

# ZIMNÍ OBDOBÍ v ordinaci praktického lékaře



# Zimní období

v ordinaci

praktického lékaře

## Slovo úvodem

V chladných měsících roku, od sychravého vlhka a mlhy na podzim po lezavou či mrazivou zimu se sněhem a ledem, mají praktičtí lékaři pro dospělé i pro děti a dorost mnohem více práce i starostí než na jaře a v létě. V létě jsou města vytlidněná, vždyť je to doba dlouhých školních prázdnin a dovolených. Dospělí i děti si utužují zdraví pobyt v přírodě, cestuje se po vlasti či v cizině, konají se výlety do hor nebo za koupáním a sluněním. V čekárnách ordinací jsou v té době zpravidla jen chroničtí pacienti a z akutních onemocnění přicházejí nejčastěji pacienti s průjmami. Jen příčina těchto nákaz je proti minulosti jiná – místo dříve běžné bacilární úplavice jsou dosud stále časté salmonelózy a v posledních letech každým rokem přibývají jako „nová“ infekce kampilobakterové průjmami. Menší počet pacientů během prázdninových měsíců v ordinacích umožňuje konečně lékařům, aby si – třeba na zástup – vzali aspoň část zasloužené dovolené.

Zato v chladných měsících roku to je horší. Od začátku podzimu se čekárny ordinací praktických lékařů rychle zaplňují. Nejdříve jsou to ti, kteří si chodí pro pravidelně předepisované léky, ale přibývá i těch, kteří se nechávají očkovat proti chřipce. Před chladem a nepohodou jsou lidé raději v uzavřených a mnohdy nevětraných prostorách, kde je tepleji. Veřejné dopravní prostředky jsou přeplněné a kašel nebo rýma nejsou pro mnohé takto postižené dospělé i děti důvodem, aby zůstali doma. Bez rozdílu pohlaví i věku kýcháním či kašláním šíří

své onemocnění na vnímavé jedince ve svém okolí, ať to jsou cestující v autobusu, vlaku nebo podzemní dráze, ale i spolupracující v kancelářích či dílnách nebo děti v předškolních i školních zařízeních. Zimní měsíce jsou dobou hromadného výskytu různých virových infekcí horních dýchacích cest a od Vánoc se čeká, kdy začne každoroční epidemie chřipky. Nejčastějšími pacienty praktických lékařů i pediatrů jsou od prosince do března nemocní s bolestmi v krku, pokašlávající či posmrkávající, s horečkou či bez ní, ale také s úrazy po uklouznutí na ledu nebo po pádech na lyžích či sáních. U starších osob se v té době pravidelně zhoršují potíže s dlouhotrvajícími chorobami, zvyšuje se dušnost při chronických onemocněních plic, akutních atakách chronických bronchitid i srdečních vadách, zvětšují se bolesti kloubů, otoky dolních končetin, ale dochází i k akutním sinusitidám nebo pneumoniím. Očkovací kalendář v posledních desetiletích značně změnil spektrum onemocnění v ordinacích dětských lékařů. Již léta se nevyskytují spalničky, jen ojediněle se zjišťují zarděnky i příušnice, ale plané neštovice jsou stále nejhojnější snadno přenosnou dětskou infekcí. Spálu s příznaky, jak jsou popsány v učebnici, to již lékař sotva uvidí a výskyt této nemoci je mnohem nižší, než býval v minulosti. Vzhledem k většinou lehkému průběhu a netypickým příznakům se spála mnohdy jen obtížně poznává. Nemocní se již proto většinou nehospitalizují a léčí se perorálně podáváním penicilinem. Po překonaných rýmách zvláště

u dětí do dvou či tří let jsou stále časté akutní záněty středního ucha, někdy s bouřlivým začátkem. Značným zatížením praktických lékařů i pediatriů v dřívějších letech byla nutnost častých návštěv u nemocných dětí, které se dnes provádějí jen výjimečně. Rodiče přivázejí nemocné děti vlastními auty a o příznivém průběhu léčby informují lékaře telefonicky a při každé horečce žádají, aby lékař předepsal antibiotika, ale ne obyčejný penicilin, ale něco opravdu „silného“. Mnozí nemocní žádají při nejrůznějších potížích, aby se provedla vyšetření na nemoci, o nichž se dočetli v tisku. Když pak přijdou z laboratoře pozitivní titry protilátek proti chlamydiím, borreliím nebo infekční mononukleóze, radují se, že konečně znají „svou“ nemoc. Je pak často obtížné jim vysvětlit, že jednou zjištěná pozitivní

hladina protilátek nemusí znamenat, že trpí akutní chlamydiózou. Že však dotyčný byl někdy jen ve styku s nákazou, ale že to není důvod k požadované týdny trvající léčbě antibiotiky. Někomu se snad zdá, že zlepšené technické vybavení ordinací, evidence pacientů i záznamy o vyšetřeních a léčbě v počítači značně ulehčily práci lékařů a sester. To je to však omyl, práce terénního lékaře je stále dřina a lékař ani sestra se po celou dobu ordináčnických hodin nezastaví.

---

**prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.**  
Infekční klinika FN Na Bulovce  
Budínova 25, 182 00 Praha 8  
e-mail: jiri.havlik@vakcinace.cz

## Obsah

Slovo úvodem.....	2
Podzim a naše imunita.....	8
Imunitní systém v prevenci a léčbě virových infekcí .....	14
Klinická studie: Vliv multivitaminového doplňku stravy na imunitní odpověď a nemocnost způsobenou infekcemi u osob ve věku 50 až 65 let .....	26
Chřipka, její varianty, prevence.....	29
Očkování proti chřipce .....	37
Očkování proti chřipce v ordinaci praktického a závodního lékaře – medicínské a ekonomické aspekty .....	45

---

## Zimní období v ordinaci praktického lékaře

Vychází jako příloha časopisů  
Pediatrie pro praxi a Medicína pro praxi

Vydavatel: SOLEN, s. r. o.

Redakce: Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakční úprava: Mgr. Iva Daňková – dankova@solen.cz, Mgr. Hana Reichelová – reichelova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP SOLEN

Obchodní oddělení: Martin Jíša – jisa@solen.cz, Helena Petrová – petrova@solen.cz

ISBN 978-80-254-2773-6



Kašel: diagnostika a léčba v ambulanci praktického lékaře .....	50
Mukolytika – léky nejen proti kašli .....	64
Záněty horních cest dýchacích, rýma .....	74
Bolesti v krku .....	86
Použití antibiotik v primární pediatrické praxi .....	96
Ochrana očkováním proti virovým hepatitidám .....	110
Léčba atopické dermatitidy v zimě .....	124

## Podzim a naše imunita

MUDr. Martin Nouza, CSc., MUDr. Karel Nouza, DrSc.

Centrum klinické imunologie, Praha

Podzimní období je časem zvýšené nemocnosti a tím také zvýšeného zájmu o prostředky podporující imunitu. K dispozici je řada léků, doplňků stravy i netradičních postupů, které mohou příznivě podpořit obranyschopnost. Vedle zdravého životního stylu s dostatkem odpočinku a vyváženou stravou doporučujeme dostatek antioxidantů, probiotik, přírodních látek. V případě potřeby léků dobře pomohou bakteriální lyzáty či přípravky systémové enzymoterapie. Zajímavostí může být i sklenka kvalitního, správně vybraného vína.

**Klíčová slova:** antioxidanty, imunodeficity, imunomodulátory, léčba vínem, probiotika, systémová enzymoterapie, thymové faktory.

### Úvod

Začíná podzim a po roce budete mít plné ofici-ny, budete mít pocit, že se sami příliš často cítíte nemocní, bojujete s únavou a nemůžete se spolehnout na vlastní obranyschopnost. Jak se vyrovnat s touto situací? Lékaři předepisují opakovaně antibiotika a někdy příliš často i různé imunomodulátory. Lékárníci doporučují další prostředky posilující imunitu.

Nezapomínáme však všichni dohromady na osvědčené postupy, pomocí kterých můžeme o svou imunitu pečovat sami? Což takhle vylepšit svůj životní styl, cvičit se v úspěšnějším zvládnání stresu a dopřávat si dostatek odpočinku a dovolené? Nepřečkáme, tak jak velí doba, nemoci a nezapomínáme na tolik prospěšný klid na lůžku při infekcích a horečkách?

