Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

# practicus

číslo 3/2004

ročník 3

určeno všem praktickým lékařům

Z obsahu:

Obezita

Antihistaminika

Pneumokokové nákazy

Artritidy periferních kloubů

Informační stránky SVL ČLS JEP

Vydává Practicus s.r.o.

www.practicus.cz

# H.E.L.P.

Vážené kolegyně a kolegové,

dovolte, abychom Vás informovali o aktivním vstupu Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP do časopisu Practicus, a s tím spojenými změnami statutu časopisu na **odborný časopis SVL ČLS JEP.**

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP v rámci své nové mediální strategie přivítala možnost vstupu do tohoto média jako jedinečnou příležitost informovat širokou základnu praktických lékařů o svých vědeckých, profesních a vzdělávacích aktivitách. Kromě toho bude i nadále časopis primárně zaměřen na edukaci v oblasti praktického lékařství, a to jak formou přehledných článků, kazuistických rozborů, novinek a aktuálních informací ze světa medicíny, tak i zveřejňováním nových nebo aktualizovaných doporučených postupů pro praktické lékaře. Orientace časopisu na reálnou problematiku praktického lékařství je podpořena i rozšířením redakční rady o další praktické lékaře - regionální konzultanty SVL ČLS JEP.

Pravidelně bude zařazován znalostní test reflektující vybrané edukační články. Po proběhnutí schvalovacího procesu akreditační komisí ČLK bude jeho úspěšné řešení hodnoceno kredity v rámci kontinuálního vzdělávání ČLK. Do té doby budou úspěšní řešitelé po slosování odměňováni knižními cenami. Na znalostní testy budete moci odpovídat cestou SMS zpráv nebo vyplněním testu na internetu. Tato možnost je zatím nabídnuta pouze členům SVL, kteří se mohou prokázat identifikačním číslem člena. Bližší informace o této metodě naleznete přímo u znalostních testů a v článku Internet přítel člověka na informačních stránkách SVL tohoto čísla.

Mnozí z Vás jistě uvítají i novou možnost inzerce z vašich ordinací (zástupy, prodeje, volná místa). Bližší informace a podmínky inzerce se dozvíte v upoutávce v tomto čísle.

Vážené kolegyně a kolegové, pevně věříme, že časopis Practicus bude informačním přínosem pro vaši každodenní praxi, a také i zdrojem zajímavostí ze světa praktické medicíny.

Vaši

**Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.**
předseda SVL ČLS JEP

a

**MUDr. Jaroslava Laňková**
předsedkyně redakční rady časopisu


## Redakční rada

▶ **Předsedkyně redakční rady:**

**MUDr. Jaroslava Laňková**
(členka výboru SVL ČLS JEP, koordinátorka kontinuálního vzdělávání při SVL ČLS JEP)

▶ **Užší poradní výbor:**

**MUDr. Pavel Brejník**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za středočeský kraj)
**MUDr. Jiří Burda**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za jihočeský kraj)
**MUDr. Jana Hajnová**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za plzeňský kraj)
**MUDr. Alice Havlová**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za ostravský kraj)
**MUDr. Jiří Havránek**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za kraj Vysočina)
**MUDr. Otto Herber**
(Místopředseda SVL ČLS JEP)
**MUDr. Ambrož Homola**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za královéhradecký kraj)
**MUDr. Jiří Horký**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za zlínský kraj)
**MUDr. Cyril Mucha**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za kraj Hl. město Praha)
**MUDr. Anna Nejedlá**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za ústecký kraj)
**MUDr. Alena Sochorová**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za pardubický kraj)
**MUDr. Alena Šimurdová**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za karlovarský kraj)
**MUDr. Jan Šindelář**
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za liberecký kraj)
**MUDr. Helena Štěpánková**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za olomoucký kraj)
**MUDr. Milada Vinická**
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za jihomoravský kraj)

▶ **Rada odborníků:**

**MUDr. Věra Adámková, CSc.**
(IKEM - Pracoviště preventivní kardiologie, Praha)
**MUDr. Marcela Bradáčová**
(členka výboru SVL ČLS JEP)
**MUDr. Ján Dindoš**
(Praktický lékař a plicní lékař, Neratovice)
**Prim. MUDr. Viktor Kašák**
(Pneumologická ordinace LERYMED, Praha)
**Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.**
(Infekční oddělení FN Bulovka, Praha)
**Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.**
(Poradce pro obor gastroenterologie, Praha)
**Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.**
(Pracoviště kl. farmakologie Centra diabetologie IKEM, Praha)
**Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.**
(Konzultant Psychiatrické léčebny v Bohnicích, Praha)
**Doc. MUDr. Ludmila Vyhnánková, CSc.**
(ORL, FN Motol, Praha)


## Najdete v příštím čísle...

- **Glaukom**
- **ACE inhibitory**
- **Alergická rinitida**
- **Vertebrogenní algický syndrom**

## Obsah


**Ověřte si své znalosti...** 6

**Obezita**
Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. 7

**Pohled do historie**
Chirurgie 9

**Preferenční studie PDE5 inhibitorů**
MUDr. Ondřej Trojan 10

**Alergie a astma**
MUDr. Ester Seberová 14

**Artritidy periferních kloubů**
Prof. MUDr. Robert Bardfeld, CSc. 18

**Ošetřovatelská problematika v primární péči**
Komplexní přístup k léčbě chronických ran 22

**SVL informuje** 25

**Možnosti omezení antibiotické rezistence v ČR**
RNDr. Pavla Urbášková, CSc. 30

**Kazuistika**
Respirační infekce s protrahovaným neproduktivním kašlem 33

**Doporučený postup pro ATB léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči - 4. část**
Kolektiv autorů 34

**Antihistaminika: současný přehled přípravků**
Doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc. 38

**Informace pro pacienty**
Klíšťová encefalitida 43

**Pneumokokové nákazy**
Prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc. 44

**Ze zahraničního odborného tisku** 47

**Přístup k dyslipidémiím ve vyšším věku**
As. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. 48

**practicus**

**odborný časopis praktických lékařů**

**Redakce:**
PRACTICUS s.r.o.
Budějovická 55/1998
140 00 Praha 4
tel./fax: +420 244 467 641
e-mail: info@practicus.cz

**Odpovědná redaktorka:**
Renata Ryšlavá

**Manažerka časopisu:**
Mgr. Kristýna Svobodová

**Odborný redaktor:**
MUDr. Michal Čillík

**Předsedkyně redakční rady:**
MUDr. Jaroslava Laňková
SVL ČLS JEP
U Hranic 16, 100 00 Praha 10
e-mail: lankova@svl.cz

Garance distribuční databáze
**Lékařské informační centrum - Katalog lékařů a zdravotnických zařízení®**
Lékařský dům, P.O.BOX 30
Sokolská 31, 120 21 Praha 2

**Distribuován ZDARMA všem praktickým lékařům v ČR.**
Ostatní zájemci 37 Kč/výtisk + poštovné.



Registrace MK ČR E 13477. ISSN 1213-8711.
Reprodukce obsahu je povolena pouze s písemným souhlasem redakce.
Nepodepsané materiály jsou placenou inzercí.


## Sponzoři tohoto čísla...

- Desitin Pharma
- Grünenthal
- Hartmann Rico
- KRKA
- LEK Pharma
- Orion Diagnostica
- Richter Gedeon
- Walmark
- Zentiva

# KRKA - Lanzul

## ověřte si své znalosti...

**uzavření SMS brány dne 22.4.04**

Správné odpovědi jsou v souladu s informacemi uvedenými v článcích

**NOVINKA: možnost zaslání řešení testu pomocí textové zprávy (SMS) (viz instrukce níže)**

### ▶ Pneumokokové nákazy
(str. 44)

**1. Rozhodující význam pro likvidaci pneumokoků z krevního řečiště má:**
a) slezina
b) játra
c) lymfatický systém orofaryngeální oblasti

**2. Číslo 23 v označení vakcíny Pneumo 23 označuje, že:**
a) vakcína obsahuje v 0,5 ml fyziologického roztoku 23 mg antigenů
b) tvorba IgG protilátek vrcholí 23. den po aplikaci vakcíny
c) vakcína obsahuje antigeny všech 23 sérotypů *S. pneumoniae*

### ▶ Antihistaminika
(str. 38)

**3. Aktivace H 2 receptorů vyvolává:**
a) kontrakce hladké svaloviny bronchů, střeva a dělohy
b) zvýšenou propustnost postkapilárních venul
c) zvýšenou sekreci žaludeční kyseliny

### ▶ Artritidy periferních kloubů
(str. 18)

**4. Mezi základní vyšetření kloubního výpotku patří:**
a) vyšetření bakteriologické a na přítomnost krystalů
b) vyšetření bakteriologické a cytologické
c) vyšetření bakteriologické, cytologické a na přítomnost krystalů

### ▶ Možnosti omezení znepokojivých trendů antibiotické rezistence baktérií v České republice
(str. 30)

**5. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidům:**
a) vzrostla od r. 1996 do r. 2001 téměř pětinásobně ( ze 3,7% na 16,5%)
b) vzrostla od r.1996 do r. 2001 asi 2x (ze 3,7% na 7,2%)
c) vzrostla od r. 1996 do r. 2001 jen nepatrně (ze 3,7% na 4,1%)

### ▶ Obezita
(str. 7)

**6. Obezita III. stupně (morbidní) je definována hodnotou BMI:**
a) BMI > 30
b) BMI > 40
c) BMI > 50

### ▶ Alergie a astma
(str. 14)

**7. Počet alergiků v České republice je v současné době odhadován na:**
a) 5-8% z celkové populace
b) 10-15% z celkové populace
c) 22-24% z celkové populace

### ▶ Přístup k dyslipidémiím ve vyšším věku
(str. 48)

**8. Pro oprávněnost terapeutické intervence u dyslipidémií existují dostatečné důkazy do věku:**
a) 65 let
b) 80 let
c) bez věkového omezení

## Soutěžit můžete odesláním SMS zprávy ve tvaru:

**GP(mezera)PRAC1(mezera)(odpověď písmenem na 1. otázku)(mezera)(odpověď písmenem na 2. otázku).....(mezera)(odpověď písmenem na poslední otázku)(mezera)XXXXXX**
na tato telefonní čísla:

**Eurotel 999030** **T-Mobile 5030** **Oskar 60030.**

Na místo znaků XXXXXX zadejte **Vaše identifikační číslo člena SVL** (najdete na své kartičce člena SVL).

Textová zpráva bude vypadat například takto: **Gp prac1 a b c c a b b c 727932**

10 vylosovaných úspěšných řešitelů bude odměněno knihou.

Test můžete rovněž vyplnit a odeslat na internetových stránkách **www.zdravcentra.cz**.

Odeslání SMS zprávy nebo vyplnění testu na internetových stránkách bude možné v termínu od obdržení tohoto čísla časopisu do **22.4. 2004**.

Správné odpovědi k testu naleznete v příštím čísle časopisu Practicus koncem dubna nebo po uzavření SMS brány od 23.4.04 na internetových stránkách zdravcenter.

Pozn.: Službu neprovozují společnosti Eurotel, T-Mobile, Český Telecom ani Český mobil. Službu poskytuje KONZULTA Brno, a.s., Veveří 9, 602 00 Brno.
Cena za odeslanou SMS odpovídá Vašemu tarifu.

# Obezita

**Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK, Praha

**Souhrn:**

**Obezita je závažné onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou. Její význam je diagnostický v tom smyslu, že povšimneme-li si obezity, uvědomíme si celou řadu metabolických i nádorových rizik, která jsou u nemocného přítomna. Zároveň má obezita i význam terapeutický. Snížíme-li i jen mírně hmotnost, významně redukujeme riziko celé řady závažných onemocnění.**

**Klíčová slova:**

**metabolický syndrom, komplikace obezity, hormony tukové tkáně, fetální malnutrice, léčba obezity**

## Úvod

Obezita je onemocnění výrazně zkracující lidský život, i když existují v literatuře kazuistiky, kdy velmi obézní lidé se dožívají vysokého věku (6). Praktičtí lékaři znají tyto příklady i ze své praxe. Epidemiologická data jsou však jasná. Osoby s body mass indexem nad 40 kg/m$^2$ se málokdy dožívají 60 let. Mladí dospělí pak mají při obezitě dokonce 10x vyšší úmrtnost než štíhlí a menší, ale stále výrazně zvýšené riziko platí i pro starší obézní populaci. Mladí obézní umírají především na komplikace anesteziologické a chirurgické při kombinaci obezity a jiného závažného onemocnění. Staří obézní pak především na nádory provázející obezitu a na komplikace aterosklerózy. Obézní mají navíc vysokou morbiditu a každé onemocnění u nich trvá i déle a s většími komplikacemi. Proto je obezita onemocnění, kterému je třeba trvale věnovat pozornost diagnostickou i terapeutickou.

## Definice obezity a její klasifikace

Obezita je dnes definována podle klinicky snadno dostupného vyšetření výšky a hmotnosti. Tzv. **Queteletův index**, který je dnes celosvětově označován jako **body mass index** (BMI): hmotnost v kg/(výška v m)$^2$. Jako normální hmotnost bývá udávána hodnota BMI 18,5 až 25 kg/m$^2$. Pod touto úrovní klasifikujeme již onemocnění jako podvýživu. V různých dobách byl však společenský ideál pod touto hranicí.

| **Tělesnou hmotnost pak podle BMI klasifikujeme takto:** | |
|---|---|
| podvýživa | do 18,5 |
| normální hmotnost | 18,5–25 |
| nadváha | 25–30 |
| obezita I. stupně (mírná) | 30–35 |
| obezita II. stupně (střední) | 35–40 |
| obezita III. stupně (morbidní) | nad 40 |

Nadváha je považována za předstupeň obezity. Zdravotní rizika však jasně stoupají právě již od BMI 25. Optimální životní prognózu mívají podle řady studií jedinci s BMI 20 až 22.
Použití BMI je tedy celosvětově uznávaným měřítkem pro stanovení diagnózy obezity, zároveň může sloužit i jako ukazatel životní prognózy a rizika většiny komplikací obezity.
Riziko metabolických komplikací, tedy tendence k androidnímu typu obezity, je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné.

| **Metabolické riziko podle obvodu pasu:** | | |
|---|---|---|
| | mírné | výrazné |
| ženy | nad 80 cm | nad 88 cm |
| muži | nad 94 cm | nad 102 cm |

Obvod pasu má tak podle řady kvantitativních analýz větší vazbu na metabolické komplikace než samotné BMI a patří k tzv. jádru metabolického syndromu (7,8).

## Diagnostický význam obezity

Diagnostika obezity je triviální, stačí vypočítat body mass index a porovnat ho s obecně známými kritérii. Problém je však v tom, že se na obezitu obvykle nemyslí. V řadě chorobopisů nenalézáme záznam o hmotnosti a řada lékařů vyšetří a začne léčit pacienta, aniž si uvědomí, že je obézní. Cíleně tak lze například ukázat, že minimum pacientů odcházejících z nemocnice po infarktu či po jiném kardiovaskulárním onemocnění nemá mezi diagnózami obezitu a také v doporučeních není žádný léčebný postup orientovaný na obezitu (7,8).
Obezita má komplikace **mechanické** (artrózy, dušnost, bolesti v zádech, syndrom spánkové apnoe) a **metabolické** (cukrovka, hypertenze a tzv. metabolický syndrom).
Rozdělení je přibližné a čistě gynoidní obezita – s přítomností tuku spíše na hýždích – je přitom spíše modelem čistě mechanických poruch. Velmi přibližně lze konstatovat, že zdravotní obtíže mají většinou nemocní s BMI nad 30 a věkem nad 40 let. Mladší obézní se často cítí zcela zdrávi.
Androidní obezita s kumulací tuku na břiše a viscerálně má vztahy k tzv. **metabolickému Reavenově syndromu**. To, že vlastní složky metabolického syndromu nelze pokládat za komplikace, ukazuje příklad vztahu hypertenze a obezity. Nedávné studie ukázaly například tyto skutečnosti:
1. U mladých štíhlých osob bez hypertenze predikovala rodinná anamnéza esenciální hypertenze pozdější vznik obezity (hypertenze se jeví jako příčina obezity).
2. Osoby v horním pásmu normy podle hmotnosti se s vysokou pravděpodobností stanou hypertoniky (hmotnost jako příčina hypertenze).
Složky metabolického syndromu mají tedy společnou patogenezi a je sporné, co je příčina a následek. Inzulinorezistence

se skutečně jeví jako primární příčina. Podobně se traduje, že obezita vyvolává cukrovku 2. typu. Zároveň však platí, že obézním se stane právě ten, kdo se narodí s genetickým rizikem pro diabetes 2. typu. Dále platí, že s diabetem 2. typu je svázána tzv. fetální malnutrice (10). Ten, kdo se narodil s nízkou porodní hmotností, začne obvykle stoupat s BMI dříve, tzv. BMI rebound (vzestup BMI z životního minima) mívá kolem 5 let, ztloustne typicky zejména v rané dospělosti a ve stáří dostane diabetes (9).

Obezita má tedy v ordinaci praktického lékaře zásadní diagnostický význam. Lékař, který spatří v ordinaci pacienta s rysy androidní obezity, by si měl uvědomit, které komplikace jeho pacientovi hrozí:

I. Jsou to na prvním místě **složky metabolického syndromu** (hypertenze, hypertriglyceridémie, poruchy koagulace a fibrinolýzy– 8)

II. **Cukrovka 2. typu** jako nejzávažnější složka metabolického syndromu. Významné dnes je, že cukrovka 2. typu je onemocnění se známými principy dietní, režimové i farmakologické prevence (9).

III. **Aterosklerotické komplikace** – např. srdeční a mozkové příhody

IV. **Výskyt nádorů vázaných na obezitu**– gynekologických nádorů, kolorektálního karcinomu a dalších (5).

V. **Onemocnění kloubní**.

VI. **Syndrom spánkové apnoe**, který v kombinaci s cévním postižením je nepřímo příčinou úmrtí morbidně obézních pacientů v mladém věku.

VII. **Nepravidelnosti cyklu, sterilita, hirsutismus a porodnické komplikace**.

Ve starších učebnicích fyziologie bývají uváděny 3 funkce tukové tkáně– ochrana mechanická, ochrana tepelná a energetická zásoba organismu. Tuková tkáň je však aktivní sekreční orgán. Sekretuje řadu látek, které mají ke komplikacím přímý vztah (1).

## Léčba obezity jako léčba a prevence mnoha dalších onemocnění

Obezitu můžeme léčit prakticky 5 způsoby– dietou, fyzickou aktivitou, psychoterapií, podáváním léků proti obezitě a chirurgicky.

Hlavním postupem v léčbě obezity je **dietoterapie**. Rovněž psychologickou podporu vyžaduje prakticky každý léčený pacient. Je zcela běžné, že po počátečním úspěchu pacient selže a mnohdy časem dosáhne hmotnosti ještě vyšší než před léčebnými pokusy. Zásadní změnu kvality v léčbě obezity přinesla **nová antiobezitika – orlistat** a **sibutramin**, které je možno podávat prakticky neomezeně dlouho (podrobně např. v 7, 8). Léčba obezity se tak blíží léčbě dalších složek metabolického syndromu, jako je například hypertenze, hyperlipoproteinémie a diabetes. Tato onemocnění dnes léčíme také víceméně trvalou farmakoterapií.

Od července 2001 jsou nové léky proti obezitě částečně hrazeny pojišťovnou u obézních diabetiků s BMI nad 35 za jasně definovaných podmínek. **Sibutramin** (Meridia) firmy Abbott působí mechanismem inhibice zpětného vychytávání noraradrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních v CNS. Dnes jde o široce podávané efektivní antiobezitikum, které vede k zlepšení všech složek metabolického syndromu. U průměrného pacienta se nepochybně zlepšuje i krevní tlak. U jednotlivých pacientů je však třeba krevní tlak kontrolovat a upravit léčbu. Po léčbě sibtrutraminem obvykle stoupá i HDL cholesterol a klesají triglyceridy. Sibutramin je dosud nejefektivnější lék pro léčbu obezity. Po žádném jiném léku nedošlo v celé historii léčby obezity k tak velkým poklesům hmotnosti. Antidiabetický efekt je však menší, u některých pacientů došlo jen k mírnému poklesu glykovaného hemoglobinu. S největším efektem na kompenzaci diabetu je třeba počítat u tzv. responderů, tedy pacientů, u kterých dochází po nasazení medikace k poklesu o 2 kg hmotnosti v prvním měsíci.

**Orlistat** (Xenical) firmy Roche se aktivně váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání tuku, které snižuje asi o 30%. Léčba je kombinována s redukční dietou s nižším obsahem tuků. Orlistat byl zodpovědně zkoušen v řadě studií u tisíců pacientů s velmi dobrým efektem včetně mnoha studií u diabetiků. Prokázáno bylo zejména významné zlepšení inzulínové rezistence, a tím výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Většina pacientů po orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost udržuje. Dále byl prokázán pokles dávky inzulínu u diabetiků a pokles dávky perorálních antidiabetik. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů – snížení poměru LDL/HDL cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu a poklesu inzulinémie, poklesu glykovaného hemoglobinu, snížení dávek antidiabetik a zlepšení hypertenze. Lék je dále schopen po uvolnění diety bránit relapsu hmotnosti.

Při výkladu o metabolickém syndromu a inzulinorezistenci byla v minulosti často zdůrazňována obezita a přejídání. Dnes se zdá, že role absence fyzické aktivity je ještě významnější. Hlavní inzulinorezistentní orgán je již podle nejstarší Reavenovy definice ztukovělý příčně pruhovaný sval. Právě nepřítomnost pravidelné pohybové aktivity je pro inzulinorezistetní osoby typická. Studie Leeova (2) ukázala, že je dokonce lepší být obézní a fyzicky zdatný (tedy fit – fat) než štíhlý – necvičící (tzv. unfit–unfat). Mortalita nepohybujících se štíhlých je totiž vyšší. Dokonce pouhý dotaz na subjektivní pocit tělesné zdatnosti takovým dobrým prediktorem kardiovaskulární mortality je.

Pravidelná fyzická aktivita dokáže významně prolomit inzulinorezistenci. Potřebný je pohyb v rozsahu alespoň 30-minutové aktivity např. úrovně, která vede k zpocení, minimálně 3x týdně. Redukce hmotnosti vede dále k poklesu výskytu diabetu a je hlavním opatřením v prevenci diabetu (11). Přesto je vztah léčby k jednotlivým složkám metabolického syndromu různý. Po přechodnou dobu se při léčbě obezity zlepšují všechny složky metabolického syndromu. Při dlouhodobé léčbě se však ukazuje, že největší vazbu na léčbu obezity má vymizení či zlepšení kompenzace diabetu 2. typu. To přesvědčivě ukazují studie s **chirurgickou léčbou obezity** (3,4). Od 90. let se provádí prakticky výhradně bandáž žaludku. Při výkonu se žaludek podváže cévní protézou či speciální svorkou. Vytvoří se ústí kolem 10 až 12 mm, žaludek se tedy změní ve tvar přesýpa-

**Použití BMI je tedy celosvětově uznávaným měřítkem pro stanovení diagnózy obezity, zároveň může sloužit i jako ukazatel životní prognózy a rizika většiny komplikací obezity.**

cích hodin. Za indikaci se pokládá: obezita s BMI nad 40 či nad 35, při závažných komplikacích lze odeslat pacienty i s BMI nižším, selhání konzervativních léčebných postupů a spolupracující pacient vhodný k výkonu z hlediska psychologického – netrpící bulimií, schopný dlouhodobé dispenzarizace.
Efektivní dlouhodobou léčbu obezity tedy umožňují trvale podávaná antiobezitika, bandáž žaludku a důsledné psychologické postupy kombinované s fyzickou aktivitou a dietou.

## Závěr

V obezitologii byli nemocní dříve přesvědčováni k co největší hmotnostní redukci. Dnes se snažíme za psychologické podpory pacientů o tzv. mírný hmotnostní úbytek (o 5–10%), který má spolu s větší fyzickou aktivitou největší dopad na výskyt metabolických komplikací obezity a zároveň je reálný pro každého pacienta. **Sledování obezity v ordinaci praktického lékaře má zásadní význam v monitorování životní prognózy pacienta.** Stoupání hmotnosti zvyšuje výskyt výše uvedených vážných onemocnění– „komplikací“ obezity. Naopak redukce hmotnosti o zmíněných 5–10% nebo udržování pacienta o 5–10% pod jeho životním maximem výrazně snižuje často až o 50% výskyt uvedených onemocnění (11). Vážení pacienta a opakovaná diskuse s ním o alespoň mírném hmotnostním úbytku může být z dlouhodobého hlediska jedním z nejdůležitějších opatření v ordinaci praktického lékaře.

*Literatura:*
*1. Haluzík M.: Tuková tkáň jako endokrinní orgán. Trendy soudobé diabetologie svazek 8, Galén, Praha, 2003, s. 107–136.*
*2. Lee CD et al.: Cardiorespiratory fitness, body composition, and all–cause and cardiovascular disease mortality in men. Am J Clin Nutr 1999 Mar; 69(3):373–80*
*3. Pories WEJ et al.: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult–onset diabetes mellitus.Ann Surg. 222, 1995:339–50.*
*4. Sjostrom CD et al. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. Obes Res. 5, 1999:477–84.*
*5. Matoulek M. et al.: Metabolický syndrom a nádory in Perušičová j. ed. Diabetes mellitus Léčba a komplikace. Sympozium č.6. Galén 2001, s.84–88.*
*6. Sims EA Are there persons who are obese, but metabolically healthy? Metabolism. 50, 2001 :1499–504.*
*7. Svačina, Š.: Obezita a diabetes. 1. vydání, Praha: Maxdorf, 2000, 307 s.*
*8. Svačina Š., Owen K.: Syndrom inzulínové rezistence 1. vydání, Praha : Triton, 2003, 179s*
*9. Svačina, Š.: Prevence diabetu. 1. vydání, Praha : Galén, 2003, 114 s.*
*10. Svačina Š. Nízká porodní hmostnost a pozdější riziko diabetu 2. typu a metabolického syndromu Vnitřní lékařství 12, 2003 v tisku*
*11. Williamson DF. Et al: Prospective study of intentional weight loss and mortality in never–smoking overweight US white women aged 40–64 years.Am J Epidemiol.141:1995, 1128–41.*

**pohled do historie...**

# Chirurgie

*Lister a jeho asistenti v King's College Hospital*
*Na konci 19. století začal starý vzhled nemocničních pokojů z viktoriánské éry ustupovat novému stylu, který kladl důraz především na hygienu, a vyznačoval se proto mnohem větší strohostí. (Fotografie z r. 1890)*

Medicína obvykle postupuje vpřed drobnými krůčky; v chirurgii je představovaly např. speciální sádrové obvazy, bezpečné cévní svorky nebo gumové rukavice, které se objevily na konci 19. století. Kromě toho zde však byly i pokroky zásadnější. „Operační sály, které ještě v roce 1860 připomínaly spíše jatka,“ vzpomínal jeden z chirurgů o padesát let později, „byly nahrazeny prostorami lesknoucími se čistotou, plnými nástrojů z ušlechtilých kovů a osvětlené silným elektrickým světlem. Všichni, kdo se v těchto sálech pohybují, jsou zahaleni od hlavy až k patě do sterilních empírů a jejich ruce jsou chráněny sterilními gumovými rukavicemi.“ Nicméně dalšímu rozvoji chirurgie stály nadále v cestě až příliš časté septické komplikace. „Když jsem studoval,“ vzpomínal v roce 1904 dr. George Dock (1860-1951) při přednášce na Michiganské univerzitě, „končil prakticky každý operovaný s erysipelem. Pacient byl přivezen s komplikovanou zlomeninou a odcházel s erysipelem. Podobné infekce byly tehdy považovány za samozřejmou a neodstranitelnou součást nemocničního života.“
Není tedy divu, že objevy asepse a anestezie přinesly zcela bezprecedentní možnost bezpečného provádění prakticky neomezeného spektra chirurgických výkonů. Po tisíciletí znamenala chirurgie nejvýše odstraňování vředů a nežitů, spravování zlomených kostí, odstraňování kýl, prováděné venesekcí a nejvýše příležitostných amputací. Ještě na konci 19. století prohlašoval mladý operatér Theodor Billroth (1829-1894), že kdo z chirurgů by se dotkl lidského srdce, ten navždy zneuctí chirurgii.
To vše se však začalo velmi rychle měnit. Stačí porovnat operace, které prováděl Joseph Lister v letech 1877-1893, s těmi, do nichž se jen o několik let později pouštěl jeho chráněnec William Watson Cheyne (1852-1932). Listerovu operativu tvořili ze šedesáti procent pacienti po úrazech či nehodách a nemocní s ortopedickými postiženími, především tuberkulózního původu. Repertoár jeho výkonů se soustřeďoval zejména na kosti, klouby a povrchové tumory. A i když výsledky jeho operací byly skvělé, šlo vesměs jen o tradiční výkony. Až do roku 1893 se Lister nepokusil o žádnou břišní operaci a Cheyne operoval střevní trakt pouze jednou. Ve 20. století již břišní operace tvořily třetinu všech Cheyneových výkonů a břišní chirurgie se stala každodenním chlebem chirurgů.
Ti se postupně odvažovali operací, které byly předtím zcela tabu: operovali střevní záněty, onemocnění pankreatu, jater a žlučových cest, peptické vředy a žlučníkové kameny, celou řadu nádorů - a konečně i řezné, bodné či střelné rány v břišní krajině. Jedním z důvodů tohoto vývoje byl mimořádný rozvoj chirurgie jako takové.

