

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie



Revmatická horečka a její farmakoterapie

Diplomová práce

Vypracovala: Davidová Kristýna

Školitel: PharmDr. Mladěnka Přemysl, Ph.D.
Akademický rok 2010/2011

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, u nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu literatury a v práci řádně citovány.

Na tomto místě bych velice ráda poděkovala všem, kteří mi pomohli s touto diplomovou prací. Mé poděkování patří především PharmDr. Přemyslu Mladěnkovi, Ph.D. za věcné připomínky, odborné vedení celé práce a vstřícný přístup.

Obsah

Úvod.....	7
1. Revmatická horečka.....	8
1.1. Etiologie a patogeneze	9
1.2. Epidemiologie	10
1.2.1. Revmatická horečka v České republice	13
1.2.2. Pohlaví, věk	13
1.2.3. Endemické oblasti	14
1.3. Klinický obraz.....	14
1.3.1. Postižení srdce	16
1.3.1.1. Endokarditida	17
1.3.1.1.1. Mitrální stenóza (MS).....	17
1.3.1.1.2. Mitrální regurgitace (MR).....	19
1.3.1.1.3. Aortální stenóza (AS)	21
1.3.1.1.4. Aortální regurgitace (AR)	24
1.3.1.2. Myokarditida a perikarditida	26
1.3.1.3. Infekční endokarditida - zvýšené riziko u pacientů s ChRH.....	26
1.3.1.4. Srdeční selhání	27
1.3.2. Postižení kloubů	28
1.3.3. Postižení CNS.....	29
1.3.4. Kožní projevy	30
1.3.4.1. Erythema marginatum	30
1.3.4.2. Podkožní uzlíky	30
1.4. Diagnóza	31
1.4.1. Diagnóza infekce streptokoky skupiny A.....	33
1.4.2. Diagnóza kardiitidy	35
1.4.3. Další laboratorní nálezy	36
1.4.4. Diferenciální diagnóza	37
2. Léčba.....	39
2.1. Režimová opatření.....	39
2.2. Symptomatická léčba	39

2.2.1.	Salicyláty a nesteroidní antiflogistika (NSAID)	40
2.2.1.1.	Mechanismus účinku	41
2.2.1.2.	Nežádoucí účinky	42
2.2.1.3.	Kontraindikace	42
2.2.2.	Glukokortikosteroidy (GK)	42
2.2.2.1.	Mechanismus účinku	43
2.2.2.2.	Nežádoucí účinky	45
2.2.2.3.	Prednison	46
2.3.	Léčba chorey	47
2.4.	Léčba srdečního selhávání	47
2.5.	Léčba streptokokové infekce	48
2.5.1.	Primární prevence	48
2.5.2.	Profylaxe infekční endokarditidy	50
2.5.3.	Sekundární prevence	51
2.5.4.	Aktuální směrnice primární a sekundární prevence.....	53
2.5.5.	Základní a depotní penicilíny	54
2.5.5.1.	Mechanismus účinku	54
2.5.5.2.	Benzathin Penicilin	55
2.5.5.3.	Nežádoucí účinky	55
2.5.5.4.	Kontraindikace	56
2.5.5.5.	Penicilin V.....	57
2.5.5.6.	Farmakokinetické vlastnosti.....	59
2.5.5.6.1.	Absorpce.....	59
2.5.5.7.	Nežádoucí účinky	59
2.5.5.8.	Kontraindikace	60
2.5.5.9.	Dávkování	60
2.5.6.	Makrolidy	60
2.5.6.1.	Mechanismus účinku	60
2.5.6.2.	Erythromycin.....	61
2.5.6.3.	Klarithromycin	61
2.5.6.4.	Interakce	62
2.5.6.5.	Nežádoucí účinky	62

2.5.7.	Cefalosporinová antibiotika.....	62
2.5.7.1.	Mechanismus účinku	63
2.5.7.2.	Nežádoucí účinky	64
2.5.8.	Sulfonamidy.....	64
2.5.8.1.	Mechanismus účinku	65
2.5.8.2.	Interakce	65
2.5.8.3.	Sulfadiazin, sulfisoxazol	65
2.5.8.4.	Nežádoucí účinky	66
2.5.8.5.	Kontraindikace	66
2.5.9.	Další atb	66
2.5.10.	Další zkoušená léčba	66
3.	Závěr	67
4.	Abstrakt	68
5.	Abstract.....	69
6.	Seznam zkratk	70
7.	Seznam použité literatury	72

Úvod

Revmatická horečka je závažné onemocnění vyskytující se převážně v rozvojových zemích. Objevuje se po neléčené streptokokové tonzilo-faryngitidě nejčastěji u dětí od 5 do 15 let. Nejzávažnější manifestací revmatické horečky je karditida a léčbou je dlouhodobá profylaxe antibiotiky. Chronická revmatická choroba srdeční postihuje přes 15 miliónů lidí na světě a způsobuje značnou ekonomickou zátěž. Jelikož se vyskytuje nejvíce v rozvojových zemích, kde je špatný přístup ke zdravotní péči, bylo by nejlepší léčebnou strategií vyvinutí antistreptokokové vakcíny, a tím předcházení vzniku revmatické horečky.

1. Revmatická horečka

Revmatická horečka (RH) je opožděný nehnisavý následek neléčené streptokokové tonzilofaryngitidy. I když jde o akutní difúzní zánětlivé onemocnění postihující řadu orgánů (klouby, kůži, podkožní tkáň, centrální nervový systém a srdce), žádná z orgánových manifestací, s výjimkou karditidy, nezanechá trvalé následky. Jak poznamenal v roce 1884 Lasègue, “revmatická horečka je nemoc, která olizuje klouby, ale zakousne se do srdce“. Ke klinickému poškození srdce dochází asi v polovině až dvou třetinách případů RH. Pro RH je tedy charakteristické, že i když je patologický proces rozšířen v celém těle, z klinického hlediska jde především o poškození srdce; ostatní orgány jsou závažnějšího či trvalého poškození ušetřeny.⁽¹⁾

Známky předchozí streptokokové infekce spolu s přítomností dvou hlavních nebo jednoho hlavního a dvou vedlejších projevů, svědčí s vysokou pravděpodobností pro akutní revmatickou horečku (ARH).⁽¹⁾

Chronická revmatická choroba srdeční (ChRH), jako následek revmatické karditidy, je velmi častou příčinou kardiovaskulární morbidity a mortality v rozvojových zemích. Osoby, které jednou prodělaly infekční RH, mají vysoké riziko recidivy po další faryngální infekci streptokoky skupiny A. Jak primárním tak sekundárním atakám RH lze zabránit včasnou léčbou nebo prevencí streptokokové faryngitidy antibiotiky. Výrazný ústup v západních zemích vedl k samolibému “laissez-faire“ postoji k této nemoci; neoprávněné přejímání tohoto postoje v rozvojových zemích by však mělo neblahé následky. Pozdní následky RH, především mitrální vada, se nyní v souvislosti s migrací obyvatelstva objevují znovu a častěji v Evropě.⁽¹⁾

Chronická revmatická karditida (tzv. pozdní karditida) se projevuje chronickým srdečním selháním u nemocného s výrazně dilatovaným srdcem a známkami mitrální regurgitace. Chybí-li ostatní extrakardiální známky RH, je velmi obtížné odlišit tento syndrom od jiných forem chronické myokarditidy. I když RH nevyvolává izolovanou myokarditidu, nemusí být zánět perikardu zřejmý a mitrální valvulitida může být neodlišitelná od jiných příčin mitrální regurgitace způsobených dilatací mitrálního prstence. V těchto případech je třeba velmi pečlivě pátrat po ostatních známkách – po

přechodném perikardiálním šelestu nebo výpotku, přechodné aortální regurgitaci, podkožních uzlicích, erythema marginatum a mírných známkách chorey.⁽¹⁾

Na pozdní karditidu se nevztahují Jonesova kritéria (viz dále). Pozdní karditida může probíhat měsíce až roky a skončit smrtelně; často však nastane zlepšení, někdy i velmi rychle, s výrazným zmenšením srdce, ale přetrváním různého stupně mitrální regurgitace.⁽¹⁾

1.1. Etiologie a patogeneze

Revmatická horečka se objevuje dva až čtyři týdny po neléčené faryngální infekci některými kmeny β -hemolytických streptokoků skupiny A. Vzácněji, ale nikoli výjimečně mohou tonzilofaryngitidu způsobit i příbuzné streptokoky skupiny C nebo G.⁽²⁾ Kmeny způsobující akutní glomerulonefritidu RH nezpůsobují. Při jiné lokalizaci infekce než v hltanu (např. kožním impetigu nebo puerperální sepsi) nemoc rovněž nevzniká. Infekce musí trvat dostatečně dlouho a vyvolat silnou antigenní reakci; čím silnější je antigenní reakce, tím vyšší je incidence RH.⁽¹⁾

Ačkoli je dobře známo, že skupina A β -hemolytického streptokoka je činitel vzniku ARH, patogeneze a imunitní mechanismy nejsou úplně přesně objasněny.⁽³⁾

Klinická manifestace a síla odezvy organismu je určena pacientovou vnímavostí, virulencí infekce a prostředím.⁽³⁾ Incidence nemoci je podstatně vyšší (asi 50 %) u jedinců po streptokokové faryngitidě, kteří již dříve prodělali epizodu RH.⁽¹⁾ Stručně řečeno, zdá se, že kombinovaná humorální a buněčná odpověď organismu na bakteriální antigeny reaguje zkříženě s lidskými tkáněmi jako srdeční tkáň, klouby, kůže a centrální nervový systém.⁽³⁾ Streptokok skupiny A, způsobující RH má na svém povrchu tzv. M-protein, který je podobný strukturám obsaženým v tkáních tvořících srdce, chlopeň, kloubní výstelku a nervové buňky. Pokud mikrob překoná slizniční bariéru, je rozpoznán jako cizí a imunitní systém proti němu zaútočí. Díky strukturální podobnosti bakterie a vlastních tkání se vytvořené protilátky neobrátní jen proti této bakterii, ale i vlastním buňkám.⁽⁴⁾

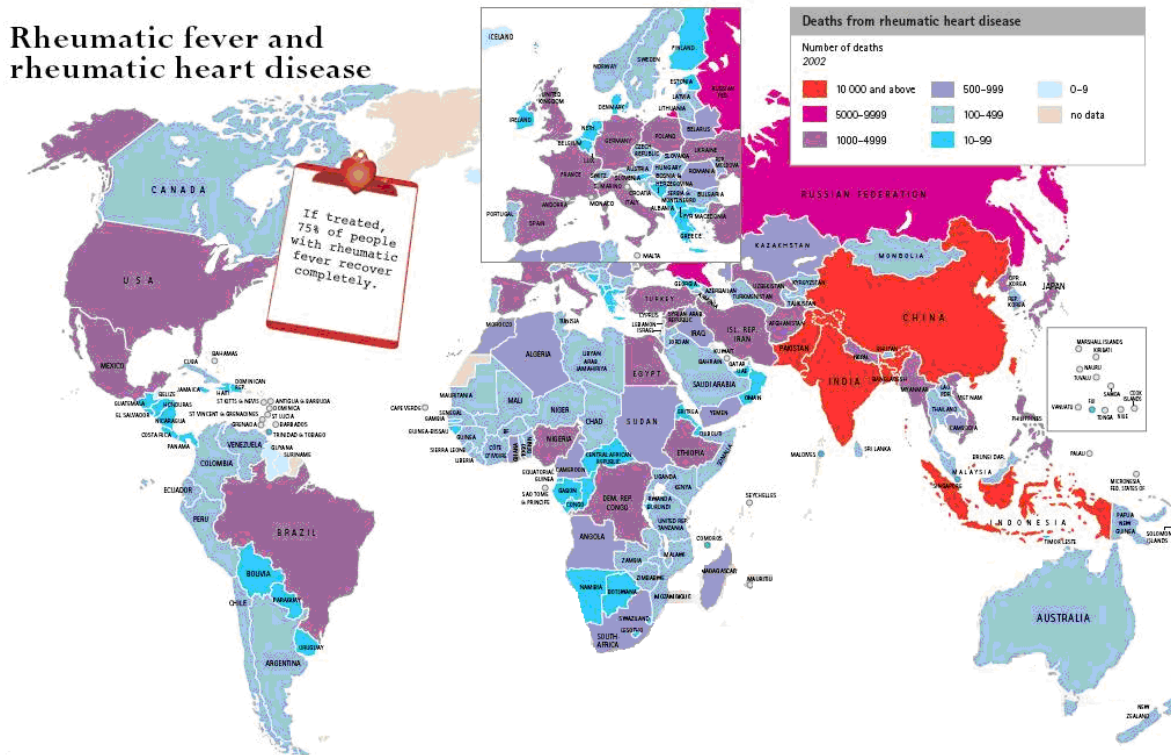
Pouze určitý druh streptokoka skupiny A bývá sdružený s ARH. Tento potenciál revmatogenicity je přičítán právě zmíněnému M-proteinu. Klasická revmatogenní hypotéza M-proteinu začala být sporná objevením dalších sérotypů ve společnostech, kde je RH běžná.⁽⁵⁾ Znatelně snížená incidence RH v USA za posledních 50 let, koreluje s nahrazením revmatogenních typů za nerevmatogenní v případě streptokokových faryngitid u dětí. Důvody pozorovaných změn u M-typu a virulence streptokoka skupiny A potřebují objasnit.⁽⁶⁾ Obnovení RH během poloviny 80. let, v oblasti Salt Lake City (Utah, USA) se věřilo, že je to sdruženo se zvýšeným množstvím mukoidních druhů (*Streptococca Pyogenes*, β -hemolytický streptokok patřící do skupiny A) M typu v této společnosti.⁽⁷⁾ Pouze u malého procenta lidí (0,3-3%) s akutní streptokokovou faryngitidou se projeví ARH.⁽⁸⁾ Je zde jistá genetická predispozice. Zřejmě je asociace ChRH s určitými alelami HLA II typu a tyto asociace jsou ještě více patrné u pacientů s mitrálním chlopňovým onemocněním.⁽⁹⁾ Více než 70 % revmatiků má na non-T lymfocytech "revmatický" marker (antigen), který nerevmaticí nemají.⁽¹⁰⁾

M-protein je ve své distální části vysoce variabilní. Podle jeho antigenních vlastností se streptokoky skupiny A třídí do 124 podskupin.⁽¹¹⁾ Ukazuje se, že RH vyvolávají především sérotypy M1, M3, M5, M6, M18 a M24.⁽¹²⁾ M-protein těchto tzv. revmatogenních kmenů streptokoků je strukturálně a imunologicky podobný myozinu (myokardiálnímu, nikoli myozinu skeletálních svalů), sarkolemě svalových vláken v srdci a antigenům chrupavky a synovie.⁽¹³⁾ V chlopních, které jsou při revmatické karditidě postiženy prakticky vždy, nejsou svalová vlákna, byla však popsána podobnost M-proteinu s lamininem, který je součástí bazální membrány endokardu.⁽¹⁴⁾

1.2. Epidemiologie

Odhaduje se, že 15,6 milionů lidí na světě trpí ChRH. Většina z nich pochází z rozvojových zemí.⁽¹⁵⁾ Incidence revmatické horečky a prevalence revmatické choroby srdeční vykazují obrovské regionální rozdíly (Obr. 1). Roční incidence RH klesla v průmyslově vyspělých zemích (v západní Evropě a v Severní Americe) v minulém století z 200 případů na 100 000 obyvatel na asi 0,5 případu na 100 000 dětí ve školním věku, a stala se tak vzácnou nemocí. Tento dramatický pokles v průmyslových zemích ostře

kontrastuje se stále vysokou incidencí (100-200 případů na 100 000 obyvatel ročně) v rozvojových zemích.⁽¹⁾

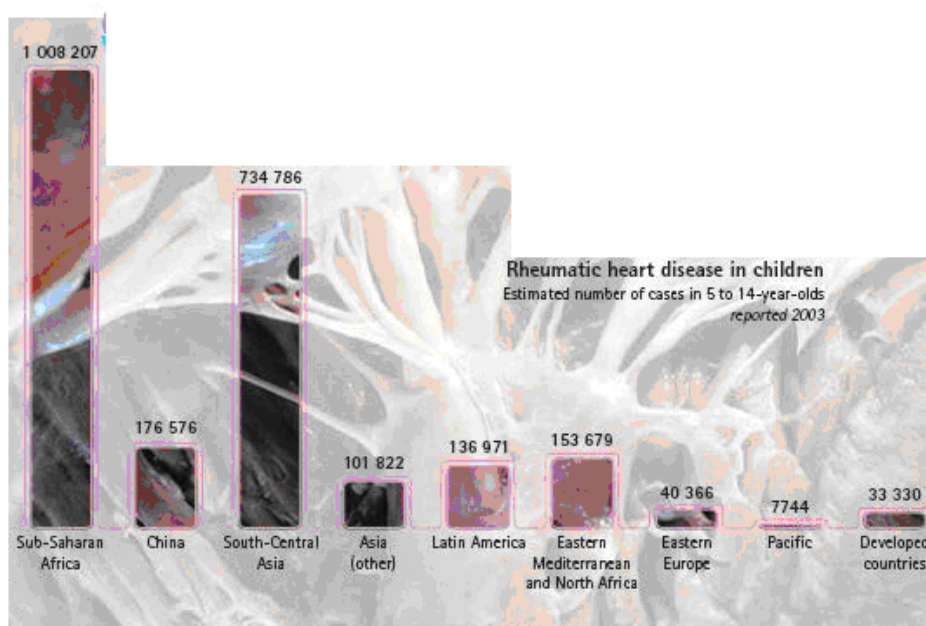


Obr. 1 Celosvětové počty úmrtí na revmatickou chorobu srdeční. Převzato z WHO, 2004.⁽¹⁶⁾

RH způsobuje závažné onemocnění srdce v chudých a středně chudých zemích a v chudých komunitách bohatých zemí. ChRH způsobuje těžkou ekonomickou zátěž na zdravotnický systém v nízkých a středně příjmových zemích kvůli cenám lékařského ošetření, operacím srdečních chlopní a také proto, že je to onemocnění mladých lidí, což je ekonomicky aktivní část populace.⁽¹⁷⁾

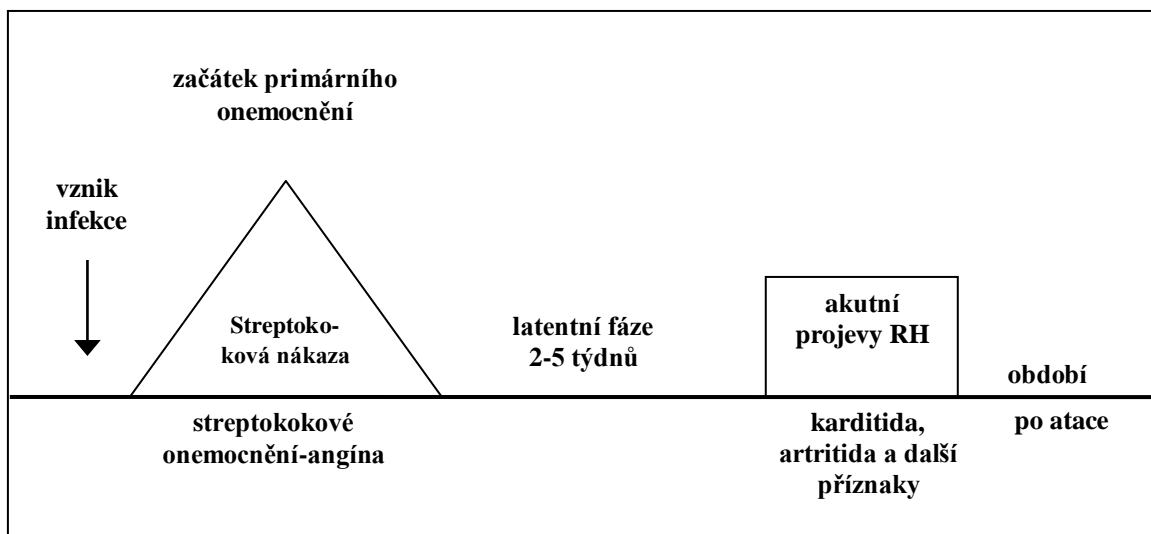
Na poklesu incidence RH v průmyslových zemích se pravděpodobně podílí více faktorů. Zlepšená ekonomická situace obyvatelstva vedla k vymizení podvýživy a ke všeobecné dostupnosti lékařské péče. Lepší hygienické podmínky, méně přeplněných bytů a škol to vše omezilo těsný kontakt mezi osobami, a tím i šíření streptokokové infekce. K dalším faktorům podílejícím se na poklesu incidence RH patří včasná léčba streptokokových infekcí antibiotiky, zvláště penicilinem, a pravděpodobně i snížená virulence streptokoků skupiny A.⁽¹⁾

Revmatická horečka postihuje především děti ve věku 5 a 15 lety (Obr. 2), u mladších 3 let je mimořádně vzácná, stejně jako první ataka v dospělosti. Riziko vzniku RH je pouze: 1% u sporadických streptokokových faryngitid, ale více než 3 % v případě streptokokových epidemií (internáty, vojenské tábory aj.). Přitom incidence sekundárních atak RH se udává mezi 5-50 případy na 100 prokázaných streptokokových faryngitid. Četnost těchto atak je vyšší u těch, jejichž srdce bylo postiženo při první atace a zvýšené riziko přetrvává po dobu asi 10 let.⁽¹⁸⁾



Obr. 2 Revmatická choroba srdeční u dětí od 5-14 let. Převzato z WHO, 2004.⁽¹⁶⁾

Vzhledem k příčinnému vztahu mezi streptokokovou faryngitidou a revmatickou horečkou nepřekvapuje velmi těsný epidemiologický vztah (jak geografický, tak časový) obou nemocí⁽¹⁾ (Obr. 3).