### Antioxidanty berte vážně

Nebývalý rozkvět vitaminových přípravků souvisí i s výsledky výzkumů škodlivého působení oxidace na živé organismy a antioxidačních vlastností vitaminů. Naštěstí se v těle i v naší potravě přirozeně vyskytují antioxidanty. Mezi ně řadíme mnohé přírodní látky, zvláště některé vitaminy, minerály a enzymy. K nejvýznamnějším patří vitamin E, vitamin C,  $\beta$ -karoten, selen, ubiquinon, některé hormony jako např. testosteron, dehydroepiandrosteron, lidský růstový hormon nebo melatonin. Za určitých okolností může působení volných radikálů překonat obranu organismu a postupující poškození buněk může vést ke stárnutí či řadě závažných chorob. Tím, že se u mnohých vitaminů a minerálů prokázal významný antioxidační efekt, se mohou uplatnit v prevenci mnoha nemocí. U nemocnění kardio-

vaskulárního systému se předpokládá ochranný vliv vitamínu C, vitamínu E a  $\beta$ -karotenu, a to zabráněním oxidace LDL cholesterolu a tím i vzniku aterosklerózy. Studie provedené v USA prokázaly významně ochranný vliv již 100 UI vitamínu E. V prevenci prakticky všech nádorů se zase předpokládá ochranný vliv vitamínu C,  $\beta$ -karotenu a selenu. Vitamin C, vitamin E a  $\beta$ -karoten mají patrně ochranný vliv i na vznik katarakty. Vitamin E a další látky zase mohou preventivně působit proti rozvoji Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby. A jistě ne na konec se předpokládá, že pravidelné užívání vitamínů E a C pomáhá posilovat imunitní systém, což se prokázalo zvláště u starších osob.

## Selen

Role řady prvků, a to nejenom stopových, je založena na jejich antioxidačním působení. Tvoří neodmyslitelnou součást důležitých enzymatických bílkovin organismu – metaloproteinů. Tyto metaloproteiny chrání buněčné membrány a orgány před oxidací. Význam selenu, zinku a dalších prvků je umocněn prokázaným deficitem v široké populaci. Nedostatek těchto prvků je způsoben jejich nízkým zastoupením v potravním řetězci, primárně v půdě, což vede k jejich nedostatku v základních zemědělských plodinách, a tím i nakonec v naší potravě. Uvedený deficit má zcela zákonitě negativní dopad na průběh metabolismu každé buňky i celého organismu. K nejdůležitějším stopovým prvkům patří selen. Bylo prokázáno, že lidé žijící v oblastech, kde je nízký příjem selenu v potravě, se dožívají nižšího věku a jsou častěji postiženi infarktem myokardu. Selen působí imunostimulačně, aktivuje přirozené fyziologické detoxikační a reparativní mechanismy; je antagonistou kadmia. Jeho nedostatek se projevuje nepříjemnou únavou, bolestmi ve svalech a sníženou odolností. Kombinace selenu, vitamínu E a koenzymu Q10 spolupůsobí v zajištění

správné funkce buněčných membrán, chrání před následky nepříznivého vlivu volných kyslíkových radikálů a produktů lipidové peroxidace. Selen je přirozeně obsažen v mořských rybách, luštěninách a obilninách.

## Koenzym Q10 – ubichinon

Koenzym Q10 náleží do skupiny vazačů volných kyslíkových radikálů. Vyskytuje se ubikviterně – ve všech biologických systémech, a je proto též nazýván ubichinonem. Bylo prokázáno, že již při poklesu obsahu ubichinonu o 25% významně klesá výkonnost organismu. Opakovaně bylo také prokázáno, že ve výživě obsažené antioxidanty (např. koenzym Q10, vitamin E) neutralizují v organismu vzniklé kyslíkové radikály a ochraňují tak buněčné membrány i jádra. Příčinou nedostatku ubichinonu v organismu je na jedné straně poškození jeho syntézy, což se pozoruje zvláště ve stáří, a na druhé straně přijímání konzervovaných potravin.

## Karnitin

Další významnou látkou, nezbytnou při tvorbě buněčné energie, je karnitin. Potraviny živočišného původu obsahují dostatečné množství karnitinu, organismus si však za normálních okolností vytváří vlastní karnitin z aminokyseliny lysinu a methioninu za účasti vitamínu C a dalších látek. Latentní (skrytý) nedostatek karnitinu snižuje nejen výkonnost, ale také funkce kardiovaskulárního a imunitního systému. Příslušná látka by měla být cíleně doplňována tak, aby byl udržen plný výkon organismu a zabránilo se závažným poškozením zdravotního stavu. Platí to zvláště pro osoby, které jsou trvale fyzicky nebo psychicky zatěžovány, a především pro starší jedince. Pro udržení funkční zásoby karnitinu v játrech je při průměrném zatížení nezbytný pravidelný příjem v potravě, při větší zátěži je však potřebná cílená náhrada některým z preparátů



obsahujících karnitin. Také zásadoví vegetariáni trpí nezřídka jeho druhotným nedostatkem, protože potraviny rostlinného původu jsou téměř prosty karnitinu. Nedostatek L-karnitinu se patrně významně uplatňuje, jak ukazují nedávno provedené studie, u nemocných se získanými imunodeficity, obzvláště u pacientů trpících AIDS.

### Další zdroje antioxidantů

V poslední době se v medicíně se hledají další zdroje antioxidantů pro jejich působení na potlačování negativní role volných radikálů v lidském těle. Významným zdrojem silných antioxidantů by se podle vědců z Chicagské univerzity mohla stát dálněvýchozí houba *Scutellaria baicalensis*. V Číně a Japonsku se tyto houby používají v terapii alergií a zánětlivých onemocnění již déle než tisíc let jako součást tradičního systému Kampo. S několika přípravky systému Kampo jsme měli možnost seznámit se počátkem 90. let 20. století i u nás; bohužel po počáteční výrazné podpoře ze strany výrobce byly posléze odsouzeny k zapomenutí.

### Léčebné možnosti imunodeficitů

Patrně nejčastěji užívanými imunomodulátory jsou bakteriální imunomodulátory. Jejich použití souvisí především s existencí a funkcí tzv. slizniční imunity, zvláště přítomností lymfatické tkáně spojené se sliznicemi v zažívacím traktu a dýchacích cestách.

Sliznice našeho těla představují významnou protinfekční bariéru (jejich celková plocha v lidském organismu přesahuje 300 m<sup>2</sup>!), vybavenou specifickými i nespecifickými faktory, souhrnně nazývanými slizničním imunitním systémem. Slizniční imunita má zásadní význam v protinfekční obraně. Výjimečná je role bakteriálních imunomodulátorů v posílení obranyschopnosti a prevenci nachlazení a častých infekcí dýchacích cest.

Nepřekvapí tedy, že řada klinických studií potvrdila, že užívání bakteriálních imunomodulátorů významně snižuje výskyt infekcí dýchacích cest. Přípravky s obsahem bakteriálních extraktů se obvykle podávají preventivně, nejlépe na podzim a v zimě. Prospěšné však mohou být kdykoliv v průběhu roku, a to i tehdy, když se objeví infekce. Je možné je kombinovat i s antibiotiky. Sami využíváme toho, že umožní lepší průnik antibiotik k infekci a zlepší tak jejich působení a zkrátí dobu nemoci. Bakteriální imunomodulátory mohou užívat i děti, často již od 6 měsíců věku. Je však třeba je podávat s vědomím, že stimulují imunitní systém, což může být nepříznivé při déleodobém užívání nebo autoimunitních stavech a chorobách.

### Thymové faktory

Hlavním orgánem imunitního systému je thymus (brzlík). Vývoj thymu začíná již v nitroděložním období a vrcholí před pubertou. V dospělém věku se thymus rychle zmenšuje. Po šedesátém roce věku je brzlík již prakticky nečinný. Je známo, že thymus člověka i zvířat produkuje řadu peptidů (thymových faktorů), které regulují zrání T-lymfocytů. V thymu získávají T-lymfocyty schopnost rozpoznávat povrchové znaky (antigeny) buněk. Podle nich identifikují T-lymfocyty na jedné straně cizí vetřelce (infekční agens) a rakovinné buňky, na které je třeba zaútočit, a na druhé straně normální buňky vlastního organismu, které je třeba tolerovat. Thymové faktory jsou známy už více než 65 let. Jejich studium a využití ukázalo, že extrakt z thymu je bohatý na regulační molekuly, které jsou schopny udržovat v normě imunitní funkce při různých chorobách a imunodeficitních stavech. Aplikací tekutých thymových extraktů se zabývala řada studií. Použití extraktů je zcela bezpečné a v některých případech představuje neúčinnější podporu léčby.