*Zdroj:*
*„Největší dobrodiní lidstva - historie medicíny od starověku po současnost“*
*(Euromedia Group, 2001)*

# Preferenční studie PDE$_5$ inhibitorů

**MUDr. Ondřej Trojan**
Ordinace psychiatrie a sexuologie, Praha

**Souhrn:**

**V současnosti byly publikovány některé studie srovnávající pacientské preference v perorální léčbě erektilní dysfunkce při možnosti výběru z dostupných preparátů. Autor se jimi zabývá s kritickým pohledem na uspořádání studií a komentuje dostupné výsledky.**

**Klíčová slova:**

**erektilní dysfunkce, PDE$_5$ inhibitory, sildenafil, vardenafil, tadalafil, design studie, význam instrukcí**

## Úvod

Na různých světových pracovištích proběhly nebo v současnosti probíhají nezávislé nebo farmaceutickými firmami sponzorované studie, které hodnotí preference jednotlivých inhibitorů PDE$_5$ u pacientů poté, co měli možnost vyzkoušet 2 nebo u novějších studií všechny 3 preparáty.

Význam těchto studií je zřejmý. Jde o to zjistit, který lék má u pacientů větší oblibu, což výrobci mohou využít v marketingových strategiích a lékaři při konzultaci s pacienty o volbě pro ně vhodného preparátu. Prostřednictvím výzkumu preferencí lze též zpětně identifikovat očekávání, která pacienti do léčby ED vkládají a míru, s jakou jednotlivé preparáty tato očekávání naplňují. Tyto cenné poznatky pak mohou být využity při vývoji nových preparátů pro perorální léčbu ED s cílem nabídnout pacientům léky, které budou v maximální možné míře vyhovovat jejich potřebám. V předkládaném článku se autor zabývá pouze těmi studiemi, které nemají zásadní a velmi závažné metodologické chyby a které byly publikovány alespoň formou posteru.

## Zamyšlení nad recentními publikovanými studiemi

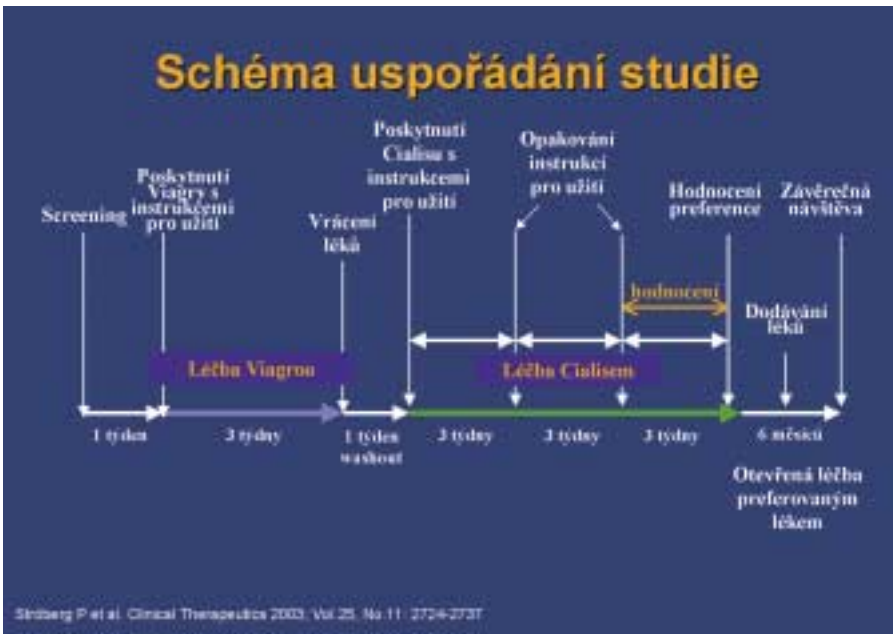
**1. Převedení pacientů s erektilní dysfunkcí ze sildenafil citrátu na tadalafil: výsledky evropské multicentrické otevřené studie pacientských preferencí**
(Peter Ströberg, Aileen Murphy, Tim Costigan[1])

Cílem této sponzorované studie bylo stanovení proporce pacientů aktuálně léčených sildenafilem, kteří po vyzkoušení tadalafilu 20 mg dají zmíněnému farmaku přednost pro léčbu v prodloužené fázi studie. Byla to krátkodobá, multicentrická, otevřená studie paralelně prováděná ve Švédsku a Itálii. Zařazeni byli muži nad 18 let s minimálně 3měsíční anamnézou ED, užívající sildenafil ve stabilní dávce 25,50 nebo 100 mg v rozmezí 6–24 týdnů před vstupem do studie.

**Studie měla 6 fází:**

- týdenní screening
- 3 týdny užívání a hodnocení sildenafilu
- 1 týden vymývací období
- 6 týdenní inicializační období užívání tadalafilu
- 3 týdny užívání a hodnocení tadalafilu
- 6 měsíční období, kdy pacient zdarma obdržel léčbu dle svého výběru

*Obr. č. 1*



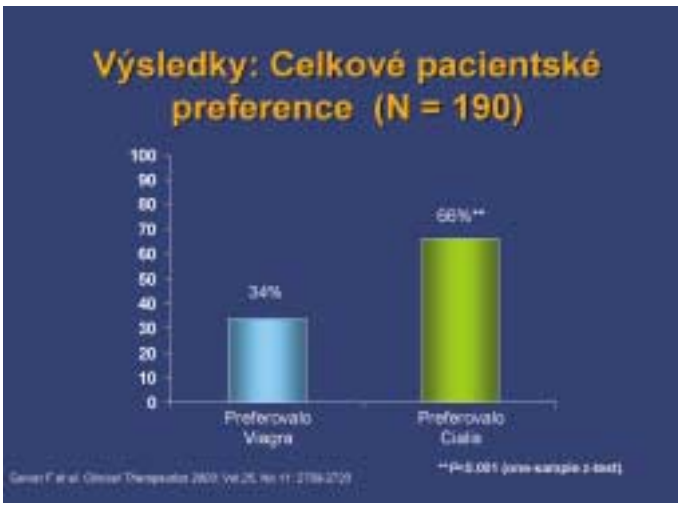

Vzhledem k odlišným farmakokinetickým vlastnostem srovnávaných léků se lišily i instrukce pro pacienty s cílem poskytnout pacientům informace, které jim plně umožní využít benefitů jednotlivých léků.

**Instrukce pro sildenafil:**
Užijte jednu dávku léku s trochou vody přibližně 1 hodinu před sexuální aktivitou. Dávku můžete nicméně užít až 4 hodiny, nejpozději však 0,5 hodiny před sexuální aktivitou. Strava s vysokým podílem tuků (jako je cheeseburger s hranolky) může způsobit, že bude trvat poněkud déle, než začne lék působit. Neužívejte více než jednu dávku denně.

**Instrukce pro tadalafil:**
Užijte jednu dávku léku s trochou vody před potenciálním pohlavním stykem. Lék prokázal účinnost od 30 minut až po 24 hodin od užití. Můžete zkusit zahajo-

*Obr. č. 2*

*Obr. č. 3*




vat sexuální aktivitu v různých časových odstupech od užití léku s cílem určit optimální čas užití léku, který zajistí Vaši maximální celkovou spokojenost s léčbou. Lék můžete užívat s jídlem i nalačno. Neužívejte víc než jednu dávku denně.

**Výsledky:** Výsledky povšechně ukázaly preferenci 9:1 ve prospěch tadalafilu (Cialis®) oproti sildenafilu (Viagra®), a to bez ohledu na věk, závažnost ED a přítomnost či absenci přidružených onemocnění (diabetes, hypertenze, ICHS).

Více než 96% pokusů o pohlavní styk během hodnocené fáze léčby Viagrou bylo uskutečněno během prvních 4 hodin po užití léku (v průměru za 1,6 hodiny). Naproti tomu během hodnocené fáze léčby Cialisem byl průměrný čas mezi užitím dávky a pokusem o pohlavní styk 5,8 hodin, přičemž:

- 54% pokusů bylo uskutečněno <4 hodiny od užití
- 46% pokusů bylo uskutečněno >4 hodiny od užití
- 23% pokusů bylo uskutečněno >8 hodin od užití
- 14% pokusů bylo uskutečněno >12 hodin od užití

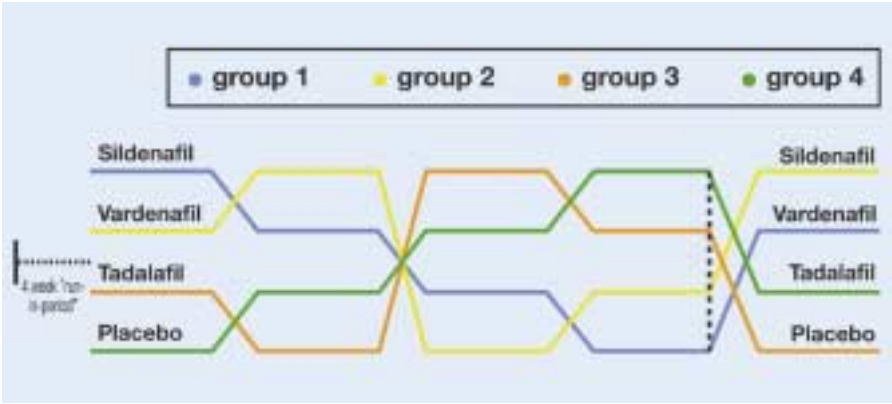
**Komentář:** Tato studie je dobře navržena a zpracována. Z dnešního pohledu jí lze vytknout pouze nepřítomnost větve s vardenafilem, což by jistě bylo zajímavé, v době provádění studie nicméně tato možnost nebyla k dispozici. Celkově pak může být do určité míry zpochybněna idea sponzorované studie (převedení pacientů z jednoho léku na druhý), nicméně i takovéto studie jsou legitimní a, jak autoři uvádějí, v souladu s etickými principy Helsinské deklarace (1964) a s aplikovatelnými evropskými právními předpisy. Rovněž nebylo zohledněno placebo, nicméně v takto pojaté studii snažící se napodobit běžnou klinickou praxi není nezbytné.

**2. Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená překřížená studie pacientských preferencí tadalafilu 20 mg nebo sildenafilu 50 mg při iniciaci léčby erektilní dysfunkce**
(Fred Govier, Axel–Juerg Potempa, Joel Kaufman et al. [2])
Cílem této sponzorované studie bylo srovnání preferencí tadalafilu v dávce 20 mg a sildenafilu v dávce 50 mg během iniciační léčby ED. Rovněž byla posuzována snášenlivost obou preparátů.
Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvoufázová, překřížená a konala se na 13 místech v USA a v Německu. Randomizace pacientů byla přibližně v poměru 1:1 a obdrželi terapii jedním či druhým farmakem v délce 4 týdnů, pak dostali alternativní lék na další 4 týdny. Vzhledem k odlišným farmakokinetickým vlastnostem srovnávaných léků se lišily i instrukce pro pacienty s cílem poskytnout pacientům informace, které jim plně umožní využít benefitů jednotlivých léků. Znění instrukcí bylo stejné jako v předchozí zmíněné studii.
S cílem zajistit dvojitě zaslepený design studie při odlišných instrukcích k užívání byla v této studii použita unikátní metoda tzv. „falešného placeba“. Pacientům i investigátorům bylo řečeno, že mohou v rámci studie dostávat kromě účinných látek i placebo, ve skutečnosti však všichni pacienti dostávali pouze účinné látky. Byli zařazeni pacienti mezi 18-65 lety s minimálně 3 měsíce trvající ED, kteří měli stabilní sexuální partnerský vztah a kteří nebyli dříve léčeni ani jedním ze zkoumaných léků.

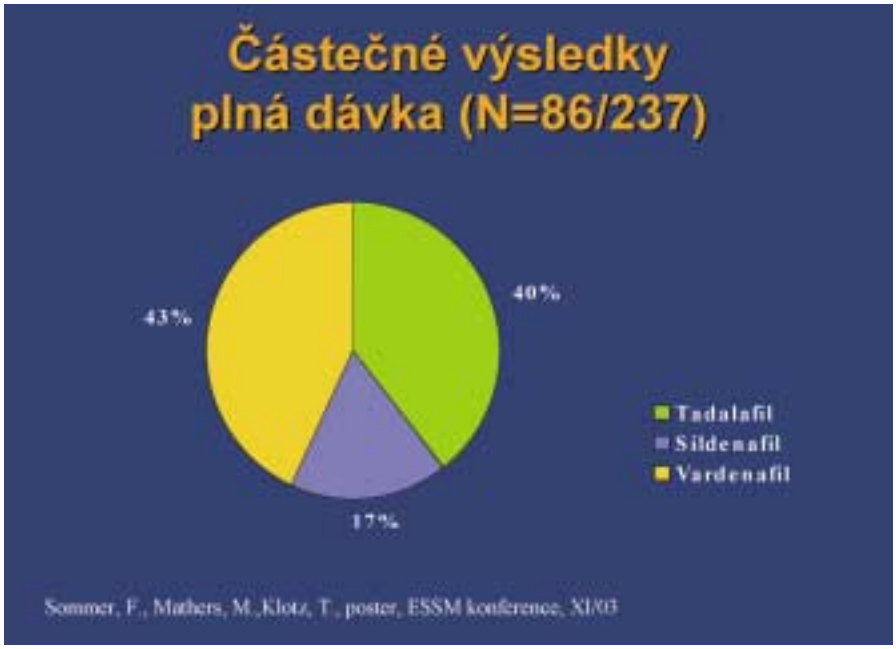
**Výsledky:** zařazeno 215 mužů s ED, 109 randomizováno na sekvenci tadalafil → sildenafil; 106 na sildenafil → tadalafil. Jak ukazuje graf, preference zde byly přibližně 2:1 ve prospěch tadalafilu (obr. č. 3)

**Komentář:** Studie byla prováděna s nejvyšší dostupnou dávkou Cialisu (20 mg)

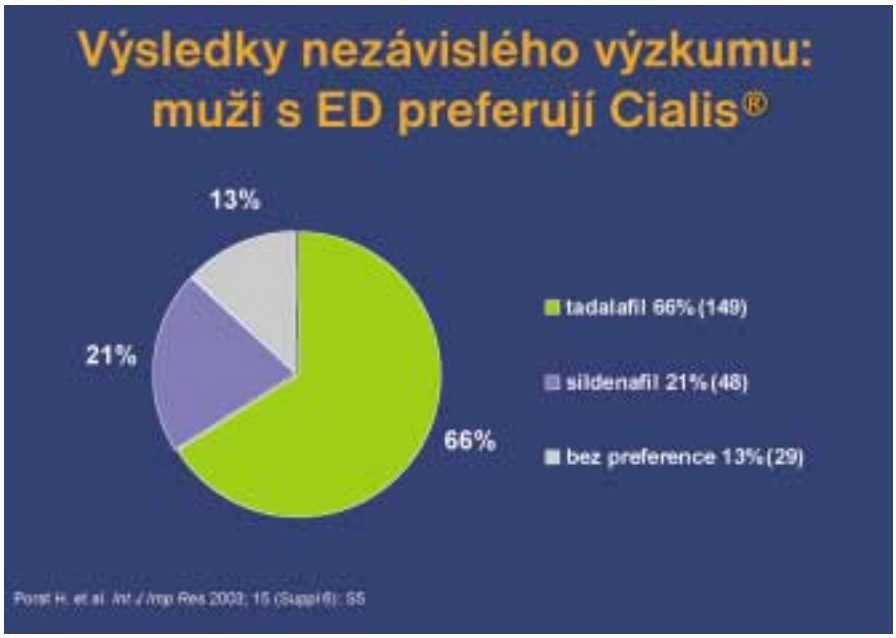
*Obr. č. 4: Design studie, Sommer et al., ESSM konf., XI/03*



*Obr. č. 5*




*Obr. č. 6*




vs. střední dávkou Viagry (50 mg). To je asi nejsilnější námitka, kterou zde můžeme uplatnit. Jedná se ale o studii na zahájení léčby ED a dle tehdejších poznatků byla dávka 20 mg Cialisu považována za očekávanou zahajovací dávku a je tak v řadě zemí i schválena. 50 mg je oficiální zahajovací dávkou Viagry. Studii lze dále vytknout, že používala pouze 4-týdenní léčebné období. Byla nicméně uspořádána se základním cílem reprezentovat zahajovací fázi léčby ED. V praxi lékař obvykle nabídne pacientovi lék přibližně na měsíc k vyzkoušení. Po jednom měsíci by měl být schopen vyhodnotit úspěch léčby a dle toho pacienta na této léčbě ponechat, upravit dávku či pacienta převést na jinou léčbu. Takže z tohoto úhlu pohledu je uspořádání také vyhovující. Je rovněž škoda, že studie nebyla doplněna vardenafilem, opět však platí, že v době provádění studie tato možnost nebyla k dispozici.

**3. Který PDE$_5$ inhibitor pacienti preferují? Komparativní, multicentrická, randomizovaná studie sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.**
(Frank Sommer, Mike Mathers, Theodor Klotz et al.[3])
Autoři této patrně sponzorované studie si kladou za cíl srovnání všech 3 inhibitorů PDE$_5$ a dosavadní částečné výsledky prezentovali zatím jako poster. Studie je prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná a pacienti byli vybráni tak, aby byli bez zkušenosti s předchozí medikací inhibitory PDE$_5$.

**Design studie:** design je zřejmý ze schématu (obr. č. 4).

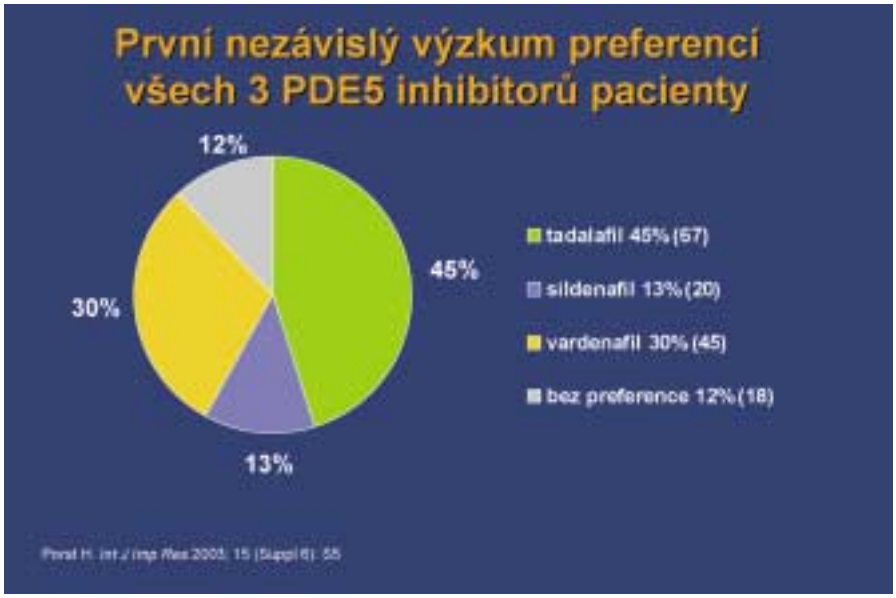
**Výsledky:** publikovaná data se týkala jen části pacientů. K datu publikace bylo hodnoceno jen 86 pacientů z 237, kteří byli nasazeni na max. dávku léků (100 mg sildenafilu, 20 mg tadalafilu, 20 mg vardenafilu) a 47 pacientů z 211, kteří dostávali poloviční dávku (50 mg sildenafilu, 10 mg tadalafilu, 10 mg vardenafilu).

**Výsledky:** 36% z plánovaného počtu hodnocených pacientů při plné dávce blokátorů ukazuje obrázek č. 5.

**Komentář:** na tuto studii lze nahlížet jako na pilotní sdělení částečných výsledků a jinak ji nelze brát. Možná tato uspěchanost a nedokončenost jinak vcelku dobře navržené studii uškodila.
Nicméně kromě toho, že studie není dokončena a nebyla tedy provedena řádná statistická analýza (pouze velmi omezený počet neznámo jak vybraných pacientů), jde hlavně o instrukce, které pacienti dostávali. Pacienti totiž dle všeho obdrželi univerzální, tedy stejné instrukce a tudíž nemohli například poznat a ocenit benefity tadalafilu (perioda účinnosti 24 hodin a nepřítomnost interakce s jídlem). Také chybí informace, kdo studii sponzoroval a jak pacienti dostávali léky, zda si je museli kupovat či je měli zadarmo, ani se neví, zda byla otevřená, ač přítomnost placeba spíše svědčí pro to, že nikoliv. Velice zvláštní je fakt, že dle sdělení se nikdo z respondentů nerozhodl pro placebo (obvykle až 30% volí lék bez účinné látky). Proto i výsledky je třeba brát s velkou rezervou a počkat na úplné sdělení.

**4. Co pacienti preferují a proč – sildenafil vs. tadalafil v reálném životě a domácím uspořádání**
(H. Porst, S. Arnds, M. Kleingarn[4])
Farmaceutickými společnostmi nesponzorovaná studie, provedená na andrologické klinice prof. Hartmuta Porsta v Hamburku. Výsledky ze souboru 226 mužů s ED (většinou dlouhodobých uživatelů sildenafilu) Soubor 226 pacientů s ED, kteří se po postupném vy-

*Obr. č. 7*




zkoušení obou PDE5 inhibitorů rozhodli buď pro sildenafil nebo pro tadalafil. Hodnoceno dotazníkem IIEF a „preference modulem".

**Preference tadalafilu:**
- 149/226, **66% pacientů**
- 18% dříve ničím neléčených pacientů

**Důvody preference tadalafilu:**
- Trvání účinku: 89%
- **Nástup účinku: 59%**
- Méně nežádoucích účinků: 47%

**Preference sildenafilu:**
- 48/226, 21% pacientů
- 8% dříve neléčených pacientů

**Důvody preference sildenafilu:**
- Tvrdost erekce: 79%
- Nástup účinku: 65%
- Trvání účinku: 46%

**Bez preference:**
- 29/226 (13%), většinou ti, kteří nereagovali ani na 1 lék

Zajímavé je, že v důvodech preference se s obdobnou četností u obou objevuje „NÁSTUP ÚČINKU".
Prof. Porst se svými spoluautory pokračoval ve své studii zařazením vardenafilu do studie po jeho příchodu na německý trh a opublikoval výsledky zatím největšího souboru pacientů, u kterých zjišťoval preference všech tří PDE5 inhibitorů:

**5. Srovnávací studie mezi sildenafilem, tadalafilem a vardenafilem – první výsledky u 150 pacientů**
(H. Porst, S. Arnds, M. Kleingarn[5])

Nesponzorovaná studie, provedená taktéž na andrologické klinice prof. Hartmuta Porsta v Hamburku. Výsledky ze souboru 150 mužů s ED (většinou dlouhodobých uživatelů sildenafilu), kteří se po postupném vyzkoušení alespoň 6 tablet všech tří PDE5 inhibitorů rozhodli buď pro sildenafil, tadalafil nebo vardenafil. Hodnoceno dotazníkem IIEF a „preference modulem".
Výsledky viz obr. č.7.

**Komentář:** Jde o nezávislou studii, která je z tohoto hlediska bílou vránou. Vychází z podmínek běžné klinické praxe, kdy pacienti musí za svoji léčbu platit. Jistě zde hraje roli fenomén „na trh přišel nový lék" a samozřejmě zde můžeme autorům vytknout jednak otevřenost studie, jednak nepřítomnost placeba. Ve studii navržené co nejvíce podle reálného života jsou však tyto parametry pochopitelné. Význam této studie tedy není nikterak snížen, ale je třeba ji chápat s omezeními, která jsou jasná.

## Diskuse

Jedinou možností, jak udělat opravdu objektivní srovnávací studii léků, jež lze snadno identifikovat dle instrukcí, je přidat „falešné placebo" (tedy říci všem včetně lékařů, že placebo je ve studii, ale ve skutečnosti tam není).

**Větve v dobré studii by měly být tyto:**
- Viagra s Viagra instrukcemi
- Cialis s Cialis instrukcemi
- Levitra s Levitra instrukcemi (zřejmě shodnými s těmi pro Viagru)
- Cialis s Viagra/Levitra instrukcemi
- Placebo s Viagra instrukcemi
- Placebo s Cialis instrukcemi
- Placebo s Levitra instrukcemi

Neetická je pouze kombinace Viagry/Levitry s Cialis instrukcemi.
Dobrá zpráva je, že taková studie, nicméně srovnávající jen Viagru a Cialis, je dokončena a měla by být v průběhu března 2004 publikována.
Pozoruhodná je v této souvislosti diskuse, zda jsou validnější studie nezávislé či sponzorované. Chtělo by se říci, že samozřejmě ty nezávislé. Osobně se ale domnívám, že rozhodující by měl být design studie. Například dvojitě zaslepenou studii a ještě k tomu několikrát překříženou studii, kde pacienti léky dostávají zdarma si lze bez nějakého financování těžko představit. Jistě je ale třeba zdroj financí publikovat.

## Závěry

Většina srovnávacích studií nejsou sice vždy zcela dokonalé práce, ale umožňují učinit si představu o pacientských preferencích. Zejména je možno závěry studií použít, interpretujeme-li je prismatem jejich metodologických omezení.
Ve studiích se zdá projevovat někdy fenomén nového léku, ale výsledky obecně naznačují, že mají-li tu možnost, dávají pacienti přednost tadalafilu (Cialis®) v dávce 20 mg před sildenafilem, a to v poměru **6 až 9 : 1 až 3**.
Jaké jsou pro to důvody? V 11 studiích s tadalafilem (N=1464), kde nebyla žádná omezení stran načasování sexuální aktivity po užití léku, se 82% pacientů pokusilo o pohlavní styk v době mezi 4. až 36. hodinou po užití léku[6]. Je tedy zřejmé, že muži s ED plně využívají výhod nabízených tímto lékem.

*Literatura:*
*1) Ströberg, P., et al; Switching Patients with Erectile Dysfunction from Sildenafil Citrate to Tadalafil: Results of a European Multicenter, Open–Label Study of Patient Preference; CLINICAL THERAPEUTICS®/ VOL. 25, NO. 11, 2003*
*2) Govier, F. et al.; A Multicenter, Randomized, Double–Blind,Crossover Study of Patient Preference for Tadalafil 20 mg or Sildenafil Citrate 50 mg During Initiation of Treatment for Erectile Dysfunction; CLINICAL THERAPEUTICS®/ VOL. 25, NO. 11, 2003*
*3) Sommer, F. et al., Which PDE5–inhibitor do patients prefer? A comparative randomised multicenter study of sildenafil, tadalafil and vardenafil; poster, ESSM konference, Istanbul–Turecko, XI/2003*
*4) Porst H. et al.; What patients prefer and why – Sildenafil vs.Tadalafil in a real life at home setting; Int J Imp Res 2003; 15 (Suppl 6): S21*
*5) Porst H. et al.; A comparator trial between Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil – Preliminary results in 150 patients, Int J Imp Res 2003; 15 (Suppl 6): S5*
*6) Eardley I et al.; Time distribution of sexual attempts after taking Tadalafil or placebo, Int J Imp Res 2003; 15 (Suppl 6): S21*

# Alergie a astma

**MUDr. Ester Seberová**
Alergologická ambulance, Plzeň

**Souhrn:**

**Bronchiální astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, jehož prevalence se celosvětově zvyšuje a představuje proto závažný zdravotnický problém. Pozorovaný nárůst prevalence astmatu úzce souvisí s nárůstem dalších alergických chorob v populaci i samotné atopie. Strategie diagnostiky, prevence a léčby průduškového astmatu v ČR klade velký důraz na včasný záchyt pacientů a soustavnou dlouhodobou komplexní preventivní léčbu, na níž se podílejí lékaři první linie a odborní lékaři ve spolupráci s pacienty.**

**Klíčová slova:**

**bronchiální astma, atopie, imunitní systém, vlivy prostředí**

## Úvod

Bronchiální astma patří k nejčastějším chronickým onemocněním dýchacích cest. Údaje o prevalenci se pohybují mezi 5 až 8% u dospělých, v dětské populaci jsou čísla vyšší (v některých studiích dosahují až 20%). Znepokojující je trvale vzrůstající trend, který lze jen částečně vysvětlit zlepšením diagnostiky a zvýšeným záchytem onemocnění ve všech věkových skupinách v posledních letech. **Na soustavnou komplexní péči o pacienty s astmatem je ve státech s vyspělou ekonomikou vynakládáno 1–2% z celkových výdajů na zdravotnictví.** Dobře vedená léčba vede nejen k výraznému zvýšení kvality života pacientů, ale z dlouhodobého hlediska přináší i úspory především v nákladech potřebných k léčbě těžkých exacerbací vyžadujících pohotovostní léčbu a hospitalizaci, a komplikací astmatu.

## Definice

Bronchiální astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, jehož charakteristickým rysem je bronchiální hyperreaktivita, vedoucí k opakovaným epizodám dušnosti, pískotům, pocitu tíže na hrudi a dráždivého kašle. Obstrukce průdušek, která záchvaty dušnosti provází, je většinou reverzibilní – spontánně nebo pod vlivem léčby.
Na vzniku bronchiální obstrukce se účastní několik faktorů:

- kontrakce hladké svaloviny bronchů
- edém bronchiální stěny
- hyperprodukce vazkého sekretu
- přestavbové změny ve stěně dýchacích cest

## Charakter onemocnění

Tíže a frekvence záchvatů dušnosti jsou u jednotlivých pacientů velmi variabilní. V typickém případě probíhají jako epizody výdechové dušnosti s pískoty na hrudi ukončené dráždivým kašlem s velmi obtížnou expektorací malého množství vazkého sputa. Často však bývají vnímány spíše jako dušnost nádechová až trvalá, nebo pocit tlaku až bolesti na hrudi a zádech. Nejsou výjimkou ani případy, kdy jedinou známkou astmatu je dráždivý neproduktivní kašel. V praxi se setkáváme s individuálně velmi rozlišnou percepcí obtíží. Stupeň spirometricky změřené obstrukce u pacienta ani poslechový nález na hrudi nemusí korelovat s jeho subjektivním vnímáním onemocnění.
Astma je chronické onemocnění se střídáním různě dlouhých exacerbací a remisí. U některých pacientů má průběh určité pravidelnosti (např. velmi časté je zhoršení v podzimních a zimních měsících, u polinotiků naopak v pylové sezoně, u některých žen v závislosti na menstruačním cyklu apod.), jindy jsou exacerbace zcela nepředvídatelné.
Jako spouštěč astmatických záchvatů se uplatňuje celá řada vlivů, zejména z vnějšího prostředí (např. alergeny, dráždivé výpary, cigaretový kouř, změny teploty vzduchu apod.), ale velmi často i stres, infekce dýchacích cest a námaha. V některých případech se dušnost dostavuje v klidu bez zřejmého provokujícího faktoru, velmi často v noci.