Obr. 3 Schéma vzniku RH. Převzato z Klinické revmatologie, 2003.⁽¹⁸⁾

Každý rok onemocní RH půl miliónu osob a u 300 000 z nich se posléze vyvine revmatická karditida. Na následky RH umírá každoročně 300 000 lidí a 6,6 miliónů osob má zhoršenou kvalitu života.^(8,14)

1.2.1. Revmatická horečka v České republice

Výskyt revmatické horečky byl v 50. letech 20.století v ČSR: 1 % obyvatelstva, v r. 1994 a 1995 1,3 %, v r. 1998-2000 0,5 % / rok v ČR.⁽¹⁹⁾ Již na počátku druhé poloviny 20. století byl u nás zaznamenán poměrně rychlý pokles výskytu RH.⁽²⁰⁾ Příčiny tohoto poklesu lze přisuzovat řádné léčbě zánětů horních cest dýchacích, ale i zlepšování životní úrovně.⁽¹⁹⁾

1.2.2. Pohlaví, věk

RH nemá jednoznačné upřednostnění vůči pohlaví, ačkoli určité klinické projevy jako mitrální stenóza a Syndermanova chorea jsou častější u dívek.⁽²¹⁾

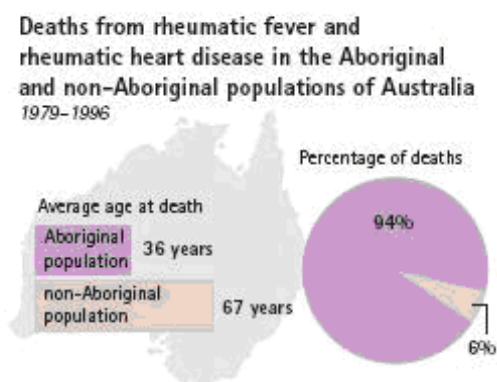
V dětství převažuje postižení kardiální a výskyt chorey, okolo puberty a v dospělosti bývá polyartritida hlavním projevem nemoci.⁽²²⁾

1.2.3. Endemické oblasti

V oblasti endemicity (původní obyvatelstvo z Austrálie a Nového Zélandu) je incidence ARH 300-500 případů na 100 000 dětí (Obr. 4), zatímco průměrný podíl u nepůvodních obyvatel je 50x nižší.^(14,23)

Nejvyšší oblastní převládání ChRH mezi školáky je v subsaharské Africe (5,7 na 1000 obyvatel), v oblasti Tichého oceánu (původní obyvatelstvo z Austrálie a Nového Zélandu, 3,5 případů na 1000 obyvatel) a jižní části centrální Asie (2,2 případy na 1000 obyvatel).⁽²⁴⁾

Zmíněné oblasti nejvyššího výskytu RH (země subsaharské Afriky, v Brazílii, Indii a mezi domorodými obyvateli Austrálie) se vyznačují i vysokou incidencí kardiálního selhání u mladých osob, které se vyvíjí jako komplikace RH.^(14,25)



Obr. 4 Úmrtí na RH a revmatickou chorobu srdeční u původního a nepůvodního obyvatelstva Austrálie. Převzato z WHO, 2004.⁽¹⁶⁾

1.3. Klinický obraz

Ataka RH se obvykle objevuje za 2-5 týdnů po neléčené nebo nesprávně léčené infekci horních cest dýchacích. Kromě toho u těchto pacientů pozorujeme celkovou skleslost, malátnost, zvýšenou únavnost a pocit nemoci.⁽¹⁸⁾ Hlavními klinickými manifestacemi jsou **karditida, polyartritida, chorea, erythema marginatum a podkožní uzlíky**; tyto manifestace se mohou vyskytovat buď osamocené, nebo v různých

kombinacích. Žádný klinický nález nebo výsledek pomocného vyšetření není pro RH patognomonický, ale několik jejich kombinací je diagnostických.⁽¹⁾

Revmatická horečka byla donedávna zařazována mezi zánětlivá revmatická onemocnění. Podle nového klasifikačního seznamu patří do skupiny reaktivních artritid.⁽¹⁸⁾

Klinické nálezy ukazují, že streptokok skupiny A je příčina epizod akutní faryngitidy zahrnující bolest v krku (obvykle s náhlým začátkem) bolest při polykání, horečku s kolísáním stupňů (obvykle z 38,3 na 40 stupňů Celsia), bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení se může taky vyskytovat, zvláště u dětí. Dalšími klinickými nálezy jsou tonzilo-faryngeální zčervenání s nebo bez zánětu, zánět krčních uzlin, jemná patrová petechie, silně oteklá, červená uvula v hrdle a spále podobná vyrážka, zánět nosní sliznice, chrapot, kašel, průjem, konjunktivitida a charakteristický virový enantém nebo exantém. Žádný z těchto klinických projevů není samostatně dostatečně specifický, aby diagnostikoval faryngitidu způsobenou streptokokem skupiny A, a tyto klinické projevy se mohou vyskytovat i u ostatních infekcí horních cest dýchacích.⁽²⁶⁾

Nejzávažnější manifestací karditidy je srdeční selhání s dilatací levé komory. Častěji k němu dochází u mladších nemocných a při opakovaných atakách RH. Je způsobeno myokarditidou a významnou nedostatečností mitrální a popřípadě aortální chlopně. Často je slyšet cval, který je při tachykardii sumačního typu.⁽¹⁾

Klinické symptomy mitrální stenózy se v rozvinutých zemích objevují přibližně 20-30 let od prodělané RH. Před rozvojem chirurgického či intervenčního řešení vady bylo 10-ti leté přežívání neléčených, asymptomatických či málo symptomatických pacientů více než 80 %.⁽²⁷⁾

Karditida může často zůstat nepoznaná, protože v nepřítomnosti perikardiální bolesti či srdečního selhání nevyvolává symptomy, a nálezy při auskultaci mohou být nevýrazné nebo jen přechodné. Nesmí se zapomínat, že převážná většina nemocných s karditidou neudává symptomy poukazující na srdeční poškození. RH zůstává často nediodagnostikována, je-li karditida její jedinou manifestací; později může být u těchto nemocných zjištěna ChRH bez jednoznačné anamnézy RH.⁽¹⁾

Obzvláště obtížné je diagnostikovat recidivu akutní RH u nemocných s již přítomnou revmatickou chorobou srdeční, chybí-li hlavní nesrdeční manifestace (tj. polyartritida nebo chorea). U dříve přítomného chlopenního onemocnění je k diagnostikování nové ataky karditidy třeba průkaz čerstvého poškození srdce, např. perikarditidy, akutního zvětšení srdce a/nebo náhlého srdečního selhání, či nového šelestu na původně nepostižené chlopni. Jonesova kritéria se proto vztahují především na první ataku karditidy.⁽¹⁾

Na začátku onemocnění nelze průběh RH předpovědět. Většina atak RH trvá 6 týdnů, více než 90 % ustoupí do 12 týdnů. Velmi zřídka přetrvává závažná refrakterní karditida nebo prolongované ataky chorey déle než 6 měsíců. Karditida se opakuje častěji u nemocných s předchozí karditidou než u nemocných s choreou. Na rozdíl od iniciální ataky, kdy dochází převážně k chlopenní regurgitaci, pozorují se u recidiv i později u ChRH častěji obstrukční chlopenní léze. Riziko další ataky RH se časem snižuje.⁽¹⁾

Prognóza nemocných bez karditidy je výborná. Závažnost reziduální srdeční choroby má přímý vztah k závažnosti karditidy při akutní atace a k závažnosti a počtu rekurencí.⁽¹⁾

1.3.1. Postižení srdce

Revmatická karditida je pankarditida postihující endokard, myokard a perikard. Vyskytuje se nejméně u 50 % případů RH u dětí a asi ve třetině u dospělých. Může probíhat jen s malými obtížemi. Při těžkém průběhu se projeví závažným srdečním selháním a ojediněle končí smrtí.⁽²²⁾ Karditida je diagnostikovaná, je-li přítomna jedna či více z následujících známek: 1. nový nebo změněný šelest mitrální či aortální regurgitace; 2. perikardiální třecí šelest nebo známky výpotku; 3. nové nebo progredující zvětšení srdce; 4. jinak nevysvětlitelné městnané srdeční selhání.⁽¹⁾

I když při karditidě mohou být postiženy tkáně ze všech tří embryonálních základů - endokard, myokard i perikard - patologické změny na endokardu jsou přítomny vždy. Naopak izolovaná myokarditida či perikarditida bez valvulitidy je raritní.⁽¹²⁾

Intersticiální otok myokardu je spojen s buněčnou infiltrací lymfocyty a plazmatickými buňkami. Tuková degenerace a vakuolizace myokardiálních buněk může vést k myocytolýze. Téměř patognomonickou lézí RH je perivaskulárně uložený **Aschoffův uzlík**, k jehož tvorbě dochází o něco později v proliferativní fázi. Jde o malý oválný granulom u mnohojaderných obrovských buněk s bazofilní cytoplazmou, lymfocytů a plazmatických buněk kolem avaskulárního středu vyplněného fibrinoidem. Aschoffovy uzlíky s převahou produktivních změn nad exsudativními mohou přetrvávat mnoho let poté, co klinické známky karditidy ustoupily, a představovat tak drímající zdroj chronického revmatického zánětu, především u nemocných s pozdějším vývojem mitrální stenózy. V konečném stadiu se Aschoffův uzlík přeměňuje na vřetenovitou jizvičku ležící mezi svalovými vlákny a okolními cévami.⁽¹⁾

1.3.1.1. Endokarditida

Nejcharakterističtějším projevem karditidy je endokarditida (valvulitida) postihující mitrální a aortální chlopeň a šlašinky mitrální chlopně.

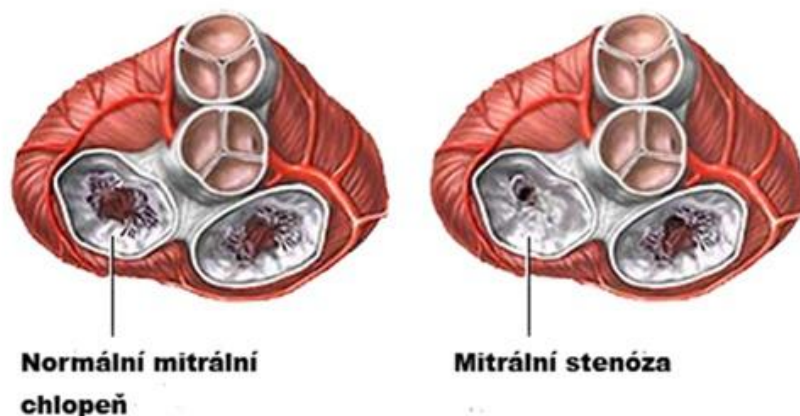
Asi $\frac{1}{4}$ pacientů s prodělanou revmatickou karditidou má izolovanou mitrální stenózu (MS) (Obr. 5), častější je kombinovaná vada s mitrální regurgitací (MR) (Obr. 7). Dochází ke ztluštění cípů fibrózou a srůstu komisur, v typickém případě následuje refrakce cípů a subvalvulárního aparátu se zkrácením a fúzí šlašinek. Finálně dochází ke kalcifikaci chlopně. Čím více je postižen závěsný aparát chlopně, tím častější je výskyt mitrální insuficience.⁽²⁷⁾

O aktivním mitrálním postižení svědčí tzv. Careyův-Coombsův šelest, který je slyšet na hrotě srdce. Je způsoben zúžením mitrálního ústí ztluštěnými oteklými cípy chlopně a svědčí pro významnou valvulitidu.⁽¹⁸⁾

1.3.1.1.1. Mitrální stenóza (MS)

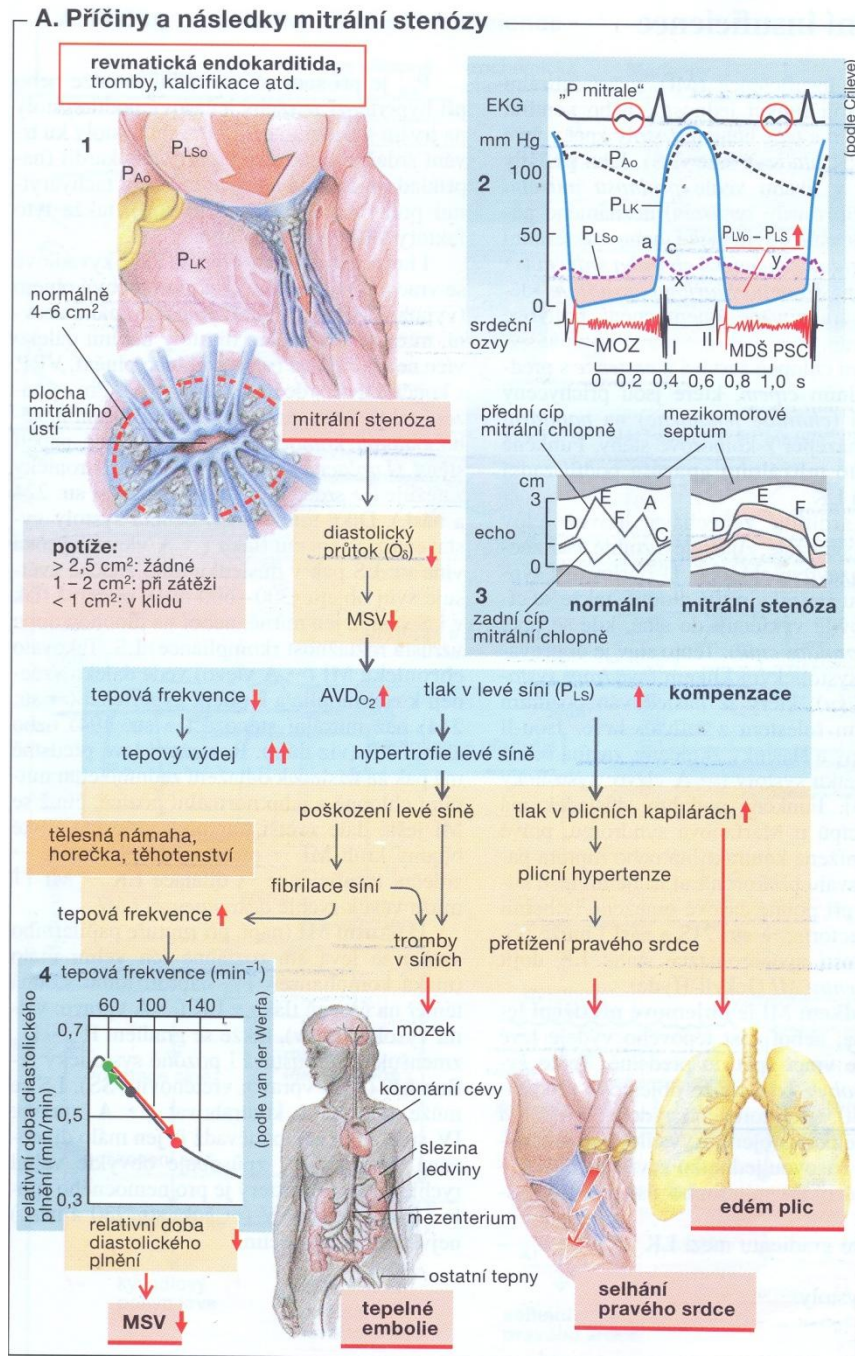
MS převažuje u žen.⁽²⁸⁾ Základní hemodynamickou poruchou je ztížené plnění levé komory zúženým mitrálním ústím (normální plocha ústí 4-6 cm² se může zmenšit až na hodnoty okolo 0,5 cm²). Důsledkem je vznik patologického tlakového gradientu mezi

levou síní a levou komorou s následnou dilatací síně a častým vznikem fibrilace síní. Oba stavy jsou predispozicí pro vznik trombů v levé síní a jejich systémovou embolizaci. Zvýšení tlaku se propaguje retrográdně přes plicní mikrocirkulaci až do plicního tepenného řečiště (postkapilární plicní hypertenze).⁽²⁹⁾



Obr. 5 Mitrální stenóza. Převzato z www stránek Institutu klinické a experimentální medicíny.⁽³⁰⁾

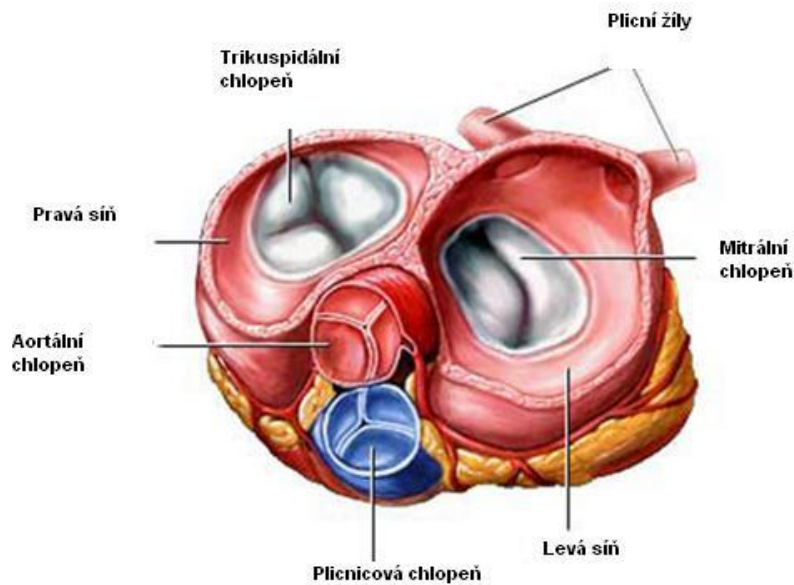
V rozvinutých zemích se symptomatologie MS manifestuje s odstupem 15-25 let od ataky RH, nejčastěji ve 4. - 5. dekádě života. Může zůstat mnoho let asymptomatická, zvláště v případě, že pacient není vystavován výraznější fyzické nebo psychické zátěži. Symptomy mohou být dušnost, hemoptýza, kašel, angina pectoris (Obr. 6). Pokud se symptomatologie rozvine na základě fibrilace síní, pak dochází k její rychlé progresi, zvláště pokud se nedaří kontrolovat tepovou frekvenci.⁽³¹⁾



Obr. 6 Příčiny a následky mitrální stenózy. Převzato ze Silbernaghl, 2001.⁽³²⁾

1.3.1.1.2. Mitrální regurgitace (MR)

Při MR nebo-li mitrální insuficienci ztrácí mitrální chlopeň funkci jednosměrného ventilu, takže část krve teče během systoly zpět z levé komory do levé síně.⁽³²⁾

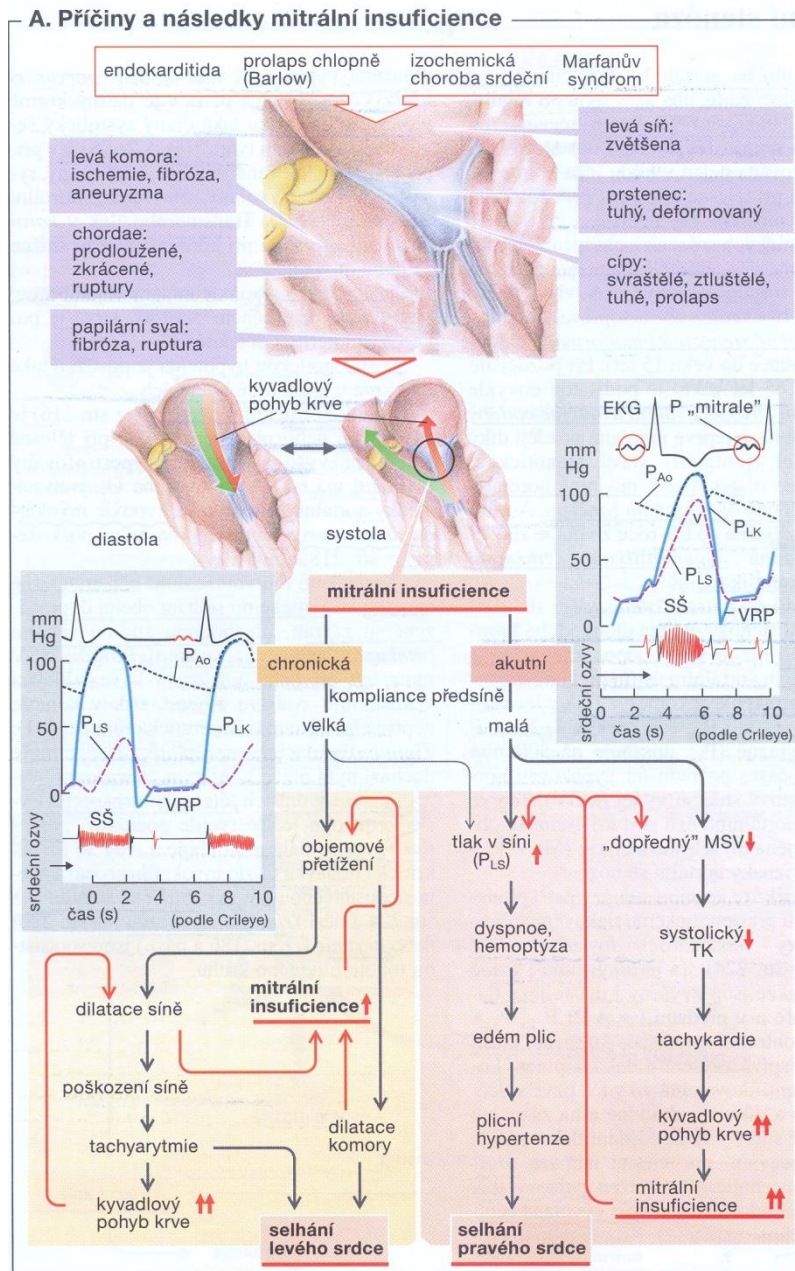


Obr. 7 Mitrální regurgitace. Převzato z www stránek Institutu klinické a experimentální medicíny.⁽³⁰⁾

