lidé v ČR stále více uvědomují. Z ojedinelého průzkumu společnosti SANEP v roce 2011 vyplynulo, že nadpoloviční počet respondentů zastával názor, že alkoholismus je v ČR závažným celospolečenským problémem, který se rozmáhá až do podoby epidemie (33). Přílišné pití alkoholu se stává stále častějším mediálním tématem, diskutuje se také nechalvalně známé světové prvenství v prevalenci závislostí na návykových látkách (34, 61), a objevují se dokonce názory, že alkoholismus se dnes týká téměř každé české rodiny (63). Zatím bez viditelnějšího dopadu na změnu politiky ve vztahu k dostupnosti alkoholu.

### ALKOHOLOVÁ POLITIKA V ČR – SOUČASNÁ PRAXE V MEZINÁRODNÍM SROVNÁNÍ

Přes uvedená alarmující a dlouhodobě známá fakta Česká republika patří k zemím, kde chybí jasně definovaná a účinná protialkoholová politika (4). Podle odborníků Světové zdravotnické organizace (WHO) není v Evropě žádná jiná země, která by byla k pití alkoholu tak tolerantní jako Česká republika (63). Česká společnost nadměrně pítí alkoholu nejenom toleruje, ale také svým způsobem podporuje. V českých restauracích je obvykle pivo levnější než voda a alkoholické nápoje je možné zakoupit téměř kdykoliv a kdekoliv, a to v mezinárodním srovnání za nízkou cenu. Podle údajů z roku 2017 je pivo v ČR nejlevnější na světě (65). Jednou z mála výjimek je zákaz prodeje alkoholu dětem a mladistvým do 18 let. To ovšem neznamená, že by dospívající mládež měla problém opatřit si alkoholické nápoje. Studie ESPAD z roku 2015 ukázala, že 80 % dotázaných studentů si dokáže obstarat alkohol snadno či velmi snadno (37, 38).

Popsané skutečnosti jednoznačně ukazují, že česká alkoholová politika je dlouhodobě neefektivní. Spotřeba alkoholu významně neklesá a sociální i zdravotní důsledky alkoholismu narůstají. Přestože národní drogový koordinátor na problém alkoholismu upozorňuje, politická reprezentace této otázce nevěnuje adekvátní pozornost. Rozšířeně pití alkoholu mezi mladými lidmi sice vzbuzuje určité znepokojení, ale reakcí je pouze větší pozornost věnovaná dodržování zákazu prodeje alkoholu mladistvým a zvyšování zdravotní gramotnosti.

Šance, že dojde ke změně, která se naskytla v souvislosti s přijímáním zákona o ochraně zdraví před škodlivým

dopadem návykových látek (zákon č. 65/2017 Sb., tzv. protikuřácký zákon), nebyla využita. Problematika kouření a drog problematiku alkoholu zastínila. V novém zákoně došlo pouze k nepatrným změnám, jež nemají na dostupnost alkoholických nápojů téměř žádný vliv. Stále je možné velmi snadno koupit v alkohol v neomezeném množství v e-shopech, kde je ověření věku kupujícího postaveno pouze na jeho vlastním prohlášení (64).

Ministerstvo zdravotnictví ČR i národní protidrogový koordinátor sázejí na kvalitnější preventivní protialkoholní programy ve školách a zvyšování zdravotní gramotnosti (65). Nicméně odborníci na podporu zdraví poukazují, že preventivní vzdělávací programy jsou v případě alkoholu a kouření bez omezení jejich dostupnosti jen velmi málo efektivní (65). Fakt, že nemálo zdravotníků, u kterých lze předpokládat dostatek informací o škodlivosti kouření, stále kouří, to jenom potvrzuje.

Účinnost omezení dostupnosti alkoholu dobře dokládá významný pokles spotřeby alkoholu v Estonsku poté, co estonská vláda již více než 10 let prosazuje protialkoholní politiku zaměřenou na snížení dostupnosti (67, 68). V současné době je spotřeba alkoholu u této zemi na úrovni průměru EU, i když ještě v roce 2008 bylo Estonsko ve spotřebě alkoholu srovnatelné s ČR. Dosavadní politická praxe i v dalších zemích ukázala, že neefektivnější cestou ke snížení devastujících důsledků nadměrného pití je omezení dostupnosti, kterého lze dosáhnout prostřednictvím řady opatření.

Ve většině zemí je prodej alkoholu omezen jak z hlediska doby, kdy je možné alkoholické nápoje prodávat, tak i místa prodeje. I v zemích, které byly až donedávna v oblasti alkoholu velmi liberální, je dnes omezena doba, kdy je možné v maloobchodní síti i v restauracích a barech koupit alkoholické nápoje, obvykle na dobu od 10.00 do 21.00 či 22.00 hod (např. Maďarsko, Polsko, Estonsko, Rusko, Irsko, Finsko, Švédsko, Slovinsko, Španělsko, Skotsko). Ve Skotsku se v restauracích podávají alkoholické nápoje pouze k jídlu. Samotné pití alkoholu je umožněno především v barech a hospodách, které k tomu mají speciální licenci a kam je zakázán vstup osobám mladším 18 let (69).

Ve skandinávských zemích (Norsko, Švédsko, Finsko) uplatňují dlouhodobě přísnou regulaci výroby i prodeje alkoholu, včetně státního monopolu. Alkoholické nápoje s obsahem alkoholu vyšším než 3–4 % lze prodávat jenom ve speciálních prodejnách, jejichž síť je regulovaná. Do těchto prodejen nemají přístup děti ani mladiství. Osoby prodávající a servisující alkoholické nápoje v restauracích a barech mají právo v odůvodněných případech kontrolovat věk zákazníků a jsou proškoleny k rozpoznání projevů opilosti, aby takovým osobám alkohol již nepodávaly (3, 70). V jiných zemích (Estonsko, Španělsko) se destiláty mohou umísťovat pouze v určené části prodejny, která není její „nejviditelnější“ částí (68, 71).

Neméně důležitým faktorem, který spotřebu alkoholu reguluje, je jeho cena. Stát může ovlivňovat cenu alkoholu prostřednictvím spotřební daně i výše sazby DPH. V zemích, kde je výroba alkoholických nápojů privatizována, to však může mít jenom omezený efekt. Výrobci alkoholických nápojů totiž z obavy z možného poklesu prodeje mohou snížit cenu, což je pravděpodobně zejména tam, kde mezi nimi panuje velká konkurence.

Další možností je zákonem daná minimální cena za jednotku alkoholu. Tato strategie je vhodná tam, kde je příliš nízká cena alkoholických nápojů a zároveň velký počet

rizikových konzumentů. Nejvíce totiž zvýšenou cenu pocítí konzumenti, kteří pijí alkohol ve velkém množství a preferují destiláty s vysokým obsahem alkoholu. Pro umírněně konzumenty se cena zvýší jen velmi málo (69, 72). Minimální cena za jednotku alkoholu byla zavedena v Kanadě, v některých státech USA, ale také – v rámci boje s alkoholismem – v Rusku a na Ukrajině a nejnověji rovněž ve Skotsku a Irsku. V dohledné době se s tímto opatřením počítá v Anglii (73).

V některých zemích je součástí alkoholové politiky povinné upozornění na zdravotní rizika spojená s pitím alkoholu, včetně varování před pitím alkoholických nápojů v těhotenství a při řízení motorových vozidel. V USA je tato povinnost dána zákonem již od roku 1988 (74). Zdravotní varování na etiketách alkoholických nápojů lze najít také v dalších zemích, například ve Velké Británii, Irsku, Francii, Švédsku, Rusku, Jižní Koreji, Thajsku, na Tchajvanu, v Brazílii či Kostarice (75, 76). Výsledky výzkumů podporují zdravotní varování na etiketách, přinejmenším to přispívá ke zvýšení zdravotního povědomí ohledně alkoholu ve společnosti. Nebylo však dosaženo jednoznačného konsenzu, které konkrétní informace jsou nejvhodnější a jak by měly být formulovány (75, 76).

Je otázkou odborné i politické diskuse, jak by měla být česká protialkoholní politika formulována, aby došlo k pozitivnímu obratu v množství vypitého alkoholu na osobu a byly nastartovány zodpovědnější vzorce pití, včetně důsledné ochrany dětí a mladistvých před následky předčasného pití alkoholu. Z praxe posledních desetiletí vidíme, že je chybné spoléhat pouze na preventivní osvětové programy (77, 78). V prostředí, kde je velká tolerance k pití alkoholu a alkohol je cenově, místně i časově snadno dostupný, jsou tyto programy víceméně neúčinné. Pro děti a mládež jsou v pití alkoholických nápojů nejdůležitějším vzorem dospělí, jimiž by se oni sami chtěli co nejdříve stát, proto je také napodobují, a to i v pití alkoholu. Preventivní programy mají jen malou šanci tento mechanismus ovlivnit.

Jistou inspirací pro zavedení efektivních opatření bychom také mohli nalézt v minulosti. V 80. letech 20. století spotřeba alkoholu v ČR podobně jako ve většině vyspělých zemí klesala. Koncem 80. let jsme dosahovali spotřeby odpovídající průměru zemí OECD (4). Nepochybně k tomu přispělo také to, že v té době i u nás fungovala některá opatření omezující dostupnost alkoholických nápojů, např. zákaz jejich prodeje před 10. hodinou dopolední či restrikce vystavování alkoholických nápojů ve výlohách a zákaz upoutávek na prodej alkoholu (4). I když není k dispozici objektivní srovnávací cenová analýza, pamětníci mohou potvrdit, že cena většiny alkoholických nápojů byla v té době v poměru ke kupní síle obyvatelstva více než dvojnásobná a zejména destiláty byly ve srovnání s dneškem několikanásobně dražší.

## ZÁVĚR

Vysoká spotřeba alkoholu má na českou společnost prokazatelně negativní zdravotní, sociální, ekonomické i bezpečnostní dopady. Tato skutečnost je z dlouhodobého hlediska závažným rizikovým faktorem ohrožujícím její zdravotní i sociálně-ekonomický rozvoj. Přestože mírná konzumace alkoholu má ve společenském životě své místo, nadměrná či riziková konzumace alkoholu ohrožuje zdraví, životní úroveň a kvalitu života českých obyvatel. Je proto na čase, aby se alkoholové politice věnovala přiměřená pozornost a toto téma se stalo součástí politické agendy i veřejné diskuse.

Za pozitivní zprávu lze v tomto ohledu považovat závěry nedávného jednání ministra zdravotnictví ČR a představitelů českého zdravotnictví se skupinou expertů Světové zdravotnické organizace o prioritách v dalším rozvoji zdravotní péče v naší zemi. Závěrečné komuniké kromě jiného zmiňuje vysokou spotřebu alkoholu jako jeden z akutních problémů k řešení (79). Aktivní účast lékařů a podpora odborných lékařských společností by k tomu mohla významně přispět.

## Literatura

- Tusini S.** The decrease in alcohol consumption in Italy: sociological interpretations. *Contemporary Drug Problems* 2007; 34(2): 253–285.
- Chaloupka FJ, Grossman M, Saffer H.** The effects on price of alcohol consumption and alcohol related Problems. *Alcohol Res Health* 2002; 26(1): 22–34.
- Anderson P.** Tackling alcohol-related harms. In: McDaid D, Sassi F, Merkur S (eds.). *Promoting health, preventing disease: the economic case*. Open University Press, New York, 2015: 81–100.
- Hnilicová H, Nome S, Dobiášová K et al.** Comparison of alcohol consumption and alcohol policies in the Czech Republic and Norway. *Cent Eur J Public Health* 2017; 25(2): 145–151.
- Voas RB, Fell JC.** Preventing alcohol-related problems through health policy research. *Alcohol Res Health* 2010; 33(1–2): 18–28.
- Pfäuser L.** Zdravotní priority estonského předsednictví. *Tempus medicorum* 2017; 26(10): 38.
- Pennay A, Lubman D, Frei M.** Alcohol: prevention, policy and primary care responses. *Aust Fam Physician* 2014; 43: 356–361.
- United European Gastroenterology.** Alcohol and digestive cancer across Europe: time for change. *House of European Gastroenterology*. Vídeň, 2017.
- Anderson P, Möller L, Galea G.** Alcohol in the European Union: consumption, harm and policy approaches. *World Health Organization*, Kodaň, 2012.
- Allamani A, Pepe P, Baccini M et al.** Europe. An analysis of changes in the consumption of alcoholic beverages: the interaction among consumption, related harms, contextual factors and alcoholic beverage control policies. *Subst Use Misuse* 2014; 49(12), 1692–1715.
- Craplet M.** Alcohol policy in France. Between tradition and paradoxes. ANPAA, *Eurocare*. CH4V. Dostupné na: [https://intra.tai.ee/images/eventlist/events/27-11-15-alkokonferents\\_4\\_craplet.pdf](https://intra.tai.ee/images/eventlist/events/27-11-15-alkokonferents_4_craplet.pdf)
- Chief Medical Officer.** Alcohol Guidelines Review – Report from the Guidelines Development Group to UK, 2016. Dostupné na: [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/545739/GDG\\_report-Jan2016.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/545739/GDG_report-Jan2016.pdf).
- Xin X, Chaloupka FJ.** The effects of prices on alcohol use and its consequences. *Alcohol Res Health* 2011; 34(2), 236–246.
- Hope A.** The influence of alcohol industry on alcohol policy in Ireland. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs* 2006; 63: 467–481.
- Moodie R, Stuckler D, Monteiro C et al.** Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet* 2013; 381: 670–679.
- Nicholls JQ.** Liberties and licenses. Alcohol in liberal thought. *Int J Cult Stud* 2006; 9(2): 131–151.
- Savell E, Fooks G, Gillmore AB.** How does the alcohol industry attempt to influence marketing regulations? A systematic review. *Addiction* 2016; 111(1): 18–32.
- Rehm J, Shield KD, Joharchi N, Shuper PA.** Alcohol consumption and the intention to engage in unprotected sex: systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Addiction* 2012; 107: 51–59.
- WHO.** Noncommunicable diseases: key facts. WHO 2015. Dostupné na: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en)
- Richter J.** Vybrané druhy kriminality páchané pod vlivem alkoholu a drog. Rigorózní práce. *Právnická fakulta UK*, Praha, 2013.
- Štefunková M.** Alkohol, násilí a kriminalita z kriminologické perspektivy. *Adiktologie* 2012; 12(2): 128–136.
- Cipriani F, Landucci L.** Alcohol-related mortality and morbidity data sources and a tentative analysis of alcohol-related mortality in Europe. In: Bloomfield K et al. *Alcohol Consumption and Alcohol Problems among Women in European Countries*. Project Final Report. *Institute for Medical Informatics, Biostatistics & Epidemiology, Free University of Berlin*, Berlin, 1999: 205–234.
- McKee M, Britton A.** The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. *JR Soc Med* 1998; 91(8): 402–407.
- Baan R, Straif K, Grosse Y et al.** Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007; 8(4): 292–293.
- Chen WY, Rosner B, Hankinson SE et al.** Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risks. *JAMA* 2011; 306(17): 1884–1890.
- ÚZIS.** Novotvary 2014 ČR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky*, Praha, 2015.
- Abel EL, Sokol RJ.** Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Dependence* 1987: 51–70.
- Šmidová I.** Spotřeba alkoholu a její vliv na ekonomiku ČR. *Doktorská práce. Lékařská fakulta MU*, Brno, 2013.
- Norström T, Ramstedt M.** Mortality and population drinking: a review of the literature. *Drug Alcohol Rev* 2005; 24(6): 537–547.
- Jaslow R.** Red wine researcher Dr. Dipak K. Das published fake data: UConn. CBS, 2012 Jan 12. Dostupné na: [www.cbsnews.com/news/red-wine-researcher-dr-dipak-k-das-published-fake-data-uconn](http://www.cbsnews.com/news/red-wine-researcher-dr-dipak-k-das-published-fake-data-uconn)
- OECD.** Tackling harmful alcohol use country note – Czech Republic. OECD, 2012. Dostupné na: [www.oecd.org/czech/Tackling-Harmful-Alcohol-Use-Czech-Republic-en.pdf](http://www.oecd.org/czech/Tackling-Harmful-Alcohol-Use-Czech-Republic-en.pdf)
- Váňová A, Skývová M, Csémy L.** Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2016. SZÚ, Praha, 2017. Dostupné na: [www.szu.cz/uploads/documents/czpz/zavislosti/uzivani\\_tabaku\\_2016\\_17\\_7.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/czpz/zavislosti/uzivani_tabaku_2016_17_7.pdf)
- SANEP.** Téměř desetina Čechů připouští závislost na alkoholu, patrný je i nárůst alkoholismu u dětí. SANEP, Praha, 2015. Dostupné na: [www.protext.cz/zprava.php?id=23577](http://www.protext.cz/zprava.php?id=23577)
- ČTK.** Čeští politici neřeší dopady konzumace alkoholu, stěžuje si expert Světové zdravotnické organizace. ČTK, Praha, 20. 10. 2016. Dostupné jako převzaté na: <http://zpravy.e15.cz/domaci/politika/cesti-politici-neresi-dopady-konzumace-alkoholu-stezuje-si-expert-zdravotnicke-organizace-1324260>
- Blažková T.** Česká kultura je proalkoholní, tvrdí primář adiktologie. *iDnes.cz*, Praha, 19. 5. 2016. Dostupné na: [https://praha.idnes.cz/petr-popov-rozhovor-cesi-alkohol-dq7-/praha-zpravy.aspx?c=A160519\\_2247319\\_praha-zpravy\\_rsr](https://praha.idnes.cz/petr-popov-rozhovor-cesi-alkohol-dq7-/praha-zpravy.aspx?c=A160519_2247319_praha-zpravy_rsr)
- Chomynová P, Csémy L, Grolmusová L, Sadílek P.** European school study on alcohol and drugs ESPAD: Results of the survey in the Czech Republic 2011. *Úřad vlády ČR*, Praha, 2014.
- Chomynová P, Csémy L.** Dostupnost alkoholu a mládež: Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách (ESPAD). Příspěvek přednesený na národní konferenci Alkohol a jeho společenské dopady v ČR. Úřad vlády ČR, Praha, 20. 10. 2016.
- Chomynová P, Csémy L, Mravčík V.** Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách (ESPAD) 2015. *Zaostřeno* 2016; 14: 1–16.
- Zima T.** Metabolizmus alkoholu a jeho důsledky pro poškození organismu. *Adiktologie* 2006; 6(2): 152–161.
- Csémy L, Nešpor K.** Čtvrtina mladých Čechů si vypijí mozek. *Vitalia.cz*, 31. 7. 2013. Dostupné na: [www.vitalia.cz/clanky/ctvrtina-mladych-cechu-si-vypiji-mozek/?ic=articles-related&icc=item-6](http://www.vitalia.cz/clanky/ctvrtina-mladych-cechu-si-vypiji-mozek/?ic=articles-related&icc=item-6)
- ÚZIS ČR.** Zemřeli 2015. ÚZIS, Praha, 2016.
- Šeblová J, Knorr J.** Urgentní medicína v klinické praxi lékaře. *Grada*, Praha, 2013.
- ÚZIS ČR.** Závažné dětské úrazy v letech 2010–2015. ÚZIS, Praha, 2016. Dostupné na: <http://docplayer.cz/21906152-Detske-urazy-v-cr-v-letech-2010-2015-nove-udaje-za-rok-2015.html>
- Juričková L, Ivanová K, Dobiáš M et al.** Manner of death of older people with regard to blood alcohol concentration. *Cent Eur J Public Health* 2017; 25(4): 266–70.
- Salaspuro V, Salaspuro M.** Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer* 2004; 111(4): 480–483.
- Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH.** The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(6): 822–827.
- Björnberg A.** Euro Health Consumer Index. 2016 Report. *Health Consumer Powerhouse*, Marseillan, 2017.
- OECD.** Czech Republic: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU. *Paris/European Observatory on Health Systems and Policies at OECD*, Brusel, 2017. Dostupné na: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264283336-en>