### Systémová enzymoterapie

Četnými studiemi resorpce a biologické dostupnosti se podařilo vyvrátit tradiční dogma o nevstřebatelnosti enzymových (bílkovinných) makromolekul. Dnes je prokázáno, že při ochraně enzymů (před natrávením v ústním a žaludečním prostředí) obalem rozpouštějícím se až ve střevě a při aplikaci nalačno s velkým množstvím tekutiny dochází v tenkém střevě k resorpci až 20 % perorálně podaných enzymů v makromolekulové formě a plně funkční účinnosti. Cenné je, že enzymové preparáty usnadňují vzájemně vstřebávání svých složek i vstřebávání a účinnost dalších léků, především antibiotik a chemoterapeutik.

Z farmakologických účinků proteolytických enzymů je významné protiedémové, trombolytické, fibrinolytické a analgetické působení. Těžiště efektů ovšem spočívá v působení **optimalizujícím zánět a normalizujícím imunitu**. Významné je i uplatnění v komplexní léčbě infekčních procesů (synergie s antibiotiky) a v komplexní léčbě zhoubných nádorů.

Účinnost a bezpečnost **systémové enzymoterapie** u nemocných dokládají několik desetiletí shromažďované rozsáhlé empirické zkušenosti a k dispozici je i více než 100 kontrolovaných klinických studií provedených podle zásad správné klinické praxe. Systémová enzymoterapie je tak pokládána za regulérní složku medicíny založené na důkazech.

Infekce a záněty horních a dolních cest dýchacích postihují především malé děti a staré lidi. Přes intenzivní léčbu běžně recidivují a přecházejí do rezistentních chronických procesů. Příkladem může být sinusitida, kde často selhávají i moderní antibiotika a přistupuje se k chirurgickým zákrokům s nejistým léčebným výsledkem. V posledních 30 letech zde byly získány příznivé zkušenosti s bromelainem a později Wobenzymem.

Positivní zkušenosti byly získány i u chronické bronchitidy, hnisavých bronchitid, peribronchitid, bronchiolitid a bronchiektázií. V poslední době byly získány velmi dobré výsledky i u dětí s opakovanými bronchitidami, anginami a laryngitidami, a to i u jedinců s alergickou diatézou (astmoidní bronchitidou, laryngospazmem, atopickým ekzémem). Po léčbě Wobenzymem či Phlogenzymem došlo ke zřejmému poklesu četnosti recidiv infekcí a ke snížení spotřeby antibiotik.

### Probiotika, laktobacily

V posledních několika letech se oprašuje další, tisíciletími prověřená, léčebná možnost ovlivňující úroveň imunitního systému. Jedná se o „spřátelené“ mikroorganismy, zvláště **laktobacily**. V každé části trávicího traktu, ve významné koexistenci s naším organismem, žijí, od narození usídleny, nejrůznější mikroorganismy. V ústech jsou přítomny mikroorganismy štěpící jednoduché cukry, v žaludku a duodenu streptokoky, kvasinky a laktobacily (a také nevídané helikobaktery), avšak nejpestřeji je osídleno tenké a tlusté střevo. Odhaduje se, že na veliké ploše střevní sliznice operuje na 400 druhů mikroorganismů, z nichž nejvýznamnější jsou laktobacily a bifidobakterie. Odhaduje se, že dosahují celkové hmotnosti až 1 kg! Tyto mikroorganismy jsou řazeny mezi probiotické bakterie s pozitivním vlivem na lidský organismus. Podílejí se na udržení či obnově fyziologické rovnováhy v trávicím traktu, omezují růst hnilobných bakterií, působí příznivě na pravidelné vyměšování, zlepšují toleranci laktózy, snižují hladinu cholesterolu v krvi, ovlivňují vstřebávání a produkci minerálů a vitamínů, a v neposlední řadě působí imunomodulačně a protinádorově. Dnes se doporučují přípravky s obsahem probiotických bakterií v prevenci průjemových onemocnění při léčbě antibiotiky, při průjmu a zácpě, při dyspepsiích, při intoleranci laktózy a potravinových alergiích,

v rámci prevence vzniku civilizačních onemocnění a při poruchách imunity.

### Víno jako lék

Zmínili jsme již vitaminy, minerály a rostlinné prostředky, všechny možnosti však nejsou ještě vyčerpány. Již po dlouhá století využívá francouzská medicína léčebné vlastnosti červených i bílých révových vín. Francouzi jsou známi nezdravou tučnou stravou, ponocováním a vysokou spotřebou cigaret a alkoholu. Odborníci si léta lámali hlavu nad tím, jak je možné, že navzdory nezdravému životnímu stylu, právě oni mají zásadně nižší výskyt kardiovaskulárních chorob a dožívají se vyššího věku než průměrná evropská populace. Zjistilo se, že v červeném víně jsou látky s antioxidačními účinky, látky schopné neutralizovat působení volných radikálů. Jde o polyfenoly, třísloviny, pigmenty a taniny. Třísloviny způsobují rozšíření cév a tím umožňují lepší cirkulaci krve a zásobením srdečního svalstva. Navíc červené víno snižuje hladinu nežádoucího LDL cholesterolu.

Víno vykazuje i další léčivé vlastnosti. Chemické látky obsažené ve víně podporují činnost enzymů, stimuluje mozkové buňky. Polyfenoly, z nichž je nejznámější **resveratrol**, produkuje vinná réva na obranu proti infekcím. Nejvíce resveratrolu je obsaženo ve slupkách červených hroznů. Vědci testovali účinky resveratrolu na nervové buňky. Při pokusech zjistili, že podněcuje mozkové buňky k růstu, přičemž se vylučují buněk nepatrně prodlužují. Prodlouženými částmi pak mohou vytvářet nové synapse se sousedními buňkami. Objev je podle odborníků velmi důležitý, využití může přinést při Alzheimerově nebo Parkinsonově chorobě. Následně francouzští vědci přinesli další důkazy o tom, že lidé, kteří denně pijí malé množství vína, jsou méně ohroženi těmito neurodegenerativními onemocněními.

Dr. E. A. Maury, významný francouzský lékař a homeopat, využíval víno v každodenní praxi. Vína, pochopitelně že francouzská, doporučuje k léčbě snížené obranyschopnosti, častých virových infekcí a faryngitidy červená vína s vysokým obsahem taninu a fermentů, přičemž nevhodnější jsou podle něj vína z kraje Médoc nebo Beaujolais. Tato vína působí svíravě, baktericidně antisepticky, celkově posilují organismus a navozují pocení. K léčbě stavů provázejících nepřírozenou únavu pak považuje za vhodná bordeauxská vína z oblasti Saint-Emilion nebo z oblasti Cote de Beaune v kraji Bourgogne. Sami rozvíjíme tyto zkušenosti v systému MedWine – použití různých vín, nyní nejen francouzských v podpoře léčby konkrétních onemocnění. **Hledání nových přírodních** léčivých a preventivních podpůrných postupů nás přivedlo k originální myšlence propojit známé, opakovaně potvrzované **preventivní ochranné vlastnosti vína** s cíleným podáváním malých **léčebných dávek** vybraných vín v prevenci a léčbě nemocí. Cesta k vytvoření tohoto **unikátního léčebného systému** nebyla snadná a jednoduchá. Je lemována mnoha pokusy, zkouškami a hledáním. Nyní jsou však i vám k dispozici zkušenosti získané studiem vlastností vína, působících ve **prospěch** našeho **zdraví**.

Tak jak různé jsou choroby, tak různá jsou i vína. Liší se jednotlivé odrůdy vinné révy, odlišné je mikroklima i půda, z které réva získává a v sobě koncentruje minerály, stopové prvky a další účinné látky. Liší se i obsah **resveratrolu** a dalších neobvyklejších léčivých přírodních látek, v posledních letech intenzivně vědecky studovaných. Nově se tak nyní nabízí možnost seznámit se s podpůrnou léčbou, která využívá síly přírodních látek, v doporučeném množství je **bezpečná a prospěšná** a navíc proti mnoha jiným léčebným postupům je i velmi **příjemná**.