## Klasifikace onemocnění

Podle typu spouštěčů se dříve dělilo astma na „intrinsic“ a „extrinsic“ formu. V současné době se od původní klasifikace upustilo a astma je klasifikováno čtyřmi stupni výhradně podle tíže.

- stupeň 1 – intermitentní astma
- stupeň 2 – lehké perzistující astma
- stupeň 3 – středně těžké perzistující astma
- stupeň 4 – těžké perzistující astma

## Zánět u astmatu

Důvodem zavedení nové klasifikace astmatu je poznání hlavního patogenetického mechanismu, který je pro všechny formy onemocnění společný. Tímto mechanismem je **chronický zánět bronchiální sliznice**, na němž se účastní celá řada buněk a mediátorů. Pro astma typická je převaha aktivity eozinofilních leukocytů, jejichž agresivní produkty prohlubují destrukci bronchiální sliznice. Eozinofilní infiltrace odlišuje astma od jiných zánětů dýchacích cest.
Zánětlivé změny ve sliznici dýchacích cest astmatiků jsou prokazatelné i v období remise, kdy se pacient subjektivně cítí zcela zdráv, a podle publikovaných

výsledků bronchoskopického a bioptického vyšetření jsou přítomny u pacientů již před rozvinutím vlastní klinické symptomatologie. Jejich intenzita pak obvykle koreluje s tíží astmatu. Zánět je rovněž považován za hlavní příčinu bronchiální hyperreaktivity astmatiků, přestože samotná bronchiální hyperreaktivita s astmatem spojena být nemusí. (Prokazujeme ji například u pacientů s chronickou alergickou rýmou.)

## Diagnostika bronchiálního astmatu

Stanovení diagnózy bronchiálního astmatu je jednoduché, pokud se onemocnění projevuje typickými příznaky a pokud máme možnost vyšetřit pacienta s akutní exacerbací. Obtížnější je situace, která je v praxi častější, kdy se pacient dostaví k vyšetření v době remise a výsledky všech vyšetření mohou být zcela normální.

Diagnostika astmatu se opírá především o typickou anamnézu, fyzikální vyšetření hrudníku a funkční vyšetření plic. Při základním spirometrickém vyšetření pátráme po obstrukci bronchů. Hodnotíme tvar křivky průtok–objem, hodnotu FEV1 (jednosekundová kapacita při usilovném výdechu), hodnotu FVC (usilovná vitální kapacita) a PEF (vrcholová výdechová rychlost), které porovnáváme s náležitou hodnotou.

Jsou-li hodnoty základního vyšetření v normě, je rozhodující průkaz latentního bronchospazmu nebo bronchiální hyperreaktivity pomocí bronchodilatačního nebo bronchokonstrikčního testu. Diagnóza astmatu je potvrzena, pokud prokážeme zvýšení FEV1 spontánně nebo po léčbě o 12 a více % nebo pokud diurnální variabilita PEF přesahuje 20%. Měření vrcholové výdechové rychlosti (PEF) může provádět pacient sám pomocí jednoduchého výdechoměru po dobu 2–3 týdnů.

Na astma je nutno pomýšlet u všech pacientů, kteří neudávají záchvaty dušnosti, ale stěžují si například na zadýchávání při námaze, tlak na hrudi nebo v zádech, dlouhodobý nebo epizodický dráždivý kašel, trpí opakovanými bronchitidami se spastickým nálezem a protrahovaným průběhem apod. Velmi důležitá je také osobní i rodinná alergologická anamnéza. Riziko rozvoje astmatu je vyšší u pacientů přecitlivělých na inhalační alergeny (zejména na alergeny roztočů a alergeny kočky), u pacientů s alergickou rýmou nebo s časnými atopickými projevy v dětství – nejčastěji atopickým ekzémem a u pacientů, u jejichž nejbližších příbuzných se vyskytuje astma nebo alergická rýma.

**Vztah mezi bronchiálním astmatem a alergickou rýmou je z klinického hlediska velmi důležitý.** Chronická alergická rýma zpravidla předchází prvním příznakům astmatu a zhoršení nosních obtíží zejména u neléčených pacientů může vyvolat akutní exacerbaci průduškových obtíží. Vzhledem k těsnému anatomickému i funkčnímu propojení horních a dolních dýchacích cest jsou v současné době alergická rýma a bronchiální astma hodnoceny jako jednotné onemocnění společných dýchacích cest (doporučení iniciativy ARIA). Pacienti trpící alergickou rýmou nebo astmatem mají být vždy vyšetřeni cíleně k vyloučení nebo potvrzení zánětu v celých dýchacích cestách. Obtíže spojené s rýmou jsou často astmatiky považovány za banální, ačkoli je prokázáno, že mohou průběh astmatu výrazně zhoršovat. Včasný záchyt, stanovení diagnózy astmatu a neodkladné zahájení soustavné protizánětlivé terapie mají zásadní význam z hlediska prognózy onemocnění. Klinické studie prokazují, že u neléčených pacientů s astmatem dochází k progresivnímu zhoršování plicní funkce a rozvoji ireverzibilních přestavbových změn ve stěně bronchů. Naproti tomu včas zahájená soustavná léčba brání progresi onemocnění a ve většině případů (s výjimkou málo četných nejtěžších forem astmatu a astmatu rezistentního na léčbu) při dobré spolupráci pacienta vede k plné kontrole zánětu i astmatických obtíží. Plná kontrola onemocnění znamená pro pacienty kvalitní život bez symptomů, bez omezení běžných aktivit a bez vedlejších účinků léků.

## Terapie bronchiálního astmatu

Cílem léčby astmatu je dosažení plné kontroly onemocnění, což je možné u většiny pacientů. Komplexní péče o astmatika zahrnuje potřebnou farmakoteraii, režimová opatření, edukaci a individuální další léčbu (léčbu klimatickou a rehabilitační, v indikovaných případech specifickou imunoterapii). Farmakoterapie astmatu zahrnuje zpravidla kombinaci **pravidelně dlouhodobě podávaného léku s protizánětlivým účinkem** (nejčastěji inhalační kortikosteroid) a podle potřeby podávaného **léku s úlevovým bronchodilatačním účinkem** (nejčastěji inhalační agonista beta–2–receptorů). Pravidelná protizánětlivá terapie je indikována u všech pacientů s perzistujícím astmatem. V posledních letech do širokého spektra klasických antiastmatik přibyly moderní léky, jejichž podávání umožňuje u většiny pacientů zvýšit účinnost léčby s použitím nižších dávek steroidů. K nejvýznamnějším patří dlouhodobě působící beta-2-agonisté (LABA) a antileukotrieny. Dávky léků a jejich kombinace jsou určovány na základě tíže astmatu a typu potíží pacienta a jsou trvale upravovány podle výsledků monitorace onemocnění v souladu se zásadami stupňovité léčby.

*Pozn.: Podrobný návod pro diagnostiku a terapii astmatu přesahuje rámec tohoto sdělení. Je k dispozici v dokumentu, který byl vypracován jako konsenzus mezinárodním kolegiem odborníků sdružených v Globální iniciativě pro astma. Do češtiny byl přeložen týmem lékařů působících v národní České iniciativě pro astma. (Globální strategie péče o astma a jeho prevenci, 1997, inovovaná verze květen 2003). Dokument se stal základem pro Standard péče o astma (věstník MZ, prosinec 1997)*

## Současná situace u nás

Zavedení jednotné strategie do péče o astmatiky v průběhu minulých let přineslo výsledky především ve zlepšení kvality života všech léčených pacientů, snížení počtu pacientů s těžkými exacerbacemi a ekonomicky velmi významném snížení potřeby hospitalizace. K tomu přispívá nepochybně především pestrá nabídka velmi účinných protizánětlivě působících léků s minimálními nežádoucími účinky. Svou roli má i rozsáhlá edukační aktivita vycházející z odborných společností lékařů zabývajících se astmatem, namířená do řad specialistů astmatologů, praktických lékařů i samotných pacientů.

Přes uvedené úspěchy zůstává astma i nadále závažným zdravotnickým a společenským problémem. Je to dáno především vzestupnou prevalencí s postižením zejména dětské populace.

Paralelním problémem je vysoký počet

pacientů s astmatem, u nichž není onemocnění správně diagnostikováno, a nemohou tak profitovat z výhod soustavné preventivní léčby a dále nezanedbatelná skupina pacientů nedodržujících předepsanou léčbu.

**V komplexním procesu péče o astmatiky mají velmi významnou úlohu lékaři první linie. Jejich úkolem je v první řadě vytypovat rizikového pacienta a při prvních příznacích budících podezření na onemocnění astmatem zajistit potřebná vyšetření.**

## Péče o astmatika

Každý astmatik by měl být vyšetřen na odborném pracovišti – alergologickém nebo pneumologickém. Povinností specialisty je stanovit nebo verifikovat diagnózu astmatu, vyšetřit plicní funkci v potřebném rozsahu a vyšetřit reaktivitu pacienta na běžné inhalační alergeny. Na základě zařazení astmatu do příslušného stupně podle tíže dále vypracuje dlouhodobý léčebný plán. Vlastní péči o pacienta s astmatem pak provádí ve spolupráci s praktickým lékařem. Doporučeným doplňkovým vyšetřením je podle iniciativy ARIA vyšetření otorinolaryngologické.

Pacient s prokázaným astmatem jakéhokoli stupně musí být pravidelně sledován, kontrola spirometrie je doporučena 1x za 1/4 roku. Důvěra a spolupráce mezi pacientem a ošetřujícím lékařem jsou nezbytným předpokladem dobré compliance dlouhodobé kombinované léčby. Moderní strategie klade velký důraz na podrobnou edukaci pacienta, který pak přejímá odpovědnost za svůj zdravotní stav a je schopen samostatně monitorovat a do jisté míry i léčit své potíže. Podrobný písemný návod léčby musí být vypracován individuálně pro každého pacienta jak na období stabilizace, tak pro zvládnutí exacerbace astmatu.

## Alergie a astma

Nárůst prevalence bronchiálního astmatu úzce souvisí s celosvětovým nárůstem prevalence atopie, který je dokumentován četnými epidemiologickými studiemi přibližně od 60. let minulého století.

V současné době je počet alergiků v České republice odhadován na 22 až 24% z celkové populace. Lze předpokládat, že toto číslo je ještě vyšší u dětí. Celkový počet atopiků (včetně osob bez klinických projevů alergie) bývá udáván až 30% populace.

Nárůst se týká jak senzibilizace inhalovanými a potravinovými alergeny, tak i prevalence jednotlivých klinických jednotek včetně astmatu. Bronchiální astma je asociováno především se senzibilizací na alergeny vnitřního prostředí (indoor alergeny), jejichž zdrojem jsou roztoči a domácí zvířata. Ne zcela jasná je odpověď na otázku, zda stoupající prevalence astmatu je proporcionální součástí nárůstu alergií, nebo zda paralelně s příčinami, které vedou k nárůstu alergií, vstupují do hry i další faktory s atopií nesouvisející, které vedou k postižení průdušek.

## Etiologie alergických chorob

Není pochyb o tom, že astma i ostatní alergická onemocnění patří k multifaktoriálním chorobám a vznikají působením zevního prostředí na geneticky predisponované jedince. Většina astmatiků patří mezi atopiky, tj. pacienty s genetickou dispozicí k hyperprodukci IgE protilátek. Tato odchylka je dána změněnou reaktivitou imunitního systému s převahou regulační aktivity TH2 lymfocytů.

## Imunitní systém

Reaktivita imunitního systému je podle současných představ regulována pomocnými TH lymfocyty. Důležitý je přitom poměr mezi subpopulacemi TH1 a TH2. U atopických jedinců převažuje vliv lymfocytů TH2.

Fyziologickou převahu odpovídavosti TH2 typu, tedy sklon k hyperreaktivitě, si přináší novorozenec z období intrauterinního života. V časném postnatálním období dochází k dozrávání imunitního systému, které je charakterizováno postupným nastolením převahy TH1 odpovídavosti (normoreaktivity). Produkce cytokinů typických pro TH2 lymfocyty (např. IL–4), která je fyziologická v embryonálním životě, je postupně zcela potlačena, vytváří se TH2 tolerance (podle některých autorů modifikovaná TH2 odpovídavost) na alergeny zevního prostředí. Kontakt s alergeny u zdravých (neatopických) jedinců neindukuje tvorbu specifických protilátek třídy IgE. Naproti tomu převaha TH2 lymfocytární aktivity u atopiků vede k tvorbě specifických protilátek třídy IgE proti různým alergenům a při opakovaném setkání s nimi podporuje rozvoj „atopického terénu“ v šokových orgánech. Postupně se rozvíjející eozinifilní zánět (např. právě ve sliznici bronchů u astmatiků) je typickým morfologickým podkladem alergické reakce.

Dozrávání imunitního systému s vytvořením fyziologické rovnováhy mezi TH1 a TH2 lymfocyty probíhá v prvních měsících a letech po narození a je ukončeno do 5 let věku. I u jedinců neatopických se proto v prvním roce života vytvářejí zcela fyziologicky např. specifické protilátky třídy IgE proti potravinám a o něco později i proti inhalovaným alergenům, Jejich tvorba však zpravidla nejpozději po 2. až 4. roce života ustává. Přetrvávání produkce specifických IgE protilátek pozorujeme naopak u jedinců, u nichž se později vyvíjí alergické onemocnění.

Dozrávání imunitního systému je řízeno jednak genetickou výbavou jedince, jednak antigenní stimulací z prostředí. Aktivitu TH2 lymfocytů a vznik atopie podporuje vysoká expozice alergenům. Pro rozvoj nealergické imunitní odpovědi je naopak velmi důležitá stimulace antigeny, které podporují aktivitu linie TH1. Jsou to především lipopolysacharidy mikrobiální stěny a endotoxiny gramnegativních bakterií.

Hlavním zdrojem této antigenní stimulace jsou mikrobi osídlující po narození sliznici gastrointestinálního traktu. Fyziologické intestinální osídlení je důležité pro rozvoj imunitního systému nejen v zažívacím traktu, ale v celém organismu. V dalším období na imunitní systém působí i další mikrobiální stimulace spojená s běžnými infekcemi vyskytujícími se v dětském věku. Pro úplnost je třeba dodat, že v poslední době je věnována velká pozornost výzkumu rozvoje alergické odpovídavosti už v době intrauterinního života. Již od 20. týdne gestace lze prokázat tvorbu specifických IgE protilátek vznikajících jako odpověď na antigenní stimulaci z alergenů obsažených ve spolykané plodové vodě. Otevírají se otázky, zda k základnímu rozhodnutí o reaktivitě imunitního systému nedochází dokonce ještě dříve, než jsme předpokládali, a zda tedy pro imunitní systém nejdůležitější vnitřní prostředí není vlastně vnitřní prostředí mateřského organismu.

## Příčiny nárůstu atopie a alergických onemocnění

Příčinou posunu regulace imunitního

systému ve prospěch TH2 lymfocytů může být na jedné straně zvýšení zátěže alergeny a na druhé straně nedostatečná stimulace mikrobiálními antigeny. Moderní vysoce civilizovaný způsob života, označovaný jako „západní“, s sebou přináší mnoho různých vlivů, které působí obojím způsobem.

Ke zvýšené expozici alergenů dochází především v důsledku změn v zařízení bytů (četné rezervoáry alergenů v kobercích, čalounění nábytku a lůžkovinách), kontaktem s domácími zvířaty, prodloužením času tráveného v interiérech, a konzumací pestré a často cizorodé stravy s vysokým obsahem alergizujících látek.

Současně s podporou TH2 lymfocytárního systému jsou naopak utlumeny mechanismy, které stimulují THI a tedy dozrávání imunitního systému. Vakcinace a používání širokospektrých antibiotik vedou ke změně spektra infekčních onemocnění v dětství. Menší promořenost dětí běžnými infekcemi je dána i snížením počtu dětí v rodinách případně omezením jejich kontaktů v dětském kolektivu. Velmi důležité jsou modifikace fyziologického osídlení GIT, které je rovněž ovlivněno antibiotiky a také dietetickými zvyklostmi spolu s nedostatečným kojením.

K rozvoji bronchiálního astmatu u dětí přispívají kromě toho i další vlivy: zcela jednoznačně byl prokázán škodlivý vliv pasivního kouření, které nejen dráždí průdušky, ale podporuje rozvoj alergie v časném období. Škodlivý je i nedostatek pohybu dětí, který vede ke zhoršení funkce plic a vzniku bronchiální hyperreaktivity.

Bez významu pro imunitní systém není zřejmě ani sterilní úprava mikroklimatu v interiérech, v nichž se pohybujeme, s chyběním přirozené bakteriální stimulace.

Četné práce Eriky von Mutius, která se zabývá vlivem prostředí na rozvoj alergií, poukazují na nižší výskyt alergických chorob u dětí vyrůstajících od narození ve farmářském prostředí ve srovnání s dětmi městskými. Farmářské prostředí s vysokou náloží různých látek rostlinného a živočišného původu přitom jistě není prosto alergenové stimulace.

Vysvětlení tohoto jevu zůstává na hypotetické úrovni a dalo základ **tzv. hygienické hypotéze** o příčinách vzniku alergie. Jedním z uvažovaných faktorů, které se na snížené prevalenci alergií u farmářských dětí podílejí, je vyšší stimulace mikrobiálními endotoxiny G– mikrobů, které jsou ve farmářském prostředí ve zvýšené míře přítomné v domácím prachu. Uvádí se však i příznivý vliv permanentní vysoké expozice zvířecím alergenům, která by za daných okolností vedla k paradoxnímu útlumu hyperreaktivity. Další případné rozdíly oproti městskému prostředí jsou v odlišném složení domácí stravy, především v obsahu tuků a kontaminujících bakteriálních složek.

Závěry populární hygienické hypotézy nebyly jednoznačně potvrzeny, a přestože se ukázaly mediálně velmi přitažlivé, jejich význam zůstává čistě teoretický.

## Závěr

Je zřejmé, že na zvýšeném výskytu alergických onemocnění se podílí celý komplex různých faktorů současně. Mnohé z nich zatím pravděpodobně neznáme. Nelze očekávat, že nápravu zajistíme izolovaným ovlivněním pouze některého z nich.

Většina našich pokusů o cílený zásah do specifické reaktivity imunitního systému zůstává zatím v oblasti experimentů a klinických studií. Jedinou výjimkou je specifická alergenová imunoterapie, která je schopna potlačit zvýšenou aktivitu TH2 lymfocytů a ovlivnit tak přirozený vývoj alergického onemocnění. V praxi je používána jako součást komplexní léčby u pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou, u pacientů se závažnou alergickou reakcí na jed blanokřídlého hmyzu a u některých pacientů s bronchiálním astmatem alergického typu.

Důležitým léčebným opatřením u alergiků jsou režimová opatření, jejichž cílem je omezit expozici agresivnímu alergenu, u astmatiků pak kromě toho i expozici dalším spouštěčům. V souladu se současnými klinicky ověřenými poznatky jsou totiž právě tato doporučení důležitou součástí primární i sekundární prevence alergických chorob a jejich léčení i rehabilitace a jsou proto nezbytným doplňkem farmakoterapie, jejíž potřebu často redukují.

*Literatura:*
*1) Globální strategie péče o astma a jeho prevenci, ČIPA 2003*
*2) Alergická rýma a její vliv na astma, ČIPA 2002*

## gratulace...

*MUDr. Honzák při nedávné přednášce na 1. LF UK.*

Tento měsíc slaví významné životní jubileum - své pětašedesátiny - **MUDr. Radkin Honzák, CSc.**, dlouholetý šéfredaktor časopisu ČLS JEP Praktický lékař.

*Vážený pane kolego,*
*přejeme Vám do dalších let hodně zdraví, životní a tvůrčí vitality, osobní spokojenosti a v neposlední řadě i neutuchající smysl pro humor.*

*Za redakci časopisu Practicus*

*MUDr. Jaroslava Laňková*

**Možnost bezplatné řádkové inzerce pro lékaře**

Upozorňujeme lékaře - čtenáře časopisu Practicus, že od příštího čísla mohou zdarma využít novou rubriku **„Řádková inzerce“** ke zveřejnění svých inzerátů, např. zástupy, prodeje, volná místa apod.

Texty inzerátů je možné zaslat třemi způsoby:
**1) poštou na adresu redakce**
**2) e-mailem na info@practicus.cz**
**3) formou SMS na: 777 281 866**

Vaše inzerce bude publikována vždy v nejbližším možném termínu.

# Artritidy periferních kloubů

**Prof. MUDr. Robert Bardfeld, CSc.**
Revmatologický ústav, Praha

**Souhrn:**

**Potíže spojené s artritidou periferních kloubů (APK) jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů, se kterými pacient přichází k praktickému lékaři. Může přitom jít o onemocnění omezená jen na klouby anebo o artritidy přicházející jako kloubní manifestace jiných nemocí. S tím pak souvisí včasná správná diagnostika a zahájení adekvátní terapie.**

**Klíčová slova:**

periferní klouby, artritidy, diagnostika, léčba

Více než 50% evropské populace je postiženo akutním nebo chronickým revmatickým onemocněním a je vysoce pravděpodobné, že s prodlužující se délkou života lidí v Evropě bude tato prevalence dále narůstat.

Všeobecně se artritidy mohou projevovat příznaky, které se řadí pod pojem zánět (tabulka č. 1). Je to pět základních příznaků, z nichž nejčastější je bolest kloubu, se kterou nemocný obvykle přichází k lékaři. Dalšími příznaky je otok kloubu, porucha jeho funkce – omezená pohyblivost, zvýšená teplota kloubu, zarudnutí pokožky. Někdy jsou zvažovány jako příznaky vleklé artritidy měkké drásoty, hmatné při pohybu hlavně v kolenech. Je proto pochopitelné, že k praktickému lékaři jde pacient s artritidou velmi často, zvlášť je-li krom bolesti přítomno i zduření kloubu nebo porušená pohyblivost.

Zánět periferních kloubů (APK), tedy jiných kloubů než spinálních, se může lokalizovat na všech kloubech končetin vyjma kloubů ramenních a kyčelních, zvaných kořenové. Tyto velké klouby bolí zpravidla více než drobné, např. interfalangeální klouby, a nutí nemocného přijít k lékaři dřív. Zvláštní postavení má čelistní kloub, který bolí a obtěžuje při zánětu tak, že nutí pacienta rychle vyhledat lékaře, obyčejně zubního.

**Artritida** může být izolována v jednom kloubu (monoartritida), nebo je lokalizována jen ve 2 – 4 kloubech (oligoartritida), a je-li ve více kloubech, jde o polyartritidu.

Zánět kloubu probíhá obyčejně v několika fázích. Nejdříve se objeví cévní reakce, t.j. vasodilatace a zvýšení kapilární permeability, a výsledné jsou hyperemie, edém a erytém. Další průběh je dán stupněm poškození tkáně nebo infekcí, jež vyvolají akutní buněčnou odpověď s invazí granulocytů do tkání. Během dalších dní pak může následovat chronická buněčná odpověď – mononukleární buněčný infiltrát (makrofágy, lymfocyty).

Může vznikat současně exsudát s tekutou složkou (všechny složky krevní plasmy) a buněčný exsudát (neutrofily, makrofágy, lymfocyty). Za několik dalších dnů až týdnů následuje zhojení, ev. jizva.

Akutní zánět však může přejít do chronického, pokud v organizmu přetrvávají např. imunokomplexy nebo některé mikroorganizmy. Chronický zánět probíhá u tzv. difúzních onemocnění pojiva a při poměrně časté revmatoidní artritidě (RA), při kterých hrají významnou úlohu autoimunitní, eventuelně imunokomplexové reakce.

**Výpotek kloubní** může být přítomen zejména při déle trvajícím zánětu, např. při RA nebo při tzv. dekompenzované osteoartróze. Podle stupně aktivity zánětu je pak více či méně zkalený a obsahuje více leukocytů, takže nabývá až hnisavého charakter. Má z diagnostického hlediska velkou výpovědní hodnotu a měl by se proto vždy nechat vyšetřit (cytologicky, bakteriologicky a na přítomnost krystalů) (tabulka č. 2). Podle hodnot počtu leukocytů v něm a podle viskozity tekutiny lze posoudit stupeň aktivity zánětlivého procesu v kloubu. Diagnosticky významným nálezem jsou krystaly při artropatiích, které jsou indukovány krystaly (např. při dně nebo chondrokalcinóze). Výpotek je nejčastěji dostupný v kolenních kloubech. Při punkci kloubu můžeme přijít i na hemartros, často traumatického původu. Při punkci kloubu musíme dbát na přísné dodržování zásad asepse, aby se předešlo infekci kloubu.

## Diagnostika a výskyt APK

Velké úsilí, které se věnovalo výzkumu revmatických onemocnění v minulém století, vedlo ke značnému pochopení patogenezy (imunopatogenezy a imunogenetiky) těchto chorob, nikoli však jejich etiologie. Tato skupina nemocí se vyznačuje mimo jiné APK a může být příčinou někdy i déle trvajících diagnostických potíží. Je tomu tak při onemocněních s tendencí k remisím, někdy i déle trvajícími, ať už spontánními nebo vlivem adekvátní terapie. Příznivější je však situace, navazuje-li APK na určitou známou chorobu, např. infekční nebo metabolickou.

Bylo by možné uvést dlouhou řadu nemocí, v jejichž klinickém obraze figuruje v některé etapě jejich průběhu APK. Závisí pak na zkušenosti ošetřujícího lékaře, aby posoudil, jakou diagnostickou cenu má kloubní symptomatologie a jakou cestu volit při podrobnějším vyšetřování, včetně

**tabulka č. 1**

### Klinické příznaky artritidy

| Příznak | Vyšetření |
|---|---|
| bolest kloubu | |
| otok kloubu | aspekce |
| výpotek v kloubu | palpace, aspirace tekutiny |
| zarudnutí kůže na kloubu | aspekce |
| zvýšená teplota kůže na kloubu | palpace |
| porucha funkce kloubu | měření rozsahu pohyblivosti |
| (měkké drásoty v kloubu) | palpace při pohybu |

laboratoře a zobrazovacích metod.
Svízelným diagnostickým problémem je APK, kterou nemoc začíná a vyžaduje určitou pozorovací dobu, aby se dalo říci, o jakou chorobu se jedná a jaká by byla nejvhodnější terapie. Nejvíce se myslí na difúzní onemocnění pojiva a z těchto na **revmatoidní artritidu** (RA). RA je z nich nejčastější, u nás je jí postiženo kolem 1% populace, výrazně častěji ženy než muži. Většinou začíná ve středním věku, u žen ve fertilním věku, někdy brzo po porodu.
Typická je symetrická polyartritida kloubů prstů rukou, ale může zachvátit kterýkoliv kloub (včetně např. krikoarytenoidního – pak se projevuje lokální citlivostí a chrapotem, nebo čelistního či sternoklavikulárního). Časem se vyvíjejí deformity kloubů až ankylózy. Charakteristické jsou v pokročilém stadiu RA ulnární deviace prstů rukou, laterální deviace prstů nohou, deformity prstů rukou připomínající labutí šíji, flekční deformity prstů, kůže prstů může být hladká, lesklá a tzv. teleskopické prsty mohou vzniknout po dlouhá léta trvajícím průběhu RA. Cenné je rtg vyšetření kloubů, které pomůže určit stadium pokročilosti nemoci (I – IV podle Steinbrockera) a stupeň funkčního postižení (A–D). Dále se stanoví aktivita procesu (FW, CRP v séru) a velmi významné je určování tzv. revmatoidních faktorů v séru běžně latex–fixačním testem (LFT), který bývá při RA asi u 90% pacientů pozitivní, ale není úplně specifický, neboť může být při RA negativní a naproti tomu při jiných onemocněních nebo i u zdravých osob pozitivní, zvlášť u starších lidí (tabulka č. 2).
APK, kterou vidíme při RA, se velice podobá zánětlivému postižení kloubů rukou nebo nohou při **jiných difúzních onemocněních pojiva** (např. SLE, sklerodermie) nebo u tzv. skandinávské formy ankylozující spondylitidy. Velmi svízelný problém z hlediska diagnostiky i terapie představují tzv. **překryvné syndromy**. Máme např. pacienta, který má klinické a rtg známky RA a ankylozující spondylitidy a psoriázu, má prokazatelné revmatoidní faktory a je HLA B27 pozitivní. Diagnostické rozpaky může vyvolávat **intermitentní hydrops kloubů**, nejčastěji kolenních, při kterém jsou však bolesti nevelké nebo žádné, jen pocit tlaku, hydrops se objevuje 1 – 2 krát do měsíce v pravidelných cyklech a trvá několik málo dní. APK bývá pozorována poměrně často při **onemocněních jater**, nebo alespoň artralgie a přechodné omezení pohyblivosti kloubů. Bývají to prodromální artralgie často v loktech v rámci počínající hepatitidy. Při hepatitidě B bývají až u 80% pacientů symetrické artritidy interfalangeálních kloubů (IP) a až u 20% nemocných hepatitidou C jsou symetrické artritidy kloubů metakarpofalangeálních (MCP) a proximálních interfalangeálních (PIP). Ještě častěji bývají APK při hereditární hemochromatóze a autoimunitní hepatitidě. Při této je APK lokalizována spíše ve větších kloubech (kolena, hlezna, lokty, zápěstí) a jsou prokazatelné revmatoidní faktory až u 90% pacientů a antinukleární protilátky u 80%. Při primární biliární cirhóze bývá pocit ranní ztuhlosti a bolesti a otoky IP kloubů. Kloubní symptomatologie obyčejně mizí s nástupem žloutenky.
**HIV infekce** může být provázena mono– či oligoartritidou hlavně kolenních a hlezenných kloubů.
Z **virových infekcí** bývají u spalniček migrující polyartritidy kolen a hlezen, trvající několik dnů až měsíců, dále u infekce parvovirem B19 polyartralgie až polyartritida podobná RA s prokazatelnými revmatoidními faktory. U jiných virových infekcí je kloubní symptomatologie vzácná.
**Artritidy enteropatické** postihují asi 20% nemocných Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Jde buď o nesy-

RG - Mydocalm

tabulka č. 2

## Laboratorní vyšetření při APK

| Základní vyšetření | Výsledek – dg? |
|---|---|
| Moč chem. a sed. | proteinurie - uroinfekce?<br>amyloidóza sek.? |
| KO + dif. | anemie, leukocytóza, trombocytóza - aktivita nemoci? |
| Reaktanty akutní fáze (CRP, FW) | aktivita nemoci? |
| **Zpřesňující vyšetření** | |
| CIK | zvýšené - aktivita nemoci? |
| Urikemie | zvýšená - dna? |
| Jaterní testy | zvýšené - hepatopatie?<br>vliv terapie? |
| Fe | snížené - aktivita nemoci? |
| Antigen HLA-B27 | pozitivní - ankylozující spondylitida?<br>psoriatická artritida?<br>reaktivní artritida? |
| Revmatoidní faktory | pozitivní - revmatoidní artritida?<br>jiné difúzní onemocnění pojiva? |
| Anti-ds DNA | pozitivní - systémový lupus erythematodes? |
| **Výpotek kloubní (synoviální tekutina)** | |
| Cytologie | leukocytóza - aktivní artritida?<br>erytrocyty - intraartikulární krvácení?<br>trauma? |
| Polarizační mikroskopie | pozitivní - artritida indukovaná krystaly? |
| Bakteriologické vyšetření, kultivace | pozitivní - infekční artritida? |

metrickou seronegativní oligoartritidu hlezen, kolen nebo loktů, trvající 4 – 5 týdnů nebo o vzácnější polyartritidu kloubů rukou podobnou RA.