Je charakterizována objemovým přetížením levé komory a síně při výrazném zvětšení diastolické náplně. Vzestup diastolického napětí ve stěně levé komory vede k hypertrofii její svaloviny s dilatací. Tak je zabezpečeno udržení dostatečného "dopředného" tepového objemu i v přítomnosti regurgitace značného podílu náplně levé komory do nízkotlaké levé síně.⁽²⁹⁾

Nutno podotknout, že MR je až do svého pokročilého stádia téměř asymptomatická, kompenzační schopnosti srdce jsou veliké. Nejčastějšími symptomy tedy jsou celková nevykonnost, snížená tolerance námahy a slabost, což je přímý důsledek sníženého srdečního výdeje, dále dušnost a známky pravostranného srdečního selhání a palpitace.⁽²⁸⁾

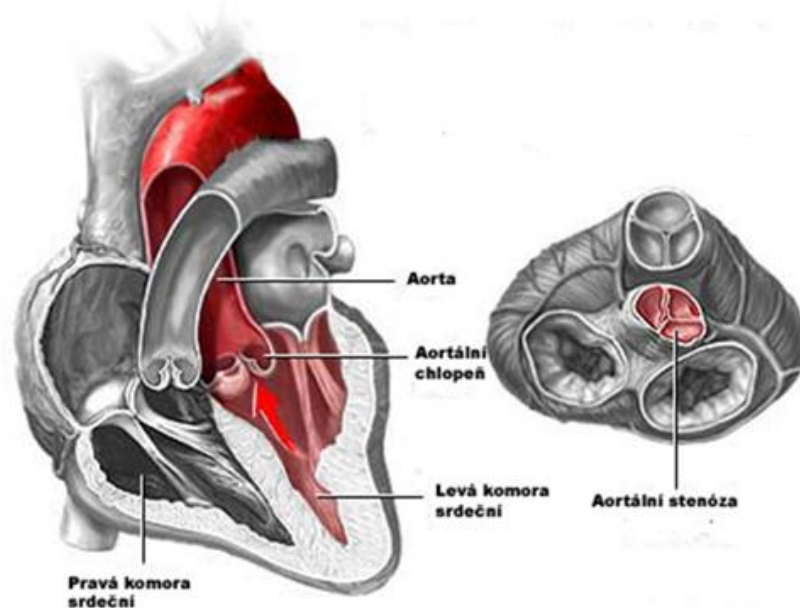
Přirozený průběh onemocnění je obvykle pozvolný. Záleží na příčině a závažnosti MR. Zvětšení levé síně predisponuje ke vzniku fibrilace nebo atypického flutteru síní⁽²⁹⁾ (Obr. 8).



Obr. 8 Příčiny a následky MR. Převzato ze Silbernaghl, 2001. ⁽³²⁾

1.3.1.1.3. Aortální stenóza (AS)

AS (Obr. 9) představuje zvýšenou překážku výtoku levé komory, vedoucí ke zvýšenému napětí stěny levé komory při vytváření vysokého systolického tlaku nutného k překonání této překážky. ⁽¹⁰⁾

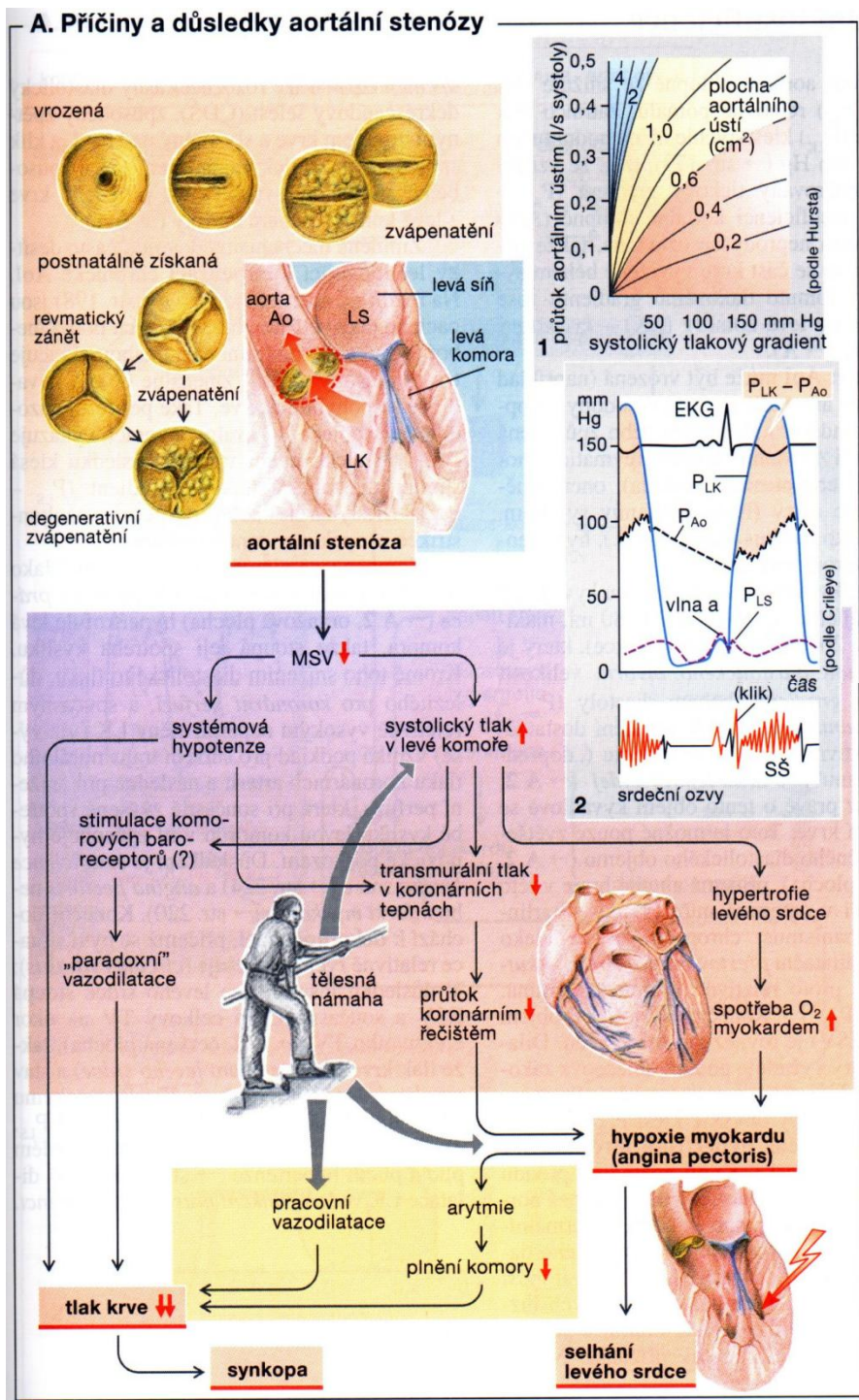


Obr. 9 Aortální stenóza. Převzato z www stránek Institutu klinické a experimentální medicíny.⁽³⁰⁾

Levá komora je vystavena tlakovému přetížení. Kompenzačním mechanismem je postupný rozvoj koncentrické hypertrofie komory se současným zvýšením spotřeby kyslíku v myokardu a rozvojem nepoměru mezi vyšší poptávkou a sníženou nabídkou. Z hemodynamického hlediska postupně dochází k manifestaci nepoměru mezi afterloadem a preloadem. Důsledkem je pokles ejekční frakce, který však není projevem porušené kontraktility a upravuje se ihned po operaci.⁽²⁹⁾

Přirozený průběh je charakterizován velmi dlouhým obdobím, během něhož je pacient zcela asymptomatický. V případě, že pacient začne být symptomatický, se jeho životní prognóza bez operačního zásahu zhoršuje.⁽³¹⁾

Charakteristickými symptomy AS (Obr. 10) jsou stenokardie, synkopy při námaze a námahová dušnost při levostranné srdeční insuficienci. Stenokardie se vyskytují typicky při námaze a nelze je odlišit od projevů koronární aterosklerózy. Námahová synkopa, která bývá někdy jediným projevem vady, je důsledkem poklesu systémového tlaku při vazodilataci v pracujících svalech a neschopnosti zvýšit adekvátně minutový objem srdeční.⁽²⁹⁾

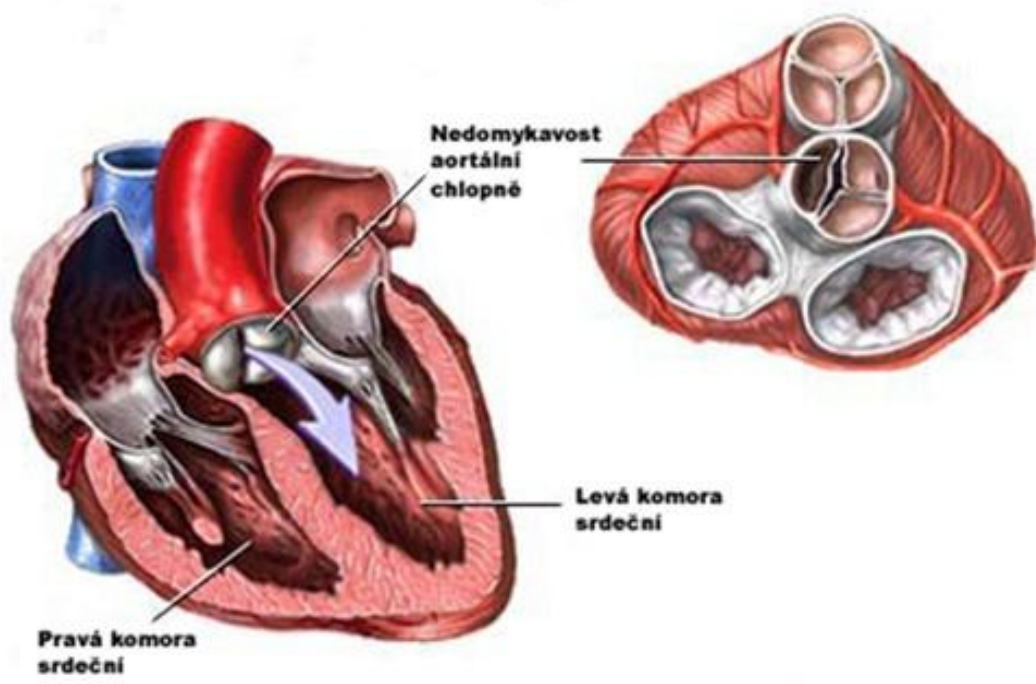


Obr. 10 Příčiny a důsledky aortální stenózy. Převzato ze Silbernaghl, 2001.⁽³²⁾

1.3.1.1.4. Aortální regurgitace (AR)

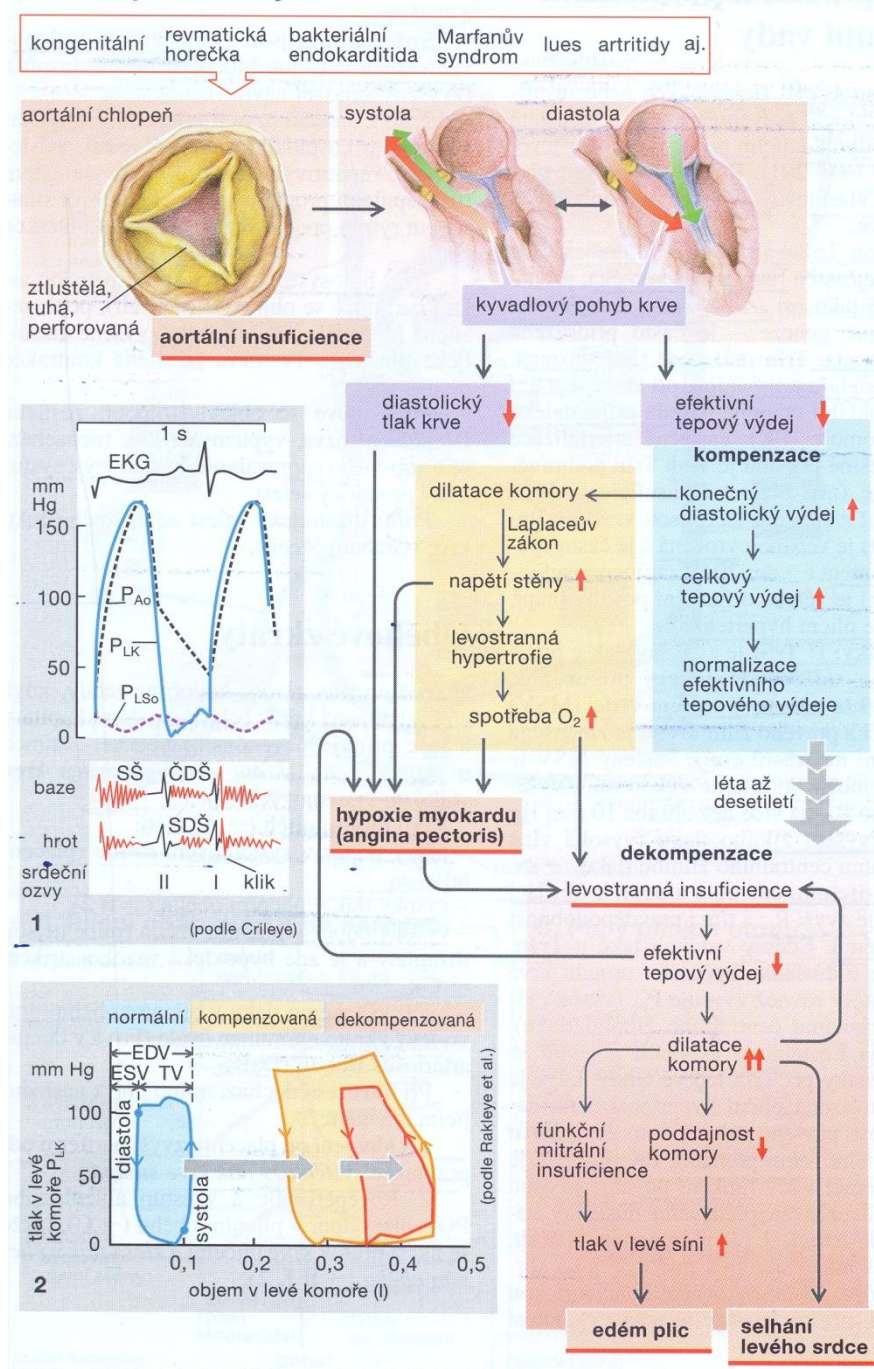
AR nebo-li aortální insuficience je charakterizována dlouhodobým objemovým přetížením levé komory, které vede k její excentrické hypertrofii (Obr. 11). Na rozdíl u MR je u AR zvýšeno i systolické napětí ve stěně komory. Jde tedy současně o tlakové přetížení levé komory, které se manifestuje různě velkým stupněm nepoměru mezi preloadem a afterloadem s poklesem ejekční frakce.

Přirozený průběh je příznivější než u AS. Progredující námahová dušnost až klidová dušnost jsou již důsledkem poruchy kontraktility levé komory (Obr. 12). Stenokardie a synkopy jsou relativně málo časté.⁽²⁹⁾



Obr. 11 Aortální regurgitace. Převzato z www stránek Institutu klinické a experimentální medicíny.⁽³⁰⁾

A. Příčiny a následky aortální insuficience



Obr. 12 Příčiny a následky aortální insuficience. Převzato ze Silbernagl, 2001.⁽³²⁾

Při trikuspidální stenóze i trikuspidální insuficienci je často přidružena i mitrální vada. Následky trikuspidální stenózy jsou zvýšený tlak v pravé síni a snížený diastolický

průtok přes chlopeň, takže minutový srdeční výdej klesá. Zvyšuje se žilní tlak a dochází k periferním edémům a k fibrilaci síní. Ty vznikají i u trikuspidální insuficienci, protože se v důsledku zpětného proudu krve během systoly rovněž zvyšuje tlak v pravé síni.

Srdeční ozvy jsou u chlopenních vad pravého srdce většinou hlučnější během inspiria (zvýšený venózní návrat).⁽³²⁾

1.3.1.2. Myokarditida a perikarditida

Myokarditida nebo perikarditida v nepřítomnosti valvulitidy není způsobena revmatickou horečkou. Akutní difúzní exsudativní myokarditida se často projevuje příznaky srdečního selhání a pozorujeme ji zejména u mladistvých s preexistujícím srdečním onemocněním. Ložisková myokarditida je častější a je podmíněna ohraničenými revmatickými změnami v myokardu. Při auskultaci se zřídka zjišťuje měnlivý systolický šelest I.-II. stupně na hrotě a v mezokarpu, jakož i oslabení I. ozvy na hrotě srdce.⁽¹⁸⁾

K perikarditidě dochází asi v 10 % případů RH; obvykle jsou při ní přítomny i jiné známky kardiitidy.⁽¹⁾ Perikarditida bývá projevem akutnosti kardiitidy. Na začátku ataky se projevuje bolestí a třecím šelestem, později se může objevit výpotek s prohloubením srdečních obtíží. Revmatická perikarditida nikdy nevyústí v syndrom konstriktivní perikarditidy. Zřídka vyúsťuje aktivní revmatická perikarditida do selhání srdce s projevy dekompenzace. Perikarditida bývá exsudativní a fibrinózní. Obě dvě formy je možné vidět u pankarditid.⁽¹⁸⁾

1.3.1.3. Infekční endokarditida - zvýšené riziko u pacientů s ChRH

Infekční endokarditida (IE) je život ohrožující onemocnění, jehož podstatou je přítomnost infikovaného trombu (vegetace) lokalizovaného na srdeční chlopni nebo na nástěnném endokardu.⁽³³⁾ Jde o infekční zánět endokardu, kde klasickými predispozičními stavy pro zachycení mikroorganismů jsou revmatické vady levého srdce, chlopně poškozené předešlou endokardiální infekcí, degenerativní kalcifikující vady, vrozené vady, včetně hypertrofické kardiomyopatie a mitrálního prolapsu s regurgitací, chlopňové

protézy, srdeční záplaty, by-passy a v 10 % jiné implantace cizího materiálu.⁽¹⁰⁾ Preexistující postižení srdce je zjišťováno u 60-80 % osob s IE.⁽³³⁾

Kolonizace endokardu mikroorganismy je umožněna neustálým tvořením a omýváním destičkově-fibrinózních náletů, které na poškozeném endokardu mohou tvořit tromby. Vznik trombů je dán vířivým tokem krve z oblasti vysokého do oblasti nižšího tlaku. Proto je častější infekce nedomykavých chlopní než stenotických a infekce duktus arteriosus či komorového defektu je vždy na straně nižšího tlaku.⁽¹⁰⁾

Typickými vyvolavateli IE jsou málo virulentní druhy streptokoků, žijící jako komezálové na sliznicích dutiny ústní nebo ve střevech a obvykle nazývané "viridující streptokoky".⁽³³⁾ Branou vstupu je orofarynx. Dalšími vyvolavateli jsou enterokoky, branou vstupu je urogenitální trakt nebo střevo při zhmoždění sliznice, během diagnostického či chirurgického zákroku. Stafylokoky, branou vstupu jsou dýchací cesty, kožní poškození, chirurgické zákroky.⁽¹⁰⁾ Množství ojedinělých kazuistik ukazuje, že IE může způsobit prakticky jakékoli bakteriální nebo myotické agens, včetně striktních anaerobů, rickettsií, chlamydií, spirochét, aktinomycet nebo mykobakterií.⁽³³⁾

1.3.1.4. Srdeční selhání

Nejčastěji užívanou definicí srdečního selhávání je definice hemodynamická, doplněná o poznatky o neurohumorální aktivaci. Chronické srdeční selhání (srdeční slabost, srdeční nedostatečnost) je stav postižení srdce, u kterého přes adekvátní plnění komor klesá minutový srdeční výdej a srdce tak není schopno zajistit metabolické potřeby tkání (přívod kyslíku a živin do tkání a odstraňování oxidu uhličitého a metabolických zplodin z tkání). Kompenzační mechanismy zahrnují:

- aktivaci sympatiku s následným vzestupem srdeční frekvence, systémovou (arteriální a žilní) vazokonstrikci, zvýšení srdeční kontraktility a diastolické relaxační schopnosti myokardu,
- aktivaci renin – angiotenzin – aldosteronového systému (RAAS) s následnou arteriální vazokonstrikcí, retencí sodíku, vody a přímým zvýšením srdeční kontraktility,