**Doporučené postupy pro praktické lékaře a pediatry**

- Vylepšit zdravotní styl, otužovat se pohybem na zdravém vzduchu
- Dopřávat si dostatek tělesného i duševního odpočinku
- Vyhýbat se stresům a nevyhnutelné stresy úspěšně zvládat
- Vyléčit i zdánlivě nezávažné infekce, při těžších dodržovat klid na lůžku a „tradiční“ postupy
- V prevenci a léčbě infekcí využívat antioxidanty, biokovy a některé vitaminy, cenný je koenzym Q10, L-karnitin a fytoterapie
- U projevů imunodeficience využívat thymové faktory, biologické imunomodulátory, systémovou enzymoterapii
- Pro praktiky: imunitu posiluje i léčba vhodným vínem

**Literatura u autora**

**MUDr. Martin Nouza, CSc.**

Centrum klinické imunologie

Havelská 14, 110 00 Praha 1 – Staré Město

e-mail: nouza@imunologie.cz

## Imunitní systém v prevenci a léčbě virových infekcí

MUDr. Karel Nouza, DrSc., MUDr. Martin Nouza, CSc.

Centrum klinické imunologie, Praha

Ve světě patogenních a potenciálně patogenních mikroorganismů (bakterií, parazitů a virů) přežil druh homo sapiens jen díky všestranné a bezchybné funkci svého imunitního systému. Některým virům se přesto dařilo pronikat dovnitř tělesných buněk a stát se součástí jejich genomu. Jiné i v současnosti osídlují ve „spící“ formě organizmy většiny zdravých lidí. Vedle typických infekčních onemocnění se mikroorganismy podílejí na vzniku a rozvoji řady neinfekčních chorob. V obraně proti patogenním mikroorganismům se uplatňují všechny složky přirozené i získané imunity, stačí však i jejich částečné selhání, aby mikroorganismy – zvláště „spící“ viry – projevíly škodlivé působení. Při boji proti patogenním virům i proti „probuzeným“ usídleným virům pomáhají moderní antivirotika, těžiště obrany ovšem spočívá v imunoterapii. Patří do ní aktivní očkování upravenými viry a jejich složkami a pasivní imunoterapie uskutečňovaná přenosem specifických přirozených i monoklonálních protilátek a dalších imunitních faktorů. Velmi časté je podávání nespecifických imunomodulačních (imunostimulačních) preparátů.

**Klíčová slova:** patogenní mikroorganismy, patogenní viry, „spící“ viry, přirozená a získaná protivirová obrana, antivirotika, aktivní imunizace, pasivní imunoterapie.

### Mikroorganismy a imunitní systém

Už první lidé byli konfrontováni nejen s krutým životním prostředím a nepřátelskými představiteli živočišné říše, ale i s neviditelným „mikrosvětlem“ choroboplodných mikroorganismů – parazitů, bakterií a virů. Jedinou obranu v nemilosrdném boji, v němž lidstvo několikrát téměř vyhynulo, představoval jeho imunitní systém. K „nejúspěšnějším“ formám mikroorganismů, jimž se podařilo prolomit

vnější i vnitřní imunitní obranu a staly se trvalou součástí našich těl a buněk, patří některé viry. I dnes jsme obklopeni z velké části nepoznaným mikrosvětlem: přesně je určeno jen asi 0,5% mikrobiálních druhů.

Většina kontaktů mezi mikroorganismy a člověkem se odehrává na povrchu zevních a vnitřních tělesných bariér – kůže a sliznic, kde se uplatňují jak nástroje přirozené – vrozené imunity (fagocyty,

dendritické buňky, komplement, interferony atd.), tak složky získané – specifické imunity (lymfocyty a jejich produkty, protilátky a cytokiny). Skutečné infekční onemocnění se projeví teprve poté, co patogeny bariéry překonají a proniknou do tělních tekutin, mezibuněčných prostorů a do nitra buněk.

V dlouhém období střetů se ustavila mezi člověkem a mikroorganizmy **labilní rovnováha**. V každém lidském organismu (na kůži, ve střevě, v nose, v orofaryngu a ve vagíně) je přítomno 10<sup>x</sup> více nepostradatelných užitečných (proti patogenům chránících) bakteriálních buněk než vlastních buněk, méně jednoznačné a ne plně poznané je postavení virové „5. kolony“ – retrovirové sekvence představují

1 % lidského genomu. Trvalé ohrožení lidské populace představují herpetické viry – herpes simplex virus (HSV) I a II, varicella-zoster virus (VZV), virus Epsteinova a Barrové (EBV) a cytomegalovirus (CMV), které snadno (obvykle v dětství) kolonizují organismus a usídlují se trvale uvnitř jeho buněk (např. epitelii, neuronů či dokonce lymfocytů a makrofágů).

Mnohé „relikty“ mikroorganizmů zakotvené v lidském organismu v průběhu evoluce neumíme zatím určit.

**Infekční choroby**, které zahubily v minulosti nesčetné miliony lidí, zůstávají přes usilovný stálý boj proti nim globálním problémem. I dnes jsou zodpovědný za 33 % všech úmrtí, zatímco kardio-

**Tabulka 1. Účast infekčních škůdců se předpokládá u řady tzv. „parainfekčních“ chorob (Emerg Infect Dis 2006 CDC a další zdroje)**

<b>Bakterie a paraziti</b>	
Angiomatóza, neuroretinitida	<i>Rochalimea (Bartonella) henselae</i>
Whippleova nemoc	<i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Aktinomycety</i>
Revmatická horečka	Beta-hemolytické streptokoky
Chagasova nemoc	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Lymeská nemoc	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Ankylozující spondylitida	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Střevní záněty	<i>M. paratuberculosis</i>
Rakovina močového měchýře	<i>Schistosoma spp</i>
Chronická Lymeská nemoc	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Guillain-Barrého syndrom	<i>Campylobacter jejuni</i>
Žaludeční vřed	<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Viry</b>	
Subakutní sklerózující panencefalitida	Spalničkové viry
Guillain-Barrého syndrom	Chřipkové viry, Viry EBV
Zarděnková encefalopatie	Viry rubeolly
Nodózní polyartritida	Viry hepatitidy B
Myokarditida	Coxsackie viry B3
Diabetes mellitus I. typu	Coxsackie viry, CMV, viry rubeolly
Mnohotná (roztrožená) skleróza	Viry spalniček a d.
Směšená kryoglobulinémie	HCV
Paralýza	West Nile viry

**Tabulka 2. Účast mikroorganismů se předpokládá při vzniku a rozvoji řady dalších onemocnění**

Koronární skleróza	Primární biliární cirhóza
Sarkoidóza	Kawasakio choroba
Tropická sprue	Systémový lupus erythematodes – SLE
Alzheimerova choroba	Chronický únavový syndrom – CFS
<b>Zhoubné nádory – až v 16%</b>	
ca žaludku – H. pylori	ca moč. měchýře – schistosoma
ca cervixu a vulvy – HPV	Kaposiho sa. – HHV-8
ca jater – HBV, HCV	akutní leukémie – HTLV-1
lymfomy (Burkittův) – EBV	

vaskulární choroby za 30% a zhoubné nádory za 12% úmrtí.

**Podle častosti výskytu infekčních chorob** jsou uváděny respirační infekce (zvláště pneumonie), průjmová onemocnění, malárie, TBC, pertuze, trypanozomiáza, leishmanióza, amébiáza, schistosomiáza, z virových infekcí varicella (a herpes zoster), rotavirózy, RS virózy, EB virózy, CM virózy, encefalitidy, AIDS, chřipka, žlutá zimnice, spalničky, hepatitidy B a C a D.

## Protivirová imunitní obrana

Základním **přirozeným (vrozeným)** protivirovým působkem je **interferon „1. typu“**, který po průniku virů vytváří naprostá většina buněk. Liší se od „imunitního“ interferonu gama, který v procesu získané imunitní odpovědi vyrábějí CD4+ a CD8+ T lymfocyty.

Významně se uplatňuje **fagocytóza** virů, kterou zajišťují makrofágy a dendritické buňky. Ty za účasti TLR (Toll-like receptorů) aktivují **CTL (cytotoxické T lymfocyty) a tvorbu interferonu**. U některých virových infekcí jsou v obraně důležité i eozinofily a neutrofilní leukocyty, které vedle fagocytózy uvolňují interferonům podobné látky.