Značnější pozornost poutá nyní **artritida (artropatie) psoriatická** (PsA), zdá se totiž, že jí v posledních letech přibývá. Prevalence artritidy u psoriázy se udává 5 – 8%. Jde o séronegativní artritidu (bez prokazatelných revmatoidních faktorů), avšak s prokazatelným antigenem HLA–B27, při jejímž vzniku hraje nápadnou roli genetická predispozice, faktory zevního prostředí (infekce, trauma, stres) a asociace s HIV infekcí.

**Podle klinického obrazu můžeme psoriatickou artritidu rozdělit do pěti podskupin:**

**1. asymetrická, oligoartikulární forma** je z nich nejčastější (až 50%). Postiženy jsou DIP, PIP a MTP klouby. Charakteristické bývá zduření kloubů a šlachové pochvy jednoho prstu, a pak jde o daktylitidu – párkovitý prst na ruce, špekáčkovitý na noze.

**2. symetrická, polyartikulární forma** je asi stejně častá jako předchozí, klinicky neodlišitelná od RA, ale seronegativní.

**3. forma postihující DIP klouby,** méně častá (15%). Může být na DIP kloubech izolovaná, ale spíše v rámci jiných forem PsA.

**4. mutilující forma,** méně častá (5%), při které je v popředí klinického obrazu deformovaná ruka nebo noha s uvolením kloubů v důsledku zánětu a jejich zkrácením z osteolýzy falang, kůže je na nich zřasená, takže se prsty dají vytáhnout do původní délky (tzv. teleskopické prsty).

**5. axiální forma** se vyznačuje sakroileitidou a nebo i spondylitidou, přičemž může sakroileitida probíhat často asymptomaticky až u 1/3 psoriatiků, a je pak nahodilým nálezem.

APK přicházejí někdy při **hemoblastozách**, u dětí může akutní lymfoblastická leukémie napodobit revmatickou horečku anebo Stillovu nemoc. U **krvácivých stavů** různé etiologie nebo jako komplikace antikoagulační terapie, nejčastěji při hemofilii A a B, v důsledku intraartikulárního krvácení se časem mohou vyvinout až ankylózy. Nejčastěji jsou postiženy klouby kolenní, pak hlezenné, loketní, ramenní i kyčelní.

Existuje ještě řada onemocnění, která byla častá v minulosti a měla kloubní symptomatologii, jsou však nyní mnohem řidší. Tak **revmatická horečka** (RH) podle starého francouzského pořekadla „klouby jen olizuje, do srdce se zakusuje“, postihuje 0,5 na 100.000 školních dětí v rozvinutých zemích, 100 – 200 na 100.000 v rozvojových zemích, u nás jsou případy RH zcela ojedinělé. Zánětem při ní bývají postiženy nejvíc klouby hlezenné, kolenní, loketní a zápěstní. Zásadní význam má prevence RH nebo jejích recidiv, jež spočívá v řádné léčbě infekce horních cest dýchacích beta-hemolytickým streptokokem A penicilinem nebo při alergii na něj erytromycinem.

**Artritida reaktivní** nastupuje někdy za několik dní až týdnů po infekci urogenitální, střevní nebo respirační jako mono– či oligoartritida seronegativní, ale HLA–B27 pozitivní.

APK akutní, **bakteriální** jako mono–, výjimečně polyartritida, může být i komplikací RA, infikovaný kloub však bývá zarudlý!

**Artritida gonoroická** – septická forma postihuje zvlášť drobné klouby rukou a zápěstí, neseptická spíš koleno. Hemokultura bývá pozitivní. Artritida tuberkulózní je většinou monoartikulární, a to v kyčli, v koleni s velkým bledým otokem (tzv. tumor albus) či v páteři, bolest může být nevelká. Periferní menší klouby mají omezený pohyb a jsou na nich deformující kontraktury až ankylózy. Tuberkulózu může imitovat artritida při akutní nebo chronické sarkoidóze. U naší pacientky s generalizovanou sarkoidózou byla daktylitida prstu ruky a nohy a otok zápěstí.

Z artritid indukovaných krystaly je třeba pamatovat na akutní **dnavou artritidu** lokalizovanou nejčastěji v kloubu MTP I., ale může být i v hlezně a koleni, vzácně jinde, jakož i na artritidu při **chondrokalcinóze** z ukládání mikrokrystalů, např. hydroxyapatitu. APK charakterizuje také některá vzácnější onemocnění, jako je juvenilní idiopatická artritida, zvlášť její polyartikulární seropozitivní forma, dále ankylozující spondylitida, a to její tzv. skandinávská forma s polyartritidou, a konečně i systémový lupus erythematodes a sklerodermie. Za APK mohou být občas považovány **Heberdenovy a Bouchardovy uzle** na IP kloubech prstů rukou, jakož i APK v rámci **paraneoplastických syndromů** při karcinomu prsu či plic.

## Léčení APK

Onemocnění s účastí APK jsou velkou nehomogenní skupinou chorob a jejich léčení je tedy závislé na povaze nebo druhu základního onemocnění. V každém případě je však několik zásad, které je třeba dodržovat při všech APK. Jelikož je bolest hlavním a časným symptomem, má se adekvátně léčit. Způsoby mohou být farmakologické, fyzikální, chirurgické, i edukační s instruktáží pacienta o aktivi-

tách denního života, míře klidu a pohybu, polohování, rehabilitaci, dietním režimu, event. balneoterapii. Cílem léčby APK je udržet normální funkci kloubu a dobrý celkový stav pacienta a předcházet depresi. Léky používané v léčení APK jsou analgetika bez protizánětlivé aktivity, dále nesteroidní antirevmatika (NSA), při difúzních onemocněních pojiva kortikosteroidy, antirevmatické léky modifikující nemoc (DMARDs) a nejnověji imunosupresivní biologické působky, např. anti–TNFα. Volba z těchto svým působením rozličných léků závisí na konkrétním onemocnění, stupni jeho pokročilosti a aktivitě, jakož i na komorbiditách pacienta. Proto není na místě váhat s odesláním nemocného ke konziliárnímu odbornému vyšetření, nejsme-li si jisti diagnózou a terapií, a to čím dříve tím lépe! Je totiž dost důkazů, že např. při RA je ireverzibilní poškození chrupavky rané a k nasazení DMARDs je třeba se rozhodnout během prvních 6 měsíců po určení nemoci.
Je nutno pamatovat na možné klinicky důležité interakce mezi různými léky, které by pacient mohl současně užívat. Tak některá NSA mohou mít vliv na účinek jiných medikamentů, např. oslabovat působení antihypertenziv a diuretik nebo zvětšovat účinky perorálních antikoagulancií. Z uvedených důvodů by měl být nemocný poučen o jeho současné léčbě dost srozumitelně. Zvlášť pak pacienti léčení pomocí DMARDs (např. solemi zlata, sulfasalazinem nebo metotrexátem) by měli vědět, že musí pravidelně docházet na vyšetření moče, krevního obrazu a jiných laboratorních parametrů a že mají lékaři hned hlásit objevení se některých klinických příznaků (celková nevůle, vyrážka, zažívací potíže aj.). Pečliví nemocní pak mají perspektivu, že budou žít se svou chorobou dlouhou dobu v dobré kondici. Důležité pro jejich psychologické rozpoložení je také vědomí, že pokroky ve výzkumu přinášejí pro ně důležité poznatky co se týče vzniku a vývoje chorob a jejich léčení, předcházení jejich progrese a udržování uspokojivé kvality života.

## Závěr

Četná onemocnění postihují periferní klouby, někdy na těchto kloubech začínají, probíhají více nebo méně dlouho, ev. progredují. Pak mohou podle své povahy vést k postižením, která omezují pohyblivost, vedou k deformitám až ankylózám. APK, jejichž počátečním příznakem je bolest, nutí pacienta vyhledat zpravidla praktického lékaře, který ho podle svého uvážení a podle druhu onemocnění odesílá k odbornému lékaři, většinou k revmatologovi. Léčení závisí především na tom, o jakou nemoc s kloubní symptomatologií se jedná. Je-li při artritidě známá příčina, je možno léčit kauzálně. Často však jde o artritidu doprovázející nemoc neznámé etiologie, a pak je postup složitější – od analgetik, přes NSA, kortikosteroidy, DMARDs, biologické přípravky, fyzikální terapii a rehabilitaci.
U případů, kdy konzervativní terapie nevede k cíli, je možné po dohodě s ortopedem volit operační řešení. Zásady, které jsou podmínkou úspěšné léčby, jsou: aby se s ní začalo co nejdříve, aby byla komplexní a dosti intenzivní, avšak individuální a systematická, kontrolovaná po delší dobu.

*Literatura:*
*1. Pavelka K, Rovenský J a kol. Klinická revmatologie, vyd. Galén, 2003.*
*2. Horký K a kol. Lékařské repetitorium, vyd. Galén, 2003.*

**Wallmark - Arthrostop**

# Komplexní přístup k léčbě chronických ran

**MUDr. Sabina Švestková**
Dermatovenerologická klinika, FN Brno

Jako **chronická rána** se označuje sekundárně se hojící rána, která i přes kauzální a adekvátní lokální terapii nevykazuje po dobu 8 týdnů tendenci k hojení. Chronické rány většinou představují poslední stadium pokročilé destrukce tkáně, vyvolané venózními či arteriálními poruchami nebo poruchami výměny látkové podmíněnými cévními chorobami, poškozeními vzniklými v důsledku déletrvajícího působení tlaku nebo záření.
Léčení chronických ran je v mnoha případech velmi obtížné. Onemocnění podstatně snižuje kvalitu života nemocných, staví pacienta, rodinné příslušníky i zdravotnický personál před dlouhotrvající problémy. Léčba chronických ran je kromě toho spojena s vysokými náklady a stává se i problémem ekonomickým. Ačkoliv je lidský organizmus v zásadě schopen zhojit ránu vlastními silami, tato schopnost podléhá velkým individuálním výkyvům. To, jak rychle a jak dobře se rána zhojí, závisí na celkovém zdravotním stavu postiženého organizmu a také na způsobu vzniku rány a na dalších specifických okolnostech. Na rány působí mnoho vlivů, ať již obecné nebo lokální povahy, a ty mohou mít zásadní vliv na průběh jejího hojení.

## I. Obecné vlivy:

1. Stáří pacienta
2. Stav výživy
3. Stav imunity
4. Základní onemocnění
5. Léky
6. Psychosociální aspekty

## II. Místní vlivy

Lokálními faktory, které ovlivňují průběh hojení, jsou:
1. Stav rány
2. Kvalita péče a ošetřování ran

Náležitý léčebný postup je záležitostí mnoha lékařských odvětví a nezřídka jsou úspěchy při ošetřování ran možné pouze díky **interdisciplinární spolupráci**.

Díky dnešním znalostem o patofyziologii procesu hojení, kdy je definována řada endogenních a exogenních faktorů, které mohou proces hojení ran ovlivnit, je možno stanovit **zásady pro léčbu a ošetřování chronických ran:**

1. stanovení správné dg. a dif. dg. rozvaha
2. celkový stav organismu
3. zjištění příčiny chronické rány a souvislost s celkovým onemocněním
4. zajištění kauzální léčby
5. zhodnocení oběhových poměrů

*Obr.1: Chronická rána ve fázi exsudační (čistící)*

*Obr.2: Chronická rána ve fázi granulační*

# Hartmann - rybička

Obr. 3: Chronická rána ve fázi epitelizační

Obr. 4: Zhojeno

6. další celkové choroby
7. léčba bolesti
8. správné posouzení stavu rány
9. stanovení fáze hojení (obr. 1,2,3,4)

Nemalou roli hraje i připravenost a spolupráce pacienta.

## Lokální terapeutická opatření

**1. Sanace spodiny rány**

Chirurgický débridement je léčebný postup, jehož pomocí je možné nejrychleji a nejdůkladněji z rány odstranit vše, co blokuje proces hojení: již devitalizovanou a nekrotickou tkáň, jejíž přítomnost udržuje zánětlivý proces a představuje infekční fokus. Débridement je indikován u rozsáhlých vředů s pevně lpějícími nekrózami a povlaky a jeho provedení je nezbytné u pokročilé celulitidy a sepse. Pokud by chirurgický débridement nebyl možný, konzervativními léčebnými alternativami jsou mokrá terapie, která změkčí a oddělí nekrotickou tkáň nebo také enzymatický débridement s proteolyticky působícími účinnými substancemi. Obě metody se mohou používat samostatně nebo jako doplněk chirurgického débridementu k rozpouštění povrchových, tenkých nekrotických vrstev, které se mechanickou excizí odstraňují velmi obtížně.

Pro vyčištění rány pomocí vlhkého způsobu ošetření ran je dnes k dispozici celá řada hydroaktivních krytí na rány, která jsou dostatečně účinná a umožňují jednoduchou aplikaci: z rány odsávají sekret s choroboplodnými zárodky, do rány dodávají vlhkost a tím podporují rozpouštění povlaků a vytvářejí v ráně fyziologické, buňkám vyhovující šetrné mikroklima.

Při ošetřování chronických ran se stále setkáváme s vědecky nepodloženou polypragmazií. Dezinfekční prostředky, antiseptika, barviva, některé roztoky, pasty s obsahem kovů apod. mohou výrazně narušit proces hojení ran. Při jejich krátkodobém používání dochází k poškození jen zřídkakdy, ale při dlouhodobé aplikaci tyto substance signifikantně zpomalují proces hojení rány a značně zhoršují kvalitu života pacientů, nehledě na to, že mohou vyvolávat kontaktní alergie a rozvoj rezistence na účinné látky obsažené v externech.

**2. Podpora hojení rány**

Pokud po chirurgickém débridementu není možné přímé uzavření defektu prostřednictvím různých lalokových plastik nebo kožních transplantátů, musí být v ráně cíleně podpořen růst granulací, dokud není defekt vyplněn na úroveň okolní kůže a není vytvořena čistá granulační tkáň, která je základním předpokladem pro následnou spontánní epitelizaci. Pro podporu růstu granulací je nutné udržovat spodinu rány permanentně vlhkou pomocí vhodných krytí. Tím se zabrání odumírání buněk jejich vysycháním a vytvoří se takové mikroklima, ve kterém mohou probíhat nezbytné proliferační buněčné aktivity.

**3. Zhojení rány**

Epitelizace ukončuje proces hojení rány. Právě chronické rány epitelizují zpravidla špatně. V současné době je standardem při ošetřování epitelizujících povrchů ran vlhká a atraumatická léčba rány. Každé vysychání, popř. poranění epiteliálních buněk při výměně obvazu, má za následek zánik buněk, a tím další redukci této již tak omezené buněčné populace, což se odráží v dalším zpomalení procesu hojení rány. Pokud rána vykazuje špatnou tendenci ke spontánní epitelizaci, je třeba zvláště u větších ranných ploch, zvážit možnost uzavření rány transplantací kožního štěpu nebo Reverdinovou plastikou. Další možností je transplantace autologně získaných a in vitro kultivovaných keratinocytů. Za určitých okolností může být účinná lokální aplikace růstových faktorů.

*Literatura:*
*1. Korge B.,Smola H.:Mechanismen der normalen Wundheilung. Zeitschrift für Hautkrankheiten,H+G,74,1999,11,s.635-640.*
*2. Mahrle G.,Schulze H.–J.,Krieg T.:Wundheilung –Wundverschluss. Berlin,Heidelberg,Springer–Verlag,1994, s.14–17,s.29–32.*
*3. Resl V.: Průběh hojení ran a vředů. Čs.Derm.,70,1995,1, s.38–34.*
*4. Stadelmann W, Digenis AG, Tobin GR: Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. Am J Surg 1998, 176 (suppl 2A):26S–38S.*

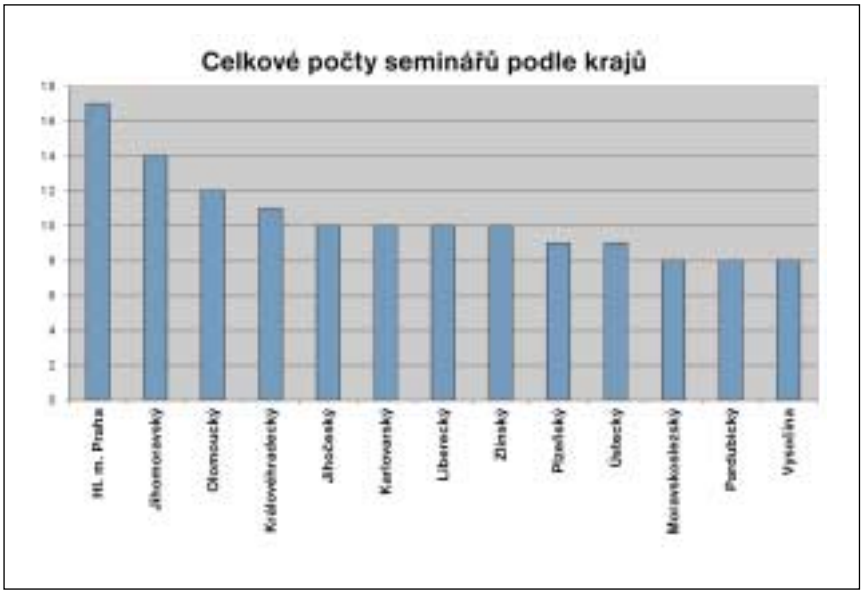
Společnost
všeobecného lékařství
ČLS JEP

U Hranic 10, 110 00 Praha 10
Tel. 267 184 042, 64
Fax: 267 184 041
e-mail: svl@cls.cz, www.svl.cz

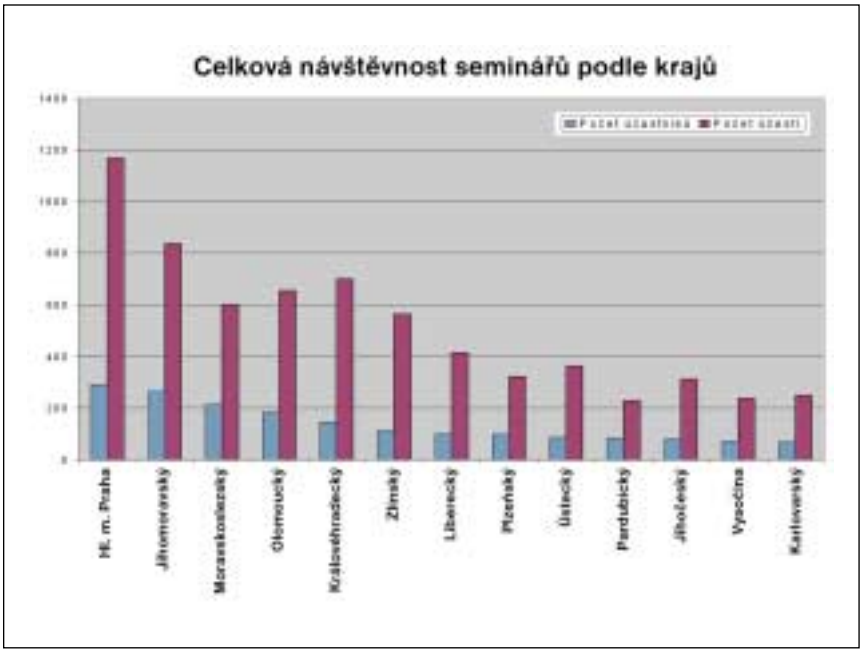
# Zpráva o proběhlém vzdělávacím programu SVL ČLS JEP v roce 2003

**pro SVL ČLS JEP zpracovala Markéta Kůstková, Green Planet, s.r.o., 6.2.2004**

V průběhu roku 2003 bylo uspořádáno celkem 136 odborných vzdělávacích seminářů, které je možné rozdělit podle zaměření na 26 oblastí. Semináře probíhaly v rámci jednotlivých krajů, přičemž o počtu a odborném zaměření seminářů v daném kraji rozhodoval odpovídající krajský zástupce SVL.
Seminářů se v průběhu roku 2003 zúčastnilo celkem 1782 různých členů SVL ČLS JEP. Z tohoto počtu se 24% zúčastnilo pouze jednoho semináře, ostatní navštívili dva a více seminářů. Průměrně na jeden seminář přišlo 49 účastníků. Údaj se ale značně liší v závislosti na kraji, ve kterém se akce konala. Průměrně se jeden člen SVL ČLS JEP zúčastnil 4 vzdělávacích seminářů.




| Kraj | Počet seminářů |
|---|---|
| Hl.m. Praha | 17 |
| Jihomoravský | 14 |
| Olomoucký | 12 |
| Královéhradecký | 11 |
| Jihočeský | 10 |
| Karlovarský | 10 |
| Liberecký | 10 |
| Zlínský | 10 |
| Plzeňský | 9 |
| Ústecký | 9 |
| Moravskoslezský | 8 |
| Pardubický | 8 |
| Vysočina | 8 |
| Cekem ČR | 136 |



| Kraj | Počty účastí | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1x | 2x | 3x | 4x | 5x | 6x | 7x | 8x | 9x | 10x | 11x | 12x | 13x | 14x |
| Hl.m. Praha | 79 | 58 | 28 | 29 | 20 | 15 | 11 | 12 | 9 | 8 | 10 | 6 | 3 | 2 |
| Jihomoravský | 62 | 59 | 49 | 31 | 33 | 10 | 2 | 7 | 9 | 1 | | | | |
| Moravskoslezský | 57 | 51 | 31 | 36 | 19 | 10 | 6 | 1 | | | | | | |
| Olomoucký | 60 | 20 | 18 | 17 | 18 | 16 | 22 | 8 | 2 | 1 | | | | |
| Královéhradecký | 26 | 12 | 18 | 12 | 16 | 17 | 14 | 7 | 10 | 12 | | | | |
| Zlínský | 6 | 14 | 15 | 15 | 18 | 11 | 12 | 9 | 8 | 4 | | | | |
| Liberecký | 18 | 23 | 5 | 7 | 11 | 12 | 12 | 2 | 9 | | | | | |
| Plzeňský | 28 | 11 | 16 | 16 | 7 | 8 | 5 | 3 | 2 | | | | | |
| Ústecký | 17 | 12 | 10 | 10 | 4 | 8 | 12 | 9 | 3 | | | | | |
| Pardubický | 31 | 15 | 11 | 12 | 7 | 5 | 2 | 1 | | | | | | |
| Jihočeský | 18 | 8 | 12 | 9 | 12 | 7 | 5 | 4 | 3 | 1 | | | | |
| Vysočina | 12 | 23 | 8 | 8 | 7 | 6 | 3 | 4 | | | | | | |
| Karlovarský | 17 | 10 | 6 | 8 | 8 | 8 | 2 | 3 | 4 | | | | | |
| Celkem | 431 | 316 | 227 | 210 | 180 | 133 | 108 | 70 | 59 | 27 | 10 | 6 | 3 | 2 |

| Kraj | Počet seminářů | Počet účastníků | Počet účastí | Průměrná účast na 1 semináři | Průměr účastí |
|---|---|---|---|---|---|
| Hl.m. Praha | 17 | 290 | 1168 | 69 | 4,0 |
| Jihomoravský | 14 | 263 | 837 | 60 | 3,2 |
| Moravskoslezský | 8 | 211 | 601 | 75 | 2,8 |
| Olomoucký | 12 | 182 | 654 | 55 | 3,6 |
| Královéhradecký | 11 | 144 | 698 | 63 | 4,8 |
| Zlínský | 10 | 112 | 563 | 56 | 5,0 |
| Liberecký | 10 | 99 | 415 | 42 | 4,2 |
| Plzeňský | 9 | 96 | 322 | 36 | 3,4 |
| Ústecký | 9 | 85 | 362 | 40 | 4,3 |
| Pardubický | 8 | 84 | 229 | 29 | 2,7 |
| Jihočeský | 10 | 79 | 312 | 31 | 3,9 |
| Vysočina | 8 | 71 | 238 | 30 | 3,4 |
| Karlovarský | 10 | 66 | 249 | 25 | 3,8 |
| Celkem | 136 | 1782 | 6648 | 49 | 3,7 |

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 31.12. 2002 sdružovala 2204 lékařů. K 1.2.2004 to je 3001 lékařů, což je nárůst o 797 členů (tedy o třetinu).

# VZDĚLÁVÁNÍ SE SVL ČLS JEP V DUBNU 2004

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1.4. Čtvrtek | 16-20 h | Liberec | Kardiologie (Akutní koronární sy, st.p. IM) |
| 1.4. Čtvrtek | 16-20 h | Ústí nad Labem | Dermatologie (Kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže) **Otevřeno i pro sestry** |
| 2. 4. Pátek | 17- 20.30 h | Pardubice | Neurologie/ Imunologie (Progresivní neurogenní a svalová onemocnění) |
| 3.4. Sobota | 10-13.30 h | Pardubice | Neurologie (Dif.dg. bolestíhlavy, závrať, tinitus) |
| 3.4. Sobota | 10-13.30 h | Praha, Lékařský dům | Urologie (Hematurie, renální kolika, lithiáza, náhlé příhody břišní) |
| 3.4. Sobota | 9 - 13 h | Hradec Králové | Screening kolorektálního karcinomu - **Otevřeno i pro sestry** |
| 7.4. Středa | 16.30-19 h | Brno | Oftalmologie (oftalmologický pacient, GLAUKOM) |
| 7.4. Středa | 17-20.30 h | Jihlava | Erektilní dysfunkce, migréna |
| 8.4. Čtvrtek | 16-19.30 h | Ostrava, Imperiál | Psychiatrie (Anorexia, bulimia nervosa, úzkostné stavy, deprese) **Otevřeno i pro sestry** |
| 15.4. Čtvrtek | 16.30 -19 h | Plzeň | Oftalmologie (oftalmologický pacient, GLAUKOM) |
| 17.4. Sobota | 16.30-20 h | Brno | Kardiologie (Akutní koronární sy, st.p. IM) |
| 17.4. Sobota | 9-13 h | Karlovy Vary | Gastroenterologie (Peptický vřed, infekce HP, funkční dyspepsie) |
| 17.04. Sobota | 9-17 h | Liberec | Léčba chronické bolesti |
| 17.04. Sobota | 9-17 h | Olomouc | Léčba chronické bolesti |
| 17.04. Sobota | 9-17 h | Praha | Léčba chronické bolesti |
| 19.4. Pondělí | 17-20.30 h | Zlín | ORL (Bolest ucha, tinnitus, sinusitis) |
| 21.4. Středa | 17-20.30 h | Jihlava | Neurologie (Primární a sekundární bolesti hlavy) |
| 21.4. Středa | 16-19.30 h | Praha, Homolka | Laboratorní vyšetřovací metody (příprava pacienta, správný odběr, indikace a hodnocení laboratorních vyšetření) |
| 24.4. Sobota | 9-13 h | Olomouc | Kardiologie (Fibrilace síní, SV tachykardie, trvalá kardiostimulace) |
| 24.4. Sobota | 10-13.30 h | Plzeň | Alergologie (Alergická rhinitis, anafylaktická rekace, alergie na bílkovinu kravského mléka) - **Otevřeno i pro sestry** |
| 24.4. Sobota | 9 - 13 h | Ústí nad Labem | Screening kolorektálního karcinomu - **Otevřeno i pro sestry** |
| 24.4. Sobota | 9-17 h | Zlín | Léčba chronické bolesti |
| 24.04. Sobota | 9-17 h | České Budějovice | Léčba chronické bolesti |
| 24.04. Sobota | 9-17 h | Jihlava | Léčba chronické bolesti |
| 28.4. Středa | 16-19.30 h | České Budějovice | Gastroenterologie (Peptický vřed, infekce HP, funkční dyspepsie) |
| 29.4. Čtvrtek | 16-19.30 h | Hradec Králové | Dermatovenerologie (STD I a II) |
| 29.4. Čtvrtek | 16-19.30 h | Ostrava, Polský dům | Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy, screening hypotyreóza, osteoporóza) |
| 29.4. Čtvrtek | 16-19.30 h | Praha, Lékařský dům | Laboratorní vyšetřovací metody (příprava pacienta, správný odběr, indikace a hodnocení laboratorních vyšetření) |

# INFORMACE O PRÁCI KATEGORIZAČNÍ KOMISE

Česká lékařská společnost JEP vytvořila pracovní skupinu, která připravuje podklady pro kategorizaci léků a léčivých přípravků. Vlastní norma je pak vydávána Ministerstvem zdravotnictví ČR.
Praktické lékaře v komisi zastupuje MUDr. Stanislav Konštacký, CSc. Jeho hlavním úkolem je vyjadřovat se k omezování preskripce léčiv praktickými lékaři (omezení, jež vyplývají z označení „P“ - stanovuje specializace lékařů, kteří mohou daný lék předepisovat). V posledním období se podařilo zrušit omezení preskripce statinů, sartanů a nootropik. Tím se rozšířila množina léků, které mohou předepisovat praktičtí lékaři. To vedlo (a vede) ke zkvalitňování námi poskytované péče o nemocné.
Vzhledem k tomu, že na trh vstupují stále nové léky, je práce kategorizační komise trvalým procesem. Návrhy na kategorizaci léčiv podává pouze jeden člen odborné společnosti. Za praktické lékaře pak oficiální zástupce SVL ČLS JEP.
Chtěl bych touto cestou apelovat na všechny praktické lékaře, aby se v případě návrhů na kategorizaci obraceli na adresu:
**MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.**
**Katedra všeobecného lékařství a urgentní medicíny, Vojenská lékařská akademie JEP**
**Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové 1, konstacky@pmfhk.cz**

**Pravidelně aktualizované informace o vzdělávacím programu najdete na www.svl.cz**

Společnost všeobecného lékařství České lékařské společnosti J.E. Purkyně
U Hranic 3221/1, 100 00 Praha 10, Tel.: 267 184 264, Fax: 267 184 041
e-mail: svl@cls.cz, www.svl.cz

# PŘIHLÁŠKA K ČLENSTVÍ V SVL ČLS JEP

Příjmení ..... Jméno .....