- 49. Cancer Research UK.** Pancreatic Cancer Risks and Causes. *Cancer Research UK*, Londýn, 2017. Dostupné na: [www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/risks-causes](http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/risks-causes)
- 50. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM.** Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(7): 1047–1059.
- 51. Jadrný P.** Kauza Metanol: 117 otrávených, 48 mrtvých, 15 000 litrů závadného alkoholu. *Metropolitní deník*, 22. dubna 2018. Dostupné na: [www.rozhlas.cz/regina/denik/\\_zprava/kauza-metanol-117-otravenych-48-mrtvych-15-000-litru-zavadneho-alkoholu--1796300](http://www.rozhlas.cz/regina/denik/_zprava/kauza-metanol-117-otravenych-48-mrtvych-15-000-litru-zavadneho-alkoholu--1796300)
- 52. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P.** Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *J Stud Alcohol* 1997; 58(5), 486–494.
- 53. Nome S.** Impact of alcohol consumption on selected alcohol-related diseases: comparison of the Czech Republic and Norway. Přednáška na semináři k česko-norskému projektu Health determinants in the Czech Republic and Norway. Evropský dům Praha, 1. 6. 2015.
- 54. ČSÚ.** Demografická ročenka České republiky 2016. ČSÚ, Praha, 2017.
- 55. ÚZIS.** Psychiatrická péče 2016, ÚZIS, Praha, 2017.
- 56. Duchoňová K.** Když dojde k narušení paměti. *Zdravotnické noviny, Pacientské listy*, 25. 10. 2010. Dostupné na: <https://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-pacientske-listy/kdyz-dojde-k-narusení-pameti-455246>
- 57. Topinka D.** Domáci násilí z perspektivy aplikovaného výzkumu. Základní fakta a výsledky. *SocioFactor*, Ostrava, 2016.
- 58. Kredátus J, Sedlák J.** Alkohol a domácí násilí. *Psychologická poradna*, Brno, 2007. Dostupné na: [www.cmps.ecn.cz/pd/2006/texty/pdf/kredatus\\_sedlak.pdf](http://www.cmps.ecn.cz/pd/2006/texty/pdf/kredatus_sedlak.pdf)
- 59. Topinka D.** Zpráva o příčinách umístování dětí mimo vlastní rodinu z perspektivy orgánů sociálně-právní ochrany dětí. *SocioFactor*, MPSV ČR, Praha, 2017.
- 60. MPSV ČR.** Vyhodnocení průzkumu řešení bezdomovectví v obcích s rozšířenou působností. *MPSV ČR*, Praha, 2016. Dostupné na: [www.mpsv.cz/files/clanky/24488/Vyhodnoceni\\_pruzkumu\\_reseni\\_bezdomovectvi\\_v\\_obcich\\_s\\_rozsirenou\\_pusobnosti.pdf](http://www.mpsv.cz/files/clanky/24488/Vyhodnoceni_pruzkumu_reseni_bezdomovectvi_v_obcich_s_rozsirenou_pusobnosti.pdf)
- 61. ČTK.** Česko se drží na špičce indexu neřesti, vede v užívání marihuany. *ČTK*, Praha, 29. 7. 2013. Dostupné převzaté na: <https://zpravy.e15.cz/domaci/udalosti/cesko-se-drzi-na-spici-indexu-neresti-vede-v-uzivani-marihuany-1002373>
- 62. Petter O.** Czech Republic named most unhealthy country in the world. *Independent*, Londýn, 25. 9. 2017. Dostupné na: [www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/czech-republic-most-unhealthy-country-world-diet-drink-food-exercise-smoking-drinking-a7966306.html](http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/czech-republic-most-unhealthy-country-world-diet-drink-food-exercise-smoking-drinking-a7966306.html)
- 63. Kubínová B.** Výzva: Bývalý „čistokrevný alkáč“ se snaží zachránit další životy. *Seznam.cz*, Praha, 21. 7. 2018. Dostupné na: [www.seznamzpravy.cz/clanek/byvaly-cistokrevny-alkac-josef-formanek-se-snazi-zachranit-dalsi-zivoty-alkoholismus-se-tyka-skoro-kazde-ceske-rodiny-52430?menu--open](http://www.seznamzpravy.cz/clanek/byvaly-cistokrevny-alkac-josef-formanek-se-snazi-zachranit-dalsi-zivoty-alkoholismus-se-tyka-skoro-kazde-ceske-rodiny-52430?menu--open)
- 64. WHO.** Global status report on alcohol and health. *WHO*, Ženeva, 2014. Dostupné na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf)
- 65. Business Insider.** Here's how much it costs to grab a beer around the world. *Axel Springer*, New York, 10. 5. 2017. Dostupné na: [www.businessinsider.com/cost-of-beer-around-the-world-2017-5](http://www.businessinsider.com/cost-of-beer-around-the-world-2017-5)
- 66. Česká televize.** Koupit si alkohol na internetu není pro děti problém. *Česká televize*, Praha, 10. 11. 2014. Dostupné na: <https://ct24.ceskatelevize.cz/media/1010159-koupit-si-alkohol-na-internetu-neni-pro-deti-problem>
- 67. MZ ČR.** Zdraví 2020: Akční plán 4c k omezení škod působených alkoholem. *MZ ČR*, Praha, 2015. Dostupné na: [www.mzcr.cz/Admin/\\_upload/files/5/akcni-plany-přilohy/AP\\_04c\\_rev\\_AV.pdf](http://www.mzcr.cz/Admin/_upload/files/5/akcni-plany-přilohy/AP_04c_rev_AV.pdf)
- 68. Lai T, Habicht J.** Decline in alcohol consumption in Estonia: combined effects of strengthened alcohol policy and economic downturn. *Alcohol & Alcoholism* 2011; 46(2): 200–203.
- 69. Ministry of Social Affairs, Republic of Estonia.** Short overview of Estonian alcohol policy. *EU2017ee*, Tallin, 2017. Dostupné na: [www.eu2017ee/sites/default/files/2017-07/Short overview of Estonian Alcohol policy.pdf](http://www.eu2017ee/sites/default/files/2017-07/Short%20overview%20of%20Estonian%20Alcohol%20policy.pdf)
- 70. Woodhouse J.** Alcohol: Minimum pricing. Briefing Paper Number 5021. *UK Parliament*, Londýn, 9. 3. 2018. Dostupné na: [www.parliament.uk/commons-library](http://www.parliament.uk/commons-library)
- 71. Rossow I, Storvoll EE.** Long-term trends in alcohol policy attitudes in Norway. *Drug Alcohol Rev* 2014; 33(3): 220–226.
- 72. Matrai S, Casajuana Ch, Allamani A et al.** The relationships between the impact of alcoholic beverage control policies, selected contextual determinants, and alcohol drinking in Spain. *Subst Use Misuse* 2014; 49: 1665–1683.
- 73. Wood S, Bellis M.** Socio-economic inequalities in alcohol consumption and harm: evidence for effective interventions and policy across EU countries. *European Union*, Brusel, 2017.
- 74. Congress of the USA.** Alcoholic Beverage Labeling Act of 1988. Dostupné na: [www.govtrack.us/congress/bills/100/s2047](http://www.govtrack.us/congress/bills/100/s2047)
- 75. Hassan LM, Shiu E.** Alcohol warning labels: a review and research agenda. In: Rossi P (ed). *Marketing at the Confluence between Entertainment and Analytics. Developments in Marketing Science: Proceedings of the Academy of Marketing Science*. Springer, Cham, 2017. Dostupné na: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47331-4\\_101](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47331-4_101)
- 76. Moreno JM, Harris ME, Breda J et al.** Enhanced labelling on alcoholic drinks: reviewing the evidence to guide alcohol policy. *Eur J Public Health* 2013; 23(6): 1082–1087. Dostupné na: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt046>
- 77. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K et al.** Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2016 (Annual Report on Drug Situation 2016 – Czech Republic). *Úřad vlády ČR*, Praha, 2017.
- 78. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K et al.** Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2012 (Annual Report on Drug Situation 2012 – Czech Republic). *Úřad vlády ČR*, Praha, 2013.
- 79. MZ ČR.** Experti Světové zdravotnické organizace navštívili Ministerstvo zdravotnictví ČR. Tisková zpráva. *MZ ČR*, Praha, 13. 7. 2018. Dostupné na: [www.mzcr.cz/dokumenty/experti-svetove-zdravotnicke-organizace-navstivili-ministerstvo-zdravotnictvi-cr\\_15773\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/experti-svetove-zdravotnicke-organizace-navstivili-ministerstvo-zdravotnictvi-cr_15773_1.html)

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**PhDr. Helena Hnilicová, Ph.D.**  
 Ústav veřejného zdravotnictví  
 a medicínského práva 1. LF UK v Praze  
 Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha  
 Tel.: 224 963 275  
 e-mail: hhnil@lf1.cuni.cz



# Vznik a vývoj tukové kapénky a její role ve zdraví a nemoci

<sup>1</sup>Jana Dvořáková, <sup>2</sup>Miroslava Čedíková, <sup>3,4</sup>Anna Malečková, <sup>1</sup>Vlastimil Kulda, <sup>3</sup>Zbyněk Tonar, <sup>5</sup>Dana Müllerová

<sup>1</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie LF UK Plzeň

<sup>2</sup>Ústav fyziologie LF UK Plzeň

<sup>3</sup>Ústav histologie a embryologie LF UK Plzeň

<sup>4</sup>Biomedicínské centrum LF UK Plzeň

<sup>5</sup>Ústav hygieny a preventivní medicíny LF UK

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 254–262

## SOUHRN

Tukové kapénky nacházíme ve většině buněk, kde jsou potřebné pro metabolismus lipidů a energetickou homeostázu. Jejich biogeneze je zatím málo prozkoumaný proces, při kterém z dvouvrstvé membrány hladkého endoplazmatického retikula vzniká organela s monomolekulární vrstvou na povrchu. Velké tukové kapénky se mohou tvořit buď růstem, nebo spojováním menších tukových kapének. Jejich základními funkcemi jsou kontrolované ukládání a řízený metabolismus lipidů a ochrana intracelulárního prostředí před lipotoxicitou. V současné době je dysfunkce tukové kapénky spojována s řadou onemocnění, jako jsou obezita, kardiometabolický syndrom, nádorová a neurodegenerativní onemocnění, lipodystrofie a kachexie.

## KLÍČOVÁ SLOVA

tuková kapénka, adipocyt, endoplazmatické retikulum, perilipin, obezita, diabetes mellitus 2. typu, lipodystrofie

## SUMMARY

Lipid droplets are found in most cells, where they are needed for lipid metabolism and energy homeostasis. Their biogenesis is still not entirely described process, in which an organelle with monomolecular layer on the surface originates from two-layer membrane of the smooth endoplasmic reticulum. Large lipid droplets can be formed either by growth or by fusion of smaller lipid droplets. Their basic functions are controlled lipid deposition and lipid metabolism and the protection of the intracellular environment from lipotoxicity. Currently, dysfunction of lipid droplet is associated with a number of diseases such as obesity, cardiometabolic syndrome, tumor and neurodegenerative diseases, lipodystrophy and cachexia.

## KEYWORDS

lipid droplet, adipocyte, endoplasmic reticulum, perilipin, obesity, type 2 diabetes mellitus, lipodystrophy

## ÚVOD

Tukové kapénky byly po mnohá desetiletí považovány jen za pouhý inertní rezervoár zásobní energie ve formě lipidů. Stále více se však potvrzuje jejich nenahraditelná role v mnohých fyziologických i patofyziologických pochodech. Do popředí zájmu se tukové kapénky dostávají zejména z důvodu zvyšující se prevalence obezity, diabetu mellitu 2. typu a dalších složek metabolického syndromu (1).

Jedná se o dynamické orgány heterogenní ve struktuře, chemickém složení a tkáňovém rozložení, jež se vyskytují především v adipocytech. V proměnlivém počtu a velikosti jsou nacházeny i v mnoha dalších typech eukaryotických buněk (tab. 1, obr. 1).

Hlavní funkcí tukové kapénky je skladování tuků ve formě hydrofobních triacylglycerolů (triglyceridů). Tato funkce je nejvíce zřetelná u adipocytů bílé tukové tkáně s jednou velkou uniloculární tukovou kapénkou, která vyplňuje většinu cytoplazmy buňky a jádro a další orgány tlačuje do periferie. Bílá tuková tkáň je u savců rozptýlená po celém těle. Nejvíce tuku se nachází v podkoží a v intraabdominální oblasti.

Rozeznáváme ještě další dva typy tukové tkáně, hnědou a béžovou. Větší zásoby hnědé tukové tkáně mají kojenci, časem tato tkáň podléhá involuci, ale celý život přetrvává v interskapulárním prostoru, paravertebrálně, axilárně a perirenálně. Hnědá tuková tkáň je termogenním orgánem. Její buňky jsou menší než buňky bílé tkáně, obsahují větší

množství malých tukových kapének a hodně mitochondrií. Béžovou tukovou tkání jsou nazývány hnědé adipocyty vyskytující se po termogenní stimulaci v anatomických místech odpovídajících bílé tukové tkáni. Tento proces se nazývá hnědnutí tukové tkáně. Béžovou tukovou tkání můžeme charakterizovat kombinací obou předešlých typů. Její buňky jsou prostřední velikosti, mají více větších tukových kapének a o něco méně mitochondrií než buňky hnědé tukové tkáně (16).

Pro všechny organismy představuje schopnost skladovat energii evoluční výhodu. Mezi další buněčné funkce, na kterých se tukové kapénky podílejí a jež se nevztahují přímo k metabolismu lipidů, se řadí například ukládání a degradace proteinů a imunitní odpověď (17). Všechny funkce tukových kapének jsou dány jejich unikátní strukturou (18–20).

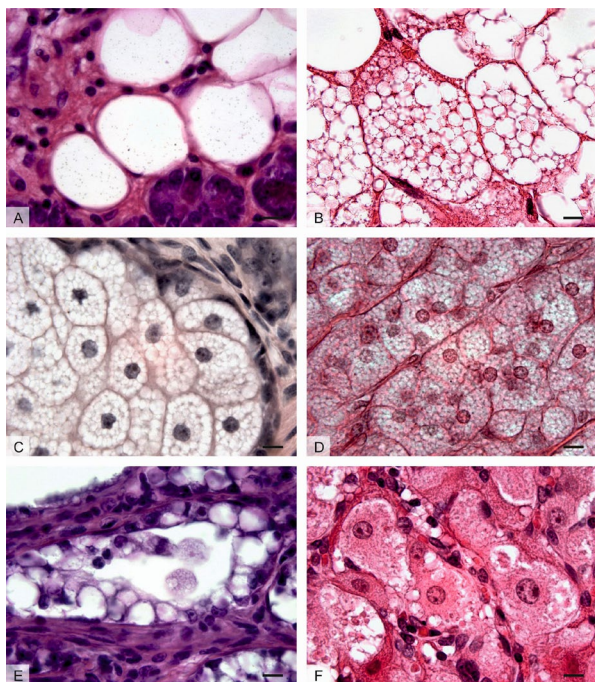
## STRUKTURA TUKOVÉ KAPÉNKY

Tukové kapénky (obr. 2) jsou útvary kulovitěho tvaru, které mohou být seskupeny do hroznovitých struktur (21). Jejich průměr se pohybuje v rozmezí 0,1–5 μm u netukových buněk, u bílých adipocytů pak mohou dosahovat velikosti > 100 μm (22).

Povrch kapének není ohraničen konvenční biologickou membránou, jako je tomu u jiných organel, které mají vodný obsah uvnitř membrány tvořené fosfolipidovou dvouvrstvou. Tukové kapénky jsou tvořeny hydrofobním jádrem

Tab. 1 Příklady výskytu tukových kapének a jejich funkce v různých buněčných typech

Buněčný typ	Funkce tukové kapénky
Adipocyt (1) Hepatocyt (2) Kardiomyocyt (3) Myocyt kosterní svaloviny (4)	Energetická zásoba, udržování homeostázy, ukládání nadbytečných tuků jako ochrana proti lipotoxicitě
Itova buňka v játrech (5)	Skladování vitaminů rozpustných v tucích (vitamin A)
Buňky <i>zona fasciculata</i> v kůře nadledvin (6)	Skladování esterů cholesterolu a dalších prekurzorů pro syntézu glukokortikoidů
Leydigovy buňky varlat (7) Buňky <i>theca interna</i> vaječníků (7) Buňky žlutého tělíska (8)	Skladování esterů cholesterolu pro syntézu steroidních hormonů
Chondrocyt (9)	Ukládání nenasycených mastných kyselin – energetická zásoba
Sebocyt (10)	Sekreční, udržování permeability kožní bariéry
Epitelové buňky alveol mléčné žlázy (11)	Sekreční, tvorba mléka
Vaječná buňka živočichů (12)	Energetický zdroj pro embryogenezi
Makrofág (13)	Řízení lipidové signalizace, cíl útoku patogenů
Pneumocyt II. typu (14)	Sekreční, tvorba surfaktantu
Enterocyt (15)	Přechodné uložení lipidů při absorpci z potravy, cíl útoku patogenů, např. rotavirů a enterovirů



Obr. 1 Tukové kapénky v různých buněčných typech:

**A:** Adipocyty bílého tukového vaziva *glandula parotis*. Velká tuková vakuola vyplňuje téměř celou buňku („prázdné“ prostory uvnitř buňky). Jádro a ostatní organely jsou v adipocytech bílého tukového vaziva umístěny excentricky na okraji buňky a společně s úzkým lem cytoplazmy vytvářejí na běžných histologických preparátech tvar pečetiho prstenu.

**B:** Multilokulární adipocyty hnědé tukové tkáně obsahující velké množství tukových kapének menších rozměrů.

**C:** Mazové žlázy kůže s holokrinním způsobem sekrece. Světlé sebocyty obsahující velké množství menších tukových kapének, jejichž nahromadění postupně vede k porušení cytoplazmatické membrány a tím pádem k jejich uvolnění společně s buněčným obsahem – kožním mazem (sebem).