**NK buňky** jsou svébytnou linií lymfocytů ničících buňky infikované viry a nádorové buňky. Nemají ani T- ani a B- receptory, rozpoznávají cílové buňky na principu reakce lektinu a cukru. Vlastní HLA

„sebeznačky“ přítomné na zdravých buňkách buňky NK cestou inhibičního receptoru odpuzují.

Účinným protivirovým nástrojem **získané imunity** jsou **protilátky** – v tělních tekutinách IgM a IgG, na sliznicích (a v sekretech) IgA třídy. Dokážou aglutinovat viry (IgM), bránit splynutí povrchu virů a buněk (IgA), neutralizovat vstup virů do buněk, opsonizovat je pro fagocyty a zapojit komplement (IgG). Komplement je schopný vedle opsonizace infikované buňky usmrcovat. U mnoha virových infekcí zajišťují protilátky jak obranu proti nákaze, tak ochranný účinek očkování (spalničky, příušnice, zarděnky, plané neštovice – zoster, vzteklna, hepatitidy A a B, meningoencefalitidy, infekce RSV, rotaviry, CMV, EBV).

**Je ovšem nezbytné upozornit, že existují i nežádoucí protilátky, usnadňující virům (např. blokádou „terčů“ obranných buněk) vyvolat nákazu a dále se množit.**

Mezi **T lymfocyty** se u většiny viróz připisuje klíčový obranný účinek „zabíječským“ **CD8+ CTL**. Ty rozpoznávají na povrchu infikovaných buněk virové peptidy předkládané na HLA znacích I. třídy, a takto označené buňky usmrcují. Podceňovat nelze ani pozitivní aktivitu **CD4+ T pomocných buněk**, významných např. u chřipky. Jindy – např. u hepatitidy B typu – je však jejich působení na imunitu tlumivé, a proto nežádoucí. (Tento mechanismus

**Tabulka 3. Hlavní protiimunitní nástroje virů**

potlačení mechanismů tlumících replikaci virů (řada typů virů)
únik účinkům IFN alfa a IFN beta (VHC)
omezení prezentace virových antigenů na infikovaných buňkách (HSV I a II)
omezení exprese buněčných MHC I (CMV) a MHC II (CMV, HIV, viry spalniček)
potlačení aktivit komplementu (viry vakcinie-zosteru, HSV)
schopnost měnit svoji antigenní výbavu (rhinoviry, viry chřipky, HIV)
schopnost potlačovat imunitu (viry příušnic, spalniček, EBV, CMV, HIV)
vytváření imunosupresivních cytokinů
Existují i další mechanismy: např. studie DL Barbera et al. (2006) u myši s virovou chronickou choriomeningitidou vyvolanou LCMV ukázala, že dysfunkce antigen-specifických T buněk je zaviněna aktivací apoptotické cesty. Blokáda aktivátoru protilátkou obnovila jejich obranné schopnosti.

umožňuje např. vysvětlit intrauterinní infekce dětí HBV.)

V poslední době se prohlubují znalosti o třetí populaci T lymfocytů – **Treg (regulačních)** – **tlumivých elementech**. Jsou charakteristické fenotypem (CD4+ CD25<sup>high</sup>) a jaderným faktorem Foxp-3. De norma „vyлаđuji“ obranné děje do optimální účinnosti, při nadměrné aktivitě mohou však obrannou odpověď oslabit nebo umožnit její přesmyk do autoimunitní reakce (např. u některých forem hepatitid, zánětů štítné žlázy nebo mozku.)

Děje T buněčných obranných reakcí jsou zajišťovány řadou **cytokinů** – vedle interferonu gama i interferonem alfa, interleukinem (IL)-2, IL-12 a tumor-necrosis faktorem (TNF) alfa. Důležité jsou i některé chemokiny a jejich receptory.

Viry ovšem nejsou proti imunitní obraně bezbranné. Během vývoje „objevily“ mnoho způsobů, jak imunitu osálit nebo potlačit (tabulka 3).

### Nedostatečnost imunitní protivirové obrany

Není-li imunita plně vyvinuta (jak je tomu u některých vrozených poruch imunity a v dětství) nebo je-li vyčerpána (ve stáří a u některých závažných chorob, např. těžkého astmatu, diabetu či u zhoub-

ných nádorů a při jejich léčbě), může imunita i selhat. Pak mají mikrobiální patogeny situaci usnadněnou.

Při infekcích vyvolaných **bakteriemi** se můžeme cítit bezpečněji – proti řadě z nich nás chrání očkování v dětském věku, k dispozici je trvale se zvyšující počet účinných antibiotik.

V případech infekcí vyvolaných **viry** je situace méně příznivá. I zde nás sice proti mnohým virům chrání očkování, podařilo se eradikovat černé neštovice a ve značné části světa i poliomyelitidu, trvají však stále vážné hrozby, které představují HIV vyvolávající AIDS, viry ptačí chřipky, viry hepatitidy B a C a další (původci Ebola, Lhasa, Marburg a d.), proti nimž zatím nejsou kvalitní vakcíny k dispozici nebo obecně dostupné.

Pozoruhodné je, že v organizmech vysokého procenta jinak zdravých lidí jsou trvale usídleny viry herpetické skupiny HSV –1 a HSV- 2, viry Epstein-Barrové (EBV), cytomegaloviry (CMV) a viry varicella-zoster (VZV).

**Trvalé přetrvávání latentní infekce** některými viry umožňuje jejich schopnost usazovat se trvale v mnoha typech buněk, např. fibroblastech a leukocytech (CMV), v epitelových buňkách (VZV), v nervových buňkách (HSV), nebo dokonce v elementech imunitního systému. HIV se například usídluje



v pomocných T lymfocytech a v makrofázích (přes receptory CD4+ a CCR5), viry EBV napadají B lymfocyty a množí se v nich. Usazené viry vedou u jedinců s oslabenou imunitou k destrukci buněk a tkání, spouštějí imunopatologické procesy a jsou schopny vyvolat i nádorovou transformaci buněk.

**CMV** patří k DNA virům. Jsou schopny infikovat většinu buněk včetně leukocytů. Obranu proti nim zajišťují NK buňky, CTL a protilátky. Zvláště nebezpečné mohou být u jedinců s oslabenou imunitou, kde vyvolávají hepatitidy, pneumonie, encefalitidy a retinitidy. V léčbě se uplatňují acyklovir, derivát guaninu gancyclovir, valgancyclovir, málo se dnes užívají dříve běžné foskarnet a protivirové protilátky.

**EBV** infikují už v dětství většinu (až 95 %) populace, často bezpříznakově nebo pod obrazem infekční mononukleózy či pouze lymfadenopatie nebo hepatopatie. Selhání imunitní kontroly umožňuje např. rozvoj hepatitidy, při těžké vrozené poruše (na X chromozom vázaná imunodeficience) se může rozvinout lymfoproliferační onemocnění, předpokládá se i účast na vzniku Burkittova lymfomu. Obranu zajišťují hlavně CTL, NK a protilátky. Léčebně se používá acyklovir, valacyclovir, méně často kloxuridin, vzácně i monoklonální protilátka anti-CD20 (znaku viry infikovaných B lymfocytů).

U osob s imunodeficiencí mohou probíhat závažně a opakovaně i infekce **HSV-1** a **HSV-2**, a také **herpes zoster**. Příslušné viry sídlí v neuronech paravertebrálních ganglií senzitivních nervů, jimiž putují do místa lézí. Léčebně se používá acyklovir, famcyclovir a valacyclovir.

Ani prostá nákaza viry neschopnými trvalé kolonizace např. **rhinoviry** – nachlazení, common cold – nemusí být bezvýznamná, tyto viry vstupují do slizničních buněk cestou důležitého imunitního receptoru ICAM-1. U oslabené imunitní obrany mohou vyvolat (většinou vinou bakteriální superinfekce) otitidy, sinusitidy, zhoršení astmatu, záněty

dolních dýchacích cest, např. bronchopneumonie. V léčbě se osvědčuje interferon alfa2 (intranazálně) a pleconaril, u bakteriálních komplikací ATB.

Výzkumy ukazují, že osud nemocného s chronickou virovou infekcí může být zlepšen komplexní léčbou, konečný výsledek však plně závisí na schopnosti imunitního systému udržet infekci v únosném rozsahu. Úplná eliminace virů z infikovaného organismu je sotva možná.

