

krvtevory, elevaci hodnot jaterních testů nebo edematózní pankreatitidu. Naproti tomu u nemocných léčených cyklosporinem A byl výskyt vedlejších účinků téměř u 30 % z nich, u jedné nemocné se jednalo o těžkou život ohrožující komplikaci.

Retrospektivní hodnocení účinnosti imunosupresivní terapie potvrzuje, že azathioprin je vysoko účinný a relativně bezpečný lék, především u nemocných s CN. Naproti tomu podání cyklosporinu A je relativně málo účinné a je zatíženo vysokým výskytem nežádoucích a potenciálně fatálních komplikací.

Komplikace imunosuprese

Hrubant K., Štrasová A., Šroubková R., Lukáš M.

Terapie nespecifických střevních zánětů azathiopinem, cyklosporinem A a metotrexátem je spojena s výskytem častých a někdy závažných vedlejších účinků. K léčbě je proto nutná znalost o komplikacích a monitorování jejich projevů.

Hlavním toxickým projevem léčby azathiopinem je dřeňový útlum, jehož výskyt se v závislosti na dávce udává v rozmezí asi 5 - 15 %, přičemž k útlumu dřen může dojít kdykoliv během terapie. Proto je u pacientů léčených azathiopinem v dávce 2 mg/kg/den a vyšší bezpodmínečně nutné pravidelné sledování krevního obrazu a to první měsíc léčby 1krát týdně, další měsíc 1krát za 14 dní a po celou další dobu terapie 1krát za 1 - 2 měsíce.

Kontraindikací léčby azathiopinem je léčba alopurinolem, který inhibicí xantinoxidázy zvyšuje hladiny toxicických metabolitů azathioprinu.

Nejdůležitější komplikací léčby cyklosporinem A je nefrotoxicita. Časná nefrotoxicita je funkční povahy, jejím podkladem je vazokonstrikce vasa afferens s následnou hypertenzí, hyperkalémii a zvýšením hladiny sérového kreatininu. Pozdní nefrotoxicita se projevuje zánikem nefronu a intersticiální fibrózou. Klinicky vedle hypertenze dochází k proteinurii až k renální insuficienci. Proto je nutno na začátku léčby vyšetřit ionty, ureu, clearance kreatininu a denně monitorovat hladinu cyklosporinu A v séru tak, aby se jeho koncentrace pohybovala v rozmezí 250 - 350 ng/ml, a sledovat kreatinin v séru, jehož hladina by neměla přesáhnout o více než 30 % výchozí hodnotu. Po převedení pacienta na perorální tera-

pii se provádí vyšetření urey a kreatininu 2krát týdně po dobu 3 měsíců a dále 1krát měsíčně. Terapie metotrexátem se komplikuje především dřeňovým útlumem a hepatotoxicitou. V jejím úvodu je proto nutno vyšetřit celý krevní obraz, jaterní testy, albumin, azotémii, clearance kreatininu, sérologické vyšetření infekčních hepatitid a u rizikových pacientů provést jaterní biopsii. V průběhu terapie je nutné sledovat krevní obraz a jaterní testy 1. měsíc 1krát týdně a dále 1krát za 3 - 4 měsíce, po každé kumulativní dávce 1,5 g je nutné provést kontrolní jaterní biopsii.

Terapie novými imunosupresivy (anti TNF α , anti CD-4, anti ICAM, IL-10) může být spojena s tvorbou chimérických protilátek s možným vznikem anafylaxe nebo sérové nemoci. Přes uvedené komplikace je terapie imunosupresivy, při dodržování uvedených doporučení, významným přispěvkem ke konzervativní léčbě pacientů s těžkými formami nespecifického střevního zánětu, který může často nemocného ušetřit náročného chirurgického výkonu.

Kv.

SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE

PURKYŇŮV VEČER

Co mohou teorie nabídnout klinikům

Z přednáškového večera dne 17. května 1999.

Přednáškový večer Anatomického ústavu

I. LF UK v Praze, přednosta

doc. MUDr. Miloš Grim, CSc.,

Ústavu patologické fyziologie I. LF UK

v Praze, přednosta

prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.,

a Ústavu dědičných poruch I. LF UK v Praze,

přednosta doc. MUDr. Milan Elleder, DrSc.

Koordinátor večera

doc. MUDr. Miloš Grim, CSc.

Večeru předseda

prof. MUDr. R. Čihák, DrSc.

Cesta k molekulárním základům moderní medicíny

Elleder M.