**D:** Epitelové buňky kůry nadledvin *zona fasciculata* uspořádané do podlouhlých provazců. V buňkách se nachází velké množství tukových kapének s obsahem neutrálních lipidů, fosfolipidů a cholesterolu, který slouží jako prekurzor syntézy steroidních hormonů – glukokortikoidů.

**E:** Mléčná žláza v laktačním období s apokrinním způsobem sekrece. Světlé galaktocyty vyskytující se v sekrečních alveolech mléčné žlázy hromadí v apikální části cytoplazmy tukové kapénky, které se společně s tenkou vrstvou apikální cytoplazmy uvolňují do mléka.

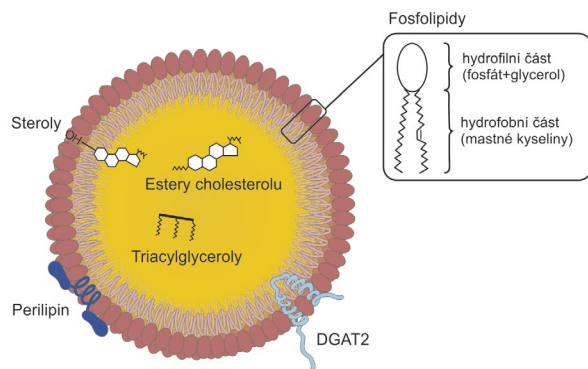
**F:** Granulóza-luteální buňky vaječníku *corpus luteum* s pěnitou (vakuolizovanou) cytoplazmou, jejíž vzhled je podmíněn množstvím tukových kapének. Podobně jako buňky kůry nadledvin, granulóza-luteální buňky jsou producenty steroidních hormonů – progesteronu. *Foceno imerzním objektivem se 100násobným zvětšením (měřítko = 10 μm). Preparáty barveny hematoxylinem a eozinem.*

z neutrálních lipidů pokrytých monomolekulární fosfolipidovou vrstvou. Ta je tvořena více druhy fosfolipidových molekul (21). Nejhojněji je zastoupen fosfatidylcholin (PC), v menším množství je nalézán fosfatidyletanolamin (PE), fosfatidylinositol (PI), lysofosfatidylcholin (lysoPC) a lysofosfatidyletanolamin (lysoPE). Dále mohou být ve fosfolipidové membráně identifikovány amfifilní proteiny (mj. perilipiny v tukových buňkách a buňkách produkujících steroidní hormony). Rovněž se zde může nacházet volný cholesterol, který se pravděpodobně vyskytuje i uvnitř tukové kapénky (1).

K povrchu tukové kapénky jsou přichyceny specifické proteiny, z nichž se mnohé účastní metabolismu lipidů. Většina tukových kapének má na povrchu 50–200 různých

proteinů. Spektrum proteinů se může lišit mezi tukovými kapénkami různých velikostí nebo různé lipidové kompozice. Složení monomolekulární vrstvy je velmi důležité pro regulaci velikosti tukové kapénky a pro její schopnost komunikovat a interagovat s ostatními tukovými kapénkami nebo organelami, např. s endoplazmatickým retikulem a mitochondriemi (23).

Další skupinu představují proteiny, které se nacházejí uvnitř kapénky. Hydrofilní proteiny pravděpodobně samy v kapénce neexistují, ale amfifilní proteiny se mohou skládat s fosfolipidy a vytvářet struktury kompatibilní s hydrofobním prostředím (1). Jedná se například o proteiny ze skupiny perilipinů, tj. *tail-interacting protein* (TIP47) a adipofilin (ADRP),



**Obr. 2** Struktura tukové kapénky.

V monovrstvě na povrchu jsou částečně polární (amfipatické) fosfolipidy a steroly. V hydrofobním jádře jsou uskladněny triacylglyceroly a estery cholesterolu. Na povrchu tukové kapénky jsou různé proteiny syntetizující neutrální lipidy (např. DGAT2) a proteiny skupiny PAT řídící ukládání a využití tuků (např. perilipin).

u nichž se předpokládá zapojení i do nitrobuněčného metabolismu lipidů (24).

V tukové kapénce se střádají neutrální tuky – triglyceridy a estery cholesterolu. V bílých adipocytech jsou uloženy převážně triglyceridy, ale ve většině ostatních buněčných typů koexistují triglyceridy a estery cholesterolu v různých poměrech. Předpokládá se, že triglyceridy a estery cholesterolu jsou od sebe odděleny. Estery cholesterolu tvoří pod povrchem monofosfolipidové membrány koncentrické vrstvy, zatímco triglyceridy jsou víceméně náhodně uspořádány v centru tukové kapénky (25). K podobnému oddělení může docházet také mezi triglyceridy, z důvodu velké rozdílnosti teploty tání závislé na složení mastných kyselin. Pod kryoelektronovým mikroskopem jsou pozorovány soustředěné linky vzhledu slupky cibule, což zřejmě odráží toto dělení mezi lipidy (19).

## BIOGENEZE TUKOVÉ KAPÉNKY

V současnosti existují dvě hlavní hypotézy procesu tvorby tukových kapének (lipogeneze) (1). Podle jedné z nich vznikají tukové kapénky *de novo*, podle druhé mohou být odvozeny od již existujících tukových kapének dělením. Upřednostňován je proces vzniku *de novo*. Tento proces probíhá ve třech fázích. Nejprve dochází k syntéze neutrálních lipidů, pak k jejich akumulaci a vzniku čočkovité formace a nakonec k samotnému vzniku tukové kapénky odškrcením z endoplazmatického retikula směrem do cytosolu (23).

## SYNTÉZA NEUTRÁLNÍCH LIPIDŮ

Neutrální lipidy jsou syntetizovány izoformami enzymů vázaných v membráně endoplazmatického retikula, a to acyl-CoA:diacylglycerol-acyltransferázami (DGAT1, DGAT2) a acyl-CoA:cholesterol-acyltransferázami (ACAT1, ACAT2). Experimentálně bylo zjištěno, že zatímco DGAT2 je pro život nezbytná, DGAT1, ACAT1 a ACAT2 nikoliv (26). Své substráty potkávají tyto enzymy přímo v endoplazmatickém retikulu. Jeden z běžných substrátů odvozený od mastných kyselin je acyl-CoA produkovaný acyl-CoA-syntetázou (ACSL); navázání mastné kyseliny na acyl-CoA ji aktivuje pro použití v metabolických drahách. Enzymy DGAT využívají acyl-CoA

a diacylglycerol k vytvoření triacylglycerolů. Podobně jsou estery cholesterolu produkovány kondenzací acyl-CoA s cholesterolem za katalýzy ACAT (23).

## AKUMULACE LIPIDŮ A VZNIK ČOČKOVITÉ FORMACE

Vzniklé lipidy se akumulují v hladkém endoplazmatickém retikulu na místech, která jsou od syntetizačních enzymů oddělená. Po nahromadění určitého množství a překročení konkrétního prahu se v endoplazmatickém retikulu vytvoří tukové čočky, které se vyklenují směrem do cytoplazmy. Tomu, aby se tuková kapénka vytvořila směrem do lumen endoplazmatického retikula, brání protein FIT2 (27).

## UVOLNĚNÍ TUKOVÉ KAPÉNKY ODŠKRCENÍM Z ENDOPLAZMATICKEHO RETIKULA

Nad určitou velikost, v závislosti na fosfolipidovém složení, jsou čočkovité formace tuků v endoplazmatickém retikulu nestabilní a mechanismem podobným odškrcení dochází k jejich uvolnění. Nejmenší zralé cytosolové tukové kapénky mají průměr v rozsahu 250–500 nm, ale není vyloučeno, že rodící se kapénky mohou být i menší než 100 nm.

Do vývoje vznikajících tukových kapének jsou zapojeny i některé proteiny, které mohou stabilizovat nebo zlepšovat počáteční konvexní zakřivení kapének. Tuto funkci zřejmě zastává TIP47 ze skupiny perilipinů, který je považován za hlavní regulační protein (28). Nicméně tukové kapénky se tvoří rovněž v organismech, které perilipiny neexprimují. Proto se předpokládá, že tvorba kapének může probíhat spontánně, přičemž proteiny ji mohou pouze usnadňovat nebo regulovat (23).

Dalšími proteiny účastnicími se vzniku tukových kapének jsou například seipin (BSC12), lipiny a transmembránové proteiny vyvolávající ukládání tuku (*fat storage-inducing transmembrane proteins 1 a 2*; FIT1/FITM1 a FIT2/FITM2). Seipin je regulátorem katabolismu lipidů, je nezbytný pro diferenciaci adipocytů a pro správné ukládání lipidů. Jedná se o protein endoplazmatického retikula, jehož nedostatek dramaticky snižuje počet a velikost tukových kapének (23). Při absenci seipinu je formování tukových kapének zpžděné. Dochází k akumulaci neutrálních lipidů v endoplazmatickém retikulu, čímž se mohou dostat na nevhodná místa, např. do jádra. Mutace seipinu vedou k některým lipodystrofiím.

Lipidy jsou v savčích buňkách exprimovány v pěti izoformách. Jsou nutné k zabránění velké akumulace neutrálních lipidů v endoplazmatickém retikulu (28). FIT1 je primárně exprimován v kosterním svalstvu a FIT2 v tukové tkáni. Tyto proteiny nesyntetizují triglyceridy, ale nejspíš je rozdělují do vznikajících tukových kapének (29).

## RŮST TUKOVÉ KAPÉNKY

Tukové kapénky jsou heterogenní a dynamické struktury, které jsou schopné měnit svůj počet a velikost v závislosti na potřebách buňky. Proto je jejich velikost v maturovaných buňkách různá a závisí na konkrétním buněčném typu a na metabolických podmínkách uvnitř buňky. Největší tukové kapénky nacházíme v adipocytech bílé tukové tkáně, jejichž velké unilokulární tukové kapénky představují efektivní uložení energie. Tvorbu unilokulárních kapének podporují proteiny skupiny CIDE (*cell death-inducing DFF45-like effector*). Členy této skupiny proteinů jsou u savců CIDEA, CIDEB a CIDEA (Fsp27). Jsou lokalizované především na kontaktních místech mezi kapénkami, kde usnadňují přenos lipidů z menších



kapének na větší. Jejich nedostatek tvorbě unilokulárních kapének brání, naopak nadměrná exprese indukuje vznik větších tukových kapének v menším množství (30).

Velké tukové kapénky vznikají dvěma mechanismy, buď růstem, nebo vzájemným spojováním (fúzí) malých tukových kapének ve větší.

Růst tukových kapének probíhá přidáváním neutrálních lipidů do hydrofobního centra a polárních lipidů (fosfolipidů a sterolů) na jejich periferii (31).

Vzájemná fúze je závislá na mikrotubulech a molekulárních motorech, jako jsou dynein a kinesin. Podílejí se na ní proteiny SNARE (receptory SNAP), dále SNAP23 (*synaptosomal-associated protein*), syntaxin-5 a VAMP4 (*vesicle-associated membrane protein 4*). Mutací genů pro tyto proteiny se snižuje rychlost fúze a velikost tukových kapének (32). Fúze může být také podpořena ztrátou CTP:fosfocholin-cytidylyltransferázy, která je důležitá pro syntézu fosfatidylcholinu. Dostupnost fosfatidylcholinu by tak mohla být dalším kritickým regulačním faktorem růstu tukových kapének (33).

Bez ohledu na mechanismus vzniku je při růstu tukových kapének jejich povrch a objem proporcionálně koordinován (22).

## ROZPAD A ZÁNİK TUKOVÉ KAPÉNKY

V kontrastu k procesu růstu tukových kapének byl v adipocytech po silné lipolytické stimulaci pozorován proces jejich štěpení, který je charakteristický fragmentací tukové kapénky na velké množství malých dispergovaných kapének. Zvýšení počtu – a tak také zvětšení povrchu – kapének je nezbytné pro umožnění přístupu lipázy k jádru tvořenému

triacylglyceroly. Lipidy uvolněné při tomto procesu mohou být buňkou využity pro metabolismus, ale i k tvorbě nových tukových kapének (31).

Využití neutrálních lipidů z kapének se také účastní hormonálně řízený autofágický proces nazvaný lipofágie. Při lipofágii obalí tukovou kapénku dvojí membrána, vytvoří se autofagosom, který předchází fúzi s lysosomem (makroautofágie přítomná u savců) nebo je kapénka pohlcena lysosomem rovnou (mikroautofágie přítomná u kvasinek) (28). Degradace tukových kapének autofágií hraje zásadní roli při mobilizaci volných mastných kyselin pro metabolismus, udržování lipidové homeostázy v tukových kapénkách, ale také při adaptaci buňky na lipidovou nerovnováhu při hladovění (34). Životní cyklus tukové kapénky je schematicky znázorněn na obr. 3 (28).

## SKUPINA PROTEINŮ PAT

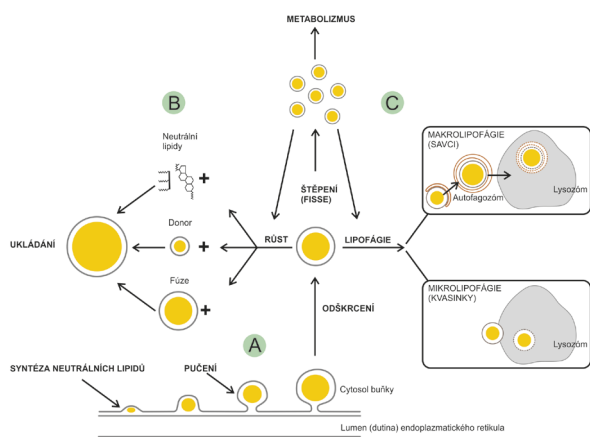
V ukládání a využití tuků v tukových kapénkách hrají kritickou roli proteiny PAT umístěné na povrchu tukové kapénky. U savců jsou to perilipin (PLIN1), adipofilin (ADRP – *adipose differentiation-related protein*; PLIN2) a TIP47 (*tail-interacting protein*; PLIN3), dalšími členy jsou pak S3-12 (PLIN4) a OXPAT (PLIN5). Liší se od sebe velikostí, tkáňovou expresí, afinitou k tukovým kapénkám, stabilitou a transkripční regulací. Tyto rozdíly způsobují, že každý z proteinů PAT má odlišné buněčné funkce, ale všechny pravděpodobně regulují rozhraní mezi tukovými kapénkami a buněčným prostředím, řídí přístup lipáz k lipidům uvnitř jádra a rovněž se mohou účastnit buněčných procesů důležitých pro biogenezi kapének.

Jako první byl objeven perilipin v laboratoři Constantinea Londose v roce 1990 (35). Jeho objev poukázal na existenci regulačních mechanismů pro kontrolu skladování tuku. Perilipin se u savců vyskytuje ve třech izoformách (perilipin A, B a C). Je exprimován v adipocytech a steroidogenních buňkách a je hlavním regulačním faktorem lipolýzy v bílých adipocytech. Perilipin může přístup lipáz (enzymů hydrolyzujících triacylglyceroly) k tukovým kapénkám buď omezovat, nebo naopak jejich enzymatickou aktivitu za vhodných metabolických podmínek usnadňovat. Je markerem adipocytové diferenciace, a proto se využívá k identifikaci regulatorů adipogeneze. Exprese perilipinu je primárně regulována peroxisomovými proliferátory aktivovanými receptory gamma (PPAR $\gamma$ ). Genetické variace v genu pro perilipin byly spojeny s metabolickými onemocněními, včetně diabetu mellitu 2. typu a obezity.

ADRP a TIP47 jsou nacházeny ve všech typech buněk, S3-12 je také jako perilipin omezen hlavně na adipocyty a OXPAT je exprimován zejména v orgánech, kde probíhá aktivní oxidace mastných kyselin, jako jsou játra, svaly a hnědá tuková tkáň (35).

## POHYBLIVOST TUKOVÝCH KAPÉNEK A JEJICH INTERAKCE S JINÝMI ORGANELAMI

Tukové kapénky jsou pohyblivé struktury. Pohyb je důležitý pro regulaci jejich intracelulární distribuce a interakci s jinými organelami. Vykazují dva typy pohybu. Prvním je náhodný pohyb na krátké vzdálenosti, druhým pohyb na delší vzdálenosti, obvykle podél mikrotubulů. Tento druhý typ pohybu podporuje růst a odbourávání kapének a umožňuje přenos živin z míst syntézy na místa jejich potřeby. Protein LSD2 (*lipid storage droplet 2*), který je homologem proteinu PAT,



**Obr. 3** Životní cyklus tukové kapénky.

Na obrázku jsou znázorněny tyto důležité události v životním cyklu tukových kapének:

**A: Biogeneze tukové kapénky.** Na membráně endoplazmatického retikula dochází k syntéze neutrálních lipidů, uková kapénka pučí a odškrube se směrem do cytosolu buňky.

**B: Růst tukové kapénky** přidáváním neutrálních lipidů do hydrofobního jádra a vzájemnou fúzí různých velikých kapének. Ukládání v tukové tkáni.

**C: Rozpad a zánik tukové kapénky.** Tuková kapénka se po lipolytické stimulaci štěpí na množství dispergovaných kapének. Část těchto kapének je využita pro metabolismus, další se vrací do procesu tvorby nových tukových kapének. Degradace tukových kapének probíhá také autofágií (lipofágií). U savců vzniká autofagosom tak, že je tuková kapénka nejprve obalena dvojí membránou a pak pohlcena lysosomem (makroautofágie), u kvasinek je tuková kapénka pohlcena rovnou (mikroautofágie).



reguluje obousměrné pohyby tukových kapének koordinací opačně polárních motorických proteinů (dyneinu a kinesinu). Dynein obstarává pohyb podél vláken mikrotubulů ke konci minus a kinesin ke konci plus mikrotubulů (1). Experimentálně navozená nadměrná exprese nebo naopak nedostatek LSD2 vedla ke vzniku buď obézní, nebo podvyživené mouchy octomilky, což ukazuje, že LSD2 je důležitý pro normální skladování lipidů. Je možné, že aktivní pohyb podél mikrotubulů zvyšuje pravděpodobnost vzájemné fúze a tím podporuje tvorbu větších tukových kapének, které jsou mnohem rezistentnější vůči lipolýze než kapénky menší (12).

Tukové kapénky nejsou v buňce na dráhy vezikulárního transportu přímo napojené, avšak pro správné plnění jejich funkce jsou interakce s jinými buněčnými organelami důležité. Interakce můžeme rozdělit na heterotypické, kdy se jedná o interakce tukových kapének s endoplazmatickým retikulem, mitochondriemi, peroxisomy a endosomy, a na homotypické, což jsou interakce pouze mezi tukovými kapénkami.

Při vzájemné interakci tukových kapének byla zjištěna role proteinu Fsp27 (*fat-specific protein 27*; CIDEC) lokalizovaného na membráně v kontaktních místech. Fsp27 interaguje s adipocytární triglyceridovou lipázou (ATGL) a reguluje tak bazální a stimulovanou lipolýzu. Zprostředkovává tvorbu velkých unilokulárních tukových kapének přítomných v adipocytech obratlovců. Jestliže chybí, adipocyty akumulují menší multilokulární tukové kapénky, které mají relativně zvětšený povrch, a tím k němu mají lipázy snadnější přístup. To však může omezovat skladování lipidů v tukové tkáni a místo toho se mohou lipidy akumulovat v jiných orgánech (např. v játrech) a vyvolávat inzulinovou rezistenci (36).