- hypertrofii myokardu,
- redistribuci minutového srdečního objemu, kterou je zajištěno dodání kyslíku a živin životně důležitým orgánům,
- využití anaerobního metabolismu.⁽³⁴⁾

Klinickými symptomy jsou celková únava, nevěle a nevykonnost při neadekvátní dodávce krve, a tedy i kyslíku a živin do tkání, změny ve tkáních, především v kosterních svalech, dušnost, jejíž hlavní příčinou je městnání krve v plicích (plicní žilní kongesce) při dysfunkci levé komory, systolické nebo diastolické, periferní otoky při městnání krve ve venózním řečišti (systémová žilní kongesce) díky dysfunkci pravé komory.⁽³⁴⁾

1.3.2. Postižení kloubů

Asymetrická migrující polyartritida je nejčastější (přes 70 %) hlavní manifestací RH především u starších dětí, je však nejméně specifická. Vyskytuje se běžně jako první symptom onemocnění, typická je silná bolest v nepoměru k otoku, zarudnutí či zvýšené teplotě kloubu. Jednotlivý kloub je zanícen po 5-7 dní, poté je postižen další kloub (stěhovavá artritida), někdy i několik kloubů současně (artritida aditivní). V rychlém sledu tak může být postiženo mnoho kloubů. V některých případech dochází k postižení jen jednoho kloubu (monoartritida). Nejčastěji postihuje velké klouby běžně kolena a kotníky, zápěstí, loket, ramena a kyčle jsou zasaženy méně často; a malé klouby jako na ruce, chodidle a krku jsou zasaženy velmi vzácně.⁽⁸⁾

Postižení kloubů je charakterizováno spíše exsudativními než proliferativními změnami, a k hojení dochází bez jizevnatění či deformit. Artritida ustupuje bez léčby po třech až čtyřech týdnech. Charakteristický je velmi výrazný ústup artritidy po podání salicylátů; neustoupí-li do dvou dnů po adekvátní léčbě salicyláty, musí být diagnóza RH zpochybněna.⁽¹⁾

Jaccoudův syndrom je chronická porevmatická artropatie. Předpokládá se, že vzniká na základě fibrózy kloubního pouzdra, kde v akutní fázi RH probíhal zánět s granulomatózní reakcí.⁽¹⁸⁾

1.3.3. Postižení CNS

Postižení CNS se projevuje zejména jako chorea. Název “chorea“ je odvozen z řečtiny, kde znamená tanec. Synonymními názvy jsou: chorea minor, Sydenhamova chorea, tanec svatého Víta. Je způsobena zánětlivým revmatickým postižením především bazálních ganglií a nuclei caudati v CNS. Abnormální pohyby mizí ve spánku a ustupují po podání sedativ.⁽¹⁾

Chorea se vyskytuje primárně u dětí a je vzácná u dospělých starších 20 let. Vyskytuje se častěji u dívek a téměř nikdy u mužů po pubertě. Prevalence chorey u pacientů s RH je variabilní (5-36 %) podle různých publikací.⁽⁸⁾ Sydenhamova chorea je charakterizována nekoordinovanými pohyby, problémy s chůzí, špatnou artikulací.⁽³⁵⁾ Začátek projevu může být obtížně rozeznatelný, v počátku může dítě být rozmrzelé, podrážděné, lhostejné ke škole, nepokojné nebo dokonce rozčílené. Fyzická nestabilita se poté brzy projeví jako nemotornost s tendencí neudržet předměty, může vyústit v trhané, nekoordinované pohyby. Jsou zasaženy všechny svalové skupiny, ale na ruku, nohu a tváři je to nejvíce patrné. Je zasažen i jazyk a řeč bývá kostrbatá. Psané písmo se stává nečitelné a pacient může při chůzi zakopávat.⁽⁸⁾

Patologické nálezy v CNS u chorey nejsou charakteristické a nevysvětlují klinické manifestace; mozkomíšní mok má normální složení.⁽¹⁾

Chorea je pozdním projevem RH; obvykle k ní dochází až tři nebo více měsíců po vyvolávající streptokokové infekci. To je v ostrém kontrastu s karditidou a artritidou, jejichž latentní období není obvykle delší než čtyři týdny. Z tohoto důvodu bývá chorea často jediným projevem RH; předchozí streptokokovou infekci je obtížné potvrdit a jiné klinické či laboratorní známky mohou chybět nebo již mohly pominout. Proto je u nemocného s choreou možno stanovit diagnózu RH bez přísného lpění na Jonesových kritériích. Chorea nezanechává trvalé neurologické následky.⁽¹⁾

V jedné studii byla provedena zvuková analýza základní frekvence, síly a trvání oznamovacích a tázacích vět s 20 pacienty s choreou, s 20 pacienty s revmatickou horečkou bez chorey v porovnání s 20 zdravými pacienty. V každé skupině bylo 12 žen. U pacientů s choreou byla řeč charakterizována sníženým rozsahem (rozdíl mezi minimem

a maximem v základní frekvenci), kratší délka vět a vyšší intenzita první slabiky z věty. Nález nebyl ovlivněn povahou vět (např. oznamovací nebo tázací), ale ve všech případech byly výraznější u mužů než u žen. Pacienti s choreou mají zhoršení rozsahu, délky trvání vyslovení vět, což má za následek pomalou a jednotvárnou řeč. Toto bylo popsáno i u jiných onemocnění bazálních ganglií jako Parkinsonova, Huntigtonova a Wilsonova choroba.⁽³⁶⁾

1.3.4. Kožní projevy

1.3.4.1. Erythema marginatum

Erythema marginatum je pro RH charakteristické, nachází se však u pouhých 5-10 % případů. Léze začínají jako malé růžové makuly a rychle se rozšiřují do kruhovitých (erythema annulare) nebo nepravidelných útvarů různé velikosti s prázdným středem a mírně vyvýšenými růžovými okraji. Nacházejí se hlavně na trupu a proximálních částech končetin, nikdy na tváři a rukou. Lze je vyvolat teplem, nebolí ani nesvědí, a pod tlakem blednou. U osob tmavé pleti se nacházejí vzácně nebo jsou přehlédnuty. Jde pravděpodobně o vazomotorický fenomén.⁽¹⁾

Individuálně se mohou objevit a zmizet během několika hodin, rychle mohou měnit tvar, během pozorování mohou změnit tvar nebo splynout se sousedními lézemi a vytvořit další tvar. Proto jsou nazvány jako kouřové kroužky pod kůží. Erythema marginatum se často objevuje brzo po vzniku RH. Nicméně může přetrvávat nebo se vracet po měsíce a dokonce roky, přetrvávat i když ostatní projevy nemoci ustupují a nereaguje na protizánětlivou terapii. Tento kožní fenomén bývá spojen s karditidou, ale na rozdíl od podkožních uzlíků ne se závažnou karditidou. Podkožní uzlíky a erythema marginatum mají sklon se vyskytovat současně.⁽⁸⁾

1.3.4.2. Podkožní uzlíky

Podkožní uzlíky se nacházejí perivaskulárně; jsou to granulomy vykazující fibrinoidní nekrózu kolagenních vláken obklopenou histocyty a fibroblasty. Jde o pevné, nebolestivé, volně pohyblivé uzlíky 0,5-1,5 cm v průměru, nacházející se na extenzorové

straně kloubů (loktů, kolen a zápěstí), v zátylku a nad trny obratlů. Kůže nad nimi je normálně zbarvená a pohyblivá, a není zanícená. Uzlíky se vyskytují vzácně (v méně než 5 %). Dříve byly považovány za patognomonické pro RH, nacházejí se však i u revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematoses. Na rozdíl od revmatoidní artritidy podkožní uzlíky při RH po několika týdnech mizí.⁽¹⁾

V těchto dvou případech (revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematoses) bývají uzlíky větší než ty u RH. Vzácně se podkožní uzlíky objevují jako izolovaný projev RH.⁽⁸⁾

1.4. Diagnóza

Diagnostická kritéria se téměř nezměnila od roku 1889, kdy je poprvé popsal William Cheadle. V roce 1944 je zformuloval D. Jones a v mírně upravované formě platí dodnes⁽²²⁾(Tab. 1). Nejnovější modifikace z roku 1992 klade důraz na diagnózu první, iniciální ataky RH. Rozdělení na hlavní a vedlejší manifestace je založeno na diagnostickém významu daného nálezu.⁽¹⁾

Hlavní manifestace	Vedlejší manifestace
➤ Karditida	➤ Horečka
➤ Polyartritida	➤ Artralgie
➤ Chorea	➤ Dřívější RH nebo ChRH
➤ Erythema marginatum	➤ Zvýšená sedimentace nebo CRP
➤ Podkožní uzlíky	➤ AV blok 1. stupně

Tab. 1 Modifikovaná Jonesova kritéria pro diagnózu RH.⁽¹⁾

Jonesova kritéria byla zavedena k usnadnění diagnostiky RH a k omezení falešně pozitivních diagnóz vedoucích ke zbytečné léčbě. Tato kritéria nemají nahradit rozumný lékařský úsudek, nýbrž jsou doporučena jako vodítko v diagnostice sporných případů. Jelikož prognóza RH se velmi různí v závislosti na přítomnosti jednotlivých hlavních manifestací, z dokumentačních důvodů by měla být diagnóza RH následována výčtem

přítomných hlavních manifestací (např. RH manifestovaná polyartritidou a karditidou). Pro případ recidivy v budoucnosti je též vhodné dokumentovat závažnost karditidy (např. srdeční hypertrofie, městnavé srdeční selhání).⁽¹⁾

K diagnóze RH je třeba přítomnosti dvou hlavních nebo jedné hlavní a dvou vedlejších manifestací, spolu s průkazem předchozí streptokokové infekce (anamnéza spály, zvýšený titr antistreptokokových protilátek, pozitivní výtěr z krku nebo průkaz streptokokového antigenu). Kritéria neplatí pro izolovanou choreu, pozdní karditidu a recidivu RH⁽¹⁾ (Tab. 2).

Diagnostické kategorie	Kritéria
Primární ataka revmatické horečky	Dvě hlavní nebo jedna hlavní a dvě vedlejší manifestace plus důkaz předchozí infekce streptokoků skupiny A
Vracející se ataky revmatické horečky u pacientů s neprokázanou revmatickou chorobou srdeční	Dvě hlavní nebo jedna hlavní a dvě vedlejší manifestace plus důkaz předchozí infekce streptokoků skupiny A
Vracející se ataky revmatické horečky u pacientů s prokázanou revmatickou chorobou srdeční	Dvě vedlejší manifestace plus důkaz předchozí infekce streptokoků skupiny A
Revmatická chorea. Náhlý začátek revmatické karditidy	Nejsou požadovány další hlavní manifestace nebo důkaz předchozí infekce streptokoků skupiny A
Chronické poškození chlopně z revmatické choroby srdeční (pacienti zpočátku s přítomnou mitrální stenózou, smíšenou chorobou mitrální chlopně a aortální chlopenní nemocí)	Nejsou požadována žádná další kritéria k diagnóze revmatické choroby srdeční

Tab. 2 Souhrn kritérií pro diagnózu RH srdeční podle WHO 2002-3 (založeny na Jonsových kritériích).⁽¹⁷⁾

V roce 1992 Americká kardiologická společnost upozornila na některá úskali Jonesových kritérií. Skrytá karditida může být objevena až za několik měsíců po akutní atace. V této době již není pozitivní kultivace z krku, není vzestup antistreptolyzinu O (ASLO) a laboratorní projevy zánětu jsou již negativní. Podobný problém může být s choreou, pokud se projeví jako jediné kritérium RH.⁽²²⁾

1.4.1. Diagnóza infekce streptokoky skupiny A

Akutní faryngitida je častěji způsobena virem než bakteriemi. Mezi virem způsobující faryngitidy řadíme chřipkové virem, parainfluenza virem, rinovirem, coronarovirem, adenovirem, respirační syncytiální virem, virus Epstein-Barrové, entovirem, herpesvirem a také human imunodeficiency virus (HIV). Další příčiny akutní faryngitidy zahrnují streptokoky skupiny C a G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Arcanobacterium hemolyticum*.⁽²⁶⁾

Přesné rozlišení mezi faryngitidou způsobenou streptokokem skupiny A a faryngitidou způsobenou ostatními patogeny založené na anamnéze a klinických nálezech je obtížné i pro zkušené klinické lékaře. Proto je pro diagnózu faryngitidy způsobené streptokokem skupiny A, požadována některá forma mikrobiologického testu, buď krční kultury nebo rychlý antigen detekční test. Žádná krevní agarová kultivace ani rychlý antigen detekční test přesně neodliší jedince jako přenašeče faryngitidy způsobené streptokokem skupiny A (definováni jako jedinci s pozitivní krční kulturou na streptokoka skupiny A, ale bez imunologické odpovědi) a jedince s virovou faryngitidou. Nicméně se snížil užívání antibiotik u řady pacientů s bolestí v krku, kteří mají negativní výsledky kultivace nebo rychlého antigen detekčního testu a to je velice důležité. Faryngální přenašeči infekce způsobené streptokokem skupiny A se běžně nachází mezi dětmi školního věku. V zimě a na předjaří více než 15 % školních dětí mohou být asymptomatictí přenašeči infekce streptokoka skupiny A.⁽²⁶⁾

Imunologický důkaz předcházející streptokokové infekce dává nález víceroch streptokokových protilátek v signifikantně zvýšených titrech. Jsou to protilátky vyvolané extracelulárními produkty β -hemolytického streptokoka skupiny A. Na prvním místě je to ASLO, streptokoková antihyaluronidáza (ASH) a antistreptokináza. V klinické praxi se

nejvíc vžilo vyšetření ASLO. Výhoda jeho určování spočívá v tom, že prakticky největší procento vzestupu protilátek u pacientů po streptokokové infekce je právě u této protilátky (asi 75-80 %). Při současném určování většího počtu protilátek (antihyaluronidáza, antistreptokináza, antideoxyribonukleáza ap.) je možné prokázat sérologicky streptokokovou infekci prakticky ve 100 % případů. Hodnocení titru ASLO je třeba interpretovat velmi kriticky a hodnotit zejména jeho dynamiku. Statisticky se jako hraniční hodnota normy ASLO v literatuře uvádí 250 j.⁽¹⁸⁾

Při rozhodování zda vykonat mikrobiologický test u pacienta s akutní faryngitidou, by měly být zváženy klinické a epidemiologické nálezy (Tab. 3).⁽²⁶⁾

Klinické a epidemiologické nálezy a diagnóza faryngitidy způsobená streptokoky skupiny A
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Náhlý začátek bolesti v krku ➤ Bolest při polykání ➤ Horečka ➤ Vyrážka ➤ Bolest hlavy ➤ Nausea, zvracení, abdominální bolest ➤ Tonsilofaryngeální erytém ➤ Tonsilofaryngeální exudát ➤ Petechie měkkého patra ➤ Nateklá červená uvula ➤ Zvětšené krční uzliny ➤ Pacient ve věku 5-15 let ➤ Výsky v zimě a předjaří (v mírném pásmu)
Znaky příklánějící se k virovému původu
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Konjunktivitida ➤ Rýma ➤ Chrapot ➤ Kašel ➤ Průjem

Tab. 3 Znaky odlišující bakteriální a virový původ faryngitidy.⁽²⁶⁾

Pokud nálezy předpokládají faryngitidu způsobenou streptokokem skupiny A, pak by měly být provedeny k potvrzení diagnózy-kultivace z krku či rychlý antigen detekční test. Je snadnější faryngitidu způsobenou streptokokem skupiny A vyloučit než ji přesně stanovit. Proto se testování nepožaduje u pacientů s akutní faryngitidou a klinickými a

epidemiologickými nálezy naznačující virový původ, kdy je pravděpodobnost infekce způsobené streptokokem skupiny A nízká.⁽²⁶⁾

Dospělí s akutní faryngitidou mají mnohem nižší incidenci infekce způsobenou streptokokem skupiny A, než je tomu u dětí. Navíc riziko počátečního ataku RH je u dospělých extrémně nízké, dokonce i u těch, kteří mají nedagnostikovanou a neléčnou faryngitidu způsobenou streptokokem skupiny A. Proto bylo užití klinického algoritmu bez mikrobiologického testování nedávno některými autory doporučeno jako přijatelná strategie u faryngitidy způsobené streptokokem skupiny A u dospělých, ale ne u dětí.⁽²⁶⁾

1.4.2. Diagnóza karditidy

Elektrokardiografické změny jsou nespecifické. Interval PR je prodloužen asi u třetiny nemocných; tato známka sama o sobě není pro karditidu diagnostická a nekoreluje ani s pozdějším vývojem revmatické choroby srdeční. U nemocných s perikarditidou dochází občas k elevaci úseku ST.⁽¹⁾

Na většinu významných chlopenních vad lze vyslovit podezření z fyzikálního vyšetření, především z poslechu srdce fonendoskopem. Jak zúžení, tak nedomykavost chlopni totiž způsobují šelesty. Hlavním diagnostickým nástrojem je v současnosti echokardiografie. Ta dovoluje přímé znázornění jednotlivých chlopni a jejich pohyblivosti. Kromě toho umožňuje změřit rychlost proudění přes chlopeň a spočítat plochu chlopenního ústí. U nedomykavosti lze znázornit rozsah zpětného toku krve a jeho významnost. V nejasných případech lze ověřit významnost chlopenních vad srdeční katetrizací, kdy se zavedou do srdce tenké trubičky – katetry, které dovolují měření krevního tlaku před a za postiženou chlopni. Pomocí katetrů je možné provést i nástřík kontrastní látky do srdce, a tak znázornit stupeň nedomykavosti.⁽³⁰⁾

Nejčastějším nálezem podle echokardiografického vyšetření je snížení systolické funkce levé komory. Dále nacházíme dilataci srdečních oddílů, detekcí výpotku odhalíme perikarditidu.^(37,38)

Echokardiografie je přínosná především v těch případech, kdy jsou tiché šelesty při tachykardii obtížně rozpoznatelné. Falešně pozitivní echokardiografické nálezy

regurgitačního signálu však jsou časté a roli echokardiografie v diagnostice akutní RH ještě není uspokojivě stanovena, proto se ani nejnovější modifikace Jonesových kritérií o echokardiografii neopírá.⁽¹⁾

V rozvojových zemích, kde je vysoká zátěž RH, je bohužel nepravděpodobné široké zavádění echokardiografie, která má ale značné výhody při detekci valvulitidy. Především je nejcitlivější k rozeznání revmatické karditidy, může předejít špatné klasifikaci a umístění do zkrácené sekundární profylaxe. Je rozumné si uvědomit, že valvulární regurgitace nemusí být vždy detekována rutinní klinickou auskultací. Druhá výhoda echokardiografie je, že detekuje i nerevmatogenní případy valvulární dysfunkce (př. mitrální chlopenní prolaps, bikuspidální aortická chlopeň) a umožňuje u některých případů předcházet špatnému označení jako revmatická karditida.⁽⁸⁾

Na druhé straně vyvstávají logické problémy univerzálního užití echokardiografie k detekci RH, zahrnující pravděpodobně detekci karditidy u velké části pacientů s RH. To může být připisováno buď velké citlivosti Dopplerovské echokardiografie k diagnóze valvulární regurgitace nebo nadměrná diagnostika fyziologické valvulární regurgitace jako organická dysfunkce nebo oba tyto případy. Tato prevalence karditidy u pacientů s RH je značně vyšší než uvádějí klinické zprávy a užitečnost testu, který diagnostikuje charakteristické onemocnění (jako karditida u RH) u pacientů s RH je hodné diskuze.⁽⁸⁾

1.4.3. Další laboratorní nálezy

Další laboratorní nálezy jsou odrazem aktivity zánětlivého procesu u revmatické horečky, která se projevuje zvýšenými hodnotami sedimentace erytrocytů, změnami plazmatických bílkovin a jejich dalších složek a dalšími humorálními příznaky. Ani jeden z těchto testů není specifický pro RH a může být změněn u nemocí zánětlivého charakteru. Sedimentace erytrocytů je jedním z nejspolehlivějších kritérií aktivity u plně rozvinuté ataky RH. Na začátku onemocnění dosahuje hodnoty 80-110 mm/h. C-reaktivní protein je zvláště citlivým ukazatelem revmatické aktivity, který není za normálních okolností v séru přítomen. Mukoproteiny vykazují v aktivní fázi ataky RH signifikantně zvýšené hodnoty. Jde o nespecifické reakce které, pokud se jedná o RH, svědčí o její aktivitě. Krevní obraz může být změněn v bílé i červené složce; leukocytóza s posunem doleva se objevuje

přibližně v polovině případů. Anémie mírného stupně se vyskytuje ve většině případů RH, zejména v dětském věku. Je nejčastěji normocytární a přetrvává zpravidla po dobu celé ataky RH.⁽¹⁸⁾

1.4.4. Diferenciální diagnóza

Diagnóza ARH je klinicky složitý problém a rozpoznání závisí na předpokladech onemocnění. Ačkoli nebylo dosaženo kompletní eradikace RH ze Západního světa, onemocnění je často opomenuté v diferenciální diagnóze u pacienta s horečkou, polyarthralgií nebo artritidou.⁽¹⁷⁾