Molekulární medicína je pojem, který lze definovat především jako velmi dobrou, lepou však dokonalou znalost biologie chorobných stavů. To je cíl, ke kterému spíše veškerý moderní biomedicínský výzkum. Ve nejdůležitějším pojetí bude tento pojem zahrnovat znalost jak iniciálních fází nemoci, tak veškerých dalších procesů a změn, které v změněné tkáni následně vznikají. Termín biologie je pojíman ve smyslu interdisciplinární, sdružujícím jak moderní pohled strukturální (strukturální biologie), tak funkční (fiziologie, patofisiologie, biochemie) na úrovni DNA, RNA či proteinu, tedy stručně na úrovni molekulární. Takováto znalost umožní pochopit konečně i podstatu průvodních chorobných fenoménů, které známe desetiletí velmi dokonale, nicméně převážně popisně. Sem patří, jen namátkou, tak banální

struktury jako lipofuscin, ceroid, neuromelanin, tzv. dystrofické kalcifikace a mnoho jiných. S postupným rozvojem molekulární medicíny bude tak narůstat počet onemocnění, která budou přesně definována svou molekulární podstatou, a ubývat těch, která jsou po fatálním průběhu stále uzavírána pouze navýklým stereotypním popisem a tedy nedokonale. Tento trend je patrný ve všech oblastech medicíny. Jako příklad slouží přehled dosažených výsledků v oblasti dědičných poruch metabolismu zpracovávaný v monografii vycházející ve zkracujících se intervalech (Scriver, C. R. a spol.: Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, McGraw Hill, poslední vydání 1995). Úctyhodný pokrok je dosahován v objasňování molekulární podstaty dědičně podmínených neurodegenerativních onemocnění známých jako systémové atrofie mozku, Alzheimerova nemoc, neuronální ceroid-lipofuscinóza, a v řadě dalších. Zásadní vývoj znalostí lze očekávat v oblasti nádorové transformace buňky. Taktéž rozvíjená molekulární medicína přinese patogeneticky podloženou klasifikaci chorobných jednotek, umožní přesnou diagnostiku, která bude možná

i v preklinické fázi nemoci a posílí dálé již dnes poměrně vyspělou diagnostiku prenatální. Umožní dokonalejší prevenci, povede k efektivnější terapii a k využití tkáňového inženýrství. Medicína empirická tak bude nepochyběně konvertovat do medicíny exaktnější, což bude klást vysoké nároky na teoretické znalosti, bude vyžadovat vysokou úroveň lékařské informatiky a dokonalé diagnostické systémy. V DNA diagnostice nastane éra DNA čipů. Nutno si uvědomit, že v rozvoji teoretického lékařství, na kterém je závislý pokrok lékařství praktického, budou hrát stále větší roli základní biomedicínské obory. Obsahem pojmu biomedicínský je integrace lékařského a přírodovědného pohledu, což nelze od sebe bez negativních důsledků separovat. Oborová i konceptní xenofobie je v této oblasti stejně nesprávná stejně jako v jiných oblastech lidské činnosti. Podstatou „homo sapiens“ není lékařská, ale biologická a veškerý pokrok v lékařství bude závislý na rozvoji přírodních věd a biotechnologií. Kvalita výzkumu na lékařských fakultách a ve fakult-

ních nemocnicích bude přímo úmerná podpoře tohoto přístupu.

Tkáňové inženýrství - teorie a aplikace

Smetana K., ml., Dvořáková B., Holíková Z., Vacík J.

Tkáň a orgány jsou tvořeny buňkami a extracelulární matrix (ecm). Interakce buněk s ecm jsou velmi intenzivně studovány jako jedna z důležitých podmínek správné výstavby a funkce tkáňových a orgánových systémů. Byla popsána řada receptorových molekul, kterým buňky příslušné molekuly ecm specificky rozpoznávají. Největšímu zájmu se zejména těší receptory integrinového typu. Pro řadu z nich byly objasněny molekulární mechanismy přenosu informace o obsazení receptoru příslušným ligandem do buněčného jádra a jejich vliv na buněčnou differenciaci.

Výše zmíněný pokrok v oblasti buněčné a molekulární biologie a rozvoj vědy o materiálu umožnil rozšířit spektrum klinicky použitelných rekonstrukčních metod o novou oblast - tkáňové inženýrství. Při nezvratném poškození určité tkáni (kůže, šlacha, chrupavka) jsou pacientovi odebírány buňky z téže tkáni, ale v jiné lokalizaci. Je připraven syntetický bioaktivní nosič pro tyto buňky o vhodném rozměru a tvaru. Materiál tohoto nosiče často obsahuje adsorbované či kovalentně vázané sekvence biologických molekul. Ty jsou potom rozpoznány příslušnými receptorůmi jako vhodná informace pro růst a diferenciaci buňek in vitro. Buňky jsou i s nosičem implantovány do organismu pacienta. Nenávratné poškození či ztracená tkáň potom může úspěšně regenerovat.

Takto byl připraven systém pro transplantaci keratinocytů na polymérních nosících vhodný pro léčbu hlubokých termických poranění a trofických kožních defektů. Tato technologie vychází ze znalosti interakce keratinocytů s molekulami trofického bazálního lamínu. Výsledky klinického