S endoplazmatickým retikulem souvisejí tukové kapénky už z toho důvodu, že je místem jejich vzniku a slouží také jako prostředník pro dopravu intracelulárních lipidů. Na kontaktním místě tukové kapénky a endoplazmatického retikula je lokalizován integrální membránový protein seipin, řídící třídění neutrálních lipidů, fosfolipidů a některých proteinů na tukové kapénce, aby se tím zajistila její identita a zrání (37).

Tukové kapénky se také nacházejí v těsné blízkosti mitochondrií a peroxisomů. V těchto organelách dochází k beta-oxidaci (v mitochondriích u živočichů, v peroxisomech u kvasinek a rostlin), tj. konverzi mastných kyselin na acetyl-CoA. Mezi tukovými kapénkami a mitochondriemi nebo peroxisomy proto musí být zajištěna koordinace mezi dodáváním mastných kyselin a lipolýzou. Fyzický kontakt mezi mitochondrií a tukovou kapénkou zprostředkovává OXPAT (PLIN5) pomocí C-terminální oblasti.

Degradace tukových kapének probíhá lipofágií – vzájemnou interakcí kapének s lyzosomy. Zvýšená lipofágie vede k vylučování tukových kapének, což může zabránit patologickým stavům, jako je např. steatóza jater (37).

Kromě výše uvedených informací mají tukové kapénky přechodný kontakt s fagosomy. Toto setkání slouží v neutrofilech k dodání kyseliny arachidonové, která je prekurzorem eikosanoidů sloužících pro aktivaci NADPH oxidázy fagosomů (1).

### FUNKCE TUKOVÝCH KAPÉNEK

Hlavní funkcí tukových kapének je skladování lipidů, a to v adipocytech i v neadipocytových buňkách. Skladované lipidy slouží hlavně jako energetická zásoba a jsou mobili-

zovány pro beta-oxidaci, biogenezi membrán, posttranslační modifikaci proteinů, syntézu lipoproteinů, steroidů, signálních lipidů, jiných lipidových mediátorů. Slouží jako rezervoár různých proteinů, včetně transkripčních faktorů a komponent chromatinu a také se v nich ukládají vitaminy rozpustné v tucích (5).

Klíčovými enzymy zapojenými v intracelulární degradaci triacylglycerolů v adipocytech i v neadipocytárních buňkách jsou adipocytární triglyceridová lipáza (ATGL) a hormon-senzitivní lipáza (HSL) (38).

Lipidové kapénky rovněž chrání buňku před toxickým účinkem volných mastných kyselin. Ty mohou ohrozit integritu membrány, ale esterifikací do neutrálních triglyceridů se stávají stabilními a neškodnými. (13).

Kromě běžných funkcí souvisejících se skladováním lipidů nebo jejich metabolismem jsou tukové kapénky zapojeny rovněž do dalších důležitých procesů v buňce, i takových, které se přímo k lipidovému metabolismu nevztahují a jsou často spojené s patologickými stavy (39). Tukové kapénky jsou důležité pro replikaci a životní cyklus virů a jiných intracelulárních patogenů (40). Mezi patogeny využívající tukové kapénky pro svoji proliferaci a přežití patří například *Chlamydia trachomatis* a virus hepatitidy C (HCV) (1).

Významné pro vznik metabolických onemocnění je rovněž uskladnění perzistentních organických polutantů v tukových kapénkách adipocytů. Jedná se o látky jako polychlorované pesticidy, bifenyly, dioxiny a dibenzofurany, bromované zpomalovače hoření a další. Jsou to látky lipofilní, bioakumulativní, do lidského těla se dostávají hlavně živočišnou tučnou potravou. Řadíme je mezi tzv. endokrinní disruptory, protože poškozují embryonální vývoj a reprodukční schopnosti a podílejí se na vzniku obezity a jejich komorbidit, zejména rozvoji diabetu mellitu 2. typu (41).

Je známo, že tukové kapénky hrají důležitou roli i v imunitním systému. Jsou místem syntézy eikosanoidů, signálních lipidů ovlivňujících například zánět, bolest a kontrakce hladké svaloviny. Pro jejich syntézu je prekurzorem kyselina arachidonová (42).

### PATOLOGICKÉ STAVY SPOJENÉ S TUKOVÝMI KAPÉNKAMI

S nedostatkem nebo naopak nadbytkem tukových kapének v buňce je spojeno široké spektrum onemocnění (tab. 2). Pochopení mechanismů, jež se v kapénkách odehrávají, může osvětlit řadu patologických stavů a poskytnout příležitost k jejich léčbě (43).

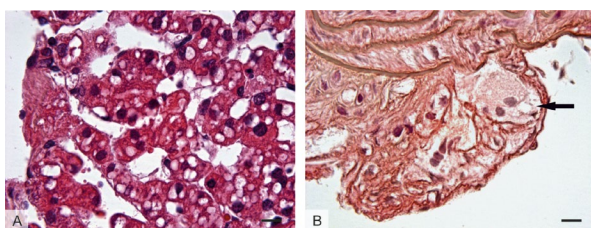
#### LIPODYSTROFIE

Lipodystrofie jsou poruchy charakterizované ztrátou tukové tkáně. Buď může jít o klinické projevy celkové, vrozené generalizované lipodystrofie, nebo částečné, familiární parciální lipodystrofie. Protože je porušena schopnost uchovávat triglyceridy v tukové tkáni, jsou lipidy skladovány v jiných tkáních, což vede k lipotoxicitě a závažným změnám metabolismu. S nimi jsou běžně spojovány poruchy jako inzulinová rezistence, jaterní steatóza, hypertenze a další metabolické dysfunkce. Nedostatek bílé tukové tkáně vede k deficitu leptinu (adipokinu zajišťujícího energetickou homeostázu) a k inzulinové rezistenci. Mnoho závažných lipodystrofií lze korigovat podáváním leptinu.

Lipodystrofie jsou způsobené defekty řady genů, z nichž mnohé řídí syntézu triglyceridů nebo ukládání proteinů

**Tab. 2** Patologické stavy asociované s dysfunkcí tukových kapének

Onemocnění	Přítomnost a role tukové kapénky
Lipodystrofie (43)	Nedostatek bílé tukové tkáně způsobený genetickým defektem, akumulace lipidů v jiných tkáních
Kachexie (43)	Ztráta tukové tkáně při nádorovém onemocnění zvýšenou lipolýzou
Chanarinův-Dorfmanův syndrom (ichtyóza) a myopatie (43)	Genetická porucha, deficit degradace triacylglycerolů, akumulace tuků v jiných tkáních
Obezita, metabolický syndrom a diabetes (43)	Překročení kapacity tukové tkáně, nadměrné zmožnění tukových kapének, hypertrofie adipocytů, porucha hormonální funkce tukové tkáně, akumulace tuku i v jiných tkáních
Steatóza jater (43)	Akumulace tukových kapének v hepatocytech (obr. 4A)
Kardiovaskulární onemocnění (43)	Překročení kapacity tukových kapének pěnových buněk (makrofágů) střeďajících estery cholesterolu (obr. 4B)
Onemocnění nervového systému (13, 44, 45)	Hromadění tukových kapének v gliích při neurodegeneraci, mutace genů účastnících se biologických procesů v tukových kapénkách
Nádorová onemocnění (45, 46)	Zvýšené množství tukových kapének u buněk agresivnějších nádorů
Enterocyt (15)	Přechodné uložení lipidů při absorpci z potravy, cíl útoku patogenů, např. rotavirů a enterovirů

**Obr. 4** Histologický obraz tkání u patologických stavů spojených s tukovými kapénkami:

**A:** Játra prasete domácího s obrazem jaterní steatózy s nahromaděním tukových kapének v cytoplasmě hepatocytů.  
**B:** Preparát karotidy myši s aterosklerotickým plátem stadia II histologické klasifikace. V subendotelové vrstvě vaziva se nacházejí velké pěnové buňky – mnohojaderné makrofágy s nahromaděním tukových kapének (šipka).

a jsou zapojeny v tvorbě a regulaci tukových kapének. Především se jedná o 1-acylglycerol-3-fosfát-O-acyltransferázu 2 (AGPAT2), lipin 1 (LPIN1; způsobuje lipodystrofii pouze v myších modelech), dále seipin (BSCL2). Seipin je vestavěný do membrány endoplazmatického retikula a inhibuje diferenciaci adipocytů a potlačuje expresi PPAR- $\gamma$ . K lipodystrofiím vede také nedostatek membránového proteinu kaveolinu 1 (CAV1). Bylo pozorováno, že částečné lipodystrofie jsou rovněž způsobeny mutacemi dvou proteinů v tukové kapénce – perilipinu 1 (PLIN) a CIDEC, který hraje významnou roli v apoptóze. Mutace CIDEC brání tvorbě uniloculárních tukových kapének v adipocytech (43).

## KACHEXIE

Kachexie je komplexní metabolický syndrom častý zejména u pacientů s gastrointestinálními, prostatickými a plicními karcinomy. Metabolismus lipidů se u nich zásadně mění, což vede k dramatickému snížení jejich tělesné hmotnosti způsobenému ztrátou tukové tkáně a poté i k atrofii kosterního svalstva.

Klíčovým faktorem při kachexii je zvýšená lipolýza, která je zprostředkovávaná ATGL (adipocytární triglyceridovou lipázou), nikoliv HSL (hormon-senzitivní lipázou), jak se dříve předpokládalo. Myši s nefungující ATGL jsou chráněny před ztrátou tukové tkáně (ne však před ztrátou kosterního svalstva) a po indukci kachexie nemají zvýšenou lipolýzu na

vzdory vysokým hladinám faktorů mobilizujících lipidy, jako jsou zink-alfa-2-glykoprotein 1 (AZGP1), tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) nebo interleukin 1 (IL-1). Zánětlivé a lipolytické mediátory, jež aktivují ATGL potenciálně vylučované nádorem, tedy mohou v kachexii způsobit nekontrolovanou ztrátu tukové tkáně (43).

## CHANARINŮV-DORFMANŮV SYNDROM (ICHTYÓZA) A MYOPATIE

Tato onemocnění tvoří heterogenní skupinu autosomálně recesivně dědičných poruch charakterizovaných deficitem degradace triglyceridů a jejich následnou akumulací v mnoha tkáních a orgánech, jako jsou kůže, játra, svaly, střevo, oči a uši.

Chanarinův-Dorfmanův syndrom (ichtyóza) je způsoben mutacemi genu CGI-58. Při tomto postižení je narušena oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Výsledkem je poškození propustnosti kůže.

Mutace ATGL způsobují abnormální skladování neutrálních lipidů, provázené některými závažnými typy kardiomyopatií. Výzkumy naznačují, že při léčbě by mohlo být užitečné použití agonistů PPAR- $\alpha$ , kteří dokážou zvrátit mitochondriální dysfunkci a akumulaci lipidů v srdci a obnovit tak jeho funkci (43).

## OBEZITA, METABOLICKÝ SYNDROM A DIABETES

Obezita se stala vzhledem k sedavému životnímu stylu a nezdravým stravovacím návykům celosvětovým zdravotním problémem. Jedná se o obtížně léčitelné onemocnění, proto se intenzivně zkoumají možnosti medikamentózní léčby, při níž se využívá hlavně tlumení chuti k jídlu, blokáda vstřebávání tuku v trávicím traktu, ovlivnění hormonů trávicího traktu (inkretinů) a nově blokáda zpětné absorpce glukózy v ledvinách (47).

Obezita může vést k metabolickému syndromu, což zvyšuje riziko vzniku diabetu 2. typu, steatohepatitidy a kardiovaskulárního onemocnění.

Hypertrofované adipocyty nevylučují dostatek adipokinů k udržení citlivosti na inzulín. Zvyšuje se množství zánětlivých cytokinů, například MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-6. Tuková tkáň je infiltrována aktivujícími se makrofágy. TNF- $\alpha$  snižuje hladiny buněčného perilipinu, což vede ke zvýšení bazální lipolýzy a hladiny volných mastných kyselin v krvi. Tyto

efekty TNF- $\alpha$  vyvolávající inzulinovou rezistenci mohou být antagonizovány antidiabetiky typu thiazolidindionů.

Za normálních podmínek skladuje tuková tkáň mastné kyseliny ve formě neutrálních triglyceridů. Při metabolickém syndromu je však rezervoárová funkční kapacita tukové tkáně překročena a volné mastné kyseliny se pak hromadí v kosterním svalstvu, srdci či játrech. Působí zde lipotoxicky a spolupodílí se na rozvoji metabolického syndromu s inzulinovou rezistencí.

Na buněčné úrovni zde dochází při akumulaci triglyceridů k nadměrnému zmožení tukových kapének. V adipocytech pak jde o zvětšení tukové kapénky s následkem celkového zvětšení buňky. Patologii nadměrného ukládání triglyceridů mohou ovlivnit proteiny asociované s tukovými kapénkami. Pro unilokulární tukové kapénky jsou klíčové proteiny FSP27/CIDEA a perilipin 1.

FSP27/CIDEA ovlivňuje vývoj metabolického syndromu regulací ukládání triglyceridů v adipocytech a jeho polymorfismy ovlivňují riziko obezity. Expresí perilipinu 1, lokalizovaného rovněž na povrchu tukových kapének, je důležitým faktorem asociovaným s obezitou. Chrání kapénku před bazální lipolýzou, ale když dojde ke stimulaci lipolýzy, reguluje přístup lipáz ke kapénce. Vysoké hladiny exprese těchto proteinů podporují skladování triglyceridů v tukové tkáni, chrání před lipotoxicitou a inzulinovou rezistencí (43).

### STEATÓZA JATER

Metabolický syndrom je často doprovázen jaterní steatózou, tj. akumulací tukových kapének s triglyceridy v hepatocytech. V játrech postižených steatózou hepatocyty exprimují perilipin 1, který se normálně vyskytuje pouze v tukové tkáni. Se zvýšeným rizikem vývoje jaterní steatózy jsou spojeny i polymorfismy a genetické variace dalších genů, např. PNPLA (adiponutrinu), jaterní lipáza (LIPC/HTGL) a lysofosfolipáza 1 (LYPLAL1) a enzymy DGAT2 zapojené v syntéze triglyceridů.

Riziko steatózy jater se také silně zvyšuje po infekci virem hepatitidy C, která vyvolává metabolické změny v infikovaných hepatocytech. Mechanismus šíření virových částic je závislý na DGAT1 a tukových kapénkách. Vir HCV inhibuje lipolýzu, tím tukové kapénky stabilizuje, a tak může indukovat vznik steatózy (43).

### KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Častou příčinou úmrtí v průmyslových zemích je ateroskleróza. Při ní se v cévách ukládají estery cholesterolu, což může vést k infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě nebo náhlé srdeční smrti. Estery cholesterolu jsou v cévách uloženy hlavně v tukových kapénkách pěnových buněk (makrofágy střídající lipidy). Hromadění esterů cholesterolu makrofágy má funkci ochrannou, protože volný cholesterol je pro buňky toxický a prozánětlivý. Toto skladování esterů cholesterolu v tukových kapénkách podporují některé jejich proteiny, např. ADRP, CIDEA a CIDEA. Překročení kapacity akumulace cholesterolu nad odstraňujícími mechanismy vede k tvorbě plátu, erozi, prasknutí plátu a následně tromboze (43).

### ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU

Ve zdravých neuronech a gliích se vyskytují tukové kapénky velmi málo nebo vůbec. K hromadění tukových kapének v gliích však dochází při zvýšení hladiny reaktivních kyslíkových radikálů, které je způsobeno mitochondriální dysfunkcí v neuronech. Protože metabolismus lipidů vzhle-

dem ke svým membránovým a signálním funkcím hraje v nervovém systému klíčovou roli, byla již nalezena řada důkazů o spojitosti tukových kapének s neurodegenerací.

Tukové kapénky byly detekovány v axonech neuronů, v kultivovaných neuronech a v částech mozku při Huntingtonově chorobě. Její příčinou je mutace v genu HTT pro protein huntingtin. Tato choroba se projevuje mimovolními pohyby, depresemi, psychózou, paranoiou a demencí.

Byla objevena také souvislost mezi  $\alpha$ -synukleinem a tukovými kapénkami. Synuklein je protein, jehož dysfunkce nebo naopak nadměrná exprese může způsobit Parkinsonovu chorobu. Laboratorně bylo prokázáno, že se váže na lipidové kapičky.

Dědičné spastické paraplegie jsou poruchy charakterizované degenerací axonů motorických nervů, slabostí dolních končetin a spasticitou. Mnoho genů, které se tohoto onemocnění účastní, má ústřední roli v biologii tukových kapének, např. atlastin, REEP1, seipin, spartin, spastin a kinesin1 (13).

Součástí této skupiny genetických poruch je i Troyerův syndrom, který způsobuje degeneraci a odumírání svalových buněk a motorických neuronů. Je způsoben mutací genu SPG20, který kóduje spartin, multifunkční protein tukové kapénky, který je esenciální pro životaschopnost neuronů (44). Spartin se váže na TIP47 a spolu konkurují ADRP ve spojení s tukovou kapénkou. Pokles nebo nadměrná exprese spartinu vede ke zvýšení počtu a velikosti tukových kapének. Mutovaný spartin nemůže ADRP konkurovat a způsobuje onemocnění Troyerovým syndromem (1).

### NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Bylo zjištěno, že počet lipidových kapének ve zdravých buňkách prsu je asi poloviční než u nádorových buněk prsu, a dokonce až 4× nižší než u agresivních maligních buněk prsu. Zvýšené množství lipidových kapének tedy koreluje se zvýšenou agresivitou nádoru a může být spojeno se zvýšenou rychlostí syntézy lipidů v nádorových tkáních. Tento zvýšený metabolismus transformovaných buněk poskytuje většinu lipidů potřebných pro rychlou proliferaci nádorových buněk (46).

Kolorektální karcinom je ve světě třetím nejběžnějším druhem nádoru u mužů a druhým u žen. Předpokládá se, že za recidivu rakoviny po terapii jsou zodpovědné rakovinné kmenové buňky (CSC). Proto je důležitá identifikace jejich specifických markerů. Ramanovou spektroskopii bylo jasné odhaleno, že výraznou známkou buněk CSC při rakovině tlustého střeva je vysoká hladina tukových kapének. Tento poznatek je důležitý pro další terapeutické postupy (45).

### ZÁVĚR

Tukové kapénky jsou buněčné organely, které hrají zásadní roli v uskladňování energie ve formě zásobních lipidů. Chrání přitom intracelulární prostředí buňky před lipotoxickým účinkem volných mastných kyselin. Podílí se na kontrolované lipolýze, ve specifických buňkách i syntéze steroidních hormonů a dalších derivátů lipidů.