Titul ..... Datum narození .....

Adresa bydliště (vč. PSČ) .....

.....

Adresa do zaměstnání (včetně PSČ) .....

.....

Telefon ..... Fax ..... Mobil .....

E-mail ..... www stránky .....

☐ **Přihlašuji se za řádného člena odborné Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP.**

☐ **Jsem** ☐ **Nejsem již členem ČLS JEP**

Datum: ..... Podpis: .....

Roční členský příspěvek člena SVL ČLS JEP je 650,- Kč
(400,- Kč do SVL ČLS JEP + 250,- Kč do ČLS).
Je-li nově přihlášený již členem jiné odborné společnosti ČLS JEP,
platí pouze roční příspěvek do SVL, tj. 400 Kč.

Stanovisko výboru SVL: .....

Přijat za člena SVL dne: .....

Vyplněnou přihlášku zašlete laskavě na adresu:
SVL ČLS JEP, U Hranic 3221/16, 100 00 Praha 10

# Internet – přítel člověka

zdravcentra.cz
KRAJSKÁ CENTRA PRIMÁRNÍ PÉČE

## Využití moderních technologií praktickým lékařem

Není jistě nutno vypočítávat zdlouhavě výhody, které přineslo masové rozšíření výpočetní techniky a internetu do zdravotnictví. Každý praktický lékař se dříve nebo později přesvědčil, že využívání počítače mu přináší zvýšený komfort při zpracování náročné administrativy spojené s výkonem jeho lékařské praxe. Stolní počítače již v drtivé většině našly v ordinacích své místo a nahradily tlukot klasických psacích strojů vypisujících různé žádanky, lékařské zprávy, poukazy na odborná vyšetření apod.

Moderní medicínské softwarové programy pro praktické lékaře stále zdokonalují integraci všech administrativních agend, které dnes nevyhnutelně doprovázejí práci lékaře a vytvářejí

mu tak větší prostor pro to hlavní – péči o pacienty.

V našem seriálu několika článků pod jednotícím titulem Internet – přítel člověka se postupně zastavíme u některých způsobů využití PC a internetu, které se dotýkají nejen vedení administrativy v ordinaci praktického lékaře, ale i systému celoživotního vzdělávání lékařů. Kontinuální vzdělávání lékařů je v popředí zájmu Společnosti všeobecného lékařství (SVL), která organizuje bohatý program vzdělávacích seminářů, mezi nimiž unikátní postavení má cyklus „Doporučené postupy v praxi“.

Zastavme se dnes u vzdělávání blíže. Klasickou formou vzdělávání jsou a do budoucna zůstanou odborné semináře v jednotlivých regionech. Jejich nevýhodou je však vazba na konkrétní čas a místo konání, které nemusí lékaři pro pracovní zaneprázdnění zejména ve všední dny vyhovovat. Proto se připravuje systém e–learning, který umožní pomocí počítačového softwaru a internetu procvičení určitého tématu nebo doporučeného postupu zcela individuálně a následované vyplněním ostrého testu. Pokud se systém úspěšně zavede, je velká pravděpodobnost, že tento elektronický způsob prověrky znalostí zajistí lékaři v případě úspěšného absolvování rovněž určitý počet kreditů do celoroční bilance systému kontinuálního vzdělávání SVL.

Vítaným zpestřením odborných seminářů jsou znalostní testy. V letošním roce budou zařazovány na program seminářů častěji a budou kromě toho prováděny s využitím atraktivní techniky – bezdrátového hlasovacího zařízení. První semináře takto zabezpečené proběhly v březnu v Praze a budou se postupně objevovat v dalších regionech. Této tématice budeme věnovat jeden z příštích článků.

Dnešní číslo přináší další novinku v oblasti znalostních testů – telefonické hlasování pomocí textové zprávy (SMS). Ve spolupráci se společností Green Planet, a.s. tak získáváte možnost ověřit si své znalosti jedním ze dvou způsobů:

- vyplněním kvízu na stránkách **www.zdravcentra.cz** nebo
- odesláním textové zprávy z Vašeho **mobilního telefonu**.

Tím dostávají příležitost aktivně se těchto kvízů zúčastnit i ti členové SVL, kteří internetové připojení dosud nemají. Navíc z těch, kteří zašlou správné odpovědi na všechny otázky kvízu, bude vylosováno 10 výherců, kteří obdrží hodnotnou odbornou publikaci.. Další informace k hlasování SMS zprávou naleznete přímo u znalostního kvízu na str.6.

***MUDr. J. Laňková***
*koordinátorka kontinuálního vzdělávání SVL ČLS JEP*
***Ing. V. Petr***
*Green Planet, a.s.*

# Možnosti omezení znepokojivých trendů antibiotické rezistence bakterií v České republice

**RNDr. Pavla Urbášková, CSc.**
Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha

**Souhrn:**

**Vzestup rezistence bakteriálních původců infekcí jako důsledek zbytečné spotřeby antibiotik nebo jejich nesprávného podávání je celosvětový problém. Nežádoucí trendy vývoje a šíření antibiotické rezistence byly zaznamenány u původců invazivních i lokalizovaných infekcí v komunitě i v nemocnicích České republiky. Pro zlepšení tohoto stavu je zapotřebí zejména 1) trvale provádět surveillanci antibiotické rezistence k sledování účinnosti antibiotik na národní úrovni, 2) zpřesnit diagnostiku infekcí a antibiotika aplikovat pouze u infekcí bakteriálních, 3) na základě stavu a trendů rezistence v ČR stanovit pořadí antibiotik podle účinnosti na původce infekce a nízkého potenciálu pro selekci rezistence.**

**Klíčová slova:**

**surveillance ATB rezistence, S. pneumonie, S. aureus, S. pyogenes, E. coli, peniciliny, makrolidy**

## 1. Surveillance antibiotické rezistence v České republice

Trvalé sledování antibiotické rezistence, prováděné v ČR od počátku devadesátých let minulého století, zahrnuje nejvýznamnější původce bakteriálních lokálních i celkových onemocnění. Jako zdroj údajů slouží rutinní výsledky vyšetření citlivosti bakterií, izolovaných ze vzorků pacientů s infekčním onemocněním. Validita těchto výsledků je ověřována externím hodnocením kvality, organizovaným SZÚ. Dlouhodobě shromažďované údaje poskytují informaci o trendech rezistence v ČR, jejichž analýza slouží k základní argumentaci pro upřesňování antibiotik volby k eradikaci původců dané infekce. Informace o rezistenci shromažďuje **Pracovní skupina pro monitorování rezistence (PSMR)**, kterou tvoří 46 mikrobiologických laboratoří a Národní referenční laboratoř pro antibiotika SZÚ. Tato aktivita vznikla spontánně a nezávisle na farmaceutickém průmyslu. Lokalizace laboratoří respektuje geografický princip jako základní požadavek na získání reprezentativních dat z celého území a jejich spádová oblast zahrnuje 81% populace ČR.

## 2. Antibiotická rezistence v ČR a v Evropských zemích

PSMR sleduje trendy v rezistenci u hlavních původců bakteriálních nemocničních i komunitních invazivních i lokalizovaných infekcí. Od roku 2000 se ČR účastní mezinárodní aktivity European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS (1). V porovnání s 24 evropskými zeměmi začleněnými do EARSS je průměrná rezistence hlavních původců invazivních infekcí v ČR podobná jako v sousedním Rakousku, Německu nebo v Maďarsku. Stejně jako v těchto zemích osciluje v ČR rezistence u *Streptococcus pneumoniae* k léku volby penicilinu v rozmezí 4 –8%, a podobně je tomu u *Staphylococcus aureus* a oxacilinu. Výskyt rezistence v ČR je dlouhodobě nižší než na příklad ve Belgii, Francii, Irsku, Portugalsku, Řecku, Španělsku nebo ve Velké Británii, kde je pozorována vysoká frekvence epidemického výskytu (25–45%) nebezpečných, obtížně eradikovatelných multirezistentních kmenů oxacilin–rezistentních kmenů MRSA (methicillin–resistant *S. aureus*). Na druhé straně evropské země s tradičně nízkou spotřebou antibiotik, jako je Dánsko, Švédsko, Holandsko a Norsko, mají minimální prevalenci (<1%) výskytu invazivních MRSA i pneumokoků rezistentních k penicilinu (1).

## 3. Znepokojivé trendy rezistence v ČR

Přes zdánlivě příznivý průměrný stav rezistence bakterií k antibiotikům v ČR lze pozorovat nepříznivé trendy vzestupu rezistentních kmenů. Vybrané příklady zahrnují prevalenci rezistence některých klinicky významných bakterií způsobujících invazivní nebo respirační infekce.

### ▸ Streptococcus pneumoniae

Lékem volby pro léčbu infekcí způsobených tímto bakteriálním druhem je stále penicilin. U invazivních kmenů *S. pneumoniae*, izolovaných od 415 pacientů s meningitidou nebo bakterémií, byl v průběhu tří let zaznamenán více než dvojnásobný vzrůst rezistence k penicilinu, ze 3,5% v roce 2000 na 8,3% v roce 2002, rezistence k erythromycinu vzrost-

la čtyřnásobně z 1,1% na 4,2% (graf č. 1). Nejvyšší výskyt invazivních kmenů rezistentních k penicilinu (12,1%) byl pozorován u dětí do 4 let věku. Jedna třetina kmenů rezistentních k penicilinu je rezistentní také k cefalosporinům 3. generace. Graf č. 2 ilustruje trendy rezistence k penicilinu a k makrolidům (reprezentovaným erythromycinem) u izolátů *S. pneumoniae* ze vzorků z dolních cest dýchacích od 1486 pacientů. Rezistence k erythromycinu po sledované období let 1996 – 2002 kopírovala v trvale nižší frekvenci rezistenci k penicilinu s výjimkou roku 2000, kdy byla vyšší než rezistence k penicilinu. Příčinou byl zvýšený výskyt kmenů sérotypu 6B, 14 a 19F, rezistentních k makrolidům a citlivým k penicilinu, zatímco v předchozím období převládaly sérotypy rezistentní současně k oběma antibiotikům. Zvýšení počtu kmenů rezistentních k oběma antibiotikům v roce 1997 odpovídá lokální epidemii způsobené multirezistentními kmeny sérotypu 19A.

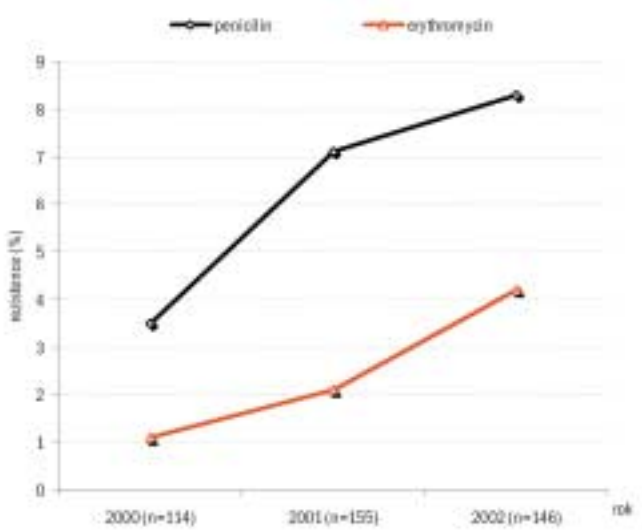
### ▸ Staphylococcus aureus

Kmeny MRSA jsou schopny způsobit stejně závažné infekce jako kmeny *S. aureus* citlivé k oxacilinu. Léčba infekcí způsobených multirezistentními kmeny MRSA je ekonomicky velmi náročná, dlouhodobá a svízelná. Jejich eradikace je mimořádně obtížná, neboť jsou schopny dlouhodobě kolonizovat pacienta i po propuštění z nemocnice. Příčinou je inherentní rezistence MRSA ke všem beta–laktamovým antibiotikům (penicilinům, cefalosporinům) obvykle kombinovaná s multirezistencí k řadě antibiotik z jiných skupin (makrolidům, linkosamidům, fluorochinolonům, rifampicinu atd). V nemocnicích se MRSA velmi rychle šíří, v poslední době byl zjištěn jejich výskyt i u pacientů v komunitě (mimo nemocnici).
Epidemická křivka výskytu invazivních MRSA (methicilin–rezistentních kmenů S. aureus) v nemocnicích v období let 2000 – 2003 je v grafu č. 3. Přesto, že meziroční výskyt MRSA kolísá v rozmezí 4 – 6%, jak bylo zjištěno vyšetřením izolátů získaných kultivací krve 2489 pacientů s invazivní infekcí způsobenou *S. aureus*, postupem času se zkracuje doba mezi vrcholy epidemických vzplanutí (graf 4).

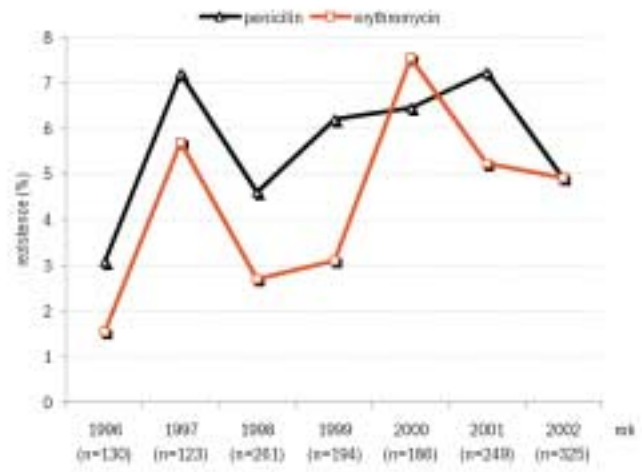
### ▸ Streptococcus pyogenes

*S. pyogenes* (streptokoky skupiny A) patří k nejvýznamnějším původcům infekcí horních cest dýchacích a měkkých tkání. Lékem volby je trvale účinný penicilin, alternativou pro pacienty přecitlivělé k penicilinu jsou makrolidová antibiotika. Prudkému vzestupu makrolidové rezistence pozorovanému v ČR od roku 1998 předcházelo s předstihem zhruba 5 let exponenciální zvýšení spotřeby těchto antibiotik. Spotřeba makrolidů vzrostla od roku 1992 z 0,32 DDD/1000 (definovaných denních dávek/1000 obyvatel) na 2,1

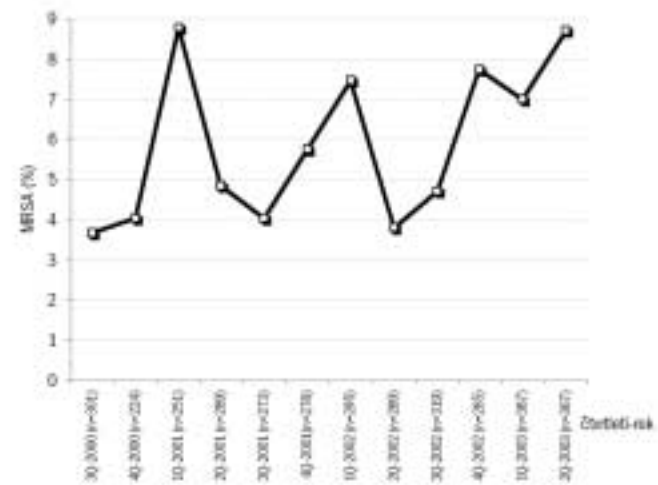
*Graf č. 1 - Trendy rezistence k penicilinu a k erytromycinu u invazivních izolátů S. pneumoniae z krve nebo mozkomíšního moku pacientů (n = počet vyšetřených kmenů).*



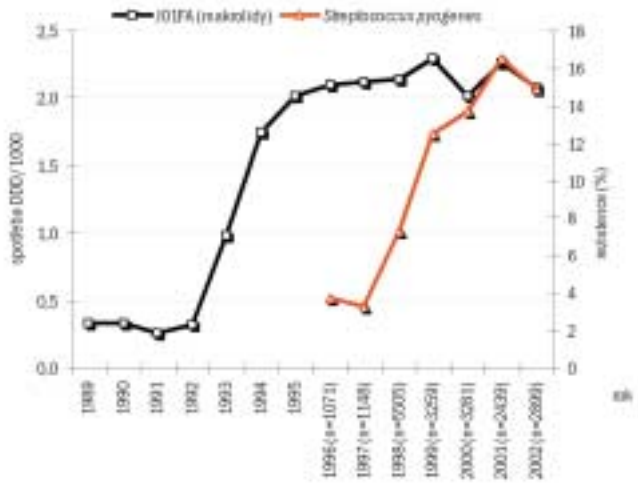

*Graf č. 2 - Trendy rezistence k penicilinu a k erytromycinu u izolátů S. pneumoniae ze sputa pacientů s infekcemi dolních dýchacích cest (n = počet vyšetřených kmenů).*



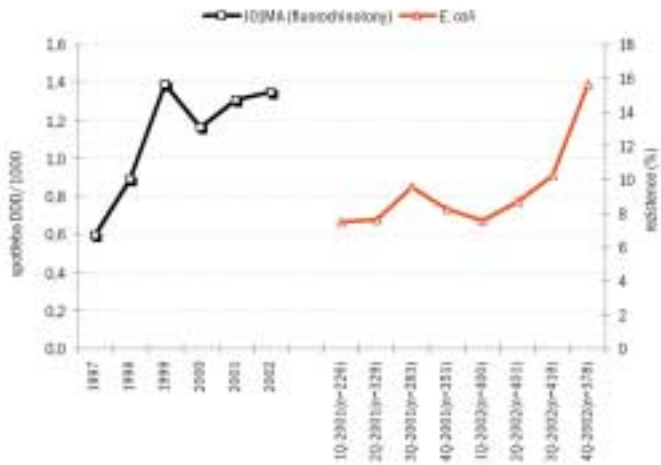

*Graf č. 3 - Epidemická křivka výskytu invazivních izolátů MRSA v jednotlivých čtvrtletích let 2000 - 2002 (n = počet vyšetřených kmenů).*



*Graf č. 4 - Spotřeba makrolidů v letech 1989 - 2002 a vzestup rezistence k makrolidům u S. pyogenes v období let 1996 - 2002 (n = počet vyšetřených kmenů).*



*Graf č. 5 - Spotřeba fluorochinolonů v letech 1997 - 2002 a vzestup rezistence k fluorochinolonům u invazivních izolátů E. coli v jednotlivých čtvrtletích let 2001 - 2002 (n = počet vyšetřených kmenů).*



DDD/1000 v roce 1995, a od té doby se udržuje zhruba na této úrovni. Jak bylo zjištěno vyšetřením téměř 20 000 kmenů, vzrostla makrolidová rezistence u *S. pyogenes* téměř pětinásobně, z 3,7% v roce 1996 na 16,5% v roce 2001 (graf č. 4).

### ▸ E. coli

Tato bakterie je nejčastějším původcem septických infekcí způsobených gramnegativními tyčkami u komunitních i hospitalizovaných pacientů. Primárním zdrojem sepse je infekce v močových nebo žlučových cestách. Kmeny *E. coli* jsou obvykle citlivé k většině antibiotik účinných proti gramnegativním bakteriím s výjimkou aminopenicilinů, ke kterým je v ČR tr-

vale rezistentních zhruba 40 – 50% kmenů. Fluorované chinolony patří mezi tzv. rezervní antibiotika s vysokou účinností na gramnegativní tyčky, mají však v posledním období rychlý nárůst spotřeby, kterou kopíruje vzestup rezistence. Tuto skutečnost ilustruje graf 5, který ukazuje spotřebu fluorochinolonů v období let 1997 – 2002 a zaznamenává poměrně trvalou rezistenci invazivních izolátů *E. coli* (izolovaných od 2787 pacientů) k těmto antibiotikům od počátku roku 2001 do poloviny roku 2002 v rozmezí 7,5 – 9,5%, následované prudkým růstem počtu rezistentních kmenů, který dosáhl 15,6% ve IV. čtvrtletí roku 2002 (graf č. 5). Nízká rezistence zjištěná u izolátů E. coli od dětských pacientů (2,4%), která je zřejmě důsledkem restrikce chinolonových antibiotik u osob mladších 18 let, rovněž podporuje hypotézu o úzkém vztahu spotřeby antibiotik a rezistence bakterií.

## 4. Omezení vzestupu rezistence kvalitou používání antibiotik

Přesto, že příčiny vzestupu antibiotické rezistence jsou multifaktoriální, je jedním z nejvýznamnější faktorů nárůst spotřeby antibiotik. Tuto skutečnost potvrzují také výsledky surveillance v ČR. Proto byl v roce 1998 zahájen intervenční projekt zaměřený na ovlivňování kvality používání antibiotik v primární pediatrické péči. Výsledky získané spoluprací praktických dětských lékařů a mikrobiologů pod záštitou příslušných odborných společností ČLS JEP za dobu 5 let potvrdily, že zhruba 50 – 80% antibiotik je indikováno u akutních virových respirační infekcí dětí zbytečně (2,3), a existuje předpoklad že podobná situace je u pacientů dospělých. Spotřebu antibiotik lze tedy výrazně omezit uvážlivým a střídmým používáním, vycházejícím z principů medicíny založené na důkazech, jejichž významnou součástí je také surveillance antibiotické rezistence.

V mezioborové spolupráci odborných společností ČLS JEP jsou postupně vytvářeny doporučené postupy, jejichž vytváření koordinuje Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP. Tato doporučení, jejichž validita je garantována ČLS JEP, jsou postupně zveřejňována v oficiálním časopise ČLS JEP Praktický lékař, na webových stránkách (http://www.cls.cz) a také právě v časopise Practicus. Zveřejněny jsou směrnice pro správnou diagnostiku a léčbu respiračních infekcí (4) a podrobné indikace pro používání antibiotik ze skupiny penicilinů (5) a makrolidů (6). Stejným způsobem se vytváří směrnice pro léčbu komunitních močových infekcí a připravují se indikace pro další skupiny antibiotik. Cílem je optimalizovat léčbu antibiotiky vzhledem k účinnosti, bezpečnosti, nákladové efektivity a zejména pro omezení rizika vzestupu antibiotické rezistence.

*Literatura:*

*1. EARSS Annual Report 2002. http://www.earss.rivm.nl.*

*2. Jindrák V, Henyšová J, Vaniš V, Zemanová Z. Úloha antibiotického střediska v komunitě, sledování preskripce praktických lékařů. Klin mikrob inf lék 2001;7(1):8–12.*

*3. Jindrák V, Urbášková P. Kvalita používání antibiotik v éře narůstající rezistence. Zdravotnické noviny (příloha) 2001; 4: 9–16.*

*4. Bébrová E, Jindrák V, Kolář M, Marešová V, Urbášková P. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu respiračních infekcí v primární péči. Praktický lékař 2003;83(9):502–515.*

*5. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, Nyč O, Sechser T, Suchopár J, Švihovec J, Urbášková P. Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. Praktický lékař 2002;82:247–306.*

*6. Urbášková P, Marešová V, Jindrák J, Nýč O, Suchopár J, Sechser T, Hoza J, Karen I, Švihovec J. Konsenzus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika. Praktický lékař 2003;83(10):563–571.*

# Respirační infekce s protrahovaným neproduktivním kašlem

**MUDr. Ján Dindoš**
Plicní a praktický lékař, Neratovice

▸ **Pacient B.N., narozen 1959**
První návštěva 9/2003, věk pacienta 44 let
▸ **RA:** Bez astmatu v rodině, rodiče žijí, oba mají ICHS.
▸ **SA:** Nekuřák! Technik.
▸ **OA:** Zápal plic dosud neměl, je po TE pro časté anginy v 19 letech, atopický ekzém neměl, překonal v dětství černý kašel, hepatitidu A. Je po APE, úraz hrudníku v 25 letech po pádu na motocyklu. 3 roky bere pro zjištěnou hypertenzi Vasocardin 2 x 50 mg.
▸ **AA:** PNC inj.
▸ **Subjektivně** pacient udáva suchý kašel trvající čtyři týdny, měl i zvýšené subfebrilní teploty do 37,5 °C, ale jenom první týden, také vodnatou rýmu, pálení v krku, pak ve třetím týdnu dostal na LSPP pro možnou bakteriální etiologii respirační infekce Doxybene 2x100 mg, Stoptussin 3x35 kapek, Paralen. Rýma vymizela, pálení v krku již nemá, po Doxybene, které měl na 5 dnů, (měl přijít na třetí den na kontrolu k PL, ale nepřišel ), došlo k malému subjektivnímu zlepšení. Protože suchý kašel přetrvává a navíc ho budí stále i v noci, vyhledal svého praktického lékaře.
▸ **Objektivní nález:** Hlava: Mezocefalická, uši a nos bez výtoku! Dú: Jazyk povlečený, chrup sanován, pharynx bez známek zánětu, mandle klidné, nezvětšené. Krk: Lymfatické uzliny hmatné, nezvětšené, štítna žláza norm. velikosti. Hrudník: Pulmo: Dýchání alveolární, bez vedl. fen., poklep nad hrudníkem je plný, jasný, cor: Akce je pravidelná, puls je 78/ za min., TK: 130/ 80 torr.
**Během vyšetření stále suše pokašlává...**
▸ **RTG–snímek hrudníku:** Plicní parenchým bez ložiskových změn, bránice oblé, uhly ostré, stín srdce normální velikosti, mediastinum nerozšířeno. Stav po zlomenině žeber II., III. a IV. vlevo. Závěr: Stav po zhojené fraktuře II., III. a IV. žebra vlevo.
Laboratoř: CRP: 8,03, FW: I2 / 25,
KO: Leukocyty: 7,6 G/l, z toho Neu 63%, Tyče: 2%, Eo:I%, Baso: 0%, Mono: 0%, Lymfo: 34%, všechno v normě!
▸ **Pracovní diagnostický závěr:** Jedná se nejspíš o suchý dráždivý kašel po respiračním infektu u nekuřáka, protože je období jak virových, tak i mykoplasmových infekcí, s normálním CRP se zdá, že jde spíše o virovou etiologii. Nutné ještě vyloučit počínající bronchiální astma, které často začíná právě suchým dráždivým kašlem. Protože se zlepšil subjektivně po Doxybene, poslán do laboratoře na odběr kromě IgE a ECP, také i na sérologické vyšetření anti–chlamydií a anti–mykoplazmy. Výtěr z krku na NF.
Léčebný plán: Terapeuticky nasazen na postinfekční, v.s. povirový syndrom dávivého kašle, Atrovent v aerosolu 3x3 vdechy, to jest 3x120 mikrogramů, Sinecod 3x15 ml. Doporučeno spirografické vyšetření a event. bronchodilatační test.
▸ **Výsledky:** IgE: 31 I U., ECP: 6,51 ng/l (zkratka pro eosinofilní kationový protein – kterému v alergologii říkají pejorativně „alergologická sedimentace“, protože ukazuje dynamiku alergického procesu), také v normě.
Sérologické vyšetření na protilátky proti Chlamydia a Mykoplazma pneumoniae – první vyšetření také s negativním výsledkem.
Výtěr z krku: Běžná flóra!
▸ **Spirografické vyšetření:** FEV 1: 3,27, 82% NH, FVC: 4,l5, 97% NH, PEF: 7,68, 78% NH
▸ **Závěr:** Ventilační parametry ještě na dolní hranici normy! Bronchodilatační test s 400 mcg Salbutamolu: Negativní! FEV 1 se zlepšilo jenom o 50 ml.
▸ **Další průběh:** Kontrola po 14 dnech terapie bez valného efektu, jenom v noci kašle méně, doporučena proto ještě inhalace s Atroventem 2x denně po 40 kapkách, přidaná k dosavadní léčbě Inflammide aerosol 0,2 mg 3x3 vdechy denně. Doporučen kontrolní odběr – sérologie na chlamydie a mykoplazmy.
▸ **Kontrola po 14 dnech:** Pacient se cítí podstatně zlepšený, skoro nekašle, jenom při změne mikroklimatu, když vyjde ven, nebo naopak, když vejde do místnosti, tak se rozkašle. V noci již ani nezakašle, na kašel se nebudí.
▸ **Laboratorní výsledky:** Výsledky sérologie stále negativní, jak na Chlamydie, tak i na Mykoplazmy, takže v 6. týdnu onemocnění možno téměř vyloučit etiologii atypických bakterií, protože se neukázala jejich dynamika v séru.
▸ **Další doporučení praktického lékaře:** Protože došlo k efektu díky léčbě Atroventem a Inflammide, tedy inhalačním parasaympatikomimetikem a inhalačním kortikoidem, je vhodné, aby pacient v této léčbě nadále pokračoval, jenom dávka Inflammide mu byla snížena na 2x3 vdechy.
▸ **Další průběh:** Pacient přichází v 9. týdnu od počátku obtíží konečně s tím, že nekašle, dýchá se mu dobře, vrátil se k plné aptibilitě, také v práci tyto potíže již nemá. Atrovent a Inflammide doporučuje PL vysadit, pacient ani po vysazení nezačal kašlat.
▸ **Závěr:** Šlo o postinfekční, nejspíše povirový syndrom dráždivého kašle, který je poměrně častým onemocněním v ambulanci praktického lékaře, a to nejenom u imunokompromitovaných nemocných, nebo u kuřáků, kde se tato situace dá podstatně častěji očekávat. Na podzim jsou ale poměrně častou příčinou respiračních viróz i mykoplazmy *(M. pneumonaie)* a chlamydie (*Chlamydia pneumoniae, Ch. trachomatis* u dětí a dospívajících), s tzv. atypickým průběhem, který začne škrabáním v krku, kašlem, subfebrilitami a může skončit až atypickou pneumonií, která často praktika překvapí, protože fyzikální nález na plicích je negativní, ale na rentgenovém snímku plic je nález drobné, nebo rozsáhlejší pneumonie, která navíc nereaguje na amoxicilin, nebo cefalosporiny. **Cave:** Nestačí sérologické vyšetření na chlamydie a mykoplazmy na začátku onemocnění, při podezření je vhodná kontrola za 3–4 týdny!
▸ **Diskuse:** Praktik musí pomýšlet v rámci dif. dg. i na počínající bronchiální astma, nebo na kašel po ACEI, který je častější než uvádějí firmy, které ACE–inhibitory vyrábějí, navíc se zdá, že díky ACE inhibitorům může kašel u respiračních viróz u pacientů, kteří berou ACEI, trvat podstatně déle, než u normální virózy. Pretrvávající kašel, a to více než 8 týdnů, kdy už můžeme mluvit o kašli chronickém, je určitě důvodem pro to, aby praktik zaměnil ACEI např. za nějaký sartan, alespoň na dobu 28 dnů, aby se ujistil, jestli kašel nepřetrvává díky léku z řad ACE–inhibitorů! Pokud má pacient po celou dobu kašle také rýmu, je potřebné vyloučit tzv. Postnasal drip syndrom, kterému se v Čechách začíná říkat syndrom „zadní rýmy“, kdy stéká hlen z nosohltanu do dolních dýchacích cest zejména v noci a tato retronazální sekrece dráždí pacienta ke kašli. Pokud kašle pacient hlavně v noci, má také pálení žáhy, nebo pocity říhání a vracení se zbytků potravy do hltanu, je nutné pomýšlet i na gastroezofageální reflux jako příčinu kašle, kde pak v diagnostice pomůže až 24–hodinová pH–metrie, kdy se telemetrickým měřením sleduje doba poklesu pH pod 4, 0 v jícnu. Laparoskopická fundoplikace problém často vyřeší, je ale potřeba zdůraznit, že GER může být vyprovokován právě respirační virózou, nebo naopak, její průběh, podobně jak je to i u bronchiálního astmatu, výrazně zhoršovat. To všechno dokumentuje složitost léčby i tak na první pohled banální infekce, jakou je denní chléb praktického lékaře v období podzimu až jara – respirační virózy.

# Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči

## 4.část

## Část 4: Popis dávkování a délky podávání antibiotik pro jednotlivé indikace

### Úvodní poznámka

V seznamu antibiotik jsou uvedeny pouze informace, které mají bezprostřední vztah k doporučené empirické (úvodní), popřípadě cílené terapii klinických jednotek uvedených v tabulkové části směrnice, zejména dávkování pro jednotlivé indikace. Tato část směrnice nenahrazuje kompletní dokumentaci k jednotlivým lékům, při jejichž výběru musí být zohledněny i skutečnosti nad rámec tohoto popisu (např. kontraindikace, nežádoucí účinky, interakce apod.)

### Penicilin

Penicilin G

- **Komunitní pneumonie způsobená *Streptococcus pneumonie* (kmen dobře citlivý k penicilinu):** Dospělí 2,4 MIU denně ve 4–6 dílčích dávkách po 4–6 hodinách, novorozenci 30 kIU/kg každých 12 hodin, děti starší 1 měsíce 7,5–15 kIU/kg každé 4 hodiny nebo 12,5–25 kIU/kg každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů.
- **Komunitní pneumonie způsobená *Streptococcus pneumonie* (kmen intermediárně citlivý k penicilinu):** Dospělí 8–12 MIU denně ve 4–6 dílčích dávkách po 4–6 hodinách, novorozenci až 50 kIU/kg každých 12 hodin, děti starší 1 měsíce 25 kIU/kg každé 4 hodiny nebo 50 kIU/kg každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 14 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta způsobená *Corynebacterium diphtheriae* (alternativa erytromycinu):** Dospělí 8–12 MIU denně ve 4–6 dílčích dávkách po 4–6 hodinách, novorozenci až 50 kIU/kg každých 12 hodin, děti starší 1 měsíce 25 kIU/kg každé 4 hodiny nebo 50 kIU/kg každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 10 dnů.

Prokain-penicilin G

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes*:** Dospělí 0,75–1,5 MIU, děti starší 3 let 25 kIU/kg každých 24 hodin. Aplikuje se po dobu 10 dnů, nebo nejméně po dobu 5 dnů, pokud se 6. den aplikuje 1,2 MIU benzathin penicilinu.
- **Komunitní pneumonie způsobená *Streptococcus pneumoniae* (kmen dobře citlivý k penicilinu):** Dospělí 1,5 MIU, děti starší 3 let 25 kIU/kg. Aplikuje se každých 12 hodin po dobu 10 dnů.

Penicilin V

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes*:** Dospělí 2,4 MIU (nebo 1250 až 1500 mg) denně ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách nebo 3,6–4,5 MIU (nebo 2000 až 2500 mg) denně ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 20 kIU/kg (nebo 10 až 12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25–30 kIU/kg (nebo 15 až 17,5 mg/kg) každých 8 hodin. Aplikuje se po dobu 10 dnů.

Penamecilin

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes*:** Dospělí a děti starší 8 let 0,5–1 MIU každých 8 hodin, děti ve věku 3–8 let 60–80 kIU/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.

### Další peniciliny

Oxacilin

- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy způsobená *Staphylococcus aureus*:** Dospělí 6–8 g/den parenterálně ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách, děti 12,5–25 mg/kg každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Komunitní pneumonie způsobená *Staphylococcus aureus*:** Dospělí 8–12 (v těžkých případech až 18) g/den parenterálně ve 4–6 dílčích dávkách po 4–6 hodinách, novorozenci s tělesnou hmotností do 2 kg 25–50 mg/kg každých 12 hodin po dobu 1. týdne věku, dále 50 mg/kg každých 8 hodin, novorozenci s tělesnou hmotností nad 2 kg: 50 mg/kg každých 8 hodin po dobu 1. týdne věku, dále 50 mg/kg každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů.

Ampicilin

- **Epiglottitis acuta (*Haemophilus influenzae* neprodukující betalaktamázu):** Nitrožilně 200–400 mg/kg/den v 4–6 dílčích dávkách po 4–6 hodinách. Aplikuje se po dobu 5–7 dnů.

Amoxicilin

- **Sinusitis acuta:** Dospělí 0,75–1,5 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 50–90 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Otitis media acuta:** Dospělí 0,75–1,5 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 75–90 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy, (event. bakteriální superinfekce akutní bronchitidy):** Dospělí 0,75–1 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 50–90 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 5–7 dnů.
- **Komunitní pneumonie:** Dospělí 1–1,5 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 75–90 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Amoxicilin-klavulanová kyselina

- **Sinusitis acuta, otitis media acuta, akutní exacerbace chronické bronchitidy**

**(event. bakteriální superinfekce akutní bronchitidy) způsobené betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Perorálně dospělí a děti nad 40 kg 500–875 mg amoxicilinu (tj. 625 mg–1 g kombinovaného přípravku) každých 8 hodin. U dětí do 1 roku věku 125 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 156 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu). U dětí do 3 let věku 250 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 312 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu), nebo u dětí do 40 kg hmotnosti 250–500 mg amoxicilinu (tj. 375–625 mg kombinovaného přípravku). Aplikuje se po dobu 5–10 dnů (obvykle 48–72 hodin po poklesu teploty a ústupu známek infekce).

## Cefalosporiny 2. generace

Cefuroxim

- **Sinusitis acuta, otitis media acuta způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti 30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy, (event. bakteriální superinfekce akutní bronchitidy) způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Dospělí a děti starší než 13 let 250–500 mg každých 12 hodin, děti 30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 5–7 dnů.
- **Komunitní pneumonie, způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Perorálně dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti 30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů. Parenterálně 750 mg–1,5 g ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, u novorozenců 30–50 mg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8–12 hodinách, u dětí starších 3 měsíců 50–100 /kg/den ve třech až čtyřech dílčích dávkách po 6–8 hodinách. Celková denní dávka nesmí překročit celkovou maximální dávku pro dospělé.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Cefprozil

- **Sinusitis acuta, otitis media acuta způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti 30–40 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy, (event. bakteriální superinfekce akutní bronchitidy) způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Dospělí a děti starší než 12 let 250–500 mg každých 12 hodin, děti 30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 5–7 dnů.
- **Komunitní pneumonie způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*:** Perorálně dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti 30–40 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

## Cefalosporiny 3. generace

Ceftriaxon

- **Tonsillopharyngitis acuta způsobená *Neisseria gonorrhoeae* produkující betalaktamázu:** Nitrosvalově 250 mg jednorázově.
- **Epiglottitis acuta:** Nitrožilně 80 mg/kg/den každých 24 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.

Cefotaxim

- **Epiglottitis acuta:** Nitrožilně 100–180 mg/kg/den ve třech až čtyřech dílčích dávkách po 6–8 hodinách. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.

## Makrolidy, azalidy

**Upozornění: Skupina těchto antibiotik má téměř identické spektrum účinnosti na citlivé mikroby a jejich vliv na mikroflóru člověka i prostředí se sčítá. Při jejich nekritickém, masivním používání, zejména vytvářejí-li po aplikaci dlouhodobě nízké koncentrace v těle pacienta (např. azitromycin), dochází k rychlé selekci rezistentních bakteriálních kmenů, které posléze převládají. V zájmu zachování účinnosti celé skupiny těchto antibiotik je proto nezbytné striktní dodržování jejich specifických indikací.**

Erytromycin

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při alergii k penicilinu):** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*:** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta vyvolaná *Corynebacterium diphtheriae*:** Parenterálně dospělí 1–4 g ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Sinusitis acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se obvykle po dobu 10 dnů.
- **Otitis media acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 10 dnů.
- **Tracheobronchitis acuta vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Bronchitis acuta vyvolaná *Bordetella pertussis* a *Bordetella parapertussis*:** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Komunitní pneumonie (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 1 g každých 6 hodin, děti 50 mg/kg/den ve čtyřech díl-

čích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů.

- **Komunitní pneumonie vyvolaná *Legionella pneumophila*:** Parenterálně 900 až 1200 mg každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 14 dnů (event. v kombinaci s 600 mg rifampicinu denně).
- **Atypická pneumonie vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti starší 6 měsíců 30 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Klaritromycin

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při alergii k penicilinu):** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*:** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Sinusitis acuta (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se obvykle po dobu 10 dnů.
- **Otitis media acuta (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 10 dnů.
- **Tracheobronchitis acuta vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Komunitní pneumonie (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 až 14 dnů.
- **Komunitní pneumonie vyvolaná *Legionella pneumophila*:** Dospělí parenterálně 500–1000 mg každých 12 hodin (event. v kombinaci s 600 mg rifampicinu denně). Aplikuje se po dobu 14 dnů.
- **Atypická pneumonie vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí 250–500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 až 14 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Roxitromycin

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při alergii k penicilinu):** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*:** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Sinusitis acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se obvykle po dobu 10 dnů.
- **Otitis media acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** 5–9 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 10 dnů.
- **Tracheobronchitis acuta vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Atypická pneumonie vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5–5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 10 až 14 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Spiramycin

- **Tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při alergii k penicilinu):** Dospělí perorálně 1 g každých 8–12 hodin, děti 50 mg/kg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8 nebo 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- **Tonsillopharyngitis acuta vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*:** Dospělí perorálně 1 g každých 8–12 hodin, děti 50 mg/kg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8 nebo 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Sinusitis acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 1 g každých 8 nebo 12 hodin, těžší infekce 4–5 g/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 50 mg/kg/den, těžší infekce 100–125 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se obvykle po dobu 10 dnů.
- **Otitis media acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 1 g každých 8 nebo 12 hodin, těžší infekce 4–5 g/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 50 mg/kg/den, těžší infekce 100–125 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Tracheobronchitis acuta vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí perorálně 1 g každých 8–12 hodin, děti 50 mg/kg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8 nebo 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.

- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 1 g každých 8–12 hodin, děti 50 mg/kg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8 nebo 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 až 10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 1 g každých 8–12 hodin, děti 50 mg/kg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8 nebo 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 7 dnů.
- **Komunitní pneumonie (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *Haemophilus influenzae*):** Dospělí perorálně 1 g každých 8 nebo 12 hodin, těžší infekce 4–5 g/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 50 mg/kg/den, těžší infekce 100–125 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 až 14 dnů.
- **Komunitní pneumonie vyvolaná *Legionella pneumophila*:** Nitrožilně 1 g každých 8 hodin v prvních 3–5 dnech, pak eventuelně orálně 4–5 g/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 14 dnů (event. v kombinaci s 600 mg rifampicinu denně).
- **Atypická pneumonie vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí perorálně 1 g každých 8 nebo 12 hodin, těžší infekce 4–5 g/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 50 mg/kg/den, těžší infekce 100–125 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 až 14 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Azitromycin

- **Sinusitis acuta (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Otitis media acuta (při alergii k betalaktamům):** (pouze u dětí starších 6 měsíců) 10 mg/kg první den, 5 mg/kg po dobu dalších 2–5 dnů.
- **Tracheobronchitis acuta vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Bakteriální superinfekce akutní bronchitidy (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (při alergii k betalaktamům):** Dospělí 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.
- **Atypická pneumonie vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*:** Dospělí 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny, děti starší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

## Fluorochinolony

Ciprofloxacin

- **Tonsillopharyngitis acuta způsobená *Neisseria gonorrhoeae*:** 500 mg orálně jednorázově.
- **Komunitní pneumonie způsobená *Legionella pneumophila*:** 500–750 mg orálně každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 14 dnů.

Ofloxacin

- **Tonsillopharyngitis acuta způsobená *Neisseria gonorrhoeae*:** 400 mg orálně jednorázově.
- **Komunitní pneumonie způsobená *Legionella pneumophila*:** 400 mg orálně každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 14 dnů.

## Další antibiotika

Chloramfenikol

- **Epiglottitis acuta:** Nitrožilně 50–100 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.

Klindamycin

- **Komunitní pneumonie způsobená *Staphylococcus aureus*:** Parenterálně dospělí alespoň 900 mg každých 6 hodin během hospitalizace, děti starší 1 měsíce 20–40 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 14 dnů.

Doxycyklin

- **Sinusitis acuta:** Dospělí 200 mg v jedné dávce každých 24 hodin, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách, děti starší 8 let s hmotností nižší než 45 kg 4,4 mg/kg/den v jedné dávce každých 24 hodin, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (event. bakteriální superinfekce akutní bronchitidy):** Dospělí první den 200 mg v jedné dávce, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách, od druhého dne podle závažnosti infekce 100–200 mg denně v jedné dávce po 24 hodinách, nebo ve dvou dílčích dávkách 100 mg každých 12 hodin, dětem starším 8 let věku s hmotností nižší než 45 kg se první den podává 4,4 mg/kg/den v jedné dávce po 24 hodinách, nebo ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin, od druhého dne podle závažnosti infekce 2,2–4,4 mg/kg/den v jedné dávce po 24 hodinách, nebo ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 5–7 dnů.
- **Atypická komunitní pneumonie způsobená *Chlamydia spp.* a *Mycoplasma pneumoniae*:** Dospělí 200 mg ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách, děti starší 8 let věku s hmotností nižší než 45 kg první den 4,4 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách, od druhého dne 2,2 mg/kg/den každé 24 hodiny. Aplikuje se po dobu 10–14 dnů.

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

Ko-trimoxazol

- **Sinusitis acuta, otitis media acuta:** Dospělí perorálně 960 mg každých 12 hodin, děti starší 2 měsíců věku 8 mg/kg/den (vztaženo na obsah trimethoprimu) ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7–10 dnů.
- **Akutní exacerbace chronické bronchitidy (event. bakteriální superinfekce akutní bronchitidy):** Dospělí 960 mg každých 12 hodin, děti starší 2 měsíců věku 8 mg/kg/den (vztaženo na obsah trimethoprimu) ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 5–7 dnů.

Rifampicin

- **Komunitní pneumonie vyvolaná *Legionella pneumophila*:** 300 až 600 mg perorálně každých 12 hodin, vždy pouze v kombinaci s erytromycinem (případně jiným vhodným makrolidem).

**Upozornění: Pneumonie se závažným průběhem vyžaduje vždy parenterální zahájení léčby.**

# Antihistaminika:

## současný přehled přípravků používaných v klinické praxi

**Doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.**
Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

**Souhrn:**

**Antihistaminika se začala v klinické praxi používat koncem první poloviny minulého století (1942 – phenbenzamin, Bovet) a postupně získávala stále větší význam při léčbě alergických onemocnění. V dalších letech pak docházelo k vývoji nových molekul se zvýrazněním antialergických účinků a výrazným omezením nežádoucích vedlejších účinků, takže v současné době patří antihistaminika k nejpoužívanějším lékům při léčbě alergických chorob a patří k nejpředepisovanějším lékům v lékařství vůbec.**

**Klíčová slova:**

**H1 - H4 receptory, antihistaminika I. a II. generace, antihistaminika s imunomodulačním působením**

Používání antihistaminik je založeno na **kompetitivní inhibici histaminových receptorů**. Aktivace žírných buněk a bazofilních granulocytů prostřednictvím IgE protilátek, ale i jinými mechanismy (přímá imunologická i neimunologická histaminoliberace), vede v první řadě k vyplavení zásobních mediátorů z těchto buněk. Nejvýznamnějším mediátorem časné alergické reakce je histamin, který je spouštěčem jak fyziologicky vznikajících zánětlivých změn, tak přehnané alergické reakce u přecitlivělých osob. Aktivace histaminových receptorů prostřednictvím histaminu vyvolává celou řadu klinických příznaků, které jsou odvislé od typu histaminového receptoru a orgánu ve kterém se nacházejí.

V současné době jsou dobře prozkoumané funkce H1 a H2 receptorů, pokračuje identifikace umístění a funkčního zapojení receptorů H3 a H4.

- Aktivace H1 receptorů vyvolává kontrace hladké svaloviny bronchů, střeva a dělohy, zvyšuje propustnost postkapilárních venul, v plicích navozuje vazokonstrikci, zvyšuje tvorbu hlenu v nosní sliznici, zvyšuje nitrobuněčné hladiny cGMP, zvyšuje chemotaxi leukocytů
- Aktivace H2 receptorů vyvolává zvýšenou sekreci žaludeční kyseliny, stimuluje produkci hlenu v dýchacích cestách, zvyšuje hladiny nitrobuněčného c AMP, potlačuje chemotaxi leukocytů, působí stimulaci tlumivých T lymfocytů.
- Společné dráždění receptorů H1 a H2 vyvolává maximální vazodilataci, dráždivost srdečního svalu a svědění.
- Aktivace H3 a H4 receptorů stále ještě není dostatečně probádána. Nacházejí se v CNS, ale i na některých buňkách cévní soustavy a imunitního systému. Uplatňují se při regulaci cévního tonusu, aktivitě gastrointestinálního traktu a při autoregulaci syntézy a uvolňování histaminu.

Na kůži se uvolnění histaminu klinicky projevuje jako místní prosáknutí se zarudnutím, svěděním a pocitem horka (kopřivka, angioedém). Nejvýraznější slizniční projevy jsou otok a svědění sliznic oční spojivky a nosohltanu spojené se slzením, vodnatou nosní sekrecí, kýcháním, kašláním nebo i stridorem laryngu. Ve středních dýchacích cestách pak bronchokonstrikcí s tvorbou vazkého hlenu. V zažívacím traktu se uvolnění histaminu a aktivace histaminových receptorů projeví překyselením žaludečního obsahu, kolikovitými bolestmi břicha a zvýšenou peristaltikou a hlenotvorbou ve střevě. V oběhovém systému se projeví poklesem krevního tlaku, srdečními arytmiemi, v CNS předrážděním a dezorientací, přičemž klinické projevy mohou být vystupňovány až do projevu celkového anafylaktického šoku. Snaha o ovlivnění těchto klinických projevů vedla k vývoji léčebné skupiny léků, které označujeme jako antihistaminika.

Jak bylo již uvedeno výše, první antihistaminikum spatřilo světlo světa ve čtyřicátých letech minulého století. V následujících letech se objevila celá řada molekul, které se uplatňovaly jako antihistaminika. Jejich působení bylo různě selektivní a obecně je možno říci, že se projevovalo většinou inhibiční schopností na H1 receptorech, ale současně více či méně byly ovlivňovány i jiné receptory (muskarinové, serotoninové, dopaminové), což vyvolávalo některé nežádoucí účinky. K nejčastějším a nejvýznamnějším nežádoucím účinkům této skupiny léčiv patří zahušťování hlenu v dýchacích cestách, zvýšená suchost sliznic dýchacích cest, tlumivý vliv na CNS s projevy únavy, zhoršení koncentrace, spavosti, takže je můžeme používat pouze u pacientů a stavů, kde tyto vedlejší účinky nejsou na závadu nebo jsou v některých případech i výhodné (např. při tlumení svědění u kopřivek a ekzému, hlavně při večerním podání). Mohou rovněž působit potíže při močení, sníženou potenci, zpomalovat střevní motilitu a vyvolávat zácpu. Skupinu těchto léků označujeme jako **antihistaminika I. generace** (viz tab. č. 1).

S rozvojem znalostí o mechanizmech alergické reakce a hlavně s rozvojem dokladů o alergickém zánětu založeném na znalostech o aktivaci zánětlivých buněk (u časného alergického zánětu hlavně žírných buněk a bazofilních leukocytů a u pozdního alergického zánětu hlavně eozinofilních leukocytů a aktivovaných lymfocytů) a cytokinových a chemokinových interakcích, došlo i k objevování molekul, které se uplatňovaly nejen jako kompetitivní inhibitory histaminu, ale měly i významné vlastnosti, které se

uplatňovaly při tlumení zánětlivých aktivit na histaminu nezávislých. Možno říci, že prvním průkopníkem v této oblasti byl ketotifen, u kterého však jsou ještě dosti vyjádřeny i nežádoucí účinky antihistaminik I. generace – především sedativní působení.
Novou generací antihistaminik – s výrazněji selektivním působením na H1 receptorech, dlouhodobější účinnosti umožňující podávání co 12–24 hod, s žádnými nebo minimálními vlivy na CNS a se zvýrazněním protizánětlivých účinků zastupují molekuly, které označujeme jako **antihistaminika II. generace** – astemizol, cetirizin, ebastin, loratadin, terfenadin, která se začala objevovat v praxi v sedmdesátých a osmdesátých letech minulého století. Posledních 10 let je pak spojeno s vývojem dále zdokonalených molekul těchto druhogeneračních antihistaminik (fexofenadin, levocetirizin, desloratadin), které mají ještě více zvýrazněnou selektivnost vazby na H1 receptorech a ještě významnější protizánětlivé účinky a redukované nežádoucí účinky. Do nového tisíciletí vstoupily do praxe pod označením antihistaminika III. generace nebo jako **antihistaminika s imunomodulačním působením**.

## Antihistaminika I. generace

Antihistaminika I. generace mají stále ještě své místo při zmírňování akutních alergických reakcí ve formě lokálně aplikovaných přípravků na kůži či sliznicích (gely na kůži, oční a nosní kapky, spreje do nosu). Jejich účinek je však jen krátkodobý a mírný a je možno jej někdy zvýšit výhodnou kombinací s dalšími léčivy (viz tab. č. 2). Celkové podání antihistaminik I.generace má výraznější protialergický účinek, ale vzhledem k výše zmíněným vedlejším účinkům je možno tuto skupinu léčiv použít jen v omezených indikacích, kde můžeme např. sedativní efekt s výhodou použít (např. u neklidných dětí se svědícími kopřivkami či ekzémy nebo při večerním podání u všech věkových skupin). Zcela nevhodné jsou u pacientů, u kterých je nežádoucí jejich sedativní účinek – v průběhu dne u školáků, studentů, pracujících nebo jiné nežádoucí účinky – suchost sliznic a zahuštění hlenu u pacientů s průduškovým astmatem. V těchto případech je již tato skupina léčiv zcela překonaná antihistaminiky 2. generace.
Vzhledem k tomu, že v poslední době si mimo výrazně selektivního antihistaminového účinku stále více ceníme protizánětlivých účinku přípravků nové generace, budu se dále věnovat přípravkům, které se tímto protizánětlivým – imunomodulačním účinkem projevují.

▸ **Ketotifen**

Ketotifen je účinnou protialergickou a antiastmatickou látkou dlouhodobě známou v perorální tabletové formě (poslední době se dostala na náš trh i forma očních kapek). U ketotifenu byly potvrzeny inhibiční účinky na bronchiální reakci

LEK - Flonidan

tabulka č. 1

## Antihistaminika t.č. registrovaná v ČR

| Základní rozdělení antihistaminik | Účinná látka | Orginální přípravek | Systémové použití | Lokální použití |
|---|---|---|---|---|
| **I.generace** | bisulepin | Dithiaden | tbl., inj. | - |
| | clemastin | Tavegyl | tbl., inj. | - |
| | cyproheptadin | Peritol | tbl., sir. | - |
| | dimetinden | Fenistil | gtt | gel |
| | | Fenistil 24 | cps. ret. | - |
| | dioxopromethazin | Prothanon | - | gtt. oph. |
| | diphenhydramin | Benadryl N | sir | - |
| | | Psilo-Balsam N | - | gel |
| | dosulepin | Prothiaden | tbl., dr. | - |
| | hydroxizin | Atarax | tbl. | - |
| | promethazin | Prothazin | tbl., inj. | - |
| | | Promethazin 5 | sir. | - |
| **I.generace s imunomodulačním účinkem** | ketotifen | Zaditen | tbl., sir. | gtt oph. |
| | | Zaditen SRO | tbl. | - |
| | | Ketotifen AL, Trom | cps. | - |
| | | Ketof | sir. | - |
| **II.generace** | cetirizin | Zyrtec | tbl. gtt, sol. | - |
| | | Zodac | tbl., sir., gtt | |
| | | Alerid | tbl. | |
| | | Cetirizin-SL,Cerex | tbl. | |
| | | Letizen, Analergin | tbl. | |
| | loratadin | Claritin | tbl., sir. | |
| | | Flonidan | tbl., sus. | |
| | | Loratadin10-SL | tbl. | |
| | | Erolin, Loranol | tbl. | |
| | terfenadin | Lotanax, Terfenadin AL | tbl. | |
| | | Teridin | tbl. | |
| | azelastin | Allergodil | - | nas. sp., gtt opth. |
| | levocabastin | Livostin | - | nas. sp., gtt opth. |
| | emedastin | Emadine | - | gtt oph., nas. |
| **II.generace se zvýrazněným imunomodulačním účinkem** | desloratadin | Aerius | tbl. | - |
| | levocetirizin | Xyzal | tbl. | - |

vyvolanou inhalovaným histaminem, alergenem nebo aspirinem a na oční, nosní a kožní reakce vyvolané alergenem u senzibilizovaných jedinců. Neovlivňuje rozvoj bronchokonstrikce vyvolané metacholinem a námahou. Profylaktické podávání ketotifenu snižuje eozinofilii, inhibuje vyplavení anebo aktivitu prozánětlivých mediátorů, jako jsou histamin, PAF, metabolity kyseliny arachidonové, chemotaktický faktor neutrofilů, zvyšuje intracelulrní koncentrace cAMP ve studiích in vitro a v experimentech na zvířecích modelech. Podávání ketotifenu in vitro nebo in vivo nemělo vliv na počet a aktivitu lymfocytů dětských astmatiků, ale byl zaznamenán pokles celkového IgE v séru a celkový počet eozinofilů u pacientů s průduškovým astmatem (1).