### Protivirové léky

K látkám blokujícím vstup virů do buněk patří **amantadin**, používaný jako účinný lék chřipky. Ve stejné fázi infekce působí **pleconaril**, který je účinný proti rhinovirům (vyvolávajícím „common cold“), a enterovirům (původcům průjmů, meningitid a encefalitid).

Na viry, které už pronikly do nitra buněk, působí analoga nukleotidů a nukleosidů (např. **ribavirin**) a působky inhibující virovou polymerázu. Jejich prototypem je **acyklovir**, nejběžnější lék herpetických infekcí, do skupiny patří valacyclovir, famcyclovir, gancyclovir a další a také foskarnet.

Z léků inhibujících virovou reverzní transkriptázu se **lamivudin** využívá v léčbě hepatitidy B.

Další léky tlumí vazbu transkripčních faktorů (zahajujících tvorbu mRNA) k virové DNA. Mezi „anti-sense“ molekuly, narušující virové DNA nebo RNA, patří např. **fomivirsen** (účinný na komplikace AIDS vyvolané CMV) a další látky.

Proti infekcím vyvolaným VHC i HIV jsou využívána i **ribozomová antivirotika** a **inhibitory virových proteáz**.

Podánilo se i sestrojité léky, které zasahují viry uvolňované z buňky. Preparáty **zanamivir** (Relenza) a **oseltamivir** (Tamiflu) zvyšují naděje na zvládnutí obávané pandemie vyvolané viry ptačí chřipky.

Většinu protivirových léků lze podávat ústy, u závažných průběhů se volí nitrožilní cesta nebo inhalace (např. virazol).

## Aktivní imunizace – očkování

Očkování je nejúčinnější způsob ochrany proti virovým infekcím. Používají se celé viry (buď oslabené nebo inaktivované), purifikované virové makromolekuly, rekombinantní vektory, DNA (RNA) vakcíny, syntetické peptidy a multivalentní podjednotky. Často se ke zvýšení imunogennosti vakcín využívají různá adjuvancia a prosazuje se trend přecházet od injekčních k perorálním vakcínám.

**Protivirové očkovací látky** jsou k dispozici proti většině u nás se vyskytujících virů. Pravidelné očkování zajišťuje ochranu proti dětské obrně, hepatitidě typu B, spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Doporučeno je očkování proti herpesům (HSV, varicella – zoster), chřipce („úřadující“ kmeny a ptačí chřipka), klíšťové encefalitidě, papilomavíroze, rotavíroze, vzteklině a hepatitidě typu A. Před cestami do rizikových zahraničních oblastí zajišťují centra cestovní medicíny očkování proti japonské encefalitidě a žluté zimnici (*podrobnosti na www.vakciny.net*).

Zdokonaluje se schéma očkování dětí, příkladem je zavedení hexavakcíny, chránící proti tetanu, záškrtu, černému kašli, infekci *Haemophilus influenzae*, žlutence typu B a poliomyelitidě.

Velká pozornost je věnována papilomavírům (HPV). Dnes jsou k dispozici vakcíny s oslabenými nejrizikovějšími typy HPV, od nichž se očekává zásadní redukce výskytu karcinomu děložního čípku a karcinomů dalších tkání a orgánů (28). Očekává se, že v dohledné budoucnosti budou připraveny i účinné vakcíny proti HIV.

Intenzivní výzkum pokračuje i v oblasti herpetických virů: nedávno byly např. aktualizovány směrnice pro prevenci varicelly (4) a jedna studie prokázala, že u 38000 starých lidí (kde „vyvanula“ v dětství získaná odolnost proti VZV) snížila revakcinace výskyt pásového oparu o 51 % (11).

## Pasivní imunizace

Do skupiny patří posilování imunity přirozenými nebo podle přirozených složek zkonstruovanými složkami imunitní obrany. Ze složek přirozené imunity je např. využíván **přirozený i rekombinantní interferon alfa** jako lék hepatitidy B a C, testují se i některé další cytokiny.

V preantibiotické éře se **polyklonální protilátky** osvědčovaly u řady bakteriálních i virových infekcí. Z virových nákaz projevovaly protilátky účinnost u vztekliny, spalniček, příušnic, zarděnek, planých neštovic a herpes zoster, u hepatitid A a B, CMV infekcí a některých encefalitid. Polyklonální protilátky byly postupně vytlačeny celkově nebo intranazálně podávanými **monoklonálními** protilátkami. Jedna je k dispozici k léčbě dětí infikovaných RSV (palvizumab – Synagis), další se zavádějí (zvláště u imunokompromitovaných pacientů) do léčby hepatitidy B a C, infekcí CMV a EBV (u transplantovaných), a do léčby závažně probíhajících infekcí rotaviry, polioviry, Lassa a Ebola viry, enteroviry, parvoviry B19, viry spalniček, zarděnek a zosteru.

Pasivní imunizace imunitními buňkami rekonvalescentů do praxe léčby virových infekcí nepřestoupila.

## Imunomodulační léčba

**Průkaz defektů v buněčné i humorální imunitě** u virových i dalších infekcí infekcí inicioval snahy o jejich příznivé ovlivnění **imunomodulátory**, posilujícími imunitní odpověď zvýšením aktivity NK buněk, makrofágů i T a B lymfocytů a vystupňováním produkce některých cytokinů (např. IFN gama, IL-1) a imunoglobulinů, především sekrečních IgA. Dnes se už řidčeji užívají syntetické látky typu levamisolu (Decaris), který t. č. není ani na trhu, nebo Isoprinosinu (který vedle podpory imunity inhibuje syntézu virových nukleových kyselin) a většinou se využívají bakteriální lyzáty, zvláště Bronchovaxom,

## Doporučené postupy pro praktické lékaře

- Všestranně chránit a posilovat přirozenou a získanou imunitu (rizika kouření, stresu, drog, AIDS)
- Antipyretika používat pouze při vyšších horečkách (zvýšená teplota pomáhá imunitě)
- Využívat plně klasické i moderní způsoby ochranného protivirového očkování
- Využívat možností protivirové pasivní imunizace
- U těžších průběhů viróz používat antivirotika
- Preventivně i léčebně využívat imunomodulační působky
- Nezanedbávat tradiční léčbu – klid na lůžku, potné kúry, vitamin C

## Doporučené postupy pro pediatri

- Všestranně chránit a posilovat přirozenou a získanou imunitu
- Antipyretika používat až při vyšších horečkách (zvýšená teplota pomáhá imunitě)
- Využívat plně klasické i moderní způsoby ochranného protivirového očkování
- Využívat možností protivirové pasivní imunizace
- U těžších průběhů viróz používat antivirotika
- Preventivně i léčebně využívat imunomodulační působky
- Nezanedbávat tradiční léčbu – klid na lůžku, potné kúry, vitamin C a další
- Antibiotika nasazovat pouze při bakteriálních komplikacích

Urovaxom, Biostim, Luivac, Ribomunyl a Preventan. Tyto preparáty podporují přirozenou i získanou imunitu, a tím zvyšují odolnost organismu proti všem infekčním činitelům. Kromě preventivního podávání mohou příznivě ovlivnit i infekční onemocnění v akutní fázi jednak urychlením vývoje imunitní odpovědi, jednak podporou průniku antibiotik do těžko přístupných oblastí organismu.

Příznivý efekt u střevních virových infekcí projevují i **probiotické přípravky** obsahující laktobacily a další „ochranné“ mikroorganismy.

V posledních letech je mnoha praktickými lékaři a pediatri oceňováno v prevenci i léčbě opakovaných virových i dalších infekčních onemocnění působení **preparátu systémové enzymoterapie Wobenzymu**. Lék obsahující proteolytické enzymy živočišného a rostlinného původu normalizuje a posiluje přirozenou i získanou imunitu a omezuje nežádoucí záněty.

**MUDr. Karel Nouza, DrSc.**  
Centrum klinické imunologie  
Havelská 14, 110 00 Praha 1  
e-mail: karel-nouza@volny.cz

## Literatura

1. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nature Rev Microbiol* 2007; 5: 529–539.
2. Antiviral drugs. Wikipedia, the free encyclopedia ([http://en.wikipedia.org/wiki/Antiviral\\_drug](http://en.wikipedia.org/wiki/Antiviral_drug))
3. Barber DI, Wherry EJ, Masopust D et al. Restoring function of exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682–687.
4. Barclay L. Guidelines updated for varicella prevention in children, teens, adults. *MMWR Morb Mortal Wly* 2007; 56: 1–40.
5. Bartůňková J. Primární a sekundární imunodeficity. V *Imunologie '98*, M. Nouza a K. Nouza (Eds), Praha: Galén 1999; 19–35.
6. Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007; 9(2): 102–107.