V posledních letech bylo popsáno mnoho nových bílkovin, přítomných ať už na povrchu či uvnitř organely, které se podílí např. na její velikosti, aktivním pohybu, modulaci bazální či aktivované lipolýzy, kontaktu s dalšími buněčnými organelami, jako je endoplazmatické retikulum či mitochondrie.



Adipocyty bílé tukové tkáně jsou buňkami, kde unilokulární tukové kapénky jsou rezervoárem energie nikoli pouze pro vlastní intracelulární potřebu, ale poskytují i energetickou rezervu a zároveň ochranu před lipotoxicitou ostatním tkáním. Poškození jejich funkcí či překročení jejich adaptačních limitů je spojeno s řadou závažných onemocnění projevujících se na straně jedné jako lipodystrofie, na straně druhé jako obezita s rozvojem inzulinové rezistence a kardio-metabolických onemocnění. Dysfunkce tukové kapénky je ovšem v poslední době spojována i s neurodegenerativními a nádorovými onemocněními.

Další výzkum základních biologických vlastností tukových kapének a jejich vztahu k jiným organelám by proto mohl poskytnout i nové molekulární cíle pro terapeutickou intervenci.

### Čestné prohlášení

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

### Poděkování

Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39), Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a programem Univerzity výzkumná centra UK UNCE/MED/006 „Univerzita centrum klinické a experimentální jaterní chirurgie“.

### Seznam zkratk

<b>ACAT1</b>	acyl-CoA:cholesterol acyltransferáza 1
<b>ACAT2</b>	acyl-CoA:cholesterol acyltransferáza 2
<b>ACSL</b>	acyl-CoA syntetáza
<b>acyl-CoA</b>	acetylkoenzym A
<b>ADRP</b>	perilipin 2 (PLIN2), adipofilin ( <i>adipose differentiation-related protein</i> ), člen skupiny proteinů PAT
<b>AGPAT2</b>	1-acylglycerol-3-fosfát-O-acyltransferáza 2
<b>ATGL</b>	adipocytární triglyceridová lipáza
<b>AZGP1</b>	zink-alfa-2-glykoprotein 1
<b>BSCL2</b>	seipin ( <i>Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy</i> )
<b>CAV1</b>	kaveolin 1 (membránový protein)
<b>CIDE</b>	skupina proteinů podporujících buněčnou smrt a fragmentaci DNA v savčích buňkách ( <i>cell death-inducing DFF45-like effector</i> )
<b>CIDEA, CIDEB, CIDEF (Fsp27)</b>	proteiny ze skupiny CIDE
<b>CSC</b>	rakovinné kmenové buňky
<b>DGAT1</b>	acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferáza 1
<b>DGAT2</b>	acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferáza 2
<b>FIT1/FITM1</b>	transmembránový protein vyvolávající ukládání tuku ( <i>fat storage-inducing transmembrane protein 1</i> )
<b>FIT2/FITM2</b>	transmembránový protein vyvolávající ukládání tuku ( <i>fat storage-inducing transmembrane protein 2</i> )
<b>Fsp27</b>	<i>fat-specific protein 27</i> (CIDEF)
<b>HCV</b>	virus hepatitidy C
<b>HSL</b>	hormon-senzitivní lipáza
<b>IL-1, IL-6</b>	interleukin 1, interleukin 6
<b>LIPC (HTGL)</b>	jaterní lipáza
<b>LPIN1</b>	lipin 1
<b>LSD2</b>	<i>protein lipid storage droplet 2</i>
<b>LYPLAL1</b>	lysofosfolipáza 1
<b>lysoPC</b>	lysofosfatidylcholin
<b>lysoPE</b>	lysofosfatidylethanolamin
<b>MCPI</b>	<i>macrophage cationic peptide 1</i>

<b>OXPAT</b>	perilipin 5 (PLIN5), člen skupiny proteinů PAT
<b>PC</b>	fosfatidylcholin
<b>PE</b>	fosfatidylethanolamin
<b>PI</b>	fosfatidylinositol
<b>PLIN1</b>	perilipin 1, člen skupiny proteinů PAT
<b>PNPLA</b>	adiponutrin ( <i>patatin-like phospholipase domain-containing protein</i> )
<b>PPAR-γ</b>	gamma receptory aktivované peroxisomovými proliferátory
<b>REEP1 (SPG31)</b>	<i>receptor accessory protein A</i>
<b>S3-12 perilipin 4 (PLIN4)</b>	člen skupiny proteinů PAT
<b>SNAP23</b>	<i>synaptosomal-associated protein</i>
<b>SNARE</b>	skupina proteinů ( <i>small ILF3/NF90-associated RNA E</i> )
<b>SPG20</b>	gen kódující spartin, <i>spastic paraplegia 20</i>
<b>TIP47</b>	perilipin 3 (PLIN3), <i>tail-interacting protein</i> , člen skupiny PAT proteinů
<b>TNF-α</b>	tumor nekrotizující faktor alfa
<b>VAMP4</b>	<i>vesicle-associated membrane protein 4</i>

### Literatura

- Fujimoto T, Parton RG.** Not just fat: the structure and function of the lipid droplet. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(3), pii: a004838.
- Carr RM, Ahima RS.** Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases. *Exp Cell Res* 2016; 340: 187–192.
- Wang H, Lei M, Hsia R et al.** Analysis of lipid droplets in cardiac muscle. *Methods Cell Biol* 2013; 116: 129–149.
- Bosma M.** Lipid droplet dynamics in skeletal muscle. *Exp Cell Res* 2016; 340: 180–186.
- Puche JE, Saiman Y, Friedman SL.** Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473–1492.
- Tachibana T, Kusakabe KT, Osaki S et al.** Histochemical specificities of adrenal cortex in the New World Monkeys, *Aotus lemurinus* and *Saimiri boliviensis*. *J Vet Med Sci* 2016; 78: 161–165.
- Shen W-J, Azhar S, Kraemer FB.** Lipid droplets and steroidogenic cells. *Exp Cell Res* 2016; 340: 209–214.
- Niswender GD.** Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reprod Camb Engl* 2002; 123: 333–339.
- Mansfield J, Moger J, Green E, et al.** Chemically specific imaging and in situ chemical analysis of articular cartilage with stimulated Raman scattering. *J Biophotonics* 2013; 6: 803–814.
- Schneider MR, Zhang S, Li P.** Lipid droplets and associated proteins in the skin: Basic research and clinical perspectives. *Arch Dermatol Res* 2016; 308(1): 1–6.
- Russell TD, Schaack J, Orlicky DJ et al.** Adipophilin regulates maturation of cytoplasmic lipid droplets and alveolae in differentiating mammary glands. *J Cell Sci* 2011; 124: 3247–3253.
- Welte MA.** Fat on the move: intracellular motion of lipid droplets. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 991–996.
- Welte MA.** Expanding roles for lipid droplets. *Curr Biol* 2015; 25: R470–481.
- Castranova V, Rabovsky J, Tucker JH et al.** The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93: 472–483.
- Beilstein F, Carrière V, Leturque A et al.** Characteristics and functions of lipid droplets and associated proteins in enterocytes. *Exp Cell Res* 2016; 340: 172–179.
- Čedíková M, Kripnerová M, Dvořáková J et al.** Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. *Stem Cells Int* 2016; 6067349.
- Wang CW.** Lipid droplets, lipophagy, and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1861: 793–805.
- Murphy S, Martin S, Parton RG.** Lipid droplet-organelle interactions: sharing the fats. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(6): 441–447.
- Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T et al.** The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique Fatty Acid composition. *J Biol Chem* 2002; 277: 44507–44512.
- Walther TC, Farese RV.** The life of lipid droplets. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 459–466.
- Penno A, Hackenbroich G, Thiele C.** Phospholipids and lipid droplets. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831(3): 589–594.



- 22. Fujimoto T, Ohsaki Y, Cheng J et al.** Lipid droplets: a classic organelle with new outfits. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 263–279.
- 23. Wilfling F, Haas JT, Walther TC et al.** Lipid droplet biogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 29: 39–45.
- 24. Robenek H, Lorkowski S, Schnoor M, et al.** Spatial integration of TIP47 and adipophilin in macrophage lipid bodies. *J Biol Chem* 2005; 280: 5789–5794.
- 25. Czabany T, Wagner A, Zweytick D et al.** Structural and biochemical properties of lipid particles from the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 2008; 283: 17065–17074.
- 26. Wilfling F, Haas JT, Walther TC et al.** Lipid droplet biogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 29: 39–45.
- 27. Chen X, Goodman JM.** The collaborative work of droplet assembly. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1862: 1205–1211.
- 28. Hashemi HF, Goodman JM.** The life cycle of lipid droplets. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 33: 119–124.
- 29. Gross DA, Zhan C, Silver DL.** Direct binding of triglyceride to fat storage-inducing transmembrane proteins 1 and 2 is important for lipid droplet formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19581–19586.
- 30. Schuldiner M, Bohnert M.** A different kind of love – lipid droplet contact sites. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1862: 1188–1196.
- 31. Boschi F, Rizzatti V, Zamboni M et al.** Models of lipid droplets growth and fission in adipocyte cells. *Exp Cell Res* 2015; 336: 253–262.
- 32. Boström P, Andersson L, Rutberg M et al.** SNARE proteins mediate fusion between cytosolic lipid droplets and are implicated in insulin sensitivity. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1286–1293.
- 33. Farese RV, Walther TC.** Lipid droplets finally get a little R-E-S-P-E-C-T. *Cell* 2009; 139: 855–860.
- 34. Garcia EJ, Vevea JD, Pon LA.** Lipid droplet autophagy during energy mobilization, lipid homeostasis and protein quality control. *Front Biosci Landmark Ed* 2018; 23: 1552–1563.
- 35. Bickel PE, Tansey JT, Welte MA.** PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 419–440.
- 36. Barbosa AD, Savage DB, Siniosoglou S.** Lipid droplet-organelle interactions: emerging roles in lipid metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 35: 91–97.
- 37. Barbosa AD, Siniosoglou S.** Function of lipid droplet-organelle interactions in lipid homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1864: 1459–1468.
- 38. Morak M, Schmidinger H, Riesenhuber G et al.** Adipose triglyceride lipase (ATGL) and hormone-sensitive lipase (HSL) deficiencies affect expression of lipolytic activities in mouse adipose tissues. *Mol Cell Proteomics MCP* 2012; 11: 1777–1789.
- 39. Murphy S, Martin S, Parton RG.** Lipid droplet-organelle interactions: sharing the fats. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(6): 441–447.
- 40. Roingard P, Melo RCN.** Lipid droplet hijacking by intracellular pathogens. *Cell Microbiol* 2017; 19(1), doi: 10.1111/cmi.12688.
- 41. Müllerová D, Pešta M, Dvořáková J et al.** Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiol Res* 2017; 66: 653–662.
- 42. Bozza PT, Viola JPB.** Lipid droplets in inflammation and cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82: 243–250.
- 43. Krahmer N, Farese RV, Walther TC.** Balancing the fat: lipid droplets and human disease. *EMBO Mol Med* 2013; 5(7): 973–983.
- 44. Bizzari S, Hamzeh AR, Nair P et al.** Novel SPG20 mutation in an extended family with Troyer syndrome. *Metab Brain Dis* 2017; 32(6): 2155–2159.
- 45. Tirinato L, Liberale C, Di Franco S et al.** Lipid droplets: a new player in colorectal cancer stem cells unveiled by spectroscopic imaging. *Stem Cells Dayt Ohio* 2015; 33: 35–44.
- 46. Abramczyk H, Surmacki J, Kopeć M, et al.** The role of lipid droplets and adipocytes in cancer. Raman imaging of cell cultures: MCF10A, MCF7, and MDA-MB-231 compared to adipocytes in cancerous human breast tissue. *The Analyst* 2015; 140: 2224–2235.
- 47. Svačina S, Sucharda P, Stránská Z a kol.** Perspektivy farmakoterapie obezity. *Časopis lékařů českých* 2014; 153: 127–130.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Miroslava Čedíková, Ph.D.**

Ústav fyziologie LF UK  
alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

Tel.: 377 593 354

e-mail: miroslava.cedikova@lfp.cuni.cz

# Aulus Cornelius Celsus a životospráva

Drahomíra Tesařová

Vysoká škola zdravotnictva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislavě, n. o.,  
detašované pracoviště Praha

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 263–267

## SOUHRN

Základní principy životosprávy, jak je charakterizuje Aulus Cornelius Celsus ve svém díle *De medicina*, představují starověké širší pojetí životosprávy jako způsobu života zahrnující stravování, péči o tělo, práci a odpočinek, životní prostředí i další faktory. Celsus se netajil tím, že Hippokratés a jeho žáci pro něho byli autoritou. Z řady citovaných dokladů vyplývá shoda mezi těmito autory zejména v názorech týkajících se vlivu počasí a jednotlivých ročních období na zdraví člověka. V charakteristice dalších oblastí způsobu života se však oba autoři rozcházejí. Přestože je Celsovo dílo prostoupeno myšlenkami antické filozofie, především teorií rovnováhy, míry a uměřenosti ve všech oblastech života a tím, že autor pohlíží na lidské zdraví komplexně, v souvislostech mezi zdravím tělesným a duševním i vlivu prostředí, třebaže zatím v náznacích, se jeho vnímání blíží pojetí životního stylu moderní doby.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Aulus Cornelius Celsus, životospráva, životní styl,  
teorie rovnováhy, míry a uměřenosti, mentální hygiena

## SUMMARY

### Tesařová D. Aulus Cornelius Celsus and a regimen

Aulus Cornelius Celsus worked up the basic principles of regimen in the first book of his encyclopedic treatise *De medicina*. In fact, it deals with ancient, broader concept of regimen as a way of living, including recommendation with respect of food, body care, work and leisure, environment as well as other factors. Celsus made no secret that Hippocrates and his disciples served to him as authorities. From number of cited examples follows that there is a consensus among these authors, especially in views concerning the impact of weather and seasons on human health. However, in characteristic of other spheres way of living the both authors diverge. Yet Celsus' work is steeped in the ideas of ancient philosophy, especially of theory of equilibrium, limit and restraint in all spheres of living and in that the author looks at the health comprehensively, in connection between health physical and mental and environmental conditions, thus Celsus' concept of lifestyle is similar to modern times concept of lifestyle.

## KEYWORDS

Aulus Cornelius Celsus, regimen, way of living,  
theory of equilibrium, limit and restraint, mental hygiene

## ÚVOD

Pojem životospráva označuje soubor zásad a pravidel řízení života a jeho podmínek (1). Zahrnuje zejména celkovou péči o tělo, způsob výživy (tj. množství a kvalitu stravy, režim stravování, úpravu jídel a další hygienické problémy konzumace vhodných jídel a nápojů), dále rozdělení práce a odpočinku během dne, týdne a roku, duševní hygienu aj. (2).

V tomto článku se pokusíme shrnout základní principy Celsovy životosprávy a porovnat je s dílem hippokratovských lékařů jako s jedním možným pramenem a zdrojem, zachytit odraz společenského dění a filozofického myšlení v Celsově díle, charakterizovat celkový historický kontext i konfrontovat pojetí antického zdravého způsobu života s představami a učením moderní doby.



## ZÁKLADNÍ PRINCIPY CELSOVY ŽIVOTOSPRÁVY

Aulus Cornelius Celsus se věnuje otázkám životosprávy především v první knize svého encyklopedického díla *De medicina*, která je označována jako kniha dietetická. Pojem dietetika je odvozen z řeckého slova *diaita* (způsob života) a zahrnuje pravidla týkající se způsobu života, uchování si zdraví a prevence před nemocemi (3). Není zúžen pouze na přijímání potravin jako dnešní termín *dieta*. Kromě množství a charakteru jídla a pití si všímá také míry fyzické práce,

cvičení či naopak klidu, pojednává o koupelích a lázních, procházkách, spánku aj. Autorovy názory na různé oblasti životosprávy (výživu, péči o tělo i rozdělení práce a odpočinku) budeme charakterizovat podle knihy Celsus, *De la médecine* (4).

V úvodu své knihy Aulus Cornelius Celsus doporučuje životosprávu střídavou – pobývat jak na venkově, tak ve městě, plavit se na lodi, lovit, mezitím odpočívat, ale vždy se zabývat nějakou činností, protože zahálka tělo oslabuje (Cels. De med. I, 1, 1). Lidé slabí, mezi něž patří velká část městských obyvatel a téměř všichni ti, kteří se zabývají literaturou, potřebují větší pozornost, aby to, oč je připravuje stav těla nebo místa nebo zaměstnání, obnovila péče (Cels. De med. I, 2, 1).

### 1. STRAVA

Aulus Cornelius Celsus znal úlohu jídla při zachování zdraví i při léčbě nemocí. Podává klasifikaci různých potravin i nápojů a rozlišuje mezi potravinami zdravými a nezdravými. Doporučuje např. slané ryby, zeleninu, při potížích s trávením datle a ovoce; na druhé straně se však má člověk vyhýbat jídlům kořeněným, protože jsou i při malém množství hůře stravitelná. Jídlo má raději začínat slanými rybami a zeleninou a podobnými pokrmy; potom je třeba jíst maso, které je velmi dobře upečené nebo uvařené (Cels. De med. I, 2, 8). Jestliže má někdo horší zdraví, má jako první jídlo jíst raději datle, ovoce a podobné věci (Cels. De med. I, 2, 9). Ovoce se však nemá jíst častěji než jiné jídlo (Cels. De med. I, 3, 38).

Celsus charakterizuje jídla i nápoje z hlediska jejich výživnosti a stravitelnosti a říká, že slabí lidé musejí jíst jídla co nejlépe, pro silné jsou vhodná i velmi těžká. Každý si pak může vzít více z lehčích, ale v těch jídlech, která jsou těžší, se musí více mírnit (Cels. De med. II, 18, 13). Když se někdo nají, snadněji tráví, jestliže se po jídle napije studené vody (Cels. De med. I, 2, 10).

Co se týče množství stravy a rozložení jídel během dne, klade Celsus důraz na nalezení a dodržování pravé míry. Není prospěšná ani přílišná nasycenost, ani nadměrné hladovění; jestliže nastane nějaká neuměřenost, je bezpečnější v pití než v jídle (Cels. De med. I, 2, 8). Dvakrát denně jíst je lepší než jednou denně, vždy co nejvíce, ale jen tolik, kolik je možné strávit (Cels. De med. I, 1, 2). Ten, který se jednou nebo dvakrát denně nají proti obyčejí bez míry, je v nebezpečí (Cels. De med. I, 3, 2).

Množství stravy a rozložení jídel během dne je podle Celsa ovlivňováno i dalšími faktory, např. věkem nebo ročním obdobím. Co se týče věku, hladovění nejlépe snášejí lidé středního věku, méně mladí a nejméně děti a lidé vyčerpaní stáří (Cels. De med. I, 3, 32).

V zimě je vhodné více jíst, ale méně pít než příliš zředěné víno; hodně jíst chleba, maso spíše vařené, mírně zeleniny. Jíst jednou denně. V této roční době je třeba raději jíst vše teplé nebo teplo vyvolávající (Cels. De med. I, 3, 34). V létě

však má tělo častěji nedostatek jídla a pití. Nejvhodnější je maso a zelenina, studené pokrmy nebo takové, které ochlazují (Cels. De med. I, 3, 36).