Je k dispozici ve formě tablet a sirupu, poslední dobou jsou k dispozici i oční kapky (2). Optimálního účinku dosahujeme asi po 4 týdnech podávání, takže u sezónních typů alergie je vhodné zahájit podávání ketotifenu s dostatečným předstihem před začátkem alergické sezóny. Po zahájení podávání se u 10–20% pacientů objevuje sedativní účinek, který však po několika dnech většinou ustupuje. U některých pacientů je možno pozorovat větší chuť k jídlu, což hlavně u žen středního věku je spojeno s nežádoucím přírůstkem tělesné hmotnosti, je proto nutné na tento fakt pacienty předem upozornit.

### Antihistaminika II. generace

▸ **Cetirizin**

Cetirizin je karboxylovaný metabolit hydroxizinu a je velmi účinným antagonistou H1 receptorů s dalšími protialergickými vlastnostmi. Má výraznější a selektivnější vazebnou schopnost k periferním H1 receptorům a v běžném dávkování nemá sedativní účinek na CNS ve srovnání s antihistaminiky I. generace. Má potvrzenou výraznější protektivní schopnost vytvoření kožního pupene po aplikaci histaminu ve srovnání s ostatními antihistaminiky. Byl u něj rovněž prokázán protektivní účinek při histaminem vyvolaném bronchospasmu u astmatiků. U alergických pacientů byl rovněž prokázán jeho inhibiční vliv na chemotaxi eozinofilů, ale i na chemotaxi dalších zánětlivých buněk (neutrofilů, trombocytů) v pozdní fázi alergického zánětu. Jsou známé výsledky rozsáhlé studie ETAC (Early Treatment of Atopic Child), ve které bylo potvrzeno, že pravidelné podávání cetirizinu dětem s rodinnou zátěží alergie a s prvními klinickými projevy alergie (alergický ekzém, pozitivní kožní testy na alergeny pylů trav a roztoče) výrazně (o 50%) snížilo riziko vzniku průduškového astmatu u dětí léčených cetirizinem ve srovnání s kontrolní skupinou, která dostávala placebo. (3, 4).

Cetirizin je k dispozici ve formě tablet, sirupu a kapek k perorální aplikaci. U dospělých většinou vystačíme s podáváním 1 x za 24 hodin, u dětí hlavně předškolních je výhodnější podávání 2x denně

tabulka č. 2

**Kombinované přípravky antihistaminik t.č. registrované v ČR**

| kombinované přípravky | účinná látka | orginální přípravek | systémové použití | lokální použití |
|---|---|---|---|---|
| antihistaminikum I. generace + dekongescens | dexbromfeniramin+ pseudoefedrin | Disophrol repetabs | tbl | - |
| | dimetinden + fenylefrin | Vibrocil | - | nas. gel, gtt, spr |
| | antazolin+ tetryzolin | Spersalerg | - | gtt oph |
| | antazolin+ nafazolin | Sanorin-Analergin | - | gtt oph |
| antihistaminikum II. generace + dekongescens | loratadin + pseudoefedrin | Clarinase repetabs | tbl | - |

*Vysvětlivky: cps- kapsle, dr- dražé, gtt- kapky, inj- injekce, nas- nosní, oph- oční, ret- retard, sir- sirup, sol- roztok, spr-sprej, sus- suspenze, tbl - tablety*

pro jeho rychlejší metabolizaci. Cetirizin je prezentován jako nejbezpečnější antihistaminikum II. generace (nejrozsáhlejší studie zabývající se bezpečností jeho podávání).

▸ **Loratadin**

Loratadin je dlouhodobě působící nesedativní antihistaminikum zřejmě s nejrychlejším nástupem účinku (při p.o. aplikaci možno zjistit účinné hladiny do 30 minut) s výraznou selektivitou vazby na H1 receptory a potvrzenou protizánětlivou aktivitou – tlumivý vliv na uvolňování prostaglandinu D2, leukotrienu C4 z žírných buněk a bazofilů, čímž se může uplatňovat při ovlivnění pozdní fáze alergického zánětu (5)

Loratadin je na našem trhu ve formě tablet, sirupu a suspenze k perorální aplikaci. K antihistaminikům II. generace přiřazujeme astemizol (u nás známý jako Hismanal), terfenadin (Lotanax) a ebastin (Kestin), jejichž distribuce již byla zastavena celosvětově nebo ve většině zemí pro vedlejší účinky, které se projevovaly prodloužením QT intervalu a vznikem srdečních arytmií při jejich zvýšeném dávkování. Z těchto preparátů je na našem trhu již jen **terfenadin** (Lotanax), jehož distribuce je již v mnoha zemích ukončena. Vzhledem k tomu, že v České republice nebyly popsány výše uvedené vedlejší účinky, je zatím na našem trhu k dispozici, při jeho předpisování je však nutno upozornit pacienty na možné negativní kardiotoxické účinky při eventuálním předávkování.

▸ **Desloratadin**

Vysoce selektivní H1 antihistaminikum odvozené od loratadinu s vysokou vazebnou afinitou k H1 receptoru (udává se 10x větší účinnost než u loratadinu). Jeho biologický poločas je 24–27 hodin. A jeho biologická dostupnost není ovlivněná současně přijímanou potravou. Mimo výrazné selektivní antihistaminové působení se projevuje hlavně četnými účinky protizánětlivými. Ve studiích in vitro na buněčných kulturách byl potvrzen inhibiční vliv desloratadinu na aktivitu epiteliálních a endoteliálních buněk, lidských žírných buněk a bazofilních granulocytů dokumentované sníženým uvolněním cytokinů jako jsou IL–4, IL–6, IL–13, GM–CSF, chemokinů IL–8 a RANTES, sníženou produkcí LTC4, PGD2, tryptázy a adhezních molekul ICAM–1 a P–selektinu. In vitro je rovněž prokázán tlumivý vliv desloratadinu na chemotaxi, adhezivitu a tvorbu superoxidových radikálů eozinofilními granulocyty – klíčovými buňkami pozdní alergické reakce. In vitro se desloratadin projevuje i kompetitivní inhibicí M1 a M2 muskarinových receptorů, ale nízká afinita této vazby se in vivo neprojevuje (6,7, 8).

Desloratadin je v současné době na našem trhu pod názvem AERIUS ve formě tablet, podává se 1 x denně 1 tbl á 5 mg.

▸ **Levocetirizin**

Jedná se o levotočivou izoformu cetirizinu, která má dvojnásobnou vazebnou afinitu k H1 receptoru, takže je možno dosáhnout stejné účinnosti při poloviční dávkování. K jiným receptorům je vazebná kapacita až 500x menší. Je minimálně metabolizován, má velmi nízký distribuční objem, což je velmi výhodné z hlediska bezpečnosti léku. Jeho biologický poločas je asi 8 hodin. Při sledování potlačení kožního pupene vyvolaného histaminem byl levocetirizin v dávce 2,5 mg stejně účinný jako cetirizin v dávce 5 mg a byl účinnější než ebastin, loratadin, fexofenadin a mizolastin. Byly potvrzeny jeho výrazné protizánětlivé účinky sledováním inhibice migrace eozinofilů po provokaci alergenem, blokování exprimace adhezivních molekul VCAM–1, snížení cévní permeability (9,10).

Levocetirizin je v distribuci v ČR pod názvem XYZAL ve formě 2,5 mg tablet.

Z dalších antihistaminik s imunomodulačním účinkem je v zahraničí k dispozici fexofenadin (Telfast) u kterého je doceňován hlavně jeho výraznější efekt na chronické kopřivky neurčené etiologie a výraznější ovlivnění nosní kongesce u chronické rýmy ve srovnání s antihistaminiky II. generace. U nás zatím není k dispozici.

V současné době je i dosti široká škála antihistaminik k lokální aplikaci s velmi dobrým účinkem. Ve formě očních kapek je možno požít mimo osvědčený Sanorin– Analergin či Spersallerg (což jsou kombinované preparáty antihistaminika s dekongescenčním přípravkem) rovněž ketotifen (Zaditen) – viz výše, levocabastin (Livostin), azelastin (Allergodil), ve formě nosních sprejů je k dispozici Livostin, Allergodil nebo dimetinden (Vibrocil) ve formě nosního gelu, kapek či spreje. Ve formě kožních gelů je k dispozici Fenistil nebo difenhydramin (Psilo–Balsam N).

## Závěr

S rozvojem znalostí o mechanismech alergického zánětu dochází postupně i k vývoji nových léků, které se uplatňují svým protizánětlivým účinkem. K těmto lékům se řadí i nové generace antihistaminik. V dřívějších dobách, kdy jsme měli k dispozici jen antihistaminika I. generace, bylo jejich podávání omezeno jen na alergickou rýmu, konjunktivitidu a svědivé projevy kožních alergií a jejich podávání např. u bronchiálního astmatu

bylo pro jejich vedlejší účinky (zahušťování hlenu, vysušování sliznic) kontraindikováno. II. generace antihistaminik již nemá tyto vedlejší účinky, ponechává si výrazné antihistamininové působení a navíc získává i další protizánětlivé působení. Tyto vlastnosti je předurčují k systémové léčbě alergických onemocnění, zvláště s přihlédnutím k nově předkládaným důkazům o tom, že alergie je systémovým onemocnění s klinickou manifestací na orgánu či tkáni, která je nejvíce zasažena působením alergenu nebo která má sníženou rezistenci proti těmto vlivům. **Antihistaminika II. generace (loratadin, cetirizin), jsou již dlouhodobým používáním prověřena jako velmi účinná a bezpečná léčiva alergických onemocnění v kterékoliv lokalizaci (včetně slizničních a kožních alergií, průduškového astmatu či alergií zažívacího traktu) a v kombinaci s ostatnímu antialergickými léčivy a opatřeními by měla být široce využívána nejen specialisty – alergology, ale hlavně praktickými lékaři v první linii kontaktu s alergickým pacientem**, protože včasná a dostatečně dlouhá terapie může zabránit rozvoji závažnějších komplikací (viz výše zmíněná studie ETAC). **Praktičtí lékaři mají v současné době možnost předepisovat tato bezpečná a účinná léčiva, ale ne vždy toho využívají a alibisticky odkazují pacienty na specialisty, jejichž ambulance jsou přeplněné „banálními" alergiemi, které by mohly být úspěšně zvládnuty praktiky** a tím by nemuselo docházet k dlouhým objednacím dobám na alergologické vyšetření.

*Literatura:*
*1. Grant SM et al.:Fokus on Ketotifen. Drugs 40, No 3, 1990, 412–448.*
*2. Sharif NA et al: Ligand binding and functional studies on a novel, long. Acting H1–selective histamin antaginist and anti–allergic agent for use in allergic. Conjunctivitis. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 12(4),1996, 401–407.*
*3. Campoli–Richards DM et al.:Focus on Cetirizine. Drugs 40, No 5, 1990, 762–781.*
*4. Špičák V.:Poučení z projektu ETAC v praxi. Alergie 3,No 4,2001, 326–328.*
*5. Van Cauwenberge PB: New Data on the Safety of Loratadine. Drug Investigation 4, No 4, 1992, 283–291*
*6. Henz BM: The pharmacologic profile of desloratadine. Allergy 56, 2001, 7–13.*
*7. Norman P. et al.:Desloratadine: A preclinical and clinical overwiew. Drugs of Today 37(4),2001, 215–227*
*8. Špičák V: Nová generace antihistaminik I. Alergie 4, No1,2002, 75–80.*
*9. Michel l et al.:Pharmacological study of levocetirizin in IgE–dependent hypersenzitivity cutaneus reaction in grass pollen allergic volunters. Demonstration of mediator release and eosinophil recruitment modulation by levocetirizine. Allergy 56,2001, Suppl.68, 150,151.*
*10. Špičák V: Nová generace antihistaminik II. Alergie 4,No 2, 2002,152–154*

**z odborného sympozia...**

# Nová možnost v léčbě hypertenze - losartan Lakea® společnosti LEK

Dne 17.03.2004 v 18:00 rozezněly prostory Galerie pražského Rudolfina tři základní akordy slovinské nadnárodní farmaceutické společnosti Lek, akordy symfonie na téma hypertenze a její léčba sartany, blokátory AT 1 receptorů. Důvodem pro příjemné odpolední setkání širší lékařské veřejnosti v atraktivních prostorách Rudolfina bylo launch symposium přípravku Lakea® (losartan), který na český trh uvádí dceřinná pobočka jmenované faramaceutické společnosti, Lek Pharma s.r.o. Oněmi třemi akordy byly tyto silné argumenty: ad 1. sartany jsou podle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) lékem 1. volby v léčbě hypertenze, ad 2. sartany jsou u nás v současnosti volně dostupné k preskripci také praktickým lékařům, ad 3. je to právě společnost Lek Pharma s.r.o., která dnes přináší českým pacientům losartan pod firemním názvem Lakea®, neocenitelného pomocníka v léčbě hypertenze.

*Zleva: MUDr. Tomáš Doležal, MUDr. Andrej Pardo, prim. MUDr. Renata Cífková, CSc., prof. Dr. Uroš Urleb, Doc. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.*

Sympozium uvedl zmíněnou hudební parafrází Mgr. Jaroslav Hořejší. V odborném programu dále vystoupil profesor Dr. Uroš Urleb se stručným „Profilem společnosti Lek", která je od roku 2002 členem společnosti Novartis a od května 2003 v rámci společnosti Novartis i novým členem skupiny Sandoz - záruky vysoké kvality, globálního působení a inovace.
Prim. MUDr. Renata Cífková, CSc. svým příspěvkem „Nová evropská doporučení pro léčbu antihypertenzivy" představila auditoriu současný pohled na hypertenzi, její základní rozdělení a léčbu. MUDr. Tomáš Doležal doplnil představené informace optikou „Farmakokinetických a farmakodynamických vlastností losartanu". Doc. MUDr. Jaromír Hradec, CSc. potom přednáškou na téma „Postavení losartanu v léčbě hypertenze" poukázal na vlastnosti, význam a terapeutický přínos tohoto přípravku pro moderní léčbu hypertenze.
Dr. Zbyněk Němeček ze společnosti LEK Pharma s.r.o. posluchačům přehledně zrekapitulo-

*MUDr. Andrej Pardo - ředitel LEK Pharma s.r.o.*

val základní marketingová hesla přípravku Lakea® (losartan), přičemž se zaměřil nejen na terapeutický prospěch, který Lakea® přináší pacientovi, ale také na ekonomické hledisko léčby. Lakea®, podle jeho slov moderní, světově nejpředepisovanější blokátor TH 1 receptorů, zbytečně nezatíží rozpočet lékaře ani pacienta.
Na závěr odborné části programu si vzal slovo MUDr. Andrej Pardo, nový ředitel českého zastoupení společnosti Lek Pharma s.r.o., který plynnou češtinou popřál všem účastníkům sympozia a potažmo jejich pacientům mnoho úspěchů v léčbě nově uvedeným přípravkem Lakea® (losartan).
Příjemným odlehčením večera a protiváhou odborné části sympozia bylo vystoupení herečky a zpěvačky Světlany Nálepkové, která si pro večer společnosti Lek vybrala nesmrtelné šansony Edith Piaf, znějící v češtině stejně dobře jako ve francouzském originále. Kuloárové diskuse na téma Lakea® (losartan) společnosti Lek tak při dobrém jídle, skleničce suchého sektu a při sametových tónech příjemné hudby nabyly hlubší rozměr neformálního setkání, kdy čas zůstal stranou a jediným nemilým překvapením byla pokročilá večerní hodina, která neúprosně ukončila toto podařené odborně-společenské setkání s novým produktem společnosti Lek, antihypertenzivem Lakea® (losartan).
Za redakci časopisu Practicus nelitujeme ani minutu času stráveného na tomto symposiu, naopak děkujeme za příjemný večer.

*Mgr. Kristýna Svobodová, MUDr. Michal Čillík*

# Klíšťová encefalitida – můžeme se chránit?

**Klíšťová encefalitida** (zánět mozku) nebo meningoencefalitida (zánětu mozku a mozkových blan) je způsobena viry přenášenými přisátými klíšťaty. Frekvence této infekce není příliš častá (v České republice touto infekcí ročně onemocní stovky osob), její průběh a následky však mohou být závažné až smrtelné. První příznaky onemocnění se projeví za 1–2 týdny po přisátí klíštěte a jsou celkem nenápadné – připomínají spíše chřipku (únava, bolesti kloubů a svalů, zvýšená teplota) a trvají asi týden. Pro ty, jejichž imunitní systém dokáže infekci v této časné fázi zničit, onemocnění končí.
U těch méně šťastných po několikadenní úlevě nastupuje druhá fáze onemocnění s příznaky postižení nervového systému – objevuje se silná bolest hlavy, horečka, nevolnost, někdy i poruchy hybnosti končetin. Bohužel na tuto nemoc zatím neexistuje žádný specifický lék. Většina lidí se uzdraví i z druhé fáze onemocnění, ale u mnohých mohou zůstat trvalé následky z porušené funkce nervového systému, jako jsou obrny nebo psychické poruchy. Toto onemocnění může způsobit i smrt.

U dospělých tato infekce obvykle probíhá s daleko těžšími příznaky a následky než u dětí.

Jedinou spolehlivou ochranou proti klíšťové encefalitidě je očkování.

Základní očkování se provádí třemi dávkami vakcíny: první dávka v den D, druhá dávka za 1–3 měsíce a třetí dávka za 9–12 měsíců po první dávce. Očkování začne být účinné proti infekci za 14 dní po druhé dávce a ochrana přetrvává po dobu jednoho roku. Třetí dávka pak zajistí obranychopnost na další 3 roky. Pro udržení trvalé imunity je třeba každé tři roky provést přeočkování jednou dávkou vakcíny.

### Základní očkovací schéma:

- první dávka
- druhá dávka za 1-3 měsíce
- třetí dávka za 9-12 měsíců po první dávce
- přeočkování každé 3 roky

S ohledem na účinnost vakcinace je nejvýhodnější provést základní očkování v zimních měsících, tj. v době, kdy klíšťata nejsou aktivní (přibližně od listopadu do března) a kdy máme čas na dostatečný interval mezi první a druhou dávkou.
V ostatních částech roku, kdy hrozí potenciální infekce (s maximem výskytu od června do září) se užívají tzv. zkrácená schémata očkování, a druhá dávka se podává již 7 – 14 dní po první dávce. Nevýhodou je, že tvorba protilátek může být slabší, než u klasického očkování a proto se v některých případech podává 21. den ještě jedna tzv. „zajišťovací“ dávka.

Očkování proti klíšťové encefalitidě je bezpečné a nebolestivé. Nežádoucí účinky jsou málo časté a mírné, může se objevit zarudnutí a mírná bolest v místě vpichu, vzácně přechodná nevolnost, bolesti hlavy nebo zvýšená teplota.
Osoby s těžkými alergiemi a vážnějším postižením imunity by se - a to v případě jakéhokoliv očkování - měly poradit s imunologem.

Děti se očkují od jednoho roku věku, dospělí bez omezení věku. U těhotných žen se očkuje jen v případě vysokého rizika nákazy.

I přes provedené ochranné očkování zůstává i nadále důležitou zásada ochrany proti přisátí klíštěte a časného odstranění přisátého klíštěte z kůže. Klíšťata totiž mohou přenášet i jiné infekce, proti kterým zatím nemáme účinné očkovací látky, jako je např. lymeská borelióza. U lymeské boreliózy se infekční původci (bakterie) nachází ve střevě klíštěte, po přisátí se začnou množit a přecházet do slinných žláz a odtud do krve napadené osoby, což trvá přibližně 24 hodin. Pokud se nám do této doby podaří odstranit přisáté klíště, můžeme s vysokou pravděpodobností infekci předejít. Proto bychom vždy, nehledě na očkování a repelenty, měli při pobytu v přírodě alespoň jedenkrát za den zkontrolovat svou kůži.

***MUDr. Jaroslava Laňková***

### Zásady ochrany proti infekcím přenášenými klíšťaty:

1. Očkování proti klíšťové encefalitidě.
2. Ochrana před přisátím klíštěte (vhodné oblečení, repelenty).
3. Kontrola kůže celého těla minimálně 1x za den.
4. Včasné odstranění klíštěte (minimálně do 24 hodin po přisátí).
5. Správné odstranění klíštěte (dezinfekce rány a přisátého klíštěte, odstranění pomocí pinzetky, ochrana před potřísněním zbytky likvidovaného klíštěte)

Tato rubrika bude věnována Vašim pacientům, kteří v ní naleznou informace z oblasti diagnostiky a léčby. Text odstřihněte a vyvěste ve Vaší čekárně.

# Pneumokokové nákazy

**Prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.**
Emeritní profesor Infekční kliniky 2. LF UK, Praha

**Souhrn:**

**Onemocnění způsobená pneumokoky jsou velmi častá jak v dětském, tak i dospělém věku. Vyvolávají postižení místní při otitidách, sinusitidách, akutních recidivách bronchitid, ale i život ohrožující pneumonie a meningitidy. Zatím je citlivost izolovaných kmenů na antibiotika poměrně dobrá, takže onemocnění lze většinou zvládnout betalaktamovými antibiotiky. Je však i možnost prevence pneumokokových nákaz očkováním, a to je vždy výhodnější, než léčení závažných stavů.**

**Klíčová slova:**

**Streptococcus pneumoniae, infekce dýchacích cest, systémová onemocnění, rezistence, antibiotika, vakcíny**

*Streptococcus pneumoniae* je nejčastější původce bakteriálních infekcí horních i dolních dýchacích cest. Způsobuje většinu akutních hnisavých otitid u dětí, sinusitid u dospělých, akutních excerbací chronických bronchitid, ale i komunitních pneumonií. I když tato onemocnění byla známa odedávna, původce těchto běžných nákaz viděl pod mikroskopem jako první Louis Pasteur v roce 1881 a nazval jej Microbe septicemique du salive.
V témže roce jej objevil i Američan Sternberg, který jej pojmenoval *Micrococcus pasteuri*. Označení tohoto mikroba se několikrát měnilo – v roce 1886 *Pneumococcus*, 1926 *Diplococcus pneumoniae* a konečně od roku 1974, když byla potvrzena jeho příbuznost se streptokoky, současný název *Streptococcus pneumoniae*. V roce 1934 se Feltonovi zdařila purifikace pneumokokového kapsulárního polysacharidu, který je zodpovědný za virulenci mikroba. Tento polysacharid je druhově specifický a právě na podkladě jeho složení se stanovuje sérotypizace pneumokoků. Dosud je známo 90 sérotypů, ale označení 1–90 je jen někdy používáno ve Spojených státech. Běžné je dánské třídění podle antigenní příbuznosti. Uvádí se, že z 90 sérotypů je 23 zodpovědno za většinu lidských nákaz. Pneumokoky jsou lidské patogeny, které kolonizují nazofarynx zdravých osob a lze je izolovat od 5 – 10% dospělých, 20 – 40% dětí, ale od batolat a dětí z kolektivů ve 40 – 60%! K první kolonizaci dochází od šestého měsíce života a pozitivita jednoho sérotypu přetrvává až 4 měsíce, pak se objeví jiný. V zimě je vyšší procento pozitivních nálezů. Zdraví lidé, nosiči pneumokoků, jsou zpravidla rezistentní k manifestnímu onemocnění tímto kmenem. Kolonizace postihuje jen nazofarynx, obličejové dutiny, středouší i dolní cesty dýchací jsou sterilní. Teprve porušení obranných mechanizmů umožní průnik mikrobů do uvedených sterilních prostor. Vztah mezi nosičstvím pneumokoků a vznikem invazivního onemocnení není znám. Ti, kteří mají protilátky proti více sérotypům *S. pneumoniae*, mají menší pravděpodobnost, že u nich dojde k nosičství pneumokoků a pokud se tak stane, pak nosičství trvá jen krátce. Bylo ověřeno, že nazofaryngeální nosičství rezistentních kmenů pneumokoků hraje významnou roli v přenosu nákazy. Kmeny rezistentní na penicilin i další antibiotika jsou častěji zachycovány u dětí do 6ti let s otitidou. Invazivní pneumokokové nákazy, především meningitidy a pneumonie, ohrožují zdraví, ale i život postižených osob, zvláště malých dětí a starců.

**Pneumokoky jsou G+, nesporulující, nepohyblivé aerobní diplokoky, které na půdách s krví vytvářejí zelenavý pigment označovaný jako alfa hemolýza.**
*S. pneumoniae* produkuje více bílkovinných antigenů a toxinů, které pro vznik odolnosti nemají zásadní význam. Jsou to cytolytický pneumolyzin, pneumokokový povrchový protein A (PspA), neuraminidáza, hyaluronidáza, povrchový adhesin A (PsaA) a další adhesiny. Patogeneze pneumokokové infekce začíná kolonizací, tj. adhezí na buňky nazofaryngu. K vlastní infekci dojde teprve tehdy, když mikroby proniknou do dosud sterilních oblastí, v nichž selžou samočistící mechanizmy. Je to např. poškození nebo zničení řasinkového epitelu virovou infekcí, omezení kašlacího reflexu, vliv alergie aj. Pak se mikroby množí ve středouší, obličejových dutinách i v bronších, kde dochází k zánětu s edémem a produkcí hlenu. Hlavní roli pro vznik onemocnění má kapsulární polysacharid. Protilátky aktivně vytvořené proti němu po onemocnění, očkováním nebo pasivně dodanými protilátkami, brání vzniku choroby. Pro vznik invazivního onemocnění, tedy průniku mikrobů do krve, mají zásadní význam takové predispoziční faktory, které snižují odolnost organizmu. Mezi ně patří vrozené i získané defekty imunity, malignity lymfatického systému, narkomanie včetně alkoholizmu, snížení funkce jater a ledvin, cukrovka, chronická obstrukční nemoc plic a asplenie. **Slezina má rozhodující význam pro likvidaci pneumokoků z krevního řečiště.** U nemocných s asplenií probíhá systémové pneumokokové onemocnění nesmírně prudce a postižený může zemřít během několika hodin. Asi 50 a více procent akutních purulentních otitid v dětském věku je způsobeno pneumokoky, a to zvláště sérotypy 6,14,19F a 23F.
V novorozeneckém věku to bývá *E. coli*, ale později především pneumokoky a neopouzdřené kmeny *H. influenzae*. Onemocnění začíná zpravidla katarálním virovým zánětem, ale může se uplatnit i *Mycoplasma pneumoniae*. Děti si stěžují na bolest ucha, pláčou, bývá i horečka, někdy i nauzea a zvracení. Katarální zánět ustoupí po lokální

symptomatické léčbě. Je-li bubínek vyklenutý, zarudlý nebo i prosvítá hnis je na místě paracentéza, která předejde spontánní perforaci. **Současně je nezbytná terapie antibiotiky.**

Podobně i **akutní sinusitida** je nejčastěji vyvolána infekcí pneumokoky a prvním příznakem je bolestivost, zvláště na tlak. Při postižení maxilární dutiny bývá zduření a citlivost v krajině horní čelisti, při frontální sinusitidě v čelní krajině a jde-li o postižení etmoidálních sinů, pak nad okem. Horečka s třesavkou jsou známkou šíření infekce za hranice sinu. Katarální zánět ustoupí při symptomatické léčbě, nejlépe za kontroly otorhinolaryngologem. Pokud zjistí hladinky v postižených dutinách, provede evakuaci tekutiny punkcí.

**Akutní zánět průdušek** je u dětí i u dospělých vesměs virového původu a antibiotika jeho průběh neovlivní. Jde-li o recidivující záněty s vykašláváním hnisavého sputa, pak je jistě přítomná i bakteriální flora a často pneumokoky. Při uvedených infekcích nedochází k bakteriémii.

Pneumokoky bývaly dříve dobře citlivé na penicilin a pokud tomu tak je podle výsledků antibiogramu, bylo by možné toto antibiotikum použít. Citlivost pneumokoků na penicilin je však vždy podstatně nižší než na *Streptococcus pyogenes*, proto nelze použít perorální V–penicilin, kterým se nedosáhne účinné hladiny, ale pouze penicilin v injekční formě a v dostatečné dávce.

V některých zemích, např. na Slovensku a v Maďarsku značně vzrostla rezistence pneumokoků na penicilinová antibiotika. Rezistence pneumokoků na betalaktamová antibiotika je způsobena změnami v genech, které kodují tvorbu enzymů (tzv. Penicillin Binding Proteins – PBPs), na něž se tato antiinfektiva navazují. Dojde-li k alteraci PBP 2A, dochází k mírnému snížení citlivosti, ale dojde-li k mutaci PBP 2X dochází k vysoké rezistenci a to na většinu betalaktamových antibiotik.

V těchto případech jsou účinná antibiotika s jiným mechanizmem účinku, jako glykopeptidy, chinolony, ale i linkosamidy. V ČR je výskyt rezistentních kmenů *S. pneumoniae* zatím velmi nízký nebo jde jen o mírnou rezistenci. Protože infekce může být způsobena také *H. influenzae*, je vhodné použít **amoxicilin** a to 50 – 90 mg/kg/den rozděleně v osmihodinových intervalech po dobu 7 až 10 dnů. Řádné vyléčení těchto zdánlivě lehčích akutních onemocnění je nezbytné, neboť jinak mohou přejít do chronicity nebo recidivovat. Nebezpečné jsou možné komplikace při šíření infekce do okolí, kdy může dojít k poruchám sluchu, mastoiditidě, orbitocelulitidě nebo meningitidě. Podstatně závažnější než uvedená lokální postižení jsou systémové pneumokokové infekce jako lobární pneumonie a zánět mozkových blan. Vyskytují se v každém věku, ale v našich podmínkách jsou spíše u dospělých.