V časném období nemoci může být RH zaměněna s řadou chorob, které začínají akutní polyartritidou. Gonokokovou artritidu lze odlišit od RH podle okamžitého ústupu po podání penicilinu. Lymeská choroba je způsobena spirochetami. Je přenášena klíštětem a projevuje se artritidou, exantémem, karditidou a meningoencefalitidou. Plošný exantém se rychle rozšiřuje okolo místa přisátí klíštěte a může mít podobný vzhled jako erythema marginatum. Artritida postihuje obvykle jen málo kloubů a přetrvává déle než u RH. U revmatoidní artritidy postižení kloubů přetrvává a vede k deformitám; vyšetření revmatoidního faktoru je na rozdíl od RH často pozitivní. Antinukleární protilátky a jiné autoprotiilátky jsou u RH negativní.⁽¹⁾

Příznaky podobné RH, jako jsou např. bolesti kloubů, horečka, srdeční šelesty, zvětšení srdce a bolesti břicha, může mít srpkovitá anémie, která způsobuje mikrovaskulární trombózu; diagnostická je v tomto případě elektroforéza hemoglobinu. RH mohou připomínat také choroby s přítomností imunokomplexů, především sérová nemoc.⁽¹⁾

Kolagenózy mohou také napodobovat v počáteční fázi RH. Tu odliší další průběh choroby a podrobnější vyšetření. U infekční endokarditidy jsou pozitivní hemokultury, chybí artritida a je jiný klinický obraz.⁽²²⁾

U dětí je nutné na prvním místě vyloučit juvenilní chronickou artritidu. Při přítomnosti kožních a kardiálních změn je nutné myslet na systémový lupus erythematoses a jiná onemocnění ze skupin tzv. difúzních onemocnění pojiva.⁽¹⁸⁾

Postreptokoková artritida má krátkou dobu latence (okolo týdne) a může být přetrvávající nebo vracející se, nemá dramatickou odpověď na protizánětlivé léky a není spojena s dalšími hlavními manifestacemi RH. Nejsme schopni rozlišit mezi "benigní" postreptokokovou artritidu a RH. Pacienti s artritidou následovanou po streptokokové infekci horních cest dýchacích by měli být považováni za pacienty s RH, pokud splňují Jonesova kritéria.^(39,40)

Diferenciální diagnostika revmatické karditidy zahrnuje především odlišení funkčních šelestů (které mohou být zesíleny horečkou) a prolapsu mitrální chlopně pomocí echokardiografie, a virové či jiné perikarditidy a myokarditidy. Vyšetření antistreptokokových protilátek je pro odlišení přínosné, u myokarditidy může pomoci biopsie myokardu.⁽¹⁾

2. Léčba

Kauzální terapie RH neexistuje. Není známý žádný postup, který by tuto chorobu vyléčil. Dobrá podpůrná léčba však může omezit morbiditu i mortalitu karditidy a vznik ChRH. Specifický test, jež by diagnostikovaly RH, neexistuje, proto je třeba zahájit léčbu až po stanovení diagnózy, předčasné podání protizánětlivých léků by mohlo potlačit klinické projevy a znemožnit správnou diagnózu.⁽¹⁾ Incidence revmatické horečky a jejich následků se sice snížila, ale nebyla eradikována. Onemocnění sice vyhasíná samovolně, ale léčba urychluje rekonvalescenci.⁽¹⁰⁾

Význam prevence RH je zřejmý a jednoznačný, léčba a prevence streptokokové faryngitidy zabrání vzniku revmatické horečky. Incidence revmatické horečky a jejich následků se sice snížila, ale choroba nebyla eradikována. Prevence recidiv RH (sekundární profylaxe) je jednodušší, protože náchylný hostitel byl již identifikován, více problémů činí prevence první ataky RH (primární profylaxe).⁽¹⁾

2.1. Režimová opatření

Klid na lůžku je důležitou součástí léčby ARH a je zvláště potřebný u pacientů s karditidou. Pacientům je tedy doporučován odpočinek v průběhu nemoci, s postupným zvyšováním aktivní pohybové zátěže po vyléčení.⁽²³⁾

Během periody klidu na lůžku jsou pacienti monitorováni z hlediska přítomnosti nebo progresu karditidy. Toto období trvá do vymizení subjektivních potíží a objektivních známek aktivity zánětu. U karditidy jsou to zpravidla 4 týdny.⁽⁴¹⁾

2.2. Symptomatická léčba

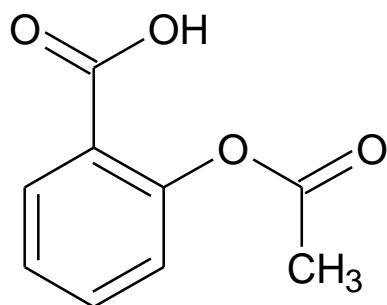
U nemocných s pouze mírným vzestupem teploty, nevelkými kloubními obtížemi a bez karditidy lze vystačit s analgetiky bez protizánětlivého účinku.⁽⁴¹⁾

Protizánětlivé léky jsou užívány pro zvládnutí artritidy, horečky a ostatních akutních symptomů. Salicyláty zmírňují bolest kloubů tak účinně, že pokud 24 hodin po jejich podání artralgie přetrvávají, musí být diagnóza RH zpochybněna a je nutno ji revidovat. Kortikosteroidy jsou efektivní a užívány zvláště u pacientů, u kterých selhala léčba salicyláty. Žádný z těchto léků však nesnižuje možnost následné revmatické kardiitidy.⁽¹⁴⁾ Obě tyto skupiny léků potlačují známky zánětu, chybí však důkazy o tom, že by zkrátily průběh nemoci nebo omezily poškození chlopní nebo respektive, že by byly schopny příznivě ovlivnit rozvoj revmatické srdeční choroby. Jsou tedy považovány pouze za symptomatické.^(1,21)

Někteří odborníci věří, že kortikosteroidy jsou důležité u pacientů s prudkým onemocněním či rychle vznikající a probíhající kardiitidou, ale studie to nepotvrzují. Klinické nebo laboratorní projevy zánětu se mohou vracet po ukončení protizánětlivé léčby. Po přerušení léčby kortikosteroidy se po dobu jednoho měsíce pokračuje v léčbě se salicyláty.⁽²¹⁾

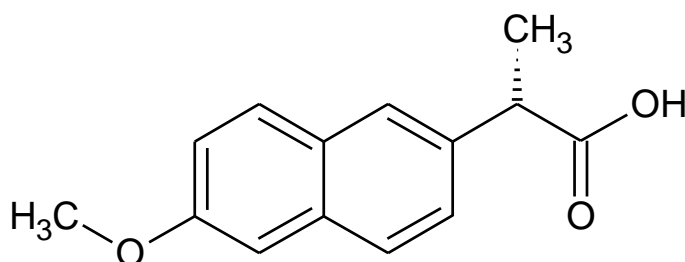
2.2.1. Salicyláty a nesteroidní antiflogistika (NSAID)

Salicyláty jsou preferovány, ačkoli ostatní nesteroidní zástupci jsou pravděpodobně stejně účinní. K optimálnímu účinku jsou salicyláty indikovány v denní dávce 80-100 mg na kg hmotnosti, rozděleny do 4-5 dávek tak, aby se jejich plazmatická hladina pohybovala mezi 20-30 mg/dl. U dospělých jde obvykle o dávku kyseliny acetylsalicylové (ASA) 4 g nebo více (Obr. 13). U dětí může být dávka zvýšena na 125 mg/kg/den. Při vysoké denní dávce je nezbytné monitorovat riziko toxicity. Vysoká dávka salicylátů by se měla podávat ještě dva týdny po vymizení subjektivních obtíží a objektivního nálezu a teprve potom by se měla postupně snižovat.^(41,42)



Obr. 13 Kyselina acetylsalicylová

Z dalších NSAID byl v indikaci ARH úspěšně vyzkoušen naproxen (Obr. 14).⁽⁴¹⁾ Má dobrý antiflogistický účinek a nežádoucí účinky vyvolává zřídka.⁽⁴³⁾ U dalších NSAID (indomethacin, ibuprofen apod.) předběžně nebylo prokázáno, že by byly u RH účinnější než glukokortikoidy nebo salicyláty.⁽¹⁸⁾



Obr. 14 Naproxen

2.2.1.1. Mechanismus účinku

Kyselina acetylsalicylová obsahuje labilní acetátovou skupinu, která se po uvolnění může kovalentně vázat na cyklooxygenázy. Acetylace tyto enzymy ireverzibilně inaktivuje. Tento speciální způsob inhibice cyklooxygenáz je vlastní pouze kyselině acetylsalicylové. Antiflogistické působení vyžaduje vyšší dávkování (více než 3 g kyseliny acetylsalicylové denně). Protože ASA inhibuje mnohem více cyklooxygenázu 1 než 2, je výskyt nežádoucích účinků pravděpodobný.⁽⁴³⁾

2.2.1.2. Nežádoucí účinky

Jako nežádoucí účinky se mohou objevit závratě, hučení v uších, poruchy sluchu, bolesti hlavy, malátnost. Poškození žaludeční sliznice, které lze na základě inhibice prostaglandinové syntézy očekávat, je sice závislé na dávkování, ale již při nízkých dávkách se mohou objevit eroze a drobná krvácení. Kyselina acetylsalicylová může vyvolat zhoršení renálních funkcí. To platí především pro pacienty s hypovolemií a insuficiencí myokardu, případně s cirhózou jater a edémy. Inhibice syntézy prostaglandinů může dramaticky snížit prokrvení ledvin a vyvolat jejich selhání, protože renální vazokonstrikce vyvolanou angiotensinem II již nemohou kompenzovat lokálně vznikající prostaglandiny. Retence vody a chloridu sodného pak působí jako přírůstek hmotnosti a může vyvolat edémy. Reakce přecitlivělosti, např. bronchiální astma vznikající zejména u alergiků, lze nejpravděpodobněji vysvětlit tím, že po podání analgetika mohou ve zvýšené míře vznikat leukotrieny.⁽⁴³⁾

2.2.1.3. Kontraindikace

ASA je kontraindikovaná při zvýšené krvácivosti (také při antitrombotické terapii s použitím antikoagulancií), při gastritidě nebo při podezření na žaludeční nebo duodenální vřed. ASA i všechny ostatní inhibitory syntézy prostaglandinů by se měly používat jen opatrně u pacientů se sklonem k alergickým onemocněním (např. k senné rýmě, urtikarii), protože každá z těchto látek může zvýšit syntézu leukotrienů. Opatrnosti je třeba u pacientů se známou poruchou renálních funkcí. Je kontraindikována v 3. trimestru těhotenství.⁽⁴³⁾

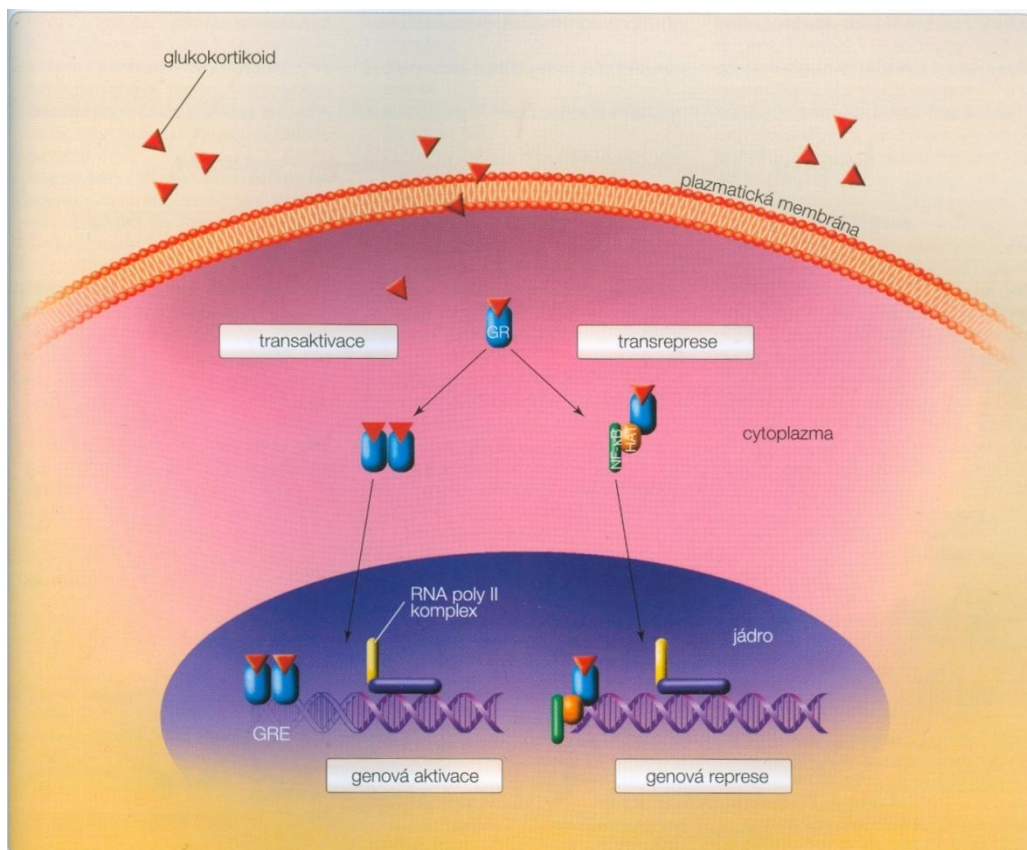
2.2.2. Glukokortikosteroidy (GK)

GK jsou jedněmi z nejúčinnějších protizánětlivých léků, používají se jako léky první volby v terapii zánětlivých a imunopatologických onemocnění. GK se od svého objevení v roce 1948 postupně staly lékem, jehož užití v medicíně je stále nenahraditelné, i když prošlo řadou modifikací.⁽⁴⁴⁾ Avšak v celkovém ovlivnění průběhu nemoci a v potenciálu prevence poškození srdce jejich účinek salicyláty nepřevyšuje.⁽⁴¹⁾

2.2.2.1. Mechanismus účinku

Aktivita GK se uplatňuje cestou exprese genů, přenosu signálu ovlivňující transkripci v jádře, posttranskripční a posttranslační regulací probíhající v cytoplazmě. Výsledky těchto regulací ovlivňují různé aspekty oblasti imunitní odpovědi. GK mají široké protizánětlivé, protialergické, imunosupresivní a antiproliferativní účinky. Významně snižují celkový počet eozinofilů, tvorbu prozánětlivých cytokinů T-lymfocyty a alveolárními makrofágy, snižují počet mastocytů a dendritických buněk.⁽⁴⁴⁾

Vazba GK na receptory v cytoplazmě cílových buněk zahajuje jejich aktivitu a je podstatou vlastního účinku GK. Kortikosteroidní receptory se nacházejí v cytoplazmě téměř všech buněk. Po navázání GK na glukokortikoidní receptor (GR), který disociuje z multimerického komplexu s chaperonem, dojde k aktivaci tohoto receptoru a ke vstupu komplexu glukokortikoid/GR do jádra. Zde pak působí mechanismem závislým na DNA, který je zprostředkován vazbou na tzv. glucocorticoid response element (GRE), a mechanismem nezávislým na DNA; spouštějí se tak děje tzv. transaktivace a transreprese (Obr. 15). Transaktivace je vyvolána aktivací transkripce (přepisu genů), která je regulována GRE, což vede k aktivaci protizánětlivých genů. Spuštěný proces transaktivace v dalších genech se podílí na kontrole krevního tlaku, nitroočního tlaku a na kontrole glukoneogeneze. Proto může transaktivace způsobovat i nežádoucí projevy, mezi něž patří diabetes, hypertenze, glaukom, hypokalemie.⁽⁴⁴⁾



Obr. 15 Mechanismus účinku glukokortikoidů podle Adcock, Barnes, 2008.⁽⁴⁵⁾

GK se váže na receptor pro glukokortikoidy (GR) v cytoplasmě cílových buněk. Vazebný komplex glukokortikoid/GR se přesune do jádra buňky a zde se spouštějí děje tzv. transaktivace a transreprese. Transaktivace je děj, při němž se aktivovaný GR naváže na sekvenci DNA zvanou GRE a je zahájena exprese genů kódujících protizánětlivé mediátory. Transreprese je naopak negenomovou cestou a je zprostředkována interakcí mezi aktivovaným GR s kofaktory s vnitřní histonacetylázovou aktivitou (HAT) a inhibiční interakcí mezi aktivovaným GR a transkripčními faktory AP-1 a NF-κB. Kofaktory s HAT hrají klíčovou roli v remodelaci struktury chromatinu. Výsledkem je snížení či útlum tvorby prozánětlivých mediátorů a cytokinů.⁽⁴⁴⁾

2.2.2.2. Nežádoucí účinky

Dlouhodobé podávání nízkých, středních až výjimečně vysokých dávek vyvolává závažné nežádoucí projevy a aktivity, které vedly k významné polarizaci názoru lékařů, zvláště v oborech interní medicíny, a na prvním místě v revmatologii.⁽⁴⁴⁾

Jednorázové podání i velké dávky glukokortikoidů vyvolávají jen velmi mírné nežádoucí účinky nebo zůstávají vůbec bez vedlejšího efektu. Čím déle se však tyto hormony musí podávat, tím více se projevují nežádoucí reakce. Mnohé z nich odpovídají příznakům, které vyvolává nadprodukce endogenního kortizolu, hovoří se proto také o iatrogenním Cushingově syndromu.⁽⁴³⁾

Nežádoucí účinky vyplývající z protizánětlivých účinků, např. nebezpečí infekce, poruchy hojení ran. GK mohou aktivovat žaludeční a duodenální vřed, přímý ulcerogenní efekt však nemají.⁽⁴³⁾

Nežádoucí účinky vyvolané zesíleným metabolickým působením GK, protože glukoneogeneze vyžaduje přítomnost aminokyselin, vzniká katabolismus bílkovin, ubývá svalové hmoty a to provází svalová slabost. Vyvíjí se osteoporóza s náchylností ke zlomeninám kostí následkem snížení syntézy základní kostní substance (a také zvýšeného vyplavování kalcia z kostí, jako kompenzace renálních ztrát kalcia i snížené resorpce vápníku z trávicího ústrojí); u dětí zpomalení růstu, po vysazení léčby se dá opoždění růstu dohnat (pokud se ještě neuzavřely epifyzární štěrby). Glukóza se využije k syntéze triacylglycerolů, vyvíjí se hypertriglyceridemie, měsíčkovitý obličej, býčí šíje, obezita. Při snížené sekreci inzulínu vzniká steroidní diabetes.⁽⁴³⁾

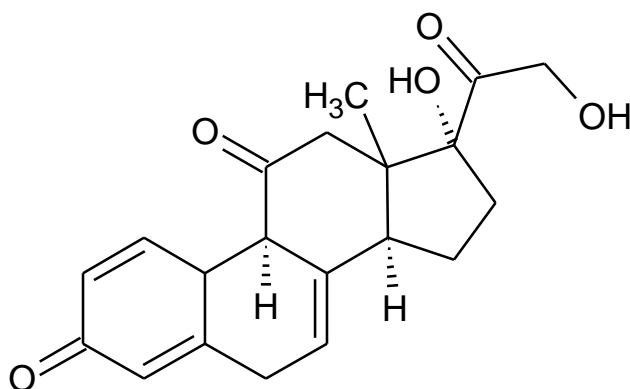
Na některé nemocné působí GK euforizačně, u jiných vyvolávají depresi.⁽²⁹⁾ Popisují se také psychózy a u dětí záchvaty křečí. Tyto poruchy centrální nervové činnosti se vyskytují zejména, když pacient celkovou vysokou dávkou GK nerozdělí na několik denních dávek. Proto se doporučuje, počínaje dávkami vyššími než 40 mg prednisolonu (a ekvivalentními), aby se celková denní dávka rozdělovala do několika jednotlivých dávek.⁽⁴³⁾

GK působí řadu očních komplikací (např. glaukom, zadní kapsulární kataraktu). Mají vliv také na kardiovaskulární systém, a to tím, že urychlují vývoj aterosklerózy, působí steroidní kardiomyopatii.⁽²⁹⁾

Nežádoucí účinky vyvolané ovlivněním regulačního okruhu sekrece kortikoidů. Zásahem do této regulace tlumí GK sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH), pokud se GK podávají po delší dobu, sekrece ACTH se zablokuje a vyvine se atrofie nadledvin. Náhlé vysazení GK pak může vyvolat nebezpečný šokový stav. Aby k takové situaci nemohlo dojít, má se terapie GK vysazovat postupně. Atrofie kůry nadledvin totiž po vysazení GK ustupuje, může však trvat týdny nebo i měsíce, než se funkce nadledvin vrátí k normě.⁽⁴³⁾

2.2.2.3. Prednison

Prednison (Obr. 16) je lékem volby, začíná se s počáteční dávkou 1-2 mg/kg/den (maximum 80 mg/den).⁽⁴²⁾ Po 2-3 týdnech stálé terapie se dávkování může postupně snižovat o 25 % každý týden.⁽⁴⁶⁾ Prednison je syntetický kortikosteroid a je prekurzorem, který se v játrech konvertuje na aktivní prednisolon.⁽⁴⁷⁾



Obr. 16 Struktura Prednisonu

Rutinní užívání kortikosteroidů u ARH není doporučováno, je rezervováno pro pacienty s těžší karditidou, kde se ukázalo, že zřejmě snižuje mortalitu během akutní ataky.⁽⁴⁸⁾

V extrémních případech může být léčba zahájena intravenózním methylprednisolonem.⁽⁴⁹⁾