7. Bystroň J. Thymostimulin (TP-1 Serono) – současné možnosti léčebného použití a dávkování. Fórum imunologie 1994; 2: 101–104.
8. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. Alergie 2003; 5(4): 284–290.
9. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: The case for antibody-based therapies in infectious diseases. Clin Infect Dis 1995; 21: 150–161.
10. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. Nature Immunology 2006; 7: 131–137.
11. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. N Engl J Med 2007; Mar 29, 35: 1338–1343.
12. Mils J. Virové infekce. In: Základní a klinická imunologie. DP Sites, Al Terr (Eds), Victoria publishing 1991; 581–590.
13. Nouza K, John C. Zdraví v novém miléniu – Imunologie. Ve Sborníku ze semináře v PSP ČR, 2001; 26(11): 15–22.
14. Nouza K, Nouza M. Využití pasivní imunoterapie v onkologii a imunologii. Lek Listy 2002; 34: 19–21.
15. Nouza K, Nouza M. Léčebné možnosti aplikace imunomodulátorů. Lek Listy 2000; 34: 6–7
16. Nouza K, Nouza M. Nachlazení nemusí být bezvýznamné. Lek listy 2002; 34: 10–12.
17. Nouza M. Interakce parazita s hostitelem. Lek Listy 2000; 34: 1–2.
18. Nouza M. Nejrozšířenějším lidským virem ve světě je CMV. Lek Listy 2000; 34, 258: 2.
19. Nouza M. Role viru Epstein a Barrové v soužití s člověkem. Lek Listy 2 000; 34: 3.
20. Okano M, Gross TG. A review of Epstein-Barr virus infection in patients with immunodeficiency disorders. J Am J Med Assoc, 2000; 319 (6): 392–396.
21. Pekárek J. Léčebné využití přípravku Immodin Sevac (Transfer faktor) u některých poruch buněčné imunity. Praktický lékař 1993; 73: 148–150,.
22. Pitkäranta A, Hayded FG. What' s New With Common Colds? Pathogenesis and Diagnosis. Infect Med 1998; 1: 50–59 and 1998; 2: 117–226.
23. Pružinec P. Isoprinosine. Klinická imunológia a alergológia 1995; 5: 21–24,
24. Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi. Farmakoterapeutické informace 2005; 1: 1–2.
25. Sedláček D. Herpetické viry a jejich význam v patogenezi lidských onemocnění. Lek Listy 2001; 35: 20–22.
26. Sedláček D. Antivirotika pro systémové použití. Lek Listy 2002; 8: 23–25.
27. Štruncová V. Klišřová encefalitida. Lek Listy 2001; 35: 16–19.
28. Vonka V, Hamšířková E. Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti. Vakcinologie 2007; 1(1): 6–16.
29. Zeitlin L. Cone R. A. Emerging Infectious Diseases 1999; 5: 1–13.

## Klinická studie: Vliv multivitaminového doplňku stravy na imunitní odpověď a nemocnost způsobenou infekcemi u osob ve věku 50 až 65 let

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP Olomouc

Studie, publikovaná v časopise Nutrition Research (1), hodnotila vliv multivitaminového doplňku stravy s obsahem fyziologických množství stopových prvků a vitamínů na vybrané parametry imunity a nemocnost na infekční choroby.

Tato práce vycházela z poznatku, že v mnoha předchozích studiích byl prokázán pokles imunitních funkcí a nárůst incidence infekčních onemocnění se zvyšujícím se věkem. Je také známo, že stav výživy je kritickou determinantou imunity ve všech věkových skupinách.

Do placebem kontrolované studie bylo zařazeno 44 zdravých subjektů ve věku mezi 50 a 65 lety, z toho bylo 22 mužů a 22 žen, 2 muži a jedna žena (všichni z placebové skupiny) studii nedokončili.

Složení použitého multivitaminového doplňku stravy, užívaného jednou denně, bylo následující: vitamin A 400 IU, beta-karoten 16 mg, thiamin 2,2 mg, riboflavin 1,5 mg, niacin 16 mg, vitamin B6 3 mg, kyselina listová 400 µg, vitamin B12 4 µg, vitamin C 80 mg, vitamin D 4 µg, vitamin E 44 mg,

železo 16 mg, zinek 14 mg, měď 1,4 mg, selen 20 µg, jód 200 µg, kalcium 200 mg, magnézium 100 mg. Placebo obsahovalo kalcium 200 mg a magnézium 100 mg. Doplňek stravy nebo placebo byly podávány po dobu jednoho roku, parametry imunity a nemocnosti na infekční choroby byly hodnoceny před zahájením studie, po 6 měsících a po 12 měsících trvání studie.

Na počátku studie byl u 43 % jedinců zjištěn deficit jednoho, nebo více nutrientů, přičemž mezi hodnocenou a placebovou skupinou nebyl významný rozdíl. Po 6 měsících došlo u jedinců, kterým byl podáván doplňek stravy, k signifikantnímu vzestupu sérových koncentrací deficitních nutrientů, zatímco v placebové skupině nedošlo ke změně.

Ve skupině osob, kterým byl podáván doplňek stravy, došlo k signifikantnímu vzestupu počtu T-lymfocytů, CD4 lymfocytů a produkce interleukinu 2 jak v 6., tak 12. měsících studie. Hladina protilátek proti chřipkovému viru typu A po očkování, provedeném ve 3. měsících studie, byla v průměru

o 128 % vyšší ve skupině užívající testovaný doplněk stravy, což je statisticky významný rozdíl.

Ve skupině osob, užívajících multivitaminový doplněk stravy, byla též statisticky významně nižší nemocnost na infekční choroby, a to jak v první, tak druhé polovině roční studie. Ve srovnání s placebovou skupinou bylo ve skupině osob, užívajících doplněk stravy, o 53 % méně dnů nemocí způsobených infekcemi. Rozdíl mezi suplementovanou a placebovou skupinou byl větší ve druhém šestiměsíčním období studie.

Regresní analýzou bylo prokázáno, že za účinky doplňku stravy není zodpovědný jediný nutrient, ale celý komplex obsažených látek. Příznivá odpověď imunitního systému byla prokázána u všech jedinců v suplementované skupině, větší efekt byl u těch, kteří měli při zařazení do studie prokázán deficit jednoho či více nutrientů. Během studie nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky podávaného multivitaminového doplňku stravy.

V diskuzi k těmto výsledkům autor zdůrazňuje, že podle současných poznatků trpí více než 40 % osob vyššího věku deficitem některého vitamínu

či stopového prvku (velmi často však několika těchto látek současně), což vede ke snížení imunity a zvýšené náchylnosti k infekcím. Není však reálně vyšetřovat biochemicky celou populaci pro odhalení deficitních sérových koncentrací těchto látek, proto se jako logické řešení jeví podávání složených multivitaminových doplňků stravy, ve kterých jsou obsaženy základní nutrienty ve fyziologickém, nebo jen mírně vyšším množství. Tato suplementace je v současné době považována za nákladově efektivní způsob redukce morbidit na infekční nemoci a s ní spojených zdravotnických výdajů.

---

**doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.**

Ústav farmakologie LF UP

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: karel.urbanek@fnol.cz

---

### Literatura

1. Chandra RK. Influence of multinutrient supplement on immune responses and infection-related illness in 50–65 year old individuals. *Nutrition Research* 2002; 22: 5–11.

## POZNÁMKY

## Chřipka, její varianty, prevence

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Národní referenční laboratoř pro chřipku, SZÚ, Praha

Chřipkový virus je mezi ostatními respiračními virovými patogeny výjimečný svou variabilitou, sezónností i dopadem na populaci. Chřipkový virus patří do čeledi Orthomyxoviridae a je charakteristický segmentovaným uspořádáním genomu. Klasická chřipka se vyznačuje náhlým rozvojem příznaků, horečkou spojenou s bolestmi hlavy a svalů, které následují příznaky respirační – kašel a bolest v krku. Rekonvalescence je často zdlouhavá, kašel a malátnost mohou přetrvávat 2 až 4 týdny. Přesná laboratorní diagnostika je s ohledem na terapii pacienta vždy vhodným krokem. Navzdory dostupnosti vakcíny i antivirových preparátů zůstává chřipka stále vážným zdravotním problémem.