### 2. PÉČE O TĚLO

V péči o tělo zaujímala první místo tělesná cvičení, a to zvláště v těch případech, kdy byl člověk vytížen domácími nebo veřejnými povinnostmi. Cvičení má vždy předcházet jídlu (Cels. De med. I, 2, 5). Vhodné cvičení je čtení nahlas, cvičení se zbraní, s míčem, běh, procházka, prospěšnější je ne po rovině (Cels. De med. I, 2, 6); cvičení má být přiměřené kondici člověka a končit, jestliže se dostaví pot nebo jistá únava (Cels. De med. I, 2, 7).

K péči o tělo patřily rovněž koupele. Římané budovali lázně a v lázních spatřovali nutnou profylaxi v širokém slova smyslu. Koupele byly prospěšné a měly svůj doporučený postup. Např. jestliže člověk přijde do lázně, musí se nejprve v tepidariu (5) trochu pod šaty zpotit, potom se namazat; přejít do caldaria (6); když se zpotí, nesmí si sedat do vany, ale přes hlavu nalévat na sebe hodně teplé vody, pak vlažné a studené, déle na hlavu než na ostatní části těla (Cels. De med. I, 4, 2).

### 3. PRÁCE A ODPOČINEK

Práce je pro Celsa nedílnou součástí života, protože příliš zahálčivý život není vhodný.

Zahálka tělo oslabuje, práce upevňuje; zahálka přináší brzké stáří, práce udržuje dlouhé mládí (Cels. De med. I, 1, 1). Celsus rozlišuje mezi prací duševní, prací učenců a spisovatelů, která oslabuje tělesnou kondici, a prací veřejnou nebo domácí, která je namáhavá. V obou případech radí věnovat tělu a životosprávě zvýšenou pozornost (viz Cels. De med. I, 2, 1 – Cels. De med. I, 2, 5).

Únavu zmenšuje změna práce (Cels. De med. I, 3, 8) nebo každodenní odpočinek na lůžku (Cels. De med. I, 3, 9). Přejchod mezi prací i odpočinkem však nesmí být náhlý, ale musí probíhat postupně. Ani náhlý odpočinek po těžké práci, ani náhlá námaha po dlouhé nečinnosti nezůstávají bez vážné újmy; tedy když chce někdo něco změnit, musí si zvykat postupně. Každou námahu totiž vydrží chlapec nebo stařec snadněji než člověk, který na ni není zvyklý (Cels. De med. I, 3, 2).

Za dlouhých dní je lépe trávit polední odpočinek před jídlem; jestliže jsou dny kratší, po jídle (Cels. De med. I, 2, 4). Jestliže z nějakých příčin nastane hladovění, je třeba se vyhnout jakékoliv práci (Cels. De med. I, 2, 10).

### 4. ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Životní prostředí je sice moderní výraz, ale jeho význam souvisí s řeckým slovem *diaita* (či iónsky *diaité*), které se v běžném jazyce užívalo nejen pro označení způsobu, jak člověk žije, ale také pro označení místa, kde člověk žije (7). Již Vitruvius věnoval ve svém spise *De architectura* velkou pozornost povětrnostním podmínkám při stavbě měst a rovněž Celsus doporučuje pro uchování zdraví pobývat na zdravých místech. Radí, aby člověk žil střídavě ve městě i na venkově, častěji však na venkově, a aby lidé slabí bydleli ve světlém domě, který má letní vítr a zimní slunce, a vyvarovali se slunce poledního, ranního a večerního chladu a také ovzduší řek a jezer (Cels. De med. I, 2, 3).

### 5. DALŠÍ FAKTORY

Životospráva každého člověka je ovlivňována i dalšími faktory; u někoho hraje úlohu jen některé, u jiného se jich



uplatňuje řada. Vedle věku a zdravotního stavu je to především roční období a počasí. Celsus označuje jako nejdřívější část roku jaro, naopak jako nejnepríznivější podzim (Cels. De med. II, 1, 1).

Zima způsobuje bolesti hlavy, kašel a bolesti v krku (Cels. De med. II, 1, 9); jižní vítr oslabuje sluch, otupuje vnímání, vyvolává bolesti hlavy (Cels. De med. II, 1, 11). Z počasí jsou nejlepší stabilní dny, ať již studené nebo teplé; nejhorší jsou takové, ve kterých se počasí hodně mění (Cels. De med. II, 1, 2). Nejdřívější jsou jasné dny; lepší jsou deštivé dny než pouze zamračené nebo oblačné (Cels. De med. II, 1, 3).

Tím, že člověk však bude žít ve zdravém prostředí a dbát na svoji výživu a kondici, dokud je zdravý, bude moci předcházet nemocem a epidemiím (Cels. De med. I, 10, 1). Autor tak poukazuje na preventivní funkci a možnosti životosprávné terapie.

V další části se budeme věnovat srovnání uvedených myšlenek s názory Celsových předchůdců, a to především Hippokratů a jeho stoupenců.

## PRAMENY A ZDROJE POJETÍ CELSOVY ŽIVOTOSPRÁVY

Celsus se v předmluvě ke své druhé knize (8) netajil tím, že Hippokratés byl pro něho autoritou; zároveň však autor spisu *De medicina* nebyl pouhým kompilátorem, jenž by přejímal všechny jeho myšlenky. Které tedy Celsus přejímá? Přebírá je přesně, nebo nacházíme u obou autorů názory odlišné? To bude cílem následujících řádků. Částečné odkazy na Hippokratovy výroky najdeme již v překladu Františka Šimona A. C. Celsus, *O životosprávě*. My se však pokusíme porovnat oba autory zevrubněji.

Hippokratés a jeho stoupenci, autoři sbírky *Corpus Hippocraticum*, vypracovali takové pojetí režimu života, při jehož dodržování měl člověk být zdravý a prospívat. Tento režim je však popravdě úsporný a znamená omezit člověka v jeho žádostech, které jsou pro něho zhoubné, a najít ve věcech správnou míru (10). V několika dílech sbírky jsou charakterizovány různé pokrmy a nápoje, rozličné tělesné aktivity, např. cvičení, chůze, běh, lázně, ale důraz je také kladen na okolí, v němž člověk žije, na polohu krajiny, převládající větry, výkyvy teploty během střídání ročních období apod. Různé dietetické myšlenky a doporučení nacházíme v několika hippokratovských spisech, a to v dílech *Aforismy* (*Aphorismi* – *Ἀφορισμοί*), *O životosprávě* (*De victu* – *De diaeta* – *Περὶ διαίτης*), *O životosprávě při akutních nemocech* (*De diaeta in morbis acutis* – *Περὶ διαίτης ὀξέων*), *O životosprávě ve zdraví* (*De diaeta salubri* – *Περὶ διαίτης ὑγιεινῆς*), *O výživě* (*De alimento* – *Περὶ τροφῆς*) a *O vzduchu, vodách a místech* (*De aere, aquis et locis* – *Περὶ ἀέρος, ὕδατων, τόπων*).

Ve spisech hippokratovských lékařů nacházíme následující myšlenky, které jsou shodné s myšlenkami Aula Cornelia Celsa:

„Lenost a nečinnost zvlhčuje a oslabuje tělo.“ [Hipp. Vict. II, 37, 13 (II, 60) – (11)]

„Námaha však tělo vysušuje a posiluje.“ [Hipp. Vict. II, 38, 1 (II, 60)]

„V zimě je vhodné jen jednou denně jíst.“ [Hipp. Vict. III, 3 (III, 68)]

„V létě je třeba jíst vařenou zeleninu s výjimkou horké a suché.“ [Hipp. Vict. III, 8, 12 (III, 68)]

„V zimě je třeba jíst co nejvíce a pít co nejméně. Jako nápoj neředěné víno: jako jídlo chléb a všechny pokrmy

pečené. Zeleniny je třeba jíst v tomto období co nejméně.“ [Hipp. Salubr. I, 1, 2–6) – (12)]

„Ani nasycení, ani hlad, aniž cokoliv jiného není dobré, jakmile jest nad přirozenou povahu.“ [(Hipp. Afor. II, 4) – (13)]  
„Při hladu nemá se pracovat.“ (Hipp. Afor. II, 16)

„Vše, nač je člověk již od dávné doby zvyklý, byť i horší bylo nežli věci nezvyklé, jest obyčejně méně obtížno...“ (Hipp. Afor. II, 50)

„... každá přílišnost je přirozené povaze nepřátelská; spolehlivo však je vše nenáhlé v jakémkoli případě, tak zvláště tenkrát, když přecházíme od jednoho stavu ke druhému.“ (Hipp. Afor. II, 51)

„Nemoci způsobovány jsou hlavně změnami ročních dob a v jednotlivých dobách ročních velkými proměnami, buď horkem, nebo zimou a vůbec podobným způsobem.“ (Hipp. Afor. III, 1)

„Větry jižní (Notos) způsobují těžký sluch, ztemnění zraku, bolení hlavy...“ (Hipp. Afor. III, 5)

„Na podzim jsou nemoci nejprudší a celkem nejvíce smrtelné, jaro pak je nejdřívější a nejméně smrtelné.“ (Hipp. Afor. III, 9)

„Tekutá strava se snáze přeměňuje než strava suchá.“ [Hipp. De alim. XI, 2 (49) – (14)]

„Tekutost je dopravním prostředkem stravy.“ [Hipp. De alim. XII, 9 (55)]

Na druhé straně však jsou mezi Aulem Corneliem Celsem a hippokratovskými autory rozdíly, které svědčí o tom, že Celsus čerpal při své práci i z jiných zdrojů:

„V létě... po malé přesnídávce a krátkém spánku po ní...“ [(Hipp. Vict. III, 8, 6–7 (III, 68)]

„Nejlépe snášejí půst lidé staří, po nich dospělí, velmi špatně pak mladíci a nejhůře děti, zejména živé povahy.“ (Hipp. Afor. I, 13)

„V jednotlivých dobách ročních jsou časy suché celkem zdravější a méně smrtivé nežli časy deštivé.“ (Hipp. Afor. III, 15)

Celkově jsme podrobili zkoumání 37 míst z díla Aula Cornelia Celsa. Nápadnou shodu s díly hippokratovského okruhu jsme našli v 12 případech, a to zejména v myšlenkách týkajících se počasí a vlivu jednotlivých ročních období na zdraví člověka. Je tedy nepopiratelné, že toto téma, u hippokratovské školy tak oblíbené, zanechalo u Celsa svůj vliv.

V charakteristice dalších oblastí způsobu života se však oba autoři rozcházejí. Zatímco Hippokratés třídí jednotlivé potraviny a nápoje podle jejich přirozených vlastností, podle jejich účinků a způsobu přípravy, Celsus jídla hodnotí podle toho, zda jsou „slabá“ (lehká), či „silná“ (těžká), tedy podle toho, kolik živin obsahují („*valentissimum voco in quo plurimum alimenti est*“, Cels. De med. II, 18, 2, – za nevyživnější označují to, co má nejvíce látek).

Hippokratés popisuje rovněž stravu a další lidské aktivity, např. procházky, běh, cvičení, užívání lázní aj., z hlediska toho, jak se uvedená aktivita podílí na zvlhčování a tím ochlazení těla nebo na vysušování, tedy ohřívání těla. Čteme-li tedy v Hippokratově „Životosprávě“ (*De victu* – *De diaeta* – *Περὶ διαίτης*) o námaze hlasu např. při mluvení, čtení nahlas nebo zpívání, dozvídáme se o vlivu těchto činností na pohyb duše a spotřebovávání vlhkosti v těle („*Quicumque labores vocis sunt, velut sermo, aut lectio, aut cantus, omnes hi animam movent. Mota autem siccatur et calescit et humiditatem in corpore consumit.*“ [15] – Hipp. Vict. II, 39, II, 41). „A jakékoliv jsou činnosti



hlasu, jako mluvení, čtení nebo zpěv, všechny tyto hýbají duší. Duše uvedená v pohyb je však vysušována, zahřívá a spotřebovává vlhkost v těle.“ Celsus tyto činnosti z hlediska protikladu „suchost“ a „vlhkost“ nepojímá.

Hippokratovský spis *O životosprávě*, který byl napsán anonymním autorem, o němž můžeme předpokládat, že byl přibližně Platónovým současníkem, a který bývá proto označován za „pseudohippokratovský“, je podle Hynka Bartoše vůbec nejstarším plně dochovaným literárním dokumentem věnovaným problematice duše (16). Hippokratovští autoři rozlišují psychickou a fyzickou stránku člověka, *psyché a sóma*, a berou „ohled na zdraví duše stejně jako na zdraví těla, neboť oba tyto aspekty lidské přirozenosti pro ně byly úzce propojeny“ (17). Ve spise *O životosprávě*, v jeho čtvrté knize, se dokonce objevuje první náznak duševní terapie, kdy čteme, že rozrušení duše je třeba léčit odpočinkem, pozorováním veselých věcí nebo alespoň soustředěním se na to, co nejvíce potěší („Odpočinek je v takovém případě prospěšný. Duše se má obrátit k pozorování veselých věcí, jestliže je to možné, jestliže ne, tak k věcem jiným, které mohou přinést nejvíce radosti...“ [18] – Hipp. Vict. IV, 89). V definici zdraví tak uznávají vyváženost a rovnováhu mezi tělem a duší podobně jako filozof Platón (o něm viz níže).

V díle Celsové však mají psychické faktory spíše okrajové postavení. Je jmenována např. bezstarostnost (*animi securitas*), která způsobuje otylost (Cels. De med. I, 3, 15), a nespavost (*vigilia*), jež se naopak podílí na hubnutí stejně jako koupání ve slané vodě nebo dlouhá chůze (Cels. De med. I, 3, 16). Duševní práci, tzn. práci učenců a literátů, považuje za negativní faktor ovlivňující zdraví (Cels. De med. I, 2, 1 – viz výše).

Celsus rovněž nesdílí mínění, že staří lidé snáší hladovění nejlépe. Hippokratův názor, který byl opuštěn v době bezprostředně následující po Hippokratovi, koriguje a podle názoru Ondřeje Schrutze přejímá z lékařství alexandrijského (19).

Z analýzy, kterou jsme provedli, tak docházíme k závěru, že Aulus Cornelius Celsus dílo Hippokratovo a hippokratovských lékařů znal, čerpal z něho, ale hippokratovská medicína byla pro něho jen zdrojem částečným. Vedle ní mohl být ovlivněn např. lékaři alexandrijskými nebo si vytvořil na řadu otázek svůj vlastní názor.

### REFLEXE FILOZOFICKÉHO MYŠLENÍ V CELSOVĚ DÍLE

Jak vyplývá z výše uvedeného systému Celsových zásad pro zachování zdravého způsobu života, je tento systém úzce spjat s nejvlastnějšími otázkami filozofie, a to s otázkou rovnováhy a pravé míry, uměřenosti.

Podle Celsovy zmínky v Předmluvě jeho díla byl Hippokratés lékařem nakloněným filozofii, který oddělil medicínu od studia moudrosti („*a studia sapientiae disciplinam hanc separavit*“) (20) – Cels. De med. Prooem., 8. Třebaže se později tyto obory začaly vyhraňovat a pro Aristotela je již rozdíl mezi přírodním filozofem a lékařem jasně daný, teoretické lékařství a filozofie spolu přesto úzce souvisely.

Hippokratés a jeho žáci vycházeli z názoru, že v organismu působí čtyři základní šťavy (*humores*) – krev, hlen, žluč a černá žluč – a že choroby vznikají při porušení jejich vzájemné rovnováhy (21). Tyto čtyři základní tekutiny lidského těla měly také přímý vztah ke čtyřem základním „prvkům“ (elementům), jimiž byly oheň, vzduch, země a voda a kterým

odpovídaly čtyři kvality – horko, sucho, zima a vlhko. Lidské zdraví tak souviselo nejen se základními čtyřmi tělesnými tekutinami obsaženými v lidském těle, ale také s vesmírem, jehož byl člověk součástí (22). Došlo-li k výkyvu počasí, k nadměrným teplotním rozdílům a výkyvům ve vlhkosti vzduchu, docházelo častěji k porušení rovnovážného stavu základních tělesných tekutin a tím i ke zhoršení zdraví.

Filozof Platón, který si lékařství a Hippokrata zjevně vážil, se však v definici zdraví neomezil pouze na rovnováhu a správné rozmístění žilů v těle, ale dospěl i k nutnosti vyváženosti a rovnováhy mezi tělem a duší. „Jediná tu jest záchrana pro obě části, neuváděti v činnost ani duše bez těla, ani těla bez duše, aby ve vzájemné obraně nabývaly rovnováhy a zdraví. Proto tedy vědecký pracovník nebo kdo se usilovně zabývá nějakým jiným oborem duševní práce, musí náležitou měrou pěstovati i pohyby tělesné, účastně se cvičení gymnastických, a ten, kdo zase horlivě pěstuje tělo, musí navzájem náležitě prováděti činnost duše, zabýváje se uměními múskickými a veškerou filosofií...“ (23) Platón zdůrazňuje „souměr“ mezi duší a tělem (24); mezi duší a tělem existuje podle něho velmi úzký vztah.

Vedle teorie rovnováhy hraje v antické filozofii důležitou roli i otázka pravé míry a uměřenosti. Tento princip, který sahaje do všech oblastí života antického člověka, nacházíme u Démokrita, Epikúra i římského filozofa Seneky.

Podle Démokrita má člověk svou umírněností vedenou rozumem, tím, že ve všem najde zlatý střed, ničeho se nebude odříkat, ale zároveň nebude v ničem překračovat míru, odstranit všechny výkyvy ve svém životě a dosáhnout klidného a radostného rozpoložení myslí, které je zárukou blaženého života (25). Krajnosti se Démokritovi nelíbí, a to ani v majetku. Člověk má najít zlatou střední cestu jak v životě veřejném, tak v životě soukromém. Nemá dělat to, na co nemá schopnosti nebo odvalu, a „má se soustředit ne na to, co se neustále mění, člověka opouští a způsobuje mu strach, ale na věci pevné, nepomíjející“. (26).

Démokritos prosazoval myšlenky dodržování pravé míry i v lékařství. Nabádal ke střídmosti v jídlu a vedl k umírněnosti v životě po všech stránkách i proto, abychom si uchovali zdraví a předcházeli nemocem.

V období helénismu nalezl Démokritos svého pokračovatele ve známém řeckém mysliteli Epikúrovi, který podobně jako jeho předchůdce vedl antického člověka k dodržování míry a uměřenosti.