2.3. Léčba chorey

Chorea je obvykle zvládnuta konzervativně a to klidem na lůžku. Jako zklidňující lék je preferována kyselina valproová. Chorea se dobře léčí také haloperidolem a karbamazepinem.^(42,50) Intravenózní imunoglobulíny IgG (Gammagard), steroidy, plazmaferéza jsou užívány u rezistentní chorey⁽⁵¹⁾, ačkoli přesvědčivé důkazy účinnosti jsou minimální.^(5,24)

2.4. Léčba srdečního selhávání

Cílem léčby srdečního selhání je zlepšit kvalitu života, tj. zmenšit nebo úplně odstranit symptomy, zvýšit toleranci zátěže, snížit mortalitu a prodloužit nemocnému život. Pro málo symptomatické nemocné je prioritní snížení mortality a zpomalení progresu onemocnění. Pro těžce symptomatické nemocné je však důležitější, aby jim léčba především ulevila od jejich obtíží a zlepšila kvalitu života, zlepšení prognózy je pro ně často méně významné.⁽²⁸⁾

Kauzální léčení srdečního selhání může být realizováno jen u části nemocných, např. chirurgickou rekonstrukcí poškozených chlopní, atd. Volba a kombinace optimálních postupů závisí na stupni srdečního selhání (Tab. 4), přidružených chorobách, věku nemocného a řadě dalších faktorů. Nefarmakologické možnosti, jako režimová a dietní opatření, jsou nezbytnou součástí komplexní léčby.⁽²⁸⁾

	stupeň závažnosti CHSS	lék volby
1.	asymptomatická dysfunkce levé srdeční komory neischemické etiologie (NYHA I., EF 20-40%)	ACEI
2.	asymptomatická dysfunkce levé srdeční komory ischemické etiologie (NYHA I., EF 20-40%)	ACEI+BB+ASA
3.	symptomatická diastolická dysfunkce neischemické etiologie (NYHA II.-III., EF>40%)	ACEI+diuretika (BB?)
4.	symptomatická diastolická dysfunkce ischemické etiologie (NYHA II.-III., EF>40%)	ACEI+BB+ASA+diuretika
5.	NYHA II.-III., EF 20-40%	ACEI+BB+diuretika (dioxin při fibrilaci síní)
6.	NYHA II.-III., EF <20%	ACEI+BB+diuretika+spironolakton (antikoagulace)?+event.digoxin
7.	NYHA IV.	ACEI+BB+diuretika+spironolakton +nitráty?+ antikoagulace?+dopamin? +další i.v.?
8.	NYHA IV., EF<20%, VO ₂ max <14 ml/min/kg,věk <60 let	pravděpodobný kandidát srdeční transplantace

Tab. 4 Léčba srdečního selhání podle stupně závažnosti.⁽³⁴⁾

2.5. Léčba streptokokové infekce

2.5.1. Primární prevence

Primární prevence obecně vyžaduje významné zlepšení v sociálních determinantech zdraví, jako je zlepšení bytových podmínek, hygienické podmínky a přístup ke zdravotní péči a to především v rozvojových zemích.⁽⁵²⁾

Primární prevence RH se skládá z identifikace a adekvátní antibiotické léčby β -hemolytického streptokoka skupiny A způsobujícího tonzilofaryngitidu. Diagnóza se skládá z kombinace klinického rozboru s diagnostickými výsledky a kritériem je kultivace z krku.⁽²⁶⁾

Za optimální se považuje jedna i.m. injekce benzathin penicilinu v dávce 600 000 IU u dětí do 27 kg a 1 200 000 jednotek nad 27 kg. Alternativou je penicilin V perorálně

po dobu 10 dnů v dávce 2-3 x denně 250 mg u dětí a 500 mg u dospělých. Při přecitlivělosti na penicilin je indikována terapie erytromycinem perorálně 10 dnů v maximální denní dávce 1 g.⁽⁴¹⁾ Dalšími alternativami jsou úzkospektré cefalosporiny (cefalexin, cefadroxil) užívané perorálně po dobu 10 dnů.⁽²⁶⁾

Problémem primární prevence je, že akutní faryngitida je velmi častá, činí asi 1 % všech návštěv u lékaře. Faryngitidu může způsobit celá řada mikroorganismů, nejčastěji viry. Jen kolem 20-30 % případů u dětí a pouhých asi 10 % u dospělých je (s výjimkou epidemií) způsobeno β -hemolytickými streptokoky skupiny A. Přesto jsou antibiotika předepisována více než třem čtvrtinám osob, které navštíví lékaře pro bolesti v krku.⁽¹⁾ Je velmi dobře známá přímá souvislost mezi používáním antibiotik a vzestupem a rozsahem bakteriální rezistence a také fakt, že při podávání antibiotik u falešné diagnózy bakteriálního zánětu (příkladem jsou virové infekce) se zvyšuje antibiotická rezistence v populaci.^(53,54)

Z praxe je známo, že antibiotická léčba je často podána bez průkazného klinického, laboratorního či rentgenového nálezu bakteriálního zánětu.⁽⁵⁵⁾ Jednoduchým a rychlým markerem v rozlišení virových a bakteriálních infekcí je CRP. Zvláště u dětí dochází po opakované antibiotické léčbě k selekci a následné kolonizaci horních dýchacích cest rezistentními kmeny *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Pokud pak tyto bakterie jsou vyvolavateli závažného onemocnění, může antibiotická léčba selhat. Zvláště u infekcí horních cest dýchacích bez zjevného bakteriálního agens je účinná „jen“ léčba symptomatická v kombinaci antipyretik, dostatku tekutin a vitamínů. Často je její účinnost podceňena, protože po podání antibiotik dojde k vyléčení, které by však nastalo i spontánní cestou bez antibakteriální terapie.⁽⁵⁶⁾

Léčba antibiotiky u pacientů s probíhající akutní revmatickou horečkou je však nezbytná bez ohledu na výsledek kultivace z krku. Taková terapie nemění riziko vzniku revmatické karditidy, ale minimalizuje možné následky revmatického onemocnění.⁽¹⁾ Základní profylaxe (léčba zánětu hltanu způsobena streptokoky) významně snižuje riziko ARH a měla by být zahájena vždy při potvrzení faryngitidy způsobené streptokoky skupiny A.⁽²¹⁾

V rozvojových zemích a oblastech s vysokou prevalencí RH by měli být nemocní s vysokým klinickým podezřením na streptokokovou faryngitidu léčeni penicilinem okamžitě, bez čekání na laboratorní průkaz. Je třeba mít na paměti, že většina nemocných s bolestí krku v průmyslových zemích lékaře nevyhledá. Na druhé straně většina z nich s velkou pravděpodobností nemá streptokokové onemocnění. Je ovšem také pravdou, že ve většině rozvojových zemí je omezený přístup ke zdravotní péči.⁽¹⁾

Pokud se léčba penicilinem či jiným antibiotikem zahájí alespoň do 9. dne po vzniku streptokokové infekce, jejich preventivní účinek je ještě stále výrazný. Tento interval poskytuje dostatek času na rozhodnutí o antibiotické léčbě angín podle kultivačního vyšetření nebo na zahájení léčby dodatečně zjištěných streptokokových infekcí.⁽¹⁸⁾

Primární profylaxe je osvědčená metoda prevence, ale nemá prověřená data o ekonomické výhodnosti, které vycházejí ze sekundární profylaxe při léčbě RH/ChRH pomocí benzathin penicilinu a erythromycinu.⁽⁵²⁾

2.5.2. Profylaxe infekční endokarditidy

Pacient trpící ChRH je v riziku vzniku IE. Nejdůležitějším preventivním opatřením u osob ohrožených vznikem IE je soustavná péče o sliznice dutiny ústní, zejména léčba a prevence paradentózy a jejích hnisavých komplikací. Profylaktická opatření, která se u disponovaných osob používají ke krytí některých lékařských výkonů, dokážou ve skutečnosti zabránit jen zlomku případů IE. Přesto trvá všeobecná shoda o jejich prospěšnosti, jsou-li současně splněny následující podmínky: jedná se o výkon v oblasti infikovaných či kolonizovaných tkání nebo sliznic, výkon je tedy spojen s bakterémií. Infekční agens pronikající při výkonu do krevního oběhu má vysokou afinitu k chlopním a je častým původcem IE. V praxi se proto profylaxe IE omezuje na výkony spojené s vyplavením viridujících streptokoků, enterokoků a stafylokoků.⁽²⁸⁾

Pro profylaxi bakteriální endokarditidy doporučuje Americká kardiologická společnost amoxicilin.⁽⁵⁷⁾

U stomatologických a otorhinolaryngologických výkonů se doporučuje amoxicilin p.o. 2 g jednu hodinu před výkonem a 0,5 g šest hodin po výkonu (při přecitlivělosti erytromycin 1 g dvě hodiny před výkonem a 0,5 g šest hodin po výkonu).⁽⁴¹⁾ Při výkonech v oblasti urogenitální a gastrointestinálního traktu jsou rizikové hlavně pokud jsou na těchto orgánech přítomny známky chronické infekce nebo jestliže močové cesty jsou kolonizovány enterokoky. Profylaxe je zaměřena současně proti enterokokům a gramnegativním tyčkám. Podává se gentamycin 160 mg i.m. + amoxicilin 3 g p.o., za 4 hodiny po aplikaci ještě amoxicilin 1,5 g p.o. Výkony v oblasti kůže a podkoží, rizikové jsou výkony, které mohou vést k masivnější bakteriémií. Profylaxe je zaměřena proti stafylokokům. Z možných základních režimů je podání oxacilinu 1,5-2 g 1 hod. před výkonem p.o. nebo i.v. inf., za 4 hod. po podání přidat ještě 1 g p.o. nebo i.v. infuzí.⁽³¹⁾

2.5.3. Sekundární prevence

Sekundární prevence RH je definována jako souvislé užívání specifických antibiotik u pacientů s předchozí RH nebo dobře zdokumentovanou ChRH. Smyslem je předejít kolonizaci či infekci horních cest dýchacích β -hemolytických streptokoků skupiny A, a tím předejít vracejícím se atakám RH.⁽⁵²⁾

Doporučené trvání profylaxe závisí na počtu předchozích atak, času uplynulého od poslední ataky, riziku vystavení se infekce, věku pacienta a přítomnosti či nepřítomnosti srdečního poškození.⁽²⁶⁾

Sekundární prevence je požadována, aby se předcházelo dalšímu šíření infekce. Pacienti s již prodělanou revmatickou horečkou jsou ve vyšším riziku návratu této nemoci, který může vést k dalšímu poškození srdce.⁽¹⁾ Riziko se zvyšuje s násobky předchozích atak, ale snižuje se prodlužováním intervalu od poslední ataky.⁽¹⁷⁾

Úspěšná profylaxe závisí především na dodržování léčebného plánu pacientem. Pacienti stále potřebují slyšet instruktaž o důležitosti trvalé profylaxe. Většina selhání profylaktické léčby je kvůli noncompliance pacienta. Dokonce i přes dodržování léčebného plánu pacientem je riziko návratu onemocnění u orální profylaxe vyšší než u aplikace intramuskulárního benzathin penicilinu.⁽²⁶⁾

Předcházení vracejících se atak RH je cenově nejefektivnější způsob předcházení revmatického onemocnění srdce.⁽¹⁶⁾ Podle WHO diskuzního článku z roku 2005 se sekundární profylaxe ukázala jako účinná a ekonomicky přínosná, a proto u obyvatelstva s vysokou prevalencí RH, by doporučení sekundární prevence mělo být hlavním zájmem pro kontrolu onemocnění způsobené streptokokem skupiny A.⁽⁵²⁾

Tab. 5 ukazuje směrnice sekundární prevence podle WHO. Doporučení WHO v sekundární prevenci je délka léčby nejméně 5 let po diagnóze ARH nebo do věku 18 let bez prokázané karditidy, po dobu 10-ti let u pacientů s mírnou mitrální regurgitací nebo do 25 let věku, a doživotní léčba u těžší chlopňové poruchy nebo po operaci chlopně.⁽⁸⁾

Perorální penicilin je možná alternativa, ale zvýší se noncompliance z denního mnohaletého užívání. Pro pacienty alergické na penicilin je nejvhodnějším lékem druhé volby sulfadiazin nebo sulfasoxazol (nejsou v ČR dostupné). Erythromycin je rezervován pro pacienty alergické jak na penicilin, tak na sulfadiazin a sulfasoxazol.⁽⁵²⁾

Antibiotikum	Cesta podání	Dávka
Benzathin penicilin	i.m. injekce každé 3-4 týdny	≥30kg: 1.2 million units <30kg: 600,000 units
Penicilin V	p.o.	250 mg 2x denně
Sulfonamid (sulfadiazin, sulfasoxazol)	p.o.	≥30kg: 1 gram denně <30kg: 500mg denně
Erythromycin	p.o.	250mg 2x denně

Tab. 5 Užití antibiotik v sekundární profylaxi RH podle odborné zprávy WHO z roku 2004.⁽⁵²⁾

Bylo podezření, že trvalé užívání benzathin penicilinu v sekundární prevenci může vést k rozvoji odolných druhů streptokoků viridans, ale současné studie tuto hypotézu nepotvrdily.⁽⁵⁸⁾

2.5.4. Aktuální směrnice primární a sekundární prevence

	WHO RH a ChRH Technical Report Guidelines 2004 ⁹	New Zealand Guidelines for RH 2006 ⁵	NHFA/CSANZ RH and ChRH in Australia – Review 2006 ¹
Akutní revmatická horečka			
Benzathin penicilin – jednotlivá i.m. dávka		< 20kg: 600,000 IU ≥ 20kg: 1.2 million IU <i>(jako první dávka sekundární profylaxe podána v nemocnici)</i>	< 20kg: 600,000 IU ≥ 20kg: 1.2 million IU
Phenoxymethylpenicilin – perorální podání pokud i.m není možné nebo není akceptováno	-	250mg 2x denně po dobu 10 dní	10mg/kg až 500mg 2x denně po dobu 10 dní
Erythromycin – p.o. pro pacienty alergické na penicilin	-	-	10mg/kg až 500mg 2x denně po dobu 10 dní
Erythromycin ethyl succinat – <i>alternativa orálnímu podání u pacientů alergických na penicilin</i>	-	40mg/kg/den ve 2-4 dávkách, maximum u dětí 1g/den	-
Sekundární profylaxe			
Benzathin penicilin – pravidelná jednotlivá i.m. dávka	< 30kg: 600,000 IU ≥ 30kg: 1.2 million IU	< 20kg: 600,000 IU ≥ 20kg: 1.2 million IU každé 4 týdny <i>(3 týdenní pro ty u kterých byl potvrzen návrat AR)</i>	< 20kg: 600,000 IU ≥ 20kg: 1.2 million IU každé 4 týdny* *co 3 týdny pokud je vysoké riziko
Phenoxymethylpenicilin – p.o.pokud i.m není akceptováno/možné	250mg co 12h	250mg 2x denně	250mg 2x denně
Erythromycin – p.o. pro pacienty citlivé na penicillin	250mg co 12h	-	250mg 2x denně
Erythromycin ethyl succinat – alternativa.p.o podání u pacientů alergických na penicillin	-	400mg 2x denně u dětí, ve 2-4 dávkách. Maximum 1g/den	400mg 2x denně
Sulfonamid – alternativa p.o podání u pacientů alergických na penicilin	< 30kg: 500mg denně ≥ 30kg: 1g denně	-	-
Délka profylaxe	- 5 let po poslední atace ARH nebo do dovršení 18 let věku - pokud je přítomna karditida, 10 let po poslední atace, nebo do dovršení 25 let - pokud je přítomna závažnější endokarditida nebo po chirurgické operaci chlopní, celoživotně	- Minimálně 10 let poslední epizodě ARH nebo do dovršení 21 let. - pokud je přítomna mírná karditida, minimálně 10 let po poslední atace ARH nebo do 30 let - pokud je přítomna závažnější karditida, minimálně 10 let po poslední atace ARH nebo do 30 let a specialista zváží možnou doživotní profylaxi	- Minimálně 10 let poslední epizodě ARH nebo do dovršení 21 let - pokud je přítomna středně závažná karditida do 35 let - pokud závažná karditida nebo chirurgická operace chlopní do 40 let nebo celoživotně

Tab. 6 Srovnání směrnic

Je řada směrnic týkajících se terapie ARH a ChRH. Většina je založena na směrnici WHO 2004. V roce 2006 National Heart Foundation of Australia (NHFA) a Cardiac Society of Australia a New Zealand (CSANZ) uvolnil recenzi založenou na důkazech a to ohledně diagnózy a zvládnání ARH a ChRH v Austrálii. Taktéž National Heart Foundation of New Zealand (NHFNZ) spolupracovala s CSANZ k vytvoření směrnic Nového Zélandu pro RH. Tab. 6 srovnává tyto směrnice.⁽⁵²⁾

2.5.5. Základní a depotní penicilíny

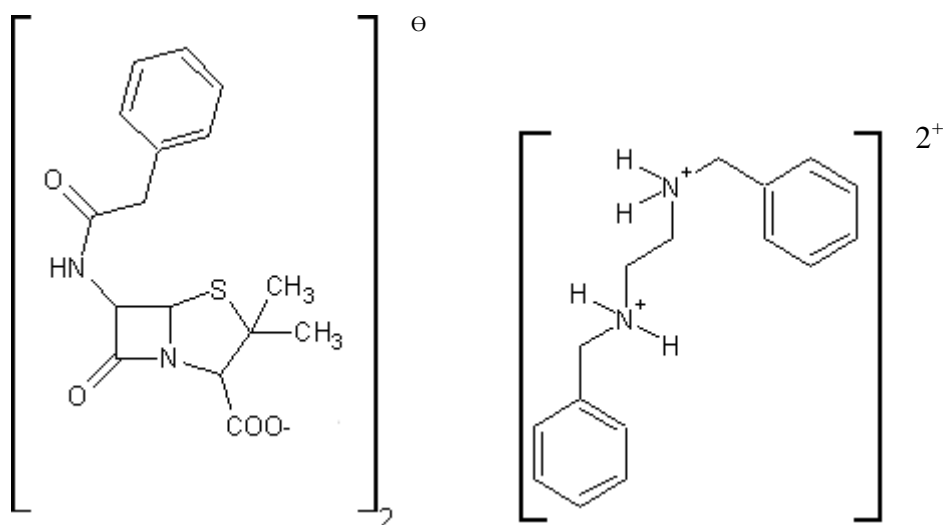
Penicilin (buď injekční podání benzathin penicilinu nebo orální penicilin V) je lékem volby, protože je ekonomicky výhodný, má úzké spektrum účinnosti, dlouhodobě osvědčenou účinnost a nebyla zaznamenána rezistence na streptokoky skupiny A.⁽²⁶⁾

2.5.5.1. Mechanismus účinku

PBP, penicillin-binding proteins, jsou esenciální komponenty terminálního stadia syntézy stěny bakteriálních buněk. PBP zahrnují druhově specifické transpeptidázy, karboxypeptidázy a endopeptidázy schopné vytvořit s penicilinem kovalentní vazbu. Tím je účinek těchto enzymů inaktivován a syntéza stěny je narušena.

Baktericidní účinek penicilinu závisí na koncentraci penicilinu a funkčním autolytickém systému bakterie. Pokud je penicilin přítomen v subinhibiční koncentraci, syntéza stěny obvykle pokračuje, avšak bakterie se přestane dělit. Klesne-li koncentrace penicilinu pod detekovatelné hodnoty, bakterie se obvykle znovu začnou množit (nastává tzv. regrowth). Vyšší koncentrace penicilinu inhibují syntézu endopeptidáz, syntéza stěny buňky se zastavuje a pokud se spustí kaskáda autolytických enzymů, buňka podléhá lýze.⁽⁵⁷⁾

2.5.5.2. Benzathin Penicilin



Obr. 17 Struktura benzathin penicilinu

Benzathin penicilin (Obr. 17) se podává paratenterálně protože je nestabilní v kyselém prostředí žaludku. Je depotní formou benzylpenicilinu. Účinek benzylpenicilinu je vzhledem k jeho rychlému vylučování ledvinami velmi krátký. Z tohoto důvodu se převádí na soli s lipofilními organickými bazemi, které se vyznačují pomalým vylučováním. Je dobře účinný vůči grampozitivním bakteriím (především streptokokům) a gramnegativním kokům (meningokoky, gonokoky).