**Pneumokokový zápal plic** v komunitě s postižením jednoho nebo i více plicních laloků je snad méně častý než býval před lety. Vyskytuje se častěji u mužů nad 50 let a při současném chronickém onemocnění oběhového systému nebo dýchacích cest je vždy ohrožen život. I když zavedením antibiotické terapie se prognóza lobární pneumonie zlepšila,

ORION - CRP

stále zůstává jednou z nejčastějších příčin smrti, zvláště u osob vyššího věku. Charakteristický je prudký začátek s vysokou horečkou, dráždivým kašlem, dušností a bolestí na prsou. V USA je uváděno na 1/2 milionu takových příhod ročně s 10% úmrtností. Za chřipkových epidemií a při současné bakteriémii bývá horší prognóza. U dětí a mladistvých bývá průběh mírnější, nebývá bakteriémie a předpověď je dobrá. V rozvojových zemích jsou pneumokokové pneumonie u dětí s malnutricí časté a mají vysokou úmrtnost. Lékem volby pneumokokových pneumonií je opět **amoxicilin** ve vysoké dávce do

**_Streptococcus pneumoniae_ je nejčastější původce bakteriálních infekcí horních i dolních dýchacích cest. Způsobuje většinu akutních hnisavých otitid u dětí, sinusitid u dospělých, akutních excerbací chronických bronchitid, ale i komunitních pneumonií.**

90mg/kg/den rozděleně do 3 porcí. Nelze-li vyloučit, že infekce je způsobena hemofily, které produkují betalaktamázy, pak jsou na místě **chráněné aminopeniciliny** nebo **cefalosporiny II. nebo III. generace**. Pokud by infekce byla způsobena vysoce rezistentními pneumokoky, musí se použít jiná než betalaktamová antibiotika.

Nejzávažnější pneumokokovou infekcí je **zápal mozkových blan**. Výskyt tohoto onemocnění je geograficky rozdílný. V rozvojových zemích jsou tyto meningitidy časté u malých dětí a např. při sickle cell anémii je pravděpodobnost vzniku této infekce až 100x vyšší než ve zdravé populaci. V ČR mezi onemocnělými zcela převažují dospělí a jde většinou o sekundární meningitidy u pacientů s chronickými záněty čelních a etmoidálních dutin nebo středouší, po úrazech lebky, zvláště při likvorei, méně často je primárním ložiskem zánět plic. Asplenie zvyšuje pravděpodobnost pneumokokové bakteriémie a meningitidy 25x. Pneumokokové meningitidy u malých dětí u nás jsou zřídka. Průběh onemocnění je pomalejší než při infekci meningokoky, ale prognóza je vždy závažná – i více než 30% postižených nákaze podléhá. Po zvládnutí bakteriémie je nutná chirurgická sanace primárního ložiska. Přesto je nutné říci, že se to vždy nepodaří a pak dochází k recidivám meningitidy. U vyléčených pacientů bývají následky jako hluchota nebo poruchy některého hlavového nervu. Léčení se provádí na jednotkách intenzivní péče při infekčních odděleních. Antibiotika se podávají ve vysokých dávkách, neboť jejich průnik hematoencefalitickou barierou je i při zánětu plen omezený. Pokud je izolovaný kmen citlivý na penicilin, pak se aplikuje v i.v. rychlých infúzích 20–50 milionů j. benzyl– penicilinu rozděleně po 4–6 hodinách nebo ampicilin 200 mg/kg/den a více shodným postupem. Protože často zůstává původce neznámý, dává se mnohdy přednost aplikaci cefalosporinů III. generace, které působí na řadu možných původců infekce. Je to buď ceftriaxon 100 mg/kg/den rozděleně do dvou porcí nebo cefotaxim 200–300 mg/kg/ den rozděleně v šestihodinových intervalech.

Pneumokoky mohou vyvolat i další systémová onemocnění, jako **peritonitidu dívek a mladých žen, endo– a perikarditidy**, ale jde o choroby vyskytující se poměrně vzácně.

Na protektivní účinnost rekonvalescentního séra upozornil již v roce 1891 Klemperer. V předantibiotické éře se po roce 1930 hojně používalo terapeuticky protipneumokokové koňské sérum, a to i v ČSR. Po objevu penicilinu, který byl tehdy vysoce účinný v léčbě pneumokokových infekcí, přestala se používat séra a výzkumný zájem se obrátil na přípravu očkovací látky. Předcházet infekci je přeci výhodnější, než ji léčit. Již během prvních klinických pokusů se ukázalo, že vakcína je v prevenci úspěšná jen tehdy, jestliže obsahuje kapsulární polysacharidy všech sérotypů pneumokoků, které v dané oblasti způsobují onemocnění. Jako první byla v USA vyzkoušena u rekrutů polysacharidová tetravakcína v roce 1947, v roce 1977 již 14valentní a od roku 1983 se vyrábí 23valentní. Ta obsahuje v 0,5 ml ve fyziologickém roztoku po 25 mg antigénu všech 23 sérotypů *S. pneumoniae*, které nejčastěji způsobují lidská onemocnění. Takovou vakcínu, která je při +2–+8°C stabilní 24 měsíců dodává pod názvem Pneumo 23 firma Aventis Pasteur. Protilátky IgM a IgG lze prokazovat testem ELISA za 5–7 dní po očkování. IgM protilátky brzo mizí, IgG vrcholí za 4–12 týdnů a jen zvolna klesají. Očkuje se až od věku 2 roky, protože mladší děti nevytvářejí protilátky proti polysacharidovým antigénům. U jinak zdravých dospělých se vakcinace nemusí opakovat, pouze u starších než 60 let po 5 letech. Toto očkování má značný význam zvláště pro osoby, které jsou trvale ve vyšším riziku nákazy, jako jsou lidé v domovech pro seniory a vůbec lidé starší, dále ti, kteří trpí vleklou chorobou zvláště dýchacích cest a oběhového ústrojí. Proto v řadě zemí se tato vakcína aplikuje bezplatně současně s očkováním proti chřipce. Polysacharidová pneumokoková vakcina chrání před život ohrožujícími systémovými infekcemi způsobenými *S. pneumoniae*, tedy pneumonií a meningitidou. Kontraindikace tohoto očkování prakticky nejsou. Aby se dosáhlo i imunizace malých dětí a snížila se jejich nemocnost nejen častými otitidami, ale i systémovými infekcemi, byly již připraveny konjugované vakcíny. Při jejich výrobě bylo využito zkušeností s přípravou hemofilových vakcín. Polysacharidové antigeny *S. pneumoniae* jsou konjugovány (navázány) na antigenní nosič, kterým je buď inaktivovaný tetanotoxin nebo difterický toxoid. Konjugovaný polysacharid je T– buňkami rozpoznán jako antigen, což vede k imunologické paměti. Podání 3 injekcí u kojenců a dětí do 18 měsíců stimuluje dobrou protilátkovou odpověď. Již byly připraveny tetra– i heptavakcíny a perspektivní je 11valentní, čímž by se měla získat ochrana proti 90% pneumokoků, které způsobují jak dětské otitidy, tak invazivní infekce. V ČR jsou pneumokokové vakcíny za úhradu – polysacharidové jsou levné, konjugované podstatně nákladnější. Onemocnění způsobená pneumokoky patří k nejčastějším lidským nákazám a mohou nejen vést k závažným příhodám, ale i ohrozit život postižených. Antibiotika jsou nezastupitelná při jejich léčbě. Vždy je ale lépe, jestliže můžeme onemocněním předcházet, a pneumokokové vakcíny současné a ty, které jsou ve vývoji, nám takovou možnost představují.

*Literatura:*
*1.Havlík J.: Možnost ochrany před invazivními infekcemi vyvolanými Streptococcus pneumoniae. Medicina v praxi, 2000,6:35*
*2.Klein DL, Ellis RW: Conjugate vaccines against Streptococcus pneumoniae. In:New generation vaccines,II.Ed.1997,M.Dekker, N.Y., str.503–529.*
*3.Musher DM: Streptococcus pneumoniae. In:Mandell,Douglas,Bennett's Principles and practice in infectious diseases. V.Ed.2000, str.2128–2147.*

# Zamezuje jogurt vzniku průjmu v souvislosti s antibiotickou léčbou?

Tato randomizovaná kontrolovaná studie sledovala, zda-li je jogurt účinný v prevenci průjmu po antibiotické léčbě.

Nejčastějším nežádoucím účinkem celkové antibiotické léčby je průjem. V prevenci tohoto průjmu jsou průkazně efektivní probiotické potravinové doplňky. Polemika je vedena o tom, zda-li komerčně prodávané jogurtové produkty mají srovnatelný účinek.

Do studie bylo vybráno 202 hospitalizovaných pacientů, kteří dostávali orální nebo intravenózní antibiotickou léčbu. Polovina účastníků dostávala asi 227 g jogurtu s vanilkovou příchutí dvakrát denně po dobu 8 dnů a druhá polovina měla běžnou léčbu bez jogurtové nebo jiné probiotické suplementace. Obchodní název ani typ jogurtu nebyl uveden, avšak bylo zmíněno, že výrobce udával obsah aktivních kultur Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus a Streptococcus thermophilus v produktu. Průměrný věk účastníků studie byl 70 let. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 8 dnů. Průjem vzniklý v souvislosti s antibiotickou léčbou byl definován jako nově vzniklá změna oproti předchozí vyprazdňovací konstelaci a výskytem více než dvou neformovaných stolic denně.

Autoři zjistili, že pacienti dostávající jogurt měli průjmové obtíže méně často (12% oproti 24% v kontrolní bezjogurtové skupině, P = 0,04), navíc pacienti, kteří denně požívali jogurt, udávali signifikantně méně dnů s průjmem (23 dnů oproti 60 dnům v kontrolní skupině). Žádné nežádoucí účinky se u podávání jogurtu nevyskytly.

**Závěr:** Jogurt obsahující živé bakteriální kultury účinně snížil výskyt a trvání průjmu vznikajícího v souvislosti s antibiotickou léčbou. Dietní doplněk jogurtem, za zachování podmínky obsahu živých bakteriálních kultur tak představuje jednoduchou, účinnou a bezpečnou prevenci a léčbu průjmu spojeného s antibiotickou léčbou.

***J.L.***

*Vybráno z: Beniwal RS, Arena VC, Thomas L, Narla S, Imperiale TF, Chaudhry RA, Ahmad UA. A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic- associated diarrhea. Dig Dis Sci. 2003 Oct; 48 (10):2077-82*

# Prognostický význam celkového cholesterolu u seniorů

Retrospektivní studie ze zdravotních záznamů po dobu 6 let od propuštění z hospitalizace.

Vztah mezi zvýšenou hladinou celkového cholesterolu a jeho nežádoucími důsledky není v období senia jednoznačný. Některé výzkumy dokonce udávaly spojitost mezi nízkou hladinou cholesterolu a zvýšenou úmrtností u starších mužů. Žádná studie však nezkoumala vztah hladiny cholesterolu během akutní koronární příhody a dlouhodobých klinických důsledků. Foody a jeho spolupracovníci se pokusili prokázat prognostický význam hladiny celkového cholesterolu u starších pacientů po infarktu myokardu s ohledem na délku přežití. Hladina cholesterolu byla zjišťována během hospitalizace pro akutní infarkt myokardu.

Ze 7 166 hospitalizovaných, kteří splňovali kritéria studie (tj. věk ≥ 65 let, hlavní diagnóza při propuštění akutní infarkt myokardu), byl cholesterol změřen u 4 923 případů (68,7%). U 22% z vyšetřených pacientů byl celkový cholesterol ≥ 6,15 mmol/l a z těchto pacientů zemřelo do roka 17,2% a do šesti let po příhodě 47,9%. Ve skupině pacientů s cholesterolem < 6,15 mmol/l zemřelo do roka 17,4% (P=0,73) a do šesti let 48,7% (P=0,98) pacientů. Mortalita u pacientů, jejichž cholesterol byl < 4,1 mmol/l, byla 22,2% do roka a 55,5% do 6 let, což nebyl signifikantně významný rozdíl oproti mortalitě pacientů, kteří měli cholesterol ≥ 4,1 mmol/l.

Závěrem bylo konstatováno, že u pacientů starších 65 let, kteří přežili akutní infarkt myokardu, nebyla zjištěna žádná souvislost mezi zvýšenou hladinou celkového cholesterolu a zvýšeným rizikem mortality do 6 let po příhodě. Navíc tato studie neprokázala ani žádnou signifikantní souvislost mezi zvýšeným rizikem mortality a nízkou hladinou celkového cholesterolu. Bylo doporučeno provedení dalších studií zaměřených na zkoumání vztahu dalších cholesterolových substancí (HDL, LDL) a rizika mortality u starších pacientů s koronárním onemocněním.

***J.L.***

*Vybráno z: Foody JM, et al. Long–term prognostic importance of total cholesterol in elderly survivors of an acute myocardial infarction: the cooperative cardiovascular pilot project. J Am Geriatr Soc July 2003;51:930–6.*

# Přístup k dyslipidémiím ve vyšším věku

**As. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**Souhrn:**

**Poruchy metabolismu plazmatických lipidů (hyper– a dyslipidémie) jsou uznávaným rizikovým faktorem aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Víme, že jejich důslednou léčbou lze významně snížit riziko závažných komplikací aterosklerózy a prodloužit život řadě nemocných. Význam intervence dyslipidémií ve věku nad 65 let byl však po dlouhou dobu zpochybňován a dodnes existuje řada nevyjasněných otázek. Máme se snažit diagnostikovat a léčit dyslipidémie u seniorů? Je vhodné používat farmakologickou léčbu? Není to ekonomicky neúnosné? Přinese léčba zvýšených hladin krevních lipidů ve vyšším věku nějaký prospěch našim nemocným? Nebo jim pouze zvyšujeme riziko možných nežádoucích účinků ze zavedení farmakologické léčby? Toto jsou jenom některé z otázek, na které se budeme snažit nalézt odpovědi v následujícím přehledu.**

**Klíčová slova:**

dyslipidémie, ateroskleróza, hypolipidemika

## Jaký je výskyt kardiovaskulárních onemocnění ve vyšším věku?

Ve vyspělých zemích se v posledních letech radikálně mění demografická struktura společnosti. Výhledy do budoucnosti předpovídají pokračování v tomto trendu a je možné, že na počátku třetí dekády nového tisíciletí bude v Evropě téměř třetina osob starších 60 let! (1) Vzhledem k rostoucí prevalenci ICHS s věkem není překvapením, že ve věkové skupině nad 60 let je ICHS příčinou smrti ve více než polovině případů. (2) Zajímavé je, že výskyt běžných rizikových faktorů u osob nad 75 let klesá. Jinými slovy i přesto, že starší osoby mají jednoznačně nejvyšší prevalenci aterosklerotických komplikací, nenajdeme u nich největší kumulaci klasických rizikových faktorů. Tato pozorování vedla k představě, že význam jednotlivých rizikových faktorů aterogeneze (dyslipidémie, arteriální hypertenze, obezita) je ve vyšším věku relativně nižší a snad právě proto nebyla v minulosti jejich intervenci věnována náležitá pozornost.

Náš pohled se díky množství nových poznatků musel změnit a my se nyní podíváme na vývoj názorů na význam hyperlipidémií a dyslipidémií ve vyšším věku.

## Jak klasifikujeme dyslipidémie?

Dyslipidémie tvoří skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě, případně sníženou hladinou HDL cholesterolu. (3) Podle etiologie dělíme dyslipidémie na primární geneticky podmíněné a sekundární, které jsou jedním z příznaků jiného onemocnění. Nově byla do klasifikace zařazena skupina poruch metabolismu lipidů smíšené etiologie. Jde o poruchy, které vznikají působením faktorů zevního prostředí u osob s genetickou dispozicí ke vzniku dyslipidémie. Beze změny zůstává klinické dělení dyslipidémií na izolovanou hypercholesterolémii, izolovanou hypertriglyceridémii a smíšenou hyperlipoproteinémii.

## Co víme o rizikovosti dyslipidémií ve vyšším věku?

Z epidemiologických pozorování víme, že s věkem klesá hladina celkového i LDL cholesterolu. Přestože se význam elevace celkového cholesterolu pro odhad kardiovaskulárního rizika s věkem zmenšuje, je absolutní riziko spojené s hypercholesterolémií ve věku nad 65 ve srovnání s mladší populací zvýšeno. Vysvětlením této skutečnosti je celkově vyšší incidence kardiovaskulárních příhod u seniorů. (4) Na druhé straně poměr TC/HDL či LDL/HDL je silným prediktorem rizika až do vysokého věku a ukazuje na význam HDL v procesu aterogeneze.

Druhým velkým okruhem důkazů o významu rozpoznávání a adekvátního léčení dyslipidémie ve stáří jsou data získaná z intervenčních studií s hypolipidemiky. Z nejdůležitějších statinových studií připomeňme alespoň průlomovou studii 4S se simvastatinem. (5) I pro skupinu fibrátů máme dnes k dispozici řadu důkazů, např. angiografickou studii DAIS a rozsáhlou studii VA–HIT (6, 7) Ani jedna z uvedených studií však nebyla zaměřena na populaci starších osob, a proto jsme museli vyčkat až na příchod nového tisíciletí, kdy byly publikovány výsledky rozsáhlých intervenčních sledování, ve kterých bylo zastoupení seniorů dostatečné.

Nejrozsáhlejší data dokumentující vliv terapie statiny na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (nejen) u starších nemocných poskytuje Heart Protection Study (HPS) publikovaná na sklonku roku 2001.

HPS byla pětiletá placebem kontrolovaná, randomizovaná studie se simvastatinem, která testovala vliv hypolipidemické terapie a léčby koktejlem antioxidačně působících vitaminů na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u osob ve vysokém riziku kardiovaskulárních onemocnění. Do této studie bylo zařazeno přes 20 tisíc probandů, z toho více než 6000 bylo starších 70 let.

I v nejvyšších věkových kategoriích byl prokázán významný pozitivní efekt simvastatinu na incidenci vaskulárních příhod včetně cévních mozkových příhod (tab. č. 1). Zajímavé je, že v HPS nejvíce

profitovali z léčby právě nejstarší nemocní nad 75 let věku. U těchto nemocných, kterým při ukončení sledování bylo 80–85 let (!) došlo k redukci „velkých" vaskulárních příhod o 9,2%, což je vzhledem k velikosti souboru statisticky vysoce významné (graf č. 1). (8)
Jedinou studií, která byla primárně cílena na populaci starších osob je studie PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). Tato dobře navržená studie měla za cíl testovat benefit z terapie pravastatinem u kohorty starších nemocných v sekundární prevenci nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Primárním složeným cílem studie byla incidence koronární smrti, nefatálního infarktu myokardu, fatální a nefatální cévní mozkové příhody. Vedlejším sledovaným parametrem byl vliv léčby pravastatinem na kognitivní funkce a disabilitu. Sledování trvalo 3,2 roku a bylo do něj zařazeno 5804 probandů ve věku 70–82 let s hladinou celkového cholesterolu v širokém rozmezí 4–9 mmol/l. Léčba pravastatinem vedla k významnému poklesu incidence složek primárního cíle studie (408 příhod v pravastatinové vs. 473 příhod v placebové větvi, RR 0,85). Bylo významně sníženo riziko fatálních i nefatálních infarktů myokardu (RR 0,81). Riziko CMP nebylo významně ovlivněno (RR 1,03), ale riziko TIA se snížilo o 25% (RR 0,75). Důležitým a překvapujícím zjištěním byl nárůst incidence nádorových onemocnění, který v aktivně léčené skupině dosáhl 25%. Vliv léčby pravastatinem na kognitivní funkce nebyl prokázán jako signifikantní. (9)

tabulka č. 1

**Incidence vaskulárních příhod podle věku v HPS**

| Věková skupina | Simvastatin 40 mg (n= 10269) | Placebo (n= 10267) | Relativní riziko |
|---|---|---|---|
| < 65 | 838 (8,2%) | 1093 (10,6%) | –23,3% |
| 65–69 | 516 (5,0%) | 677 (6,6%) | –23,8% |
| 70–74 | 550 (5,4%) | 628 (6,2%) | –12,8% |
| > 75 | 138 (1,3%) | 208 (2,0%) | –33,6% |

## Jak léčit dyslipidémie ve vyšším věku?

Terapii dyslipidémií i ve vyšším věku zahajujeme vždy dietními a režimovými opatřeními. I u nemocných, u kterých je následně indikována hypolipidemická farmakoterapie je dodržování obecných principů diety a zdravého životního stylu nezbytným předpokladem úspěchu. Je pravda, že prosazování těchto zásad je ve vyšším věku často obtížnější než u mladších nemocných, ale je třeba na nich trvat. Principy dietní a režimové intervence jsou podrobně rozebírány v komplexních doporučeních odborných společností a proto na ně v detailu odkazujeme (např. 10).

## Kdy a jaká hypolipidemika indikovat starším nemocným?

Na tuto otázku je odpověď složitější. Sama indikace hypolipidemik nemá u nemocných nad 65 jednoznačná kritéria. Vždy je třeba postupovat individuálně. Vyhodnotíme celkové kardiovaskulární riziko nemocného (primární vs. sekundární prevence), vezmeme v úvahu celkový stav i přidružená onemocnění a v neposlední řadě i schopnost pacienta spolupracovat.
Další otázkou je výběr vhodného typu a dávky hypolipidemika zejména vzhledem k přidruženým onemocněním a nutnosti konkomitantní terapie, nezanedbatelná je i otázka případného doplatku za lék pro nemocného. V současné době jsou na našem trhu dostupná hypolipidemika ze tří základních skupin. Jsou to inhibitory HMG CoA reduktázy (statiny), agonisté nitrojaderných receptorů PPAR γ (fibráty) a sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice). Další hypolipidemika (niacin, deriváty kyseliny nikotinové, blokátor střevní resorpce cholesterolu ezetimibe) nejsou na našem trhu dostupná. Rozhodneme-li se pro farmakoterapii, používáme pro výběr preparátu obecná pravidla. U převažující hypercholesterolémie volíme jako lék volby statin, v případě nedostatečného efektu je vhodné přidání pryskyřice. Je-li hlavní patologií plazmatického lipidového spektra elevace hladin triglyceridů, je vhodná terapie fibrátem, stejně jako u smíšené hyperlipoproteinémie s triglyceridy nad 4,5 mmol/l případně u dyslipidémie se snížením hladin HDL cholesterolu. Indikace hypolipidemické léčby u starších nemocných s hypertriglyceridémií není však jednoznačně vyřešena, chybí nám i důkazy o bezpečnosti a účinnosti kombinace statinů s fibráty při podávání ve vyšším věku.
Na základě prezentovaných důkazů je možné říci, že nemocní v sekundární prevenci s poruchou metabolismu lipidů jsou indikováni k farmakologické léčbě. Autoři se shodují na správnosti indikace hypolipidemik nemocným s prokázaným aterosklerotickým onemocněním do věku 80 let. Nad 80 let je třeba postupovat individuálně a vyhodnotit biologický věk a profit z léčby pro každého nemocného. (11–13) Údaje o jednoznačné vhodnosti farmakologické léčby pro nejstarší část populace podložené klinickými studiemi zatím chybí.

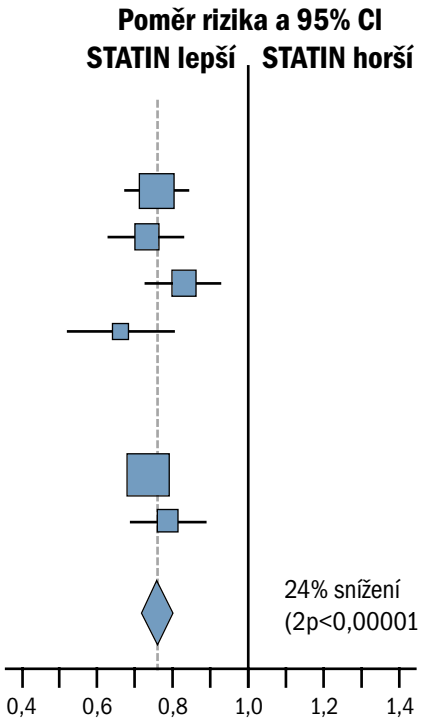
## Existují doporučení pro léčbu dyslipidémií ve vyšším věku?

Speciální doporučení pro léčbu hyperlipoproteinémií u seniorů nejsou součástí žádných guidelines českých odborných společností. Ze zahraničních se této problematice věnuje třetí revize amerického Národního cholesterolového edukačního programu (NCEP III) z roku 2001. Je zdůrazněn význam elevace hladin LDL cholesterolu a snížení hladin HDL částic pro predikci kardiovaskulárního rizika, který přetrvává do vysokého věku. I u seniorů je zásadní stratifikace rizika i s využitím metod neinvazivní diagnostiky subklinické aterosklerózy (ultrazvukové vyšetření karotického povodí, měření kotníkových tlaků). Pro nemocné v sekundární prevenci doporučuje NCEP III i v této věkové kategorii jednoznačně LDL cholesterol snižující terapii (statiny). U primární prevence je vždy třeba využít všech možností modifikací životního stylu, které by mohly vést k normalizaci hladin plazmatických lipidů. V případě kumulace rizikových faktorů je však podle NCEP III farmakologická léčba indikována stejně jako u mladších nemocných i v primární prevenci. Je jednoznačně postulováno, že věk není kritériem pro odmítnutí indikace hypolipidemické léčby. (14)
Mezi evropskými doporučeními najdeme

Graf č. 1

**Vaskulární příhody podle věku a pohlaví v Heart Protection Study (HPS)**

| Výchozí parametr | STATIN (10 269) | PLACEBO (10 267) |
|---|---|---|
| Věková skupina (roky) | | |
| < 65 | 838 | 1 093 |
| 65 - 69 | 516 | 677 |
| 70 - 74 | 550 | 628 |
| ≥ 75 | 138 | 208 |
| Pohlaví | | |
| mužské | 1 676 | 2 148 |
| ženské | 366 | 458 |
| Všichni pacienti | 2 042 (19,9%) | 2 606 (25,4%) |




kapitolu zaměřenou na zásady léčby dyslipidémií ve vyšším věku v Kapesním průvodci prevencí ischemickou chorobou srdeční, který byl nedávno přeložen z německého originálu do češtiny. Základně se tento dokument shoduje s pravidly NCEP III, je znovu zdůrazněn princip individualizace hypolipidemické léčby, nutnost pečlivého monitoringu bezpečnostních parametrů a titrace dávky hypolipidemik. (15)

## Jak přistupovat k nemocným s dyslipidémií ve vyšším věku v každodenní praxi?

Pokusme se nyní shrnout výše uvedené do několika bodů:

- dyslipidémie představují i ve věku nad 65 let významný ovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy a jejích komplikací
- existují dostatečné důkazy pro oprávněnost intervence dyslipidémií do věku 80 let
- základem terapie dyslipidémií je vždy léčba dietní a režimová
- u nemocných v sekundární prevenci (s prokázaným onemocněním aterosklerotického původu) je indikována hypolipidemická farmakoterapie
- v primární prevenci je třeba zvážit podávání hypolipidemik individuálně a pečlivě zhodnotit kardiovaskulární riziko konkrétního nemocného
- volba hypolipidemika se řídí stejnými principy jako u mladších nemocných, léčbu zahajujeme nižší dávkou
- farmakologická léčba poruch lipidového metabolismu může být u seniorů rizikovější (přidružená onemocnění, nutnost konkomitantní medikace). Tato rizika můžeme do značné míry eliminovat pečlivou edukací a monitorací bezpečnosti a účinnosti léčby.

Je zřejmé, že úprava hladin plazmatických lipidů je i u starších nemocných jednou z možností, jak předcházet kardiovaskulárním komplikacím aterosklerózy a tím přispět ke zlepšení kvality života seniorů, což by mělo být jedním z našich hlavních cílů.

*Práce byla částečně podpořena granty IGA MZ ČR NB 7392–3 a GAČR 301/02/D065.*

*Literatura*
*1. Buckley BM. Healthy ageing: ageing safely. Eur Heart J 2001, 3 Suppl N: N6–10.*
*2. WHO technical report Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases in elderly people. 1995.*
*3. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza. Léčba hyperlipidémií. Maxdorf–Jessenius 1999, Praha.*
*4. Wilson PW, Kannel WB. Hypercholesterolemia and Coronary Risk in the Elderly: The Framingham Study. Am J Geriatr Cardiol 1993 Mar;2(2):56.*
*5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994, 344: 1383–1389.*
*6. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary–heart disease in type 2. diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet 2001, 357: 905–910.*
*7. Rubins HS, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high–density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High–Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999, 341: 410–418.*
*8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 individuals: a randomised placebo–controlled trial. Lancet 2002, 360: 7–22.*
*9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002 Nov 23;360(9346):1623–1630.*
*10. Cífková R za členy společné pracovní skupiny: Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. Kapitoly z kardiologie 2000, 2: 122–139.*
*11. Rich MW. Aggressive Risk Factor Management in the Elderly: Are You Ever Too Old?. Am J Geriatr Cardiol 1999 Mar;8(2):72–79.*
*12. Aronow WS. Cholesterol 2001. Rationale for lipid–lowering in older patients with or without CAD. Geriatrics 2001 Sep;56(9):22–5, 28–30.*
*13. Playford DA, Watts GF. Management of lipid disorders in the elderly. Drugs Aging 1997 Jun;10(6):444–62.*
*14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No. 01–3670, May 2001.*
*15. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. Kapesní průvodce prevencí ischemické choroby srdeční. Triton 2003, s. 126.*

# practicus

>>>> odborný časopis praktických lékařů,
vydávaný ve spolupráci se SVL ČLS JEP

...modrý časopis,
ke kterému
se budete vracet!

Cena ročního plovoucího předplatného časopisu PRACTICUS je 610 Kč včetně balného, poštovného a DPH.

**Objednávkový kupón - zašlete na adresu našeho vydavatelství**

titul, jméno, příjmení:

specializace: ☐ praktický lékař **jste-li praktický lékař pro dospělé, bude Vám časopis zasílán ZDARMA, nevyplňujte údaje o úhradě!** jiná specializace, jaká

adresa ordinace:

telefon:

způsob platby: ☐ složenkou ☐ fakturou - **budete-li platit fakturou, vyplňte i následující údaje:**

číslo účtu IČO DIČ

**PRACTICUS s.r.o., Budějovická 55/1998, 140 00 Praha 4, tel./fax: +420 244 467 641, e-mail: info@practicus.cz**

# Zentiva - ZODAC