Základem naplnění smyslu života antického člověka je podle epikúrovců slast a rozkoš. „Když tedy pravíme, že svrchovaným cílem je slast, nemáme přítom na mysli rozkoš prostopášníků a rozkoš záležející v pouhém požitku..., nýbrž takový stav, kdy člověk necítí bolesti v těle ani neklidu v duši.“ (27). Je to tedy slast chápaná spíše jako mírné a spokojené užívání života, nepřítomnost utrpení tělesného ani duševního, bezbolestný klid, umírněnost citů a takový stav duše, jenž „dbá mezi určených přírodou“. (28). Důležitou úlohu přitom v tomto procesu přiřazuje Epikúros rozumu, který „má moudře a uváženě volit i krotit rozkoš“ (29), ovládnout je a naučit se jich užívat s mírou a rozvahou, aby tím člověk získal. „Rozumem řízené užívání slastí je tak zdánlivě střídmejší a uměřenější, ve skutečnosti bohatší a trvalejší.“ (30)

Epikúrova filozofie neztratila vliv ani na půdě antického Říma. Zde tuto filozofii vyložil v 1. století př. n. l. Titus Lucretius Carus ve svém eposu *De rerum natura* (31) a Epikúra citoval a komentoval i současník Aulus Cornelia Celsa, stoický filozof Lucius Annaeus Seneca. Ve svém traktátu *De beata vita*

se Seneca přiklání k Epikúrově omezení rozkoší, protože stejná pravidla uznávají stoikové i pro ctnost: „... vždyt' ta jeho rozkoš se zmenší na míru malou, ba nepatrnou, a on dává rozkoši stejná pravidla, jaká my dáváme ctnosti: poroučí, aby poslouchala přirozenost.“ (32)

Z uvedených poznámek vyplývá, že filozofie byla autorům lékařských spisů známá. Démokritos byl současníkem Hippokratovým (33) a ze „zlomků“ starořeckých atomistů (34), které obsahují několik dopisů těchto autorů líčících domnělý styk Démokritův s Hippokratem, vyplývá, že si oba učenci mohli vyměňovat své vědomosti (Hippokratés alespoň o spisy Démokritovy žádá). Rovněž tato filozofie patřila do myšlenkového ovzduší 1. stol. n. l., tedy do vzdělaneckých kruhů současníků Aula Cornelia Celsa. Můžeme tak konstatovat, že systém Celsových zásad pro zachování zdravého způsobu života je spjat s řeckou i římskou filozofií, je s ní v souladu a toto filozofické myšlení doby Hippokratovy i Celsovy, především teorii rovnováhy, míry a uměřenosti, odráží.

## ŽIVOTOSPRÁVA AULA CORNELIA CELSA A ŽIVOTOSPRÁVA DNES

Aulus Cornelius Celsus podal ve svém díle přehled většiny faktorů i složek, které dnes zahrnujeme pod pojem životospřáva. Jednotlivé složky netvoří ucelený systém, nejsou rozpracovávány systematicky, ale navzájem se prolínají a o některých se autor zmiňuje jen náznakově, aniž zabíhá do podrobností. Přesto můžeme říci, že Celsus – a potažmo i Hippokratés – položili základy tohoto oboru.

Antika se dívá na lidské zdraví komplexně. Pochopila souvislosti mezi zdravím tělesným a duševním i vlivy prostředí. Je tak daleko modernější než středověk, který antický ideál péče o tělo i ducha zavrhl a ztratil, péči o ducha odtrhl od zdraví tělesného a zaměřil se na péči o duši jako na přípravu na život posmrtný. Tím, že antika pojímá člověka jako bytost, jejíž zdraví znamená harmonii ve všech sférách jejího života, třebaže zatím v náznacích, se blíží pojetí životního stylu moderní doby, kdy je zdraví člověka chápáno jako „stav úplné fyzické, psychické a sociální pohody“ (34).

### Seznam zkratk

<b>Cels. De med.</b>	Aulus Cornelius Celsus: <i>De medicina</i>
<b>Hipp. Afor.</b>	Hippokratés: <i>Aforismy</i>
<b>Hipp. Salubr.</b>	Hippokratés: <i>De diaeta salubri</i>
<b>Hipp. Vict.</b>	Hippokratés: <i>De victu</i>
<b>Hipp. De alim.</b>	Hippokratés: <i>De alimento</i>

### Prameny a literatura

- 1. Kolektiv autorů.** Ilustrovaný encyklopedický slovník. Díl III. *Academia*, Praha, 1982.
- 2. Kvapilík J.** Zásady zdravého způsobu života. *Ústav zdravotní výchovy*, Praha, 1981.
- 3. Mudry Ph.** Sol medicus: Thérapies du soleil et de la lumière chez les médecins anciens grecs et romains. In: *Medicina, soror philosophiae. Institut universitaire d'histoire de la médecine*, Lausanne, 2006: 77–86.
- 4. Celse.** De la médecine. Díl I–II. Překlad do francouzštiny Guy Serbat. Překlad do češtiny je vlastní. *Les belles lettres*, Paris, 1995.

- 5. Tepidarium** je mírně vytápěná místnost. In: Kolektiv autorů. Encyklopedie antiky. *Academia*, Praha, 1973.
- 6. Caldarium** je místnost s vanami nebo bazénem s horkou vodou. In: Kolektiv autorů. Encyklopedie antiky. *Academia*, Praha, 1973.
- 7. Hippokratés.** Vybrané spisy. Díl I. Překlad Hynek Bartoš a Sylva Fischerová. *Oikoymenh*, Praha, 2012. Úvod o životospřávě I, 420.
- 8. Celse.** De la médecine. Díl I–II. Překlad do francouzštiny Guy Serbat. Překlad do češtiny je vlastní. *Les belles lettres*, Paris, 1995. Proem. 1.
- 9. Šimon F. A. C. Celsus,** O životospřávě. *Auriga – ZJKF*, Bratislava, 2001; 43, 1–2: 80–86.
- 10. Fischerová S.** Technicitá hippokratovského lékařství a její meze. In: *Medicína mezi jedinečným a univerzálním. Pavel Mervart, Červený Kostelec*, 2012, 61–85, 81.
- 11. Hippokratés.** Opera omnia. Díl I. J. A. van der Linden, *Lugduni Batavorum*, 1665. Překlad do češtiny je vlastní. (Upozorňujeme na odlišné číslování ve vydání Hippokratés. Vol. IV. Přel. W. S. Jones. *Harvard University Press*, London – Cambridge – Massachusetts, 1953. Toto číslování je uvedeno v závorce.)
- 12.** Viz pozn. 11.
- 13. Hippokratés.** Aforismy. Prognostikon. O vzduchu, vodách a místech. Překlad O. Schrutz. *Alberta*, Praha, 1993.
- 14. Hippokratés.** Opera omnia. Díl I. J. A. van der Linden, *Lugduni Batavorum*, 1665. Překlad do češtiny je vlastní. (Upozorňujeme na odlišné číslování ve vydání Hippokratés. Vol. IV. Přel. W. S. Jones. *Harvard University Press*, London – Cambridge – Massachusetts, 1953. Toto číslování je uvedeno v závorce.)
- 15.** Viz pozn. 14.
- 16. Bartoš H.** Očima lékaře. Studie k počátkům řeckého myšlení o lidské přirozenosti z hlediska rozlišení duše – tělo. *Pavel Mervart, Červený Kostelec*, 2006, 141.
- 17.** Viz pozn. 16, s. 154–155.
- 18. Hippokratés.** Vybrané spisy, II. Překlad H. Bartoš a S. Fischerová. *Oikoymenh*, Praha, 2017.
- 19. Hippokratés.** Aforismy. Prognostikon. O vzduchu, vodách a místech. Překlad O. Schrutz. *Alberta*, Praha, 1993, 28.
- 20. Celse.** *De la médecine*. Díl I–II. Překlad do francouzštiny Guy Serbat. Překlad do češtiny je vlastní. *Les belles lettres*, Paris, 1995.
- 21. Junas J, Bokesová-Uherová M.** Dějiny medicíny a zdravotnictva. *Osveta*, Martin, 1985: 53.
- 22. Nuland SH.** Lékařství v průběhu staletí. *Euromedia Group – Knižní klub a Columbus*, Praha, 2000: 34.
- 23. Platón.** Timaios. Překlad F. Novotný. *Oikoymenh*, Praha, 2008: 84 (88bc).
- 24. Platón.** Timaios. Překlad F. Novotný. *Oikoymenh*, Praha, 2008: 83 (87d).
- 25.** Zlomky starořeckých atomistů. V uspořádání A. O. Makovelského. Překlad K. Svoboda. *Státní nakladatelství politické literatury*, Praha, 1953: 52 nn.
- 26.** Viz pozn. 25: 53.
- 27. Diogenes Laertios.** Život a učení filozofa Epikura. Překlad J. Ludvíkovský. *Nakladatelství Rovnost*, Praha, 1952: 64.
- 28.** Viz pozn. 27: 84.
- 29. Machovec M.** Smysl lidského života. *Nakladatelství politické literatury*, Praha, 1965: 44.
- 30.** Viz pozn. 29.
- 31. Lucretius Carus.** De rerum natura. *Teubner*, Lipsiae, 1959. (Titus Lucretius Carus. O přírodě. Překlad J. Nováková. *Svoboda*, Praha, 1971.)
- 32. Seneca Lucius Aeneus.** O blaženém životě. In: O duševním klidu. Překlad V. Bahnik. *Odeon*, Praha, Praha, 1998, 132.
- 33. Kol. autorů.** Encyklopedie antiky. *Academia*, Praha, 1973: 139 a 235.
- 34.** Viz pozn. 25, 269 nn.
- 35. Němcová J, Boroňová J.** Repetitorium ošetřovatelství. *Maurea*, Plzeň, 2011: 25.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**PhDr. Drahomíra Tesařová, CSc.**  
Kafkova 593/35, 160 00 Praha 6  
e-mail: te.drahomira@seznam.cz

# César Milstein (1927–2002)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 268–270



V roce 1984 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství tři imunologové – Dán Niels Kaj Jerne, Němec Georges Jean Franz Köhler a Brit César Milstein (1). Prvního z nich jsme představili v ČLČ 2/2018, druhého v ČLČ 3/2018 a posledně jmenovaného připomene následující text.

Nedlouho před 1. světovou válkou přicestoval z dnešní Ukrajiny v tehdejší carské Rusku do argentinského přístavního města Bahía Blanca 14letý Lazar Milštejn s tetou a strýcem pokročilého věku (2). Usadili se v nedaleké židovské osadě a chlapec se živil jako nádeník na farmě, železniční dělník i leštič nábytku (3). Brzy ovládl španělštinu, podepisoval se *Lázaro Milstein* a četl politickou literaturu (2). Tehdy se sblížil s mladými anarchisty a vstoupil do jejich Židovského racionalistického sdružení (3). Potkal také učitelku (4) Máximou z rodiny židovských přistěhovalců od Brestu Litevského (5) a oženil se s ní.

Jejich synové Oscar Héctor (\*1920), César (\*1927) a Ernesto (\*1931) (6) byli zdárně vedeni k touze po vzdělání (7). Pouze César, narozený v Bahía Blanca 8. října 1927 (4) v domě nedaleko školy řízené Máximou Milsteinovou (7), si věčně jen hrál s dětmi na ulici a *Knihou džunglí* ani *Tarzanem* se zlákat nedal. Když se však začal zajímat o práci bratrance na vývoji antisér proti hadímu jedu a matka mu pak přinesla *Lovce mikrobů*, uznal chlapec vědce za pravé dobrodruhy a život tak vzrušující si umínil prožít sám. S tím zamířil na univerzitu v Buenos Aires (2).

## BUENOS AIRES (1944–1958): PERÓN, EL PULPO A CELIA

Roku 1944 se zapsal na Fakultu přírodních věd (4). Tam pak celou prezidentskou éru Juana Peróna prožil s hlavou plnou problémů argentinské společnosti (2). César, mezi přáteli anarchisty přezdívaný *El Pulpo* (Chobotnice), patřil k Perónovým odpůrcům (3) a práce ve studentském hnutí se mu stávala smyslem života (2). Pak ale vážný úraz skokem do mělké vody při fakultním pikniku jeho studium nadlouho přerušil. Po návratu na univerzitu objevil u laboratorního stolu po svém boku Celií Prilleltenskou a bylo to osudové setkání. Spolu roku 1952 (2) dostudovali k licenciátu chemie (4).

César pak pomýšlel na doktorát. V Buenos Aires proto navštívil prof. Luise Leloira (1906–1987), proslulého enzymologa (výzkum biosyntézy polysacharidů mu vynese Nobelovu cenu za chemii 1970). Leloir však neměl volné místo, poslal tedy Milsteina do ústavu biologické chemie tamní lékařské fakulty k žákovi laureáta Nobelovy ceny 1947 Bernarda A. Houssaye prof. Andrésí Stoppanimu (1915–2003). Ten antiperónistovi a předsedovi Studentské unie Césarovi vysvětlil, že politicky nespolehlivým univerzitním ústavům hrozí ztráta

podpory, a doporučil mu vzhledem k současným poměrům disertaci odložit (2). Milstein poslechl a roku 1953 se oženil. Na svatební cestě prodloužené na rok pak César a Celia projeli autostopem Evropu a několik měsíců pracovali v izraelských kibucech (4).

## BUENOS AIRES (1954–1958): KINETIKA ENZYMŮ

Do Argentiny se vrátili v roce 1954 za poměrů natolik příznivějších, že Milstein mohl v Ústavu biologické chemie lékařské fakulty v Buenos Aires pod vedením prof. Stoppaniho zahájit kinetickou studii enzymu aldehyddehydrogenázy, byt bez finanční podpory (jej i Celií živil částečný úvazek v laboratoři klinické biochemie) (4) a ve skromných podmínkách (nejbližší spektrofotometr k měření aktivity enzymu byl o tři bloky dál v kardiologickém ústavu a César tam denně musel přenášet reagencia a enzymové preparáty) (2). Práci (*El papel de los tioles en la oxidación enzimática del acetaldehído. University of Buenos Aires*, 1957) však dokončil, vytěžil z ní doktorát chemie (4), několik článků a cenu Argentinské chemické společnosti za nejlepší disertaci roku (2).

## CAMBRIDGE (1958–1960): AKTIVACE ENZYMŮ KOVY A SEKVENCE AMINOKYSELIN

Čerstvý Ph.D. přijal nabídku místa přednosta Oddělení molekulární biologie Národního ústavu mikrobiologie v Buenos Aires, ale po zisku stipendia Britské rady pro lékařský výzkum na doporučení Stoppaniho (4) nastoupil nejprve dvouletou studijní dovolenou, odplul s Celií do Anglie (2) a v Biochemickém ústavu Cambridgeské univerzity (4) se přihlásil u přednosta enzymové jednotky, odborníka na purifikaci a kinetiku enzymů Malcolma Dixona (1899–1985), u něhož Stoppani pracoval před válkou (2).

Nehodou při ústavní oslavě Nobelovy ceny za chemii 1958 pro spolupracovníka Fredericka Sangera (1918–2013) za objasnění aminokyselinové sekvence inzulinu César přišel o průběžné výsledky své studie mechanismu aktivace fosfoglukomutázy těžkými kovy, k dokončení kinetických experimentů s krystalickým enzymem však dospěl včas (2) a publikoval tři články (mj. *On the mechanism of activation of phosphoglucomutase by metal ions. Biochem J* 1961; 79: 574–584), kde **aktivaci enzymu přisoudil nikoliv těžkým kovům samým, nýbrž jejich substituci hořčíkem** (2).

Kinetické experimenty však Milstein brzy opustil, aby se věnoval studiu sekvence aminokyselin fosfoglukomutázy. Tvzení jiných badatelů, že aktivním místem se tento enzym podobá trypsinu, vyvrátil se Sangerem, když technikou značkování enzymu radiofosforem (5mCi) **určil v aktivním místě fosfoglukomutázy sekvenci aminokyselin Thr-Ala-Ser-His-Asp** (The amino acid sequence around the serine phosphate in phosphoglucomutase. *Biochim Biophys Acta* 1960; 42: 173–174, s F. Sangerem. – An amino acid sequence in the active centre of phosphoglucomutase. *Biochem J* 1961;



79, 456–469, s F. Sangerem). Vysloužil si druhý doktorát (4) i Sangerovu nabídku dalšího roku v Cambridge, tu ale přimout nemohl – svou argentinskou dovolenou už vyčerpal (2).

### BUENOS AIRES (1961–1963): SEKVENCE AMINOKYSELIN A PUČ

Roku 1961 se Milstein ujal vedení Oddělení molekulární biologie v Buenos Aires (2). Začal tam zkoumat mechanismus účinku enzymů fosfoglyceromutázy a bakteriální alkalické fosfatázy (4). S Noé Zwaigem **určil sekvenci aminokyselin kolem aktivního místa alkalické fosfatázy** (The amino acid sequence around the reactive serine residue in alkaline phosphatase of *Serratia marcescens*. *Biochem J* 1964; 92: 421–422, s N. Zwaigem), čímž předstihl newyorskou skupinu laureáta Nobelovy ceny 1953 za objev koenzymu A Fritze Lipmanna (1899–1986).

Ten pak za ním přijel do Buenos Aires zrovna v den vzplanutí vojenského puče. Toho dne byl ředitel Národního ústavu mikrobiologie odstraněn a Milstein, ač podporován Leloirem, po vyhození čtyř jeho pracovníků (2) rezignoval sám (4). Když o tom zpravil Sanger (2), od roku 1962 přednostu cambridgeského Oddělení chemie bílkovin Laboratoře molekulární biologie Rady pro lékařský výzkum (4), ten mu ihned nabídl smlouvu na 3 roky (2). V roce 1963 (8) se tedy Milstein s Celií vydali do Cambridge podruhé (4), tentokrát jako političtí emigranti a navždy.

### CAMBRIDGE (1963–1974): ROZMANITOST PROTILÁTEK

Milstein v Cambridge pokračoval ve výzkumu enzymů, brzy však studii disulfidových můstků v lehkých řetězcích imunoglobulinů (Disulphide bridges and dimers of Bence-Jones protein. *J Mol Biol* 1964; 9: 836–838) s technickou pomocí laboranta a později i častého spoluautora Johna M. Jarvise (2) vykročil na pole imunologie (4), nabízející i po nedávném objevu čtyřřetězcové struktury molekul imunoglobulinů Porterem a Edelmanem (1962) spoustu dosud nezodpovězených otázek molekulární podstaty jejich rozmanitosti.

Milsteina zlákala představa srovnávání primárních sekvencí různých protilátek a neprodleně ji začal uskutečňovat (2). Při srovnávacích studiích sekvencí imunoglobulinových řetězců (počínaje článkem Comparative peptide sequences of kappa- and lambda-chains of human immunoglobulins. *J Mol Biol* 1966; 21: 203–205) **odhalil aminoterminální lokalizační strukturální podstaty rozmanitosti v polypeptidových řetězcích protilátek**. Při hledání původu této rozmanitosti s Jihoařičanem Sydney Brennerem (\* 1927, laureát Nobelovy ceny 2002) v dopise časopisu *Nature* **vzkřísil a rozvinul teorii somatické hypermutace** (Origin of antibody variation. *Nature* 1966; 211: 242–243, se S. Brennerem). Spoluautorkou řady publikací z let 1968–1987 byla (počínajíc článkem A tryptic peptide containing a unique serine phosphate residue in rabbit phosphoglucomutase. *Biochem J* 1968; 109: 93–99) *Celia Prillettensky-Milstein* – Césarova žena pracující v jiné cambridgeské laboratoři.