Po nitrosvalovém podání se vytváří relativně nízké, ale dlouhodobé plazmatické hladiny. Dávky se vyjadřují v mezinárodních jednotkách a nověji v mg: 600 mg soli benzylpenicilinu odpovídá 1 milionu mezinárodních jednotek.⁽⁴⁷⁾

2.5.5.3. Nežádoucí účinky

Peniciliny mají výborný bezpečnostní profil, jsou velmi málo toxické. Časté jsou však reakce z přecitlivělosti, především ve formě dermatologických alergických projevů až anafylaktického šoku.⁽⁴⁷⁾

Obava z vážných alergických reakcí byla bariérou k užívání benzathin penicilinu v rozvojových zemích, ale mezinárodní studie ukázaly, že anafylaxe je u pacientů s revmatickou horečkou užívajících dlouhodobě benzathin penicilin vzácná.⁽⁵⁹⁾

2.5.5.4. Kontraindikace

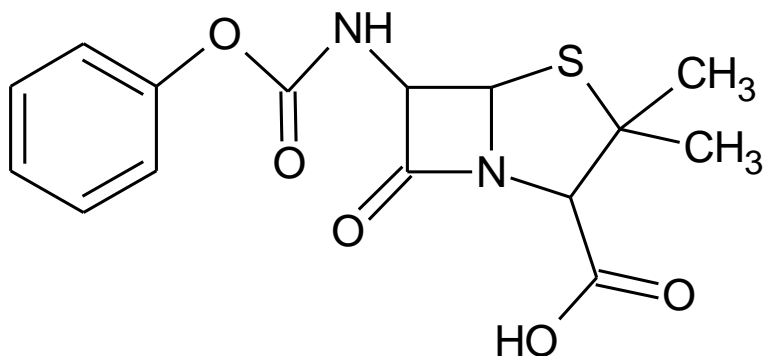
Známá přecitlivělost na penicilíny nebo cefalosporiny.⁽⁶⁰⁾

Aktuálně je spor v několika klíčových oblastech. Za prvé, zda intramuskulární benzathin penicilin by měl být v sekundární prevenci podáván každé čtyři týdny, nebo každé 2 či 3 týdny. Nejnovější důkazy a diskuze navrhuje, že 4-týdenní režim je doporučován a 2-3 týdenní režim je rezervován pro pacienty ve vyšším riziku návratu nemoci.⁽⁵²⁾

Data z Nového Zélandu ukázala, že velmi málo pokud vůbec nějaké recidivy nastaly mezi pacienty, kteří dodržovali režim 4 týdenního podávání depotního penicilinu.⁽¹⁷⁾ Studie byla uzavřena s tím, že injekce každé čtyři týdny mohou být předepsány pro většinu pacientů a injekce každé tři týdny jsou doporučované u pacientů, kteří mají srdeční postižení. Ovšem Cochranova metaanalýza potvrdila, že injekce podávané každé dva nebo tři týdny byly efektivnější než injekce každé čtyři týdny. Nicméně důkaz je založen na sporných zkouškách.⁽⁶¹⁾ I když je možné v některých doporučeních nalézt intervaly o délce 4 týdnů, pravdou je, že po uplynutí třetího týdne jsou sérové hladiny penicilinu zanedbatelné a neposkytují ochranu.⁽⁶²⁾

Mezinárodně přijatá dávka v sekundární prevenci je u dospělých 1.2 milion IU. Nicméně jsou rozdíly v názoru v dávce kvůli hmotnosti, dítě by mělo mít nižší dávku. Je navrhováno, že pečlivé klinické studie by měly navrhnout nejlepší možný režim s ohledem na nové penicilínové přípravky, compliance a místní střídání průběhu nemoci. Aktuální farmakokinetické studie navrhuje 600 000 IU u pacientů pod 20kg a 1.2 milionu IU u všech ostatních pacientů. Nicméně stále trvá nesoulad mezi odborníky při jaké hmotnosti by měla být zvýšena dávka z 600 000 IU na 900 000 IU.⁽⁵²⁾

2.5.5.5. Penicilin V



Obr. 18 Struktura Penicilinu V

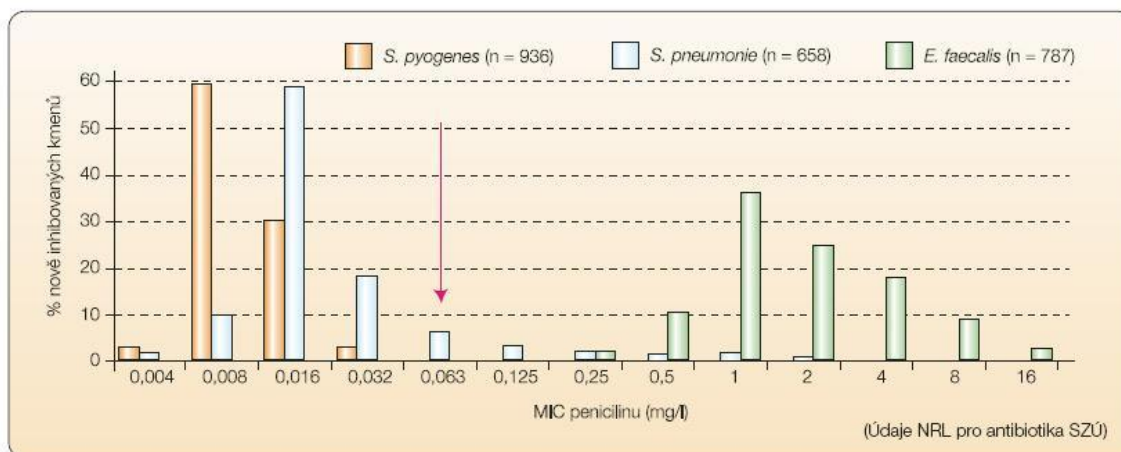
Klinická praxe, kontrolované i nekontrolované studie prokázaly, že penicilin V (phenoxymethylpenicillin, Obr. 18) je lékem volby v léčení streptokokové tonzilofaryngitidy. Výhodou použití perorálního penicilinu je, že má poměrně úzké spektrum a prakticky neovlivňuje střevní mikrobiální flóru, zachoval si do dnešních dnů výbornou citlivost k pyogenním streptokokům.⁽⁵⁷⁾

Penicilin V je přirozený základní acidostabilní penicilin k perorálnímu podávání. Inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBP) a je baktericidní. Penicilin V je rozkládán penicilázou a dalšími β -laktamázi bakterií. Po perorálním podání se penicilin V poměrně dobře vstřebává, v závislosti na jídle je jeho biologická dostupnost kolem 60 %. Maximální sérové koncentrace dosahuje za 0,5–1 hodinu po podání.⁽⁵⁷⁾

Spektrum účinku jako významná součást charakteristiky vymezuje možnost použití antibiotika pro léčbu podle prokázaného nebo předpokládaného původce infekce. Udává se v hodnotách minimální inhibiční koncentrace (MIC v mg/l) čili nejnižší koncentrace antibiotika, která inhibuje růst bakterie.⁽⁵⁷⁾

Hraniční koncentrace (break-point) antibiotika je průměrná koncentrace dosažitelná v séru pacienta po podání běžné dávky obvyklým způsobem. Hraniční koncentrace pro původce infekcí, u nichž připadá v úvahu léčba penicilinem V, je 0,063

mg/l. Znamená to, že pokud MIC penicilinu převyší hodnotu 0,063 mg/l, je vyšetřovaná bakterie k penicilinu V necitlivá nebo zcela rezistentní. Bakterie necitlivé k penicilinu V však mohou být inhibovány penicilinem G, který při parenterálním podání ve vysokých dávkách vytváří vysoké plazmatické koncentrace. Tuto relativní rezistenci k penicilinu ilustruje Obr. 19 na příkladu MIC penicilinu u tří druhů grampozitivních koků.⁽⁵⁷⁾



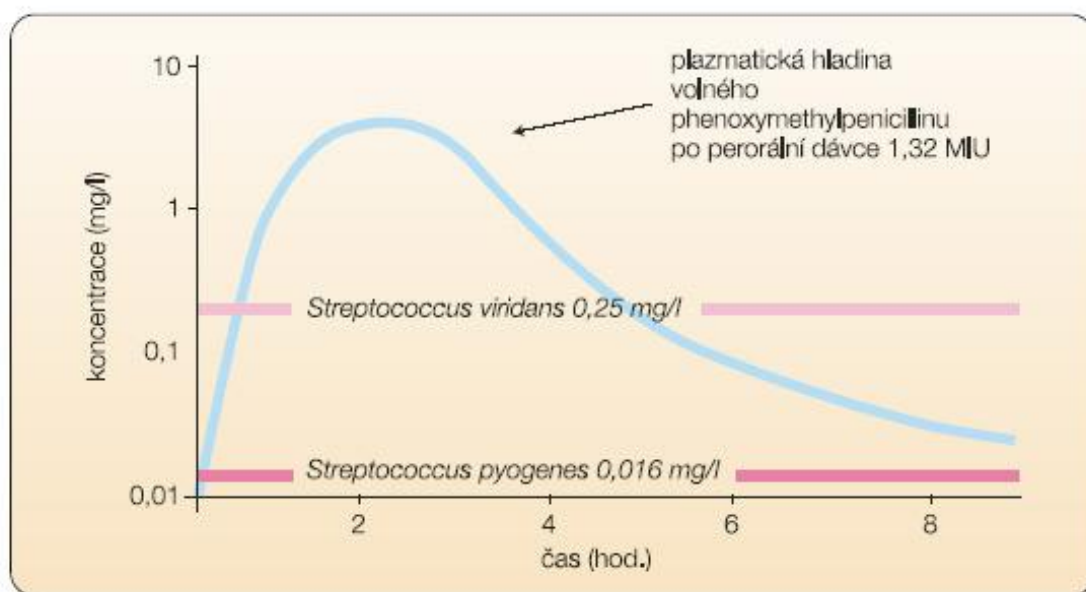
Obr. 19 Distribuce MIC penicilinu u tří druhů grampozitivních koků. Převzato ze Marešová a Urbášková, 2005.⁽⁵⁷⁾

Streptokoky skupiny A jsou velmi dobře citlivé k penicilinu. Všechny druhy tohoto kmenu jsou inhibovány penicilinem v úzkém rozmezí čtyř koncentrací (0,004-0,032 mg/l). Rozmezí MIC penicilinu u *S. pneumoniae* zahrnuje celkem 10 koncentrací (0,004-2 mg/l). Celkem 95,3 % kmenů je inhibováno koncentrací $\leq 0,063$ mg/l, jsou tedy k penicilinu G i V citlivé. Intermediární rezistenci k penicilinu (MIC 0,125-1 mg/l) má zhruba 4,1 % kmenů a infekce způsobené těmito kmeny lze léčit zvýšenými dávkami parenterálně aplikovaného penicilinu G. Kmeny *S.pneumoniae* inhibované 2 mg/l (n=0,5%) jsou k penicilinu rezistentní. Kmeny *Enterococcus faecalis* jsou inhibovány penicilinem v rozmezí koncentrací 0,25-16 mg/l, a tudíž penicilin V nelze použít k léčbě. Naopak penicilin G podaný intravenózně ve vysokých dávkách v kombinaci s gentamicinem je lékem volby pro enterokokové infekce způsobené kmeny inhibovanými koncentrací penicilinu ≤ 32 mg/l. Šipka ukazuje hraniční koncentraci pro kmeny citlivé k penicilinu V (MIC $\leq 0,063$ mg/l).

2.5.5.6. Farmakokinetické vlastnosti

2.5.5.6.1. Absorpce

V rozmezí 30–60 minut po perorálním podání 250 mg dosahuje nejvyšší plazmatická koncentrace penicilinu V hodnoty 0,1–2,5 mg/l (Obr. 20). Biologická dostupnost je v rozmezí 25–60 %. Absorpci snižuje průjem trvajíc déle než týden. Podání jídla před požitím dávky nemá vliv na celkovou absorpci, maximální plazmatická koncentrace je však nižší než při podání nalačno.⁽⁵⁷⁾



Obr. č.20 Plazmatické hladiny volného phenoxymethylpenicilinu po p.o. dávce. Převzato ze Marešová a Urbášková, 2005.⁽⁵⁷⁾

2.5.5.7. Nežádoucí účinky

Phenoxymethylpenicillin je jako i další peniciliny jen velmi málo toxický. Z nežádoucích účinků se mohou objevit přechodně nauzea či průjem, tranzitorní mírná elevace jaterních enzymů. Ojedinele byly popsány hemolytická anémie, intersticiální nefritis, benigní intrakraniální hypertenze, hypotermie, antibiotiky indukovaná meningitida. U pacienta, který penicilin požíval bez zapití tekutinou, tableta přilnula ke stěně jícnu a vznikla ezofageální ulcerace. Kontaktní dermatitida vzniká spíše

u zdravotnických pracovníků. Penicilin nemá teratogenní účinek a lze ho bezpečně použít u těhotných žen bez alergické anamnézy.⁽⁵⁷⁾

2.5.5.8. Kontraindikace

Absolutní kontraindikací podání penicilinu V je přecitlivělost k penicilinům a cefalosporinům. Pokud má pacient v anamnéze přecitlivělost k cefalosporinům, je vysoká pravděpodobnost zkřížené přecitlivělosti i k penicilinům. Relativní kontraindikací je jakákoli alergie, asthma bronchiale, senná rýma a kopřivka v anamnéze.⁽⁵⁷⁾

2.5.5.9. Dávkování

Obvyklá dávka u dospělých při profylaxi streptokokové faryngitidy je 2,4 MIU (1 250-1 500 mg) denně ve 4 dílčích dávkách po 6 hodinách nebo 3,6-4,5 MIU (2 000-2 500 mg) denně ve 3 dílčích dávkách po 8 hodinách. U dětí se podává 20 kIU/kg (10–12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25–30 kIU/kg (15–17,5 mg/kg) každých 8 hodin. Po dobu 10 dní. Dávka u profylaxe RH je u dospělých i dětí dlouhodobá 0,4 MIU (250 mg) každých 12 hodin.⁽⁵⁷⁾

2.5.6. Makrolidy

Jsou to bakteriostatická antibiotika středně širokého antimikrobiálního spektra.⁽⁴⁷⁾

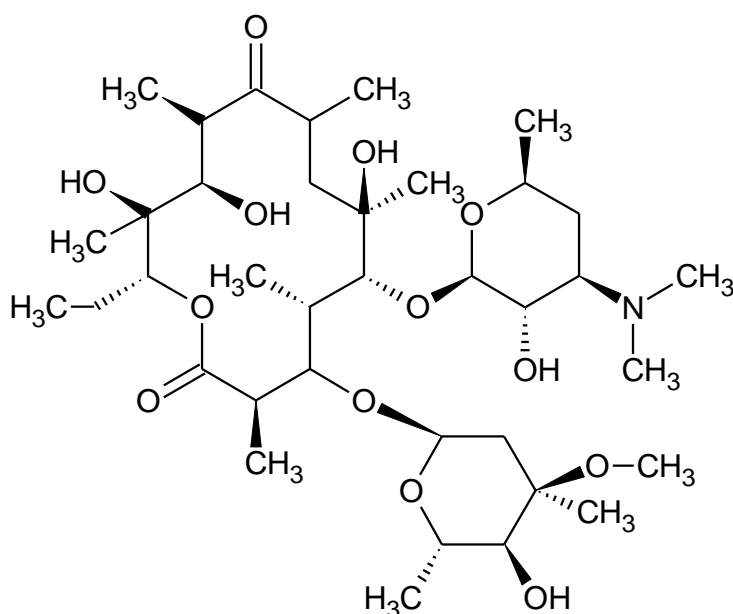
V některých částech světa byla objevena rezistence streptokoka skupiny A na makrolidové antibiotika, hlavně erythromycinu.⁽⁶³⁾

2.5.6.1. Mechanismus účinku

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy bílkovin. Makrolidy se váží reverzibilně na receptor umístěný na 50S podjednotce ribosomu blízko receptorového místa pro chloramphenicol.⁽⁴⁷⁾

2.5.6.2. Erythromycin

Erythromycin (Obr. 21) není stabilní v kyselém prostředí. V tomto kyselém prostředí je částečně inaktivován na derivát, který je zodpovědný za časté gastrointestinální potíže. V důsledku nízké stability v kyselém prostředí se používá ve formě esterů nebo soli.⁽⁶⁴⁾ Azithromycin a klarithromycin jsou novější makrolidy se zlepšenou tolerancí a poločasem. Kmeny rezistentní vůči erythromycinu jsou rezistentní i proti azithromycinu a klarithromycinu.⁽⁶³⁾



Obr. 21 Struktura erythromycinu

Erythromycin-ethylsukcinát se připravuje esterifikací jedné hydroxylové skupiny desosaminu, jedná se o lipofilní prekurzor s lepší biologickou dostupností po perorálním podání, má i prodloužený biologický poločas.

2.5.6.3. Klarithromycin

Klarithromycin je schválen pro užívání dětmi se streptokokovou faryngitidou v dávce 7,5 mg/kg 2x denně po dobu 10 dní. Ve studii s 528 dětmi věku od 6 měsíců do 12 měsíců se streptokokovou faryngitidou byl úspěšně použit pětidenní režim klarithromycinu v dávce 7,5 mg/kg 2x denně, účinek byl srovnatelný s penicilinem V v dávce 13,3 mg/kg

3x denně po dobu 10 dní (97% vs 94%), ale eradikace streptokoků skupiny A byla výrazně vyšší u klarithromycinu (94% vs 78%, $p < 0,001$.) Rozdíly ve vedlejších účincích nebyly signifikantní.⁽⁶³⁾

2.5.6.4. Interakce

Schopnost interakce makrolidových antibiotik, zejména erythromycinu pro jeho dlouhou dobu na trhu, s jinými skupinami léčiv je dobře zdokumentováno. Makrolidy mohou navodit vlastní biotransformaci na nitrosoalkany. Tyto metabolity vznikají oxidací $-N(CH_3)_2$ skupiny antibiotika na odpovídající $-NO$ skupinu. Nitrosoalkany následně inaktivují CYP-450 a výsledkem je inhibice CYP-450. Tento mechanismus zodpovídá za většinu interakcí způsobených makrolidovými antibiotiky.⁽⁶⁵⁾

Mezi léčiva, která interagují, patří např. benzodiazepiny, neuroleptika, inhibitory HMG-CoA reductázy, antiarytmika 1. třídy, warfarin, imunosupresiva, theofylin, karbamazepin, nesedativními antihistaminika, námelové alkaloidy.⁽⁶⁵⁾

2.5.6.5. Nežádoucí účinky

Mezi nežádoucí účinky erythromycinu patří především špatná gastrointestinální tolerance (až 20 % nemocných trpí nauzeou, zvracením). Jinak jde o antibiotikum s nízkou toxicitou. V malém procentu se vyskytují alergické kožní reakce.⁽⁴⁷⁾

2.5.7. Cefalosporinová antibiotika

Pro pacienty alergické na penicilin je doporučena desetidenní léčba úzkospektrým cefalosporinem. Mnoho zpráv naznačuje, že desetidenní léčba cefalosporinem je lepší než desetidenní léčba penicilinem k eradikaci streptokoka skupiny A z faryngu. Analýza těchto dat říká, že rozdíl v eradikaci je podmíněn vyšším poměrem zastoupení přenašečů, kteří jsou neúmyslně zahrnuti do studie.

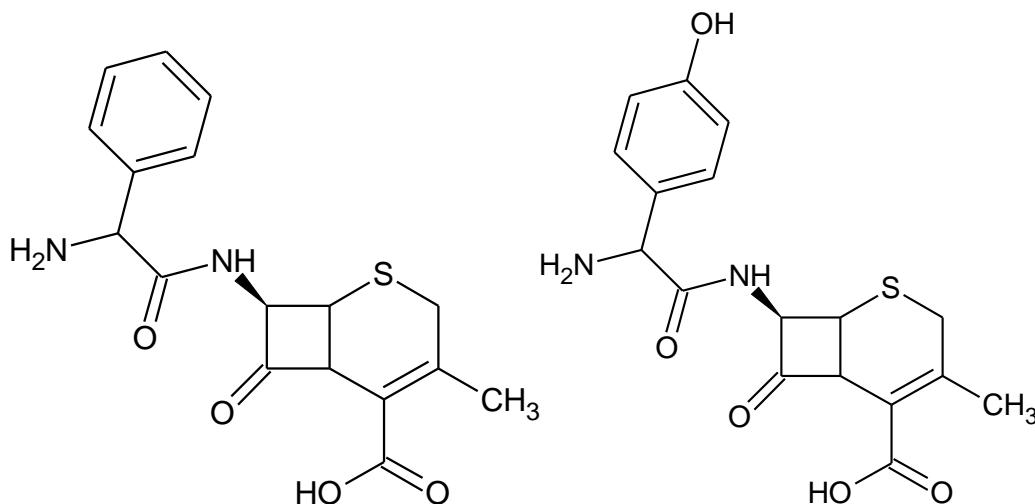
Úzkospektré cefalosporiny jako cefadroxil nebo cefalexin jsou více preferovány oproti více širokospektrým jako cefaclor, cefuroxim, cefixim, cefdinir a cefpodoxim.

Některé zprávy říkají, že pětidenní léčba vybranými širokospektrými cefalosporiny je srovnatelná s desetidenní léčbou peniciliny k vymýcení Streptokoka skupiny A z faryngu.⁽²⁶⁾

Z první generace cefalosporinů, jako je cefalexin, cefadroxil (Obr. 22), jsou považovány za dostatečnou první linii volby k erythromycinu. Každý z těchto zástupců cefalosporinů je účinný v léčbě streptokokové faryngitidy při 10-ti denním užívání.

Třetí generace cefalosporinů zahrnující cefdinir, cefixim a cefpodoxim proexil poskytují širší spektrum aktivity než starší generace cefalosporinů. Několik cefalosporinů je oceněno díky krátkodobé terapii, která může být vhodnější v situacích, kde compliance s 10 denním režim je problematická a užívání nepraktické nebo u pacientů, kteří by nedokončili užívání kvůli chuti antibiotika.