**Klíčová slova:** chřipkový virus, laboratorní diagnostika, symptomy, preventivní očkování.

Chřipka je infekce, která lidstvo doprovází ode dávna, a její epidemie, respektive pandemie lze v historickém písemnictví sledovat již od 12. století (1). Každoroční epidemie chřipky postihuje cca 5–10% populace, pandemické rozšíření s sebou může přinést onemocnění až poloviny exponované populace. Chřipková infekce jako součást ARI (akutní respirační infekce) je v době svého epidemického výskytu jednou z nejčastějších příčin pracovní neschopnosti a školního absentizmu. Nemocnost školních dětí v době epidemie je tradičně vysoká a tato věková skupina pak představuje neobyčejně početný zdroj infekce. Zdravotní i ekonomické dopady chřipkových epidemií jsou značné a představují mnohamilionové částky (2).

**Diferenciální diagnostika od infekcí způsobených ostatními respiračními viry je bez**

**laboratorního vyšetření prakticky nemožná,** pokud nejsou vyjma klinických projevů evidentní i epidemiologické souvislosti. S chřipkou jsou snadno zaměnitelné především infekce způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) a nedávno nově popsaným lidským metapneumovirem, především pro rychlý nástup a vysoké febrilie. Rozhodne-li se lékař pro virologické vyšetření, je nutné do speciálního virologického transportního média odebrat nazofaryngeální stěr plus stěr z obou nosních průduchů. Je nutné odebírat pouze v akutní fázi, tedy během prvních 3–4 dnů onemocnění. Pak množství viru v dýchacích cestách rychle klesá. Pro sérologické vyšetření je nejvhodnější odebrat tzv. párové sérum, tedy první vzorek v akutní fázi a druhý za 10–14 dní. Takové vyšetření má samozřejmě už jen zpětnou vypovídací hodnotu, proto jedná-li

**Tabulka 1. Klinická charakteristika chřipky**

**Inkubační doba:** 1–3 dny

**Přenos:** především kapénkovou cestou – infekčním aerosolem, ale díky několikahodinovému přežívání viru na kontaminovaných předmětech je důležitá i forma přenosu prostřednictvím klik, telefonních sluchátek, madel u eskalátorů, počítačových myši atd.

**Klinické projevy:** klasická chřipka začíná náhle z pocitu plného zdraví rychlým nástupem vysoké horečky, schváceností, bolestí svalů a kloubů. Respirační příznaky nemusí být v popředí, relativně častý bývá suchý dráždivý kašel jako projev tracheitidy, rýma nepatří mezi typické klinické projevy chřipky. Průměrná doba trvání infekce je u nekomplikovaných případů týden, únavový syndrom však může přetrvávat i výrazně déle.

U dětí předškolního věku a zejména v souvislosti s infekcí způsobenou chřipkou typu B může být i symptomatologie gastrointestinální – zvracení a průjem.

**Komplikace plicní:**

- bronchopneumonie, pneumonie (sekundární bakteriální) (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*)
- primární chřipková pneumonie

**Komplikace mimoplicní:**

- otitis media
- sinusitida
- meningoencefalitida
- zánět srdečního svalu
- Reyův syndrom
- myositis, myoglobinurie

**Tabulka 2. Stručná charakteristika chřipkových virů**

Chřipkový virus typu A	Chřipkový virus typu B	Chřipkový virus typu C
16 hemaglutininů 9 neuraminidáz zvířecí rezervoár shift, drift epidemiologicky nejzávažnější	pouze 1 typ drift není zvířecí rezervoár nemá pandemický potenciál	pouze 1 typ drift není zvířecí rezervoár klinicky mírné projevy nemá pandemický potenciál epidemiologicky nejméně závažný

se o naléhavou situaci kupř. ohledně záměru indikovat antivirotikum, je nejlepší konzultovat příslušnou virologickou laboratoř a upřesnit podmínky odběru nazofaryngeálního výtěru např. pro rychlý průkaz antigenu.

## Původce

Původce onemocnění je chřipkový virus patřící do čeledi *Orthomyxoviridae*. Chřipkové viry se dělí na typ A, typ B a typ C (tabulka 1). První lidský chřipkový virus typu A byl izolován v roce 1933 (3), typy B a C byly izolovány a popsány v následujících 14 letech (1940 a 1947).

Pouze A typ viru chřipky má prokazatelný zvířecí rezervoár – a sice mimořádně početnou populaci migrujících vodních ptáků. V tomto velmi pestrém prostředí se virus chřipky může vyskytovat v různých subtypech, což je dáno kombinacemi dvou povrchových antigenů – hemaglutininu a neuraminidázy. Hemaglutinin je zodpovědný za navázání chřipkového viru na povrch vnímavé buňky a existuje v 16 variantách. Druhý povrchový antigen označený jako „neuraminidáza“ je doposud znám v devíti variantách, má vlastnosti enzymu a jeho hlavní funkcí je uvolnění již hotové virové partikule z postižené buňky vně. Oba tyto tzv. povrchové antigeny se mohou libovolně kombinovat,



protože chřipkový virus má svůj genom složený z osmi segmentů RNA. Tato vlastnost spolu s početnou skupinou hostitelů může vést ke vzniku tzv. reassortmentu, tedy k náhodnému „promíchání“ segmentů (**tzv. anti-gennímu shiftu – zlomu**) spojeném se vznikem pro člověka nového subtypu, který se může dále šířit jako původce chřipkové pandemie. Oproti tomu **antigenní drift** představuje pouze drobné bodové mutace v rámci téhož typu, respektive subtypu, které jsou podmíněné tlakem protilátek v postupně promořované populaci. Důsledkem těchto menších genetických změn jsou každoroční chřipkové epidemie. Průměrné trvání epidemie je 5–6 týdnů, v České republice onemocní během této doby zhruba 1 milion osob, u explozivních epidemií to může být i více.

## Prevence chřipky

Fakt, že pomocí specifického očkování je chřipka preventabilní infekce, je evidentní již desítky let

a pionýrské pokusy s očkovací látkou následovaly rychle objev viru samého (4). První očkovací programy byly uplatněny krátce po druhé světové válce v USA a od té doby je příprava protichřipkové vakcíny, její kvalita a složení předmětem stálého vývoje. Ochranný efekt po očkování nastupuje do dvou týdnů po aplikaci.

Složení každé protichřipkové vakcíny je standardní – obsahuje 15 µg hemagglutininu prototypového kmene A(H1N1), A(H3N2) a typu B. Každá vakcína je tedy trivakcínou a skladba kmenů odpovídá doporučení expertů Světové zdravotnické organizace. Pro výrobce je složení závazné a je každoročně aktualizováno.

Vakcinace se v první řadě doporučuje těm osobám, kde by chřipková infekce mohla výrazně zhoršit a zdekompenzovat základní onemocnění:

- onemocnění a poruchy funkce dýchacího aparátu

### Tabulka 3. Léčebné možnosti

Nekomplikovaná chřipková infekce nevyžaduje jinou než symptomatickou léčbu. Horečnatý stav lze úspěšně ovlivnit i jednoduchými nefarmakologickými postupy (chladné nápoje, zábaly lýtek a nohou, ochlazující koupel). Při vysokých horečkách (nad 39 °C), které představují zátěž pro krevní oběh, je vhodné nasadit antipyretikum. Lékem první volby je paracetamol, kyselina acetylsalicylová je pro nebezpečí rozvinutí Reyova syndromu kontraindikována. Nutný je dostatečný přívod tekutin, případné tlumení kašle dle klinického obrazu.

Specifická antivirová léčba možná je, v ČR je k dispozici antivirový preparát Tamiflu (oseltamivir). U pacientů, kde není důvod se obávat vážných komplikací, se zpravidla k léčbě antivirotikem nepřistupuje, už s ohledem na vyšší cenu preparátu a de facto nutnost laboratorního průkazu viru před zahájením léčby.

Oseltamivir je indikován v léčbě chřipky A a B u osob, které z důvodů kontraindikace nebyly proti chřipce očkovány, případně tam, kde očkování selhalo, a to u následujících skupin pacientů:

1. děti starší 1 roku s cystickou fibrózou
2. děti s onkologickým onemocněním na imunosupresivní léčbě
3