V dusné atmosféře července 1968, měsíc před vpádem vojsk Varšavské smlouvy, vystoupil Milstein v Praze na 5. konferenci Federace evropských biochemických společností (FEBS) s přednáškou o svých strukturálních studiích heterogenity imunoglobulinů (9). S Celií pak trávil dovolenou sjížděním Lužnice na kánoji (10).

### CAMBRIDGE (1974–1976): KÖHLER A MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

V červnu 1974 u něho nastoupil basilejský postdok Georges Köhler s myšlenkou tvorby buněčné linie produkující jedinou čistou protilátkou: injikovat antigen myši, z její sleziny extrahovat protilátkotvorné lymfocyty s několikaletou životností a fúzovat je s nekonečně se dělícími myelomovými buňkami vypěstovanými *in vitro*. Trvalé pokračování tvorby téže čisté protilátky proti injikovanému antigenu ve zkumavce by pak nádorová polovina hybridní buňky – hybridního myelomu – zajistila v dceřiných buňkách. Milstein ho vyslechl a přes nejisté vyhlídky souhlasil, že má smysl to zkusit.

Köhler se tedy pustil do práce a koncem prosince 1974 ji dovedl do úspěšného konce. Milstein otcem myšlenky nebyl, ale inspirativním dohledem, porozuměním a podporou **přispěl k vynálezu metody tvorby čistých „monoklonálních“ protilátek proti kterémukoliv antigenu v neomezeném množství po neomezenou dobu**, pro svou specifitu použitelných v diagnostice či cílení léčebných prostředků na konkrétní tkáň těla.

Metodu vývoje nepřetržitých buněčných linií tkáňové kultury pocházejících z fúze myšičího myelomu s buňkami myši sleziny imunizovaného dárcе a tvořících protilátky proti ovčím erytrocytům popsali Köhler a Milstein v článku zkráceném na přání redakce na formát dopisu (Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497, s Köhlerem).

Oba si uvědomovali hodnotu vynálezu, ale tuto první praktickou metodu masové výroby monoklonálních protilátek si patentovat nedali (2).

Milstein byl v roce 1975 zvolen členem britské Královské společnosti (8). Köhler se v následujícím roce vrátil do Basileje (1976).

### CAMBRIDGE (1976–1984): PRŮKAZ UŽITEČNOSTI MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

Milstein pak při selekci protilátek proti hlavnímu histokompatibilnímu komplexu potkana **prokázal užitečnost monoklonálních protilátek pro identifikaci i purifikaci konkrétních antigenů** (Antibodies to major histocompatibility antigens produced by hybrid cell lines. *Nature* 1977; 266: 550–552, spoluaut. G. Galfrè a kol.).

V roce 1980, kdy byl jmenován přednostou cambridgeského Oddělení chemie bílkovin a nukleových kyselin (4), obdržel Cenu Louisy Crossové Horwitzové, roku 1981 Cenu Alfreda P. Sloana jr. (4); Köhler byl pokaždé opomenut. Až cenu Alberta Laskera dostali v roce 1984 Milstein i Köhler spolu s Američanem Michaellem Potterem, jejich badatelským předchůdcem (4).

### STOCKHOLM (1984): NOBELOVA CENA

Téhož roku 1984 byl Milstein spolu s Köhlerem a bývalým ředitelem Basilejského ústavu pro imunologii Nielsem Kajem Jernem poctěn třetinovým dílem Nobelovy ceny za fyziologii nebo lékařství „za teorie týkající se specifčnosti ve vývoji a kontrole imunitní soustavy a za objev principu tvorby monoklonálních protilátek“ (1). 8. prosince 1984 měl ve Stockholmu nobelovskou přednášku (From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. Nobel lecture, 8 December 1984. *Biosci Rep* 1985; 5: 275–297, *EMBO J* 1985; 4: 1083–1092).



10. prosince 1984 pak trojici laureátů představil švédskému králi profesor imunologie Karolinského ústavu ve Stockholmu Hans Wigzell na téže slavnosti, kde Nobelovu cenu za literaturu pro nepřítomného českého básníka Jaroslava Seiferta převzala jeho dcera Jana. V prezentační adrese uvedl Wigzell Jerneho jako velkého teoretika imunologie a připomněl zejména jeho teorii tvorby protilátek přirozeným výběrem, teorii původu rozmanitosti protilátek a teorii imunitní sítě. Následně popsal přínos Köhlera a Milsteina v objevu monoklonálních protilátek, jež čistou protilátku učinil široce dostupnou pro experimentální i klinické použití (1).

### CAMBRIDGE (1984–2002): LAUREÁT S KARDIOSTIMULÁTOREM

Vzpomínky na pobyt v Československu před sovětskou invazí oživil Milstein v rozhovoru poskytnutém M. Novakovi (9) v červenci 1991, kdy už trpěl poruchami srdečního rytmu a v Královské papworthské nemocnici dostal kardiostimulátor (2). Nadále si pak v harmonickém, byť bezdětném (4) manželství dopřával celoživotní potěšení nejen z návštěv operních a činoherních představení v Londýně a Cambridgi, ale i z plavby po okolí na motorovém člunu či plachetnici, a dokonce raftingu na divoké vodě v Chile v roce 1992 (2).

Po odstoupení z vedení pracoviště byl od r. 1995 úředně na odpočinku. S Johnem M. Jarvisem a se svou bývalou studentkou – teď už postdoktorandkou Cristinou Radaovou – však v laboratoři pracoval až do pátku před nedělí 24. března 2002 (8), kdy – pět dní (2) po odevzdání posledního společného článku (AID-GFP chimeric protein increases hypermutation of Ig genes with no evidence of nuclear localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7003–7008, s C. Radaovou a J. M. Jarvisem) – zemřel v Cambridge na srdeční selhání.

### Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 201–206, 227–242.
2. Neuberger MS, Askonas BA. César Milstein CH. 8 October 1927 – 24 March 2002: Elected F.R.S. 1974. *Biogr Mem Fell R Soc* 2005; 51: 267–289.
3. Anonym. Cesar Milstein aka El Pulpo – Asociación Racionalista Judía (Jewish Rationalist Association) member and anarchist who went on to win the Nobel prize. *Kate Sharpley Library*, 2002. Dostupné na: [www.katesharpleylibrary.net/wm38zc](http://www.katesharpleylibrary.net/wm38zc)
4. Milstein C. César Milstein. In: Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 245–247.
5. Anonym. Maxima Milstein (rozená Vapniarsky). *MyHeritage*. Dostupné na: [www.myheritage.cz/names/maxima\\_vapniarsky](http://www.myheritage.cz/names/maxima_vapniarsky)
6. Anonym. Maxima Milstein (Vapniarsky). *Geni*. Dostupné na: [www.geni.com/people/Maxima-Milstein/6000000029425622794](http://www.geni.com/people/Maxima-Milstein/6000000029425622794)
7. Anonym. Cesar Milstein. *Munk's Roll*, vol. XII. *Royal College of Physicians of London, Heritage Center*. Dostupné na: <http://munksroll.rcplondon.ac.uk/Biography/Details/5831>
8. Wright P. Obituary: César Milstein. *The Guardian* 2002 Mar 27.
9. Bird H, Powell TE. Catalogue of the papers and correspondence of César Milstein CH FRS (1927–2002), molecular biologist. *Churchill Archives Centre, Churchill College, Cambridge* 1006; A.12, G.9.
10. Franěk F. Lékařství a fyziologie: Nobelovy ceny v r. 1984. *Vesmír* 1985; 64(2): 76–78.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

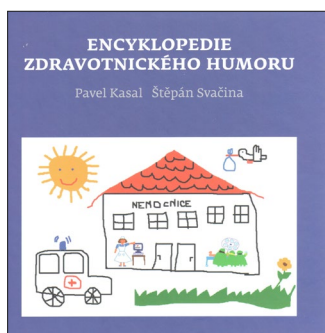
**MUDr. Pavel Čech**

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: [pavel.cech@lf3.cuni.cz](mailto:pavel.cech@lf3.cuni.cz)

# Encyklopedie zdravotnického humoru

Pavel Kasal, Štěpán Svačina

Mladá fronta, Praha, 2018



však beznadějně zastarávají, na jejich místo nastoupila Wikipedie, jeden z nejužasnějších vynálezů informační doby. Ta o encyklopediích praví, že „jde o strukturované, zpravidla objemné dílo, které se pokouší zevrubně představit lidské poznání týkající se jednoho, více anebo všech oborů“.

**Encyklopedie zdravotnického humoru** je strukturovaná, není objemná (135 stran čtvercového formátu 215 × 215 mm), ale nepochybně usiluje o zachycení historie i současnosti veselejších stránek nemocí, jejich projevů, léčení a samozřejmě také studia medicíny. Navazuje na „Antologii českého medicínského humoru“ Svatopluka Káše vydanou před 30 lety v Avicenu, kterou antikvariáty stále nabízejí (v Lovosicích za 11 Kč, v Praze za 22, ale i za 90 Kč).

Autorem knihy je doc. MUDr. Pavel Kasal, CSc., původně pediatr, amatérský arachnolog a především přední odborník na medicínskou informatiku. Recenzovaná publikace je jeho prvním, ale zřejmě ne jediným výletem do světa humoru a populární literatury.

První polovinu knihy tvoří slovník autorů. V první kapitole jsou uvedeni autoři sbírek historek a anekdot z medicínského prostředí (Oldřich Hlaváč-Alarich, Josef Káš, Svatopluk Káš, Ctirad John, Petr Bartůněk) a je přidán přehled vydání jejich knih.

Druhá kapitola je věnována ukázkám z pamětí a esejů 29 lékařů a lékařek, jednoho veterinárního lékaře a jedné klinické psycholožky. Jde jistě o subjektivní výběr – vždyt Slovník českých lékařů-spisovatelů uvádí přes 500 jmen. Záběr je široký, od klasických pamětí profesora Vladimíra Vondráčka po „Povídky vesnického lékaře“ sotva známého

Ľubomíra Dulky. Není moc jasné, podle jakých kritérií byli někteří autoři zařazeni do této kapitoly a nikoliv do první, protože v případě Jiřího Kociána, Jiřího Dunděry či Jiřího Nohy (Švejnohy) jde o sbírky historek srovnatelné s Kášem či Alarichem.

Třetí kapitola představuje výběr kreslených vtipů osmi autorů, kteří se systematicky věnovali humorným situacím ve zdravotnictví. Většinou z nich byly vydány i celé sbírky z této oblasti: „Další, prosím“ (Miroslav Barták), „Léčba na 100 různých způsobů“ (Vladimír Renčín), „Jak přežít doktora“ (Pavel Kantorek), „Doktorská knížka (Vladimír Jiránek), „Léčba MUDr. Pivrcem“ (Petr Urban).

Druhá část knihy je sbírkou historek, anekdot a aforismů, většinou anonymních, někdy připisovaných konkrétním osobám, většinou univerzitním profesorům. Mnohé jsou samozřejmě zlidovělé a v různých obměnách se tradují v každé generaci zdravotníků (a pacientů).

Čtvrtá kapitola je roztržena jednak podle oborů (teoretické, interní, chirurgické), jednak podle aktérů (zdravotníci, pacienti). V oddílu o pacientech je pak další třídění podle situací (nedorozumění, vděk, absurdita, sexismus...), trochu to připomíná známé dělení klobouků na zelené, kulaté a slaměné. Možná zde chybí humor v odborné medicínské literatuře, ale z vlastní zkušenosti mohu říci, že (alespoň v současnosti) se redaktor moc nezasměje. Ovšem za zaznamenání stojí pravdivé a jistě dobře míněné konstatování, které mladý výzkumník zařadil do „Diskuse“, že „lepších výsledků dosáhli pacienti, kteří výkon přežili“.

Pátá kapitola, do které přispěl profesor Štěpán Svačina, je poněkud nesystémovým appendixem, protože třeba oddíl o humorných situacích s lékařskou technikou a léky by klidně mohl být v kapitole předcházející. Nejzajímavější jsou „kazuistiky“, informace o lékařském humoristickém časopisu *Asa foetida* a o sbírkách židovských a německých lékařských anekdot získaných v antikvariátech. Na závěr nechybí podrobný seznam literatury.

Úkolem recenzenta je posoudit, komu je kniha určena a co může čtenáři přinést. Odpověď je jednoduchá. Snad až na velmi nezletilou mládež se knížkou může potěšit každý, ve zdraví a možná ještě spíše v nemoci. Bude jistě vděčným dárkem pro laiky i zdravotníky, najdou se v ní všichni.

**Petr Sucharda**

### PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (ŘÍJEN 2018)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.  
Více informací: [www.scl-praha.cz](http://www.scl-praha.cz)

#### **VEČER CHIRURGICKÉ KLINIKY DOSPĚLÝCH 2. LF UK A FN MOTOL**

**24. září 2018**

##### **Chirurgie za hranicemi oboru**

- Kocián P.: Kolorektální karcinom v těhotenství
- Jech Z.: Sarkomy pánve
- Ríchnr P.: Rekonstrukce dutiny ústní perforátorovými laloky
- Machovcová A.: Verneuilova choroba – jen operace?
- Hoch J.: Hemikorporektomie

#### **VEČER GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÉ KLINIKY 1. LF UK A NEMOCNICE NA BULOVCE**

**1. října 2018**

##### **Péče o specifické skupiny pacientek**

- Dubová O.: Péče o zdravé ženy s dědičnou dispozicí ke vzniku gynekologických nádorů
- Mojhová M.: Péče o HIV-pozitivní těhotnou ženu
- Glosová T.: Transsexualismus female-to-male
- Neumannová H.: Péče o dětskou gynekologickou pacientku
- Zikán M.: Radikální onkogynekologické operace v obrazech

#### **HOŘEJŠÍHO VEČER ÚSTAVU LÉKAŘSKÉ BIOCHEMIE A LABORATORNÍ DIAGNOSTIKY 1. LF UK A VFN**

**8. října 2018**

- Kocna P.: Testy exokrinní funkce pankreatu – aktuální přehled
- Vaníčková Z.: Protein ztrátová enteropatie – přínos stanovení clearance alfa-1-antitrypsinu
- Hodaňová L., Zemanová Z., Svobodová K., Březinová J., Michalová K.: Význam molekulárně cytogenetických aberací u pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií
- Závora J.: Rychlá diagnostika sepse – projekt SMARTDIAGNOS
- Vecka M., Leníček M., Žižalová K.: Význam stanovení spekter žlučových kyselin
- Kvasnička T.: Indikace a monitorace antikoagulační terapie u tromboembolických onemocnění

#### **WEBERŮV VEČER KLINIKY KARDIOLOGIE IKEM**

**15. října 2018**

##### **Kdy potřeba léčby přesahuje běžné možnosti...**

- Kautzner J.: Úvod
- Kettner J.: Kardiogenní šok
- Želízko M.: Aortální stenóza a TAVI: problematické situace a možnosti řešení
- Sedláček K.: Infekční komplikace implantabilních systémů
- Kautzner J.: Recidivující fibrilace síní

#### **HRADCŮV VEČER UROLOGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN**

**22. října 2018**

##### **100 let od narození prof. Eduarda Hradce**

- Hanuš T.: Profesor Eduard Hradec a moderní urologie
- Babjuk M., Soukup V.: Léčba invazivního karcinomu močového měchýře
- Sobotka R., Dítě Z.: Přínos urodynamického vyšetření pro diagnostiku dysfunkcí dolních močových cest u dospělých a dětí
- Sedláček J., Kočvara R.: Dětská urologie – léčba vrozených vývojových vad
- Hradec T., Vobořil V., Pichlíková Y.: Současné postavení extrakorporální litotrypse v léčbě urolitiázy

#### **ŠIKLŮV VEČER ÚSTAVU PATOLOGIE 1. LF UK A VFN**

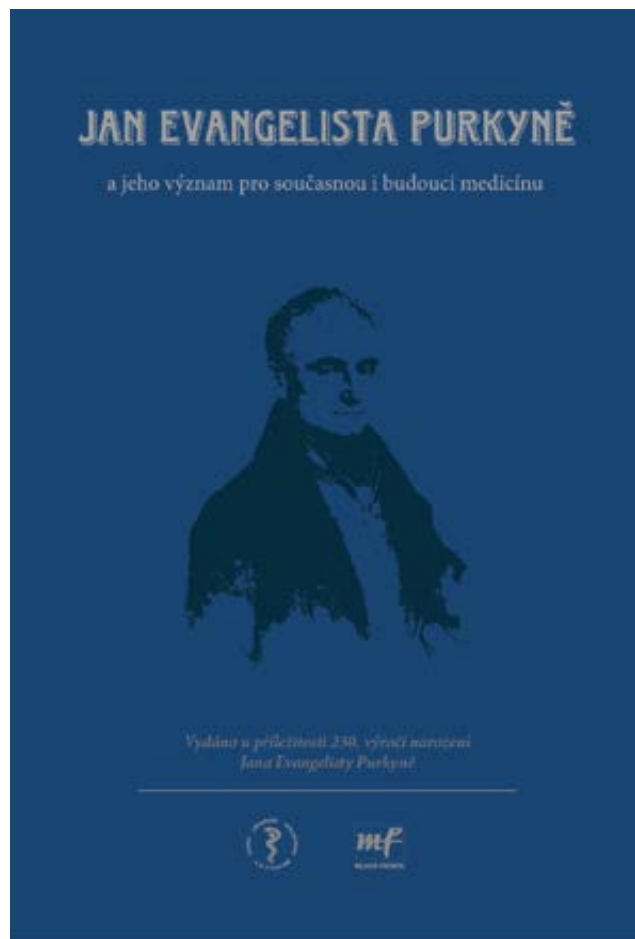
**29. října 2018**

##### **Úloha patologa v predikování léčebné odpovědi na imunoterapii**

- Dundr P.: Imunitní aspekty nádorových onemocnění
- Bártů M., Němejcová K.: Význam hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů
- Němejcová K.: Testování PD-L1 – současný stav
- Hadravský L., Hájková N., Tichá I.: Význam testování mikrosatelitové instability
- Galko J., Hojný J., Tichá I.: Mutační load – nový prediktor imunoterapie?

# Představujeme publikaci

## Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Publikace byla vydána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena více než 50 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,  
Tomáš Trč**

**Doporučená cena 550 Kč**

Při objednání na **kniha.cz** sleva 10%

**MEDICAL  
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a symposií

**mf**  
MLADÁ FRONTA





Radost z jízdy



# BMW RENOCAR LÉKAŘŮM...

**BMW SE ZVÝHODNĚNÍM 403.990 Kč.\***

**VYZKOUŠEJTE NA 72 HODIN ZDARMA.**

**BMW RENOCAR** Praha - Čestlice | Brno - Slatina

Více o nabídce na [www.renocar.cz/lekari](http://www.renocar.cz/lekari)

\*BMW 320d xDrive Gran Turismo, nabídka platí do odvolání