Pouze dva cefalosporiny cefdinir a cefpodoxim proexil jsou schváleny úřadem FDA (Food and Drug Administration) k 5-ti denní léčbě streptokokové faryngitidy.⁽⁶³⁾



Obr. 22 Struktura cefalexinu (vlevo) a cefadroxilu (vpravo)

2.5.7.1. Mechanismus účinku

Cefalosporiny se spolu s peniciliny řadí do skupiny β -laktamových antibiotik, protože jejich základní chemickou strukturou je β -laktamový kruh. Společný je i mechanismus účinku. Spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny bakterií zásahem do

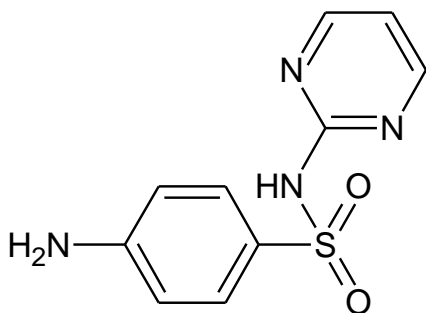
syntézy peptidoglykanu, který poskytuje mechanickou stabilitu buněčné stěny mikroba. V důsledku oslabení bakteriální stěny bakterie zbobtná a posléze lyzuje. Rychle nastupuje baktericidní účinek.⁽⁴⁷⁾

2.5.7.2. Nežádoucí účinky

Cefalosporiny mají dobrý bezpečnostní profil, jsou velmi málo toxické: nejčastějším nežádoucím účinkem jsou kožní alergické projevy (asi u 2 % nemocných), dále bolesti kloubů a léková horečka, eozinofilie, nevolnost, zvracení, průjem.⁽⁴⁷⁾

2.5.8. Sulfonamidy

Pro pacienty alergické na penicilin je v sekundární prevenci doporučován sulfadiazin (Obr. 23). Ačkoli sulfonamidy nejsou efektivní pro eradikaci streptokoka skupiny A, předcházejí infekci. Doporučená dávka sulfadiazinu je 0,5 g jednou denně pro pacienty vážící 27 kg a méně a 1 g jednou denně pro pacienty vážící více než 27 kg. Sulfadiazin a sulfisoxazol jsou ekvivalentní, proto užívání sulfisoxazolu je přijatelné na základě dat demonstrováných pro sulfadiazin a má prokázanou účinnost v sekundární profylaxi. Doporučená dávka pro sulfisoxazol je stejná jako pro sulfadiazin.⁽²⁶⁾



Obr. 23 sulfadiazin

2.5.8.1. Mechanismus účinku

Mechanismus účinku sulfonamidů spočívá v kompetitivní inhibici metabolismu bakteriální buňky. Sulfonamidy jsou strukturálními analogy extracelulární kyseliny p-aminobenzoové, s níž kompetují o enzym dihydropteroátsyntetasu. Tímto způsobem sulfonamidy brání syntéze bakteriálního růstového faktoru kyseliny listové, protože se vytvářejí nefunkční analoga kyseliny listové. Jde však o kompetitivní antagonismus, takže přebytkem kyseliny p-aminobenzoové může být sulfonamid vytěsněn a jeho bakteriostatický účinek zrušen. Sulfonamidy jsou proto účinné pouze na bakterie, které musí syntetizovat svoji kyselinu listovou. Biologická dostupnost po perorálním podání je vyšší než 70 %. Vytvářejí bakteriostatické koncentrace v krvi.⁽⁴⁷⁾

2.5.8.2. Interakce

Vysoká vazba na bílkoviny disponuje k řadě interakcí zvyšujících účinek současně podávaných látek v důsledku vytěsnění z vazby na albumin: perorálních antikoagulancií, methotrexátu, perorálních antidiabetik-derivátů sulfonylurey.⁽⁴⁷⁾

2.5.8.3. Sulfadiazin, sulfisoxazol

Mají široké spektrum účinku proti gram pozitivním i gram negativním infekcím. Absorbují se z gastrointestinálního traktu a distribuují do celého těla. Biologický poločas sulfadiazinu je 11 hodin. Metabolizují se v játrech částečnou acetylací a jsou vylučovány močí.⁽⁶⁰⁾ Farmakokinetické vlastnosti jsou v Tab. 7.

	Vazba na bílkoviny (%)	Distribuční objem V_d	Biologický poločas $T_{1/2}$ (h)
sulfisoxazol	88	0,35	7,7

Tab. 7 Farmakokinetické vlastnosti sulfisoxazolu.⁽⁴⁷⁾

2.5.8.4. Nežádoucí účinky

Mezi nežádoucí účinky patří nauzea, průjem, bolest hlavy, kožní projevy, Steven-Johnsův syndrom. Krystalizaci sulfonamidů v močových cestách se může předejít podáváním alkalických nápojů. U novorozenců může způsobit jádrový ikterus.⁽⁶⁰⁾

2.5.8.5. Kontraindikace

Mezi kontraindikace patří snížené hepatální a renální funkce, porfyrie, těhotenství.⁽⁶⁰⁾

2.5.9. Další atb

Z dalších atb je možno použít např. klindamycin, který je účinný u trvalé a vracející se streptokokové faryngitidy.⁽⁶⁶⁾

2.5.10. Další zkoušená léčba

Intravenózní podání imunoglobulinů neprokázalo snížení nebezpečí z revmatické kardiitidy nebo výrazné zlepšení onemocnění.⁽²³⁾

Mimo antibiotika zatím neexistují jiné prostředky na snížení prevalence RH,⁽¹⁸⁾ proto se usilovně pracuje na vyvinutí antistreptokokové vakcíny založené na zčásti purifikovaném M3, pyrogenním endotoxinu B a dalších komponentách. Prozatím se pro klinické použití nepodařilo vakcínu vyvinout.⁽⁶⁷⁾

Problém při vytvoření vakcíny je mimo jiné i výskyt mnoha revmatogenních sérotypů M proteinu.⁽⁴²⁾ Výsledky dosavadního výzkumu svědčí o vyřešení části problémů v otázce přípravy streptokokové vakcíny. I přesto však zůstává ještě mnoho otázek nezodpovězených a je třeba vykonat ještě mnoho kontrolovaných studií s exaktními bakteriologickými a epidemiologickými vyšetřeními.⁽¹⁸⁾

3. Závěr

Incidence RH v naší současné populaci je sice velmi nízká, ale to neznamená, že nebezpečí této nemoci pominulo. Streptokokové respirační infekce se vyskytují stále a jejich schopnost indukovat vznik RH zůstala nezměněna.

Ačkoli RH zůstává závažným problémem zdravotnictví nejen v chudých a přelidněných zemích, kde je významnou příčinou kardiovaskulární morbidity a mortality, v její léčbě nebylo v poslední době dosaženo žádného podstatného pokroku. Zůstává převážně symptomatická, jen málo ovlivňuje přirozený průběh choroby.

Ideální metodou prevence RH je včasná a důsledná léčba faryngitid způsobených streptokoky skupiny A. Lékem volby je desetidenní léčba penicilíny buď perorální penicilin V nebo intramuskulární benzathin penicilin.

Sekundární profylaxe se indikuje u pacientů s předchozí anamnézou RH. Dlouhodobým podáváním parenterálního benzathin penicilinu nebo perorálního penicilinu V se sníží výskyt recidiv a komplikací. Je sporné zda benzathin penicilin podávat co 3 nebo 4 týdny. Nejčastěji se navrhuje podávání co 4 týdny a u zvýšeného rizika návratu RH co 3 týdny. Alternativou při přecitlivělosti na peniciliny je erythromycin nebo sulfadiazin. Délka profylaxe závisí na věku nemocného, závažnosti karditidy a riziku recidivy.

Perspektivou by se mohla stát imunizace vakcínou proti antigenům revmatogenních kmenů pyogenních streptokoků.

4. Abstrakt

Revmatická horečka (RH) je celkové zánětlivé onemocnění vznikající jako následek neléčené tonzilofaryngitidy způsobené β -hemolytickým streptokokem skupiny A. Jedná se o autoimunitní odpověď organismu, kdy dochází k produkci protilátek proti bakteriálním antigenům, které současně rozeznávají humánní cíle v důsledku podobnosti s proteinem M ve stěně β -hemolytických streptokoků a tím poškozují tkáně nemocného. Onemocnění postihuje řadu orgánů jako klouby, centrální nervový systém, podkožní tkáň, kůži, ale trvalé následky zanechává pouze na srdci. Běžně nejsou přítomny všechny projevy, u dětí je častější karditida a chorea, u dospělých artritida. Chronická revmatická choroba srdeční jako následek revmatické karditidy způsobuje vysokou morbiditu a mortalitu v rozvojových zemích, kde je její výskyt nejvyšší.

Specifická léčba RH neexistuje. Používáme pouze symptomatické prostředky nebo preventivní léčbu. U akutní revmatické horečky (ARH) jsou taky důležitá režimová opatření zahrnující klid na lůžku. Symptomaticky používáme salicyláty u artritidy při ARH, u těžších případů glukokortikoidy, při karditidě opět případně glukokortikoidy, při léčbě chorey kyselinu valproovou nebo haloperidol.

Nejúčinnějším terapeutickým prostředkem zůstává prevence, kde rozlišujeme primární a sekundární prevenci. Primární prevence znamená eradikaci streptokoků při probíhající infekci. Léčbou první volby je desetidenní léčba penicilíny buď perorální penicilin V nebo intramuskulární benzathin penicilin. Sekundární prevenci indikujeme u pacientů s předchozí anamnézou RH z důvodu snahy o trvalou profylaxi recidiv a to nejčastěji parenterálním podáním benzathin penicilinu každé 3 nebo 4 týdny. Perorální podání penicilinu V je nevýhodné z hlediska compliance. Alternativou při přecitlivělosti na peniciliny je erythromycin nebo sulfadiazin. Délka profylaxe závisí na věku nemocného, závažnosti karditidy a riziku recidivy.

Protože kromě antibiotik neexistuje jiná léčba ke snížení prevalence RH, usiluje se o vyvinutí antistreptokokové vakcíny. Recentní informace naznačují, že tento, vývoj je na dobré cestě.

5. Abstract

Rheumatic fever (RH) is a systemic inflammatory disease occurring as a result of untreated tonsillopharyngitis caused by β -haemolytic streptococcus of group A. It is an autoimmune response, which leads to the production of antibodies against bacterial antigens, which also recognize human targets which are similar to M protein in the wall of the β -hemolytic streptococci and thus damage human tissue as well. Disease affects many organs such as joints, central nervous system, subcutaneous tissue and skin, but leaves lasting effects only on the heart. Usually not all symptoms are present, carditis and chorea are more common in children, arthritis in adults. Chronic rheumatic heart disease as a consequence of rheumatic carditis is associated with high morbidity and mortality in developing countries, where its incidence is the highest.

There is no specific treatment for RH. We use only symptomatic treatment or preventive tools. Regime measures, including bed rest are also important in the case of acute rheumatic fever (ARH). Symptomatically, we use salicylates for ARH arthritis, in more severe cases glucocorticoids, for carditis again glucocorticoids, in the treatment of chorea valporic acid or haloperidol can be administered.

The most effective tool of the treatment remains prevention, which is primary and secondary. Primary prevention means the eradication of streptococci in ongoing infection. The treatment of the first choice is a ten-day treatment with penicillin, either oral penicillin V or intramuscular benzathine penicillin. Secondary prevention is indicated in patients with a prior history of RH, due to efforts to achieve continuous prophylaxis of recurrences. Parenteral administration of benzathine penicillin every 3 or 4 weeks is the drug of choice. Oral administration of penicillin V is disadvantageous in terms of compliance. The alternative to penicillin, in case of hypersensitivity, is erythromycin or sulfadiazine. Duration of prophylaxis depends on the age of patient, severity of carditis and the risk of recurrence.

Because in addition to antibiotics, there is no other treatment to reduce the prevalence of RH, there is an effort to develop an anti-streptococcal vaccine. Recent information indicates that this development is on track.

6. Seznam zkratek

ACEI	inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AP-1	aktivační protein-1
AR	aortální regurgitace
ARH	akutní revmatická horečka
AS	aortální stenóza
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASH	streptokoková antihyaluronidáza
ASLO	antistreptolysin O
atb	antibiotika
AV	atrioventrikulární
BB	betablokátory
CNS	centrální nervový systém
COX-1	cyklooxygenáza 1
CRP	C-reaktivní protein
CSANZ	Cardiac Society of Australia a New Zealand
IE	infekční endokarditida
EF	ejekční frakce
FDA	americký Úřad pro potraviny a léky (Food and Drug Administration)
GK	glukokortikoid
GR	receptor pro glukokortikoid

GRE	glucocorticoid response element
HAT	histoacetyltransferáza
HIV	human imunodeficiency virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
HMG-CoA	3-hydroxy 3-methyl-glutaryl-koenzym A-reduktáza
ChRH	chronická revmatická choroba srdeční
IgG	imunoglobulin G
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MR	mitrální regurgitace
MS	mitrální stenóza
NF- κ B	nukleární faktor κ B
NHFA	National Heart Foundation of Australia
NHFNZ	National Heart Foundation of New Zealand
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NYHA	New York Heart Association
PBP	penicillin-binding proteins
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
RH	revmatická horečka
RNA poly II	RNA polymeráza II
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

7. Seznam použité literatury

- 1) RIEDEL, M. Revmatická horečka. In: ASCHERMANN, M. (Ed.), Kardiologie. Praha : Galén, 2004: 853-860.
- 2) WILLIAMS, GS. Group C and G streptococci infections: emerging challenges. Clin Lab Sci 2003; 6: 209-213.
- 3) Kaplan MH, Bolande R, Rakaita L, Blair J. Presence of bound immunoglobulins and complement in the myocardium in acute rheumatic fever. N Engl J Med 1964;271: 637-45.
- 4) Shoenfeld Y., Fučíková T., Bartůňková J., Autoimunita vnitřní nepřítel. Praha: Grada Publishing, 2007.
- 5) Martin DR, Voss LM, Walker SJ, Lennon D. Acute rheumatic fever in Auckland, New Zealand: spectrum of associated group A streptococci different from expected. Pediatr Infect Dis J 1994;13: 264-9.
- 6) Shulman T, Stollerman G, Beall B, Dale J, Tanz RR. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis 2006;42: 441-7.
- 7) Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of Streptococcus pyogenes with continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. Pediatrics 2004;113: 168-72.
- 8) World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation, Geneva. WHO, 29 Oct to 1 Nov, 2001. WHO Tech Rep Ser 2001;923.
- 9) Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogenous patients. Circulation 1999;99: 2784-90.

- 10) Štejfa, M., et al. Kardiologie. Praha: Grada Publishing; 1995.
- 11) BISNO, AL., BRITO, MO., COLLINS, CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis, 2003, 3, p. 191-200.
- 12) STOLLERMAN, GH. Rheumatic fever in the 21st century. Clin Infect Dis 2001; 33: 806-814.
- 13) LENNON, D. Acute rheumatic fever. In FEIGIN, RD., CHERRY, JD. (Eds), Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia : W. B. Saunders comp., 4th ed, 1998: 371-384.
- 14) CARAPETIS, JR., McDONALD, M., WILSON, NJ. Acute rheumatic fever. Lancet 2005;366: 155-168.
- 15) Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. N Engl J Med. Aug 2 2007;357(5): 439-41.
- 16) Oficiální www stránky světové zdravotnické organizace WHO - www.who.int
- 17) Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. BMJ. Dec 2 2006;333(7579): 1153-6.
- 18) Bošmanský K., Revmatická horečka. In: Pavelka K., Rovenský J. a kol.: Klinická revmatologie, Galén spol. s.r.o., 2003: 435-441.
- 19) Bardfeld R., Revmatická horečka - stálý problém i když jí trvale ubývá : 46. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Liberec, 2.-5.10.2002. [Česká revmatologie](#) 2002;10(4): 184 (abstrakt).
- 20) Bardfeld R., Revmatická horečka v České republice. Česká revmatologie 2004;12(2): 87-88.
- 21) Wallace R. Rheumatic Fever: Treatment & Medication. 2009.
- 22) Skopečková H. V rozvojových zemích zůstává revmatické postižení hlavní příčinou srdečních nemocí. ZDN 2000; roč.49, 15, Příl. Lék. Listy: 16

- 23) Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, Whitlock RM, Ameratunga RV, Cairns LM. Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2001;103(3): 401-6.
- 24) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 685-94.
- 25) MENDEZ, GF., COWIE, MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol* 2001;80:213-219.
- 26) American Heart Association. *Circulation*. 2009;119: 1541-1551.
- 27) Ostřanský J., Mitrální stenóza. *KARDIOL REV* 2007;9(4): 257-236.
- 28) Oficiální www stránky České kardiologické společnosti – www.kardio.cz
- 29) Klener, P., et al. *Vnitřní lékařství*. Druhé, doplněné vydání. Praha: Galén; 2001.
- 30) Oficiální www stránky institutu klinické a experimentální medicíny - www.ikem.cz
- 31) Veselka J., Honěk T., Špatenka J., a kol. *Získané chlopenní vady srdce*. Praha: Medcor Europe Publishing; 2000.
- 32) Silbernagl S., *Srdce a krevní oběh*. In: Silbernagl S., Florian L., *Atlas patofyziologie člověka*, Praha: Grada publishing; 2001.
- 33) Beneš J. *Infekční endokarditida*. In: ASCHERMANN, M. (Ed.), *Kardiologie*. Praha : Galén, 2004: 860-861.
- 34) Rudolf K., Macek K., *Srdeční selhávání*. In: *Klinická farmacie I*, Vlček J., Fialová D., a kol., Praha: Grada publishing; 2010.
- 35) Weiner SG, Normandin PA. Sydenham chorea: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(1): 20-4.
- 36) Oliveira PM, Cardoso F, Maia DP, Cunningham MC, Teixeira Jr AL, Reis C. Acoustic analysis of prosody in Sydenham's chorea. 2010;68(5): 744-8.

- 37) Hegarová M, Honsová E, Lodererová A et al. Zánětlivá kardiomyopatie: současné poznatky o etiopatogenezi, možnostech diagnostiky a léčby. *Cor Vasa* 2004; 46: 177-182.
- 38) Müllerová J., Novák M., Vítovec J. Myokarditidy. *Kardiol Rev* 2003;5: 56-59
- 39) Deighton C., Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993;52: 475-482.
- 40) Schaffer FM et al. Poststreptococcal reactive arthritis and silent karditis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 1994;93: 837-839.
- 41) Hrnčíř Z., Terapie revmatické horečky. In: Pavelka K., a kol.: Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada Publishing, 2005: 341-343.
- 42) Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of Patients with Rheumatic Fever. *Drugs*, 1999;57: 545-555.
- 43) Lüllmann H., Mohr K., Wehling M. Farmakologie a toxikologie. 15., zcela přepracované vydání. Praha: Grada: 2004.
- 44) Kopřiva F. Posttranskripční a negenomové účinky glukokortikoidů. *Remedia*. 2010;1: 60-63.
- 45) Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008;134: 394-401.
- 46) Da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever: still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23: 545-68
- 47) Švihovec J., Sechser T., Nyč O., Fendrich Z., Martínková J. Chemoterapie mikrobiálních, virových, parazitárních a nádorových onemocnění. In: Lincová D., Hassan F. et al. Základní a aplikovaná farmakoterapie. Druhé, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén; 2007: 465-555.
- 48) Czoniczer G, Amezcua F, Pelargonio S, et al. Therapy of severer heumatic carditis : comparison of adrenocortical steroids and aspirin. *Circulation* 1964;29: 813-9.

- 49) Disciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980;99: 635-58.
- 50) Zacharia HL et al. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatric neurology* 2000;23(2): 147-151.
- 51) Garvey, Marjorie A.; Snider, Lisa A.; Leitman, Susan F.; Werden, Rose; Swedo, Susan E. Treatment of Sydenham's Chorea With Intravenous Immunoglobulin, Plasma Exchange, or Prednisone. *Journal of Child Neurology*, 2005;20: 424-429.
- 52) Beggs s, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the Prevention and Treatment of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines. 2008.
- 53) Niederman MS. Recent advances in community acquired pneumonia. *Chest* 2007;131: 1205–1215.
- 54) Sechser T. Současné možnosti hodnocení účinnosti léčiv v běžné klinické praxi. *Čes.-Slov. Pediat.* 2004;59: 536-538.
- 55) Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakhri M. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics. *Chest* 2007;131: 1865–1869.
- 56) Bebrova E, Beneš J, Čížek J, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. *Praktické lékařství* 2003;83: 502–515.
- 57) Marešová V., Urbášková P. Phenoxymethylpenicillium V (Penicilin V). *Remedia.* 2005;3: 221-226.
- 58) Bilavsky E, Eliahou R, Keller N, Yarden-Bilavsky H, Harel L, Amir J. Effect of benzathine penicillin treatment on antibiotic susceptibility of viridans streptococci in oral flora of patients receiving secondary prophylaxis after rheumatic fever. *J Infect.* 2008;56(4): 244-8.

- 59) International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;337: 1308-10.
- 60) WHO Drug information. *Essentials Drugs*. 2000; 14: 99-104.
- 61) Manyemba J, Mayosi MB. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3): CD002227.
- 62) LUE, HC., WU, MH., WANG, JK., et al. Three versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics*, 1996;97: 984-988.
- 63) Shulman, Stanford T. Acute streptococcal pharyngitis in *Pediatric Medicine: Current Issues in Diagnosis and Management*. 2003;5: 13-23.
- 64) Kanatani M S., Guglielmo B J. The new macrolides. Azithromycin and clarithromycin. *West J Med*. 1994; 160 (1): 31-37.
- 65) Westphal, J. F., Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000;50: 285–295.
- 66) Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1991;8: 119-23.
- 67) Mody GM. Acute Rheumatic Fever. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (ed.). *Rheumatology* 2003;1131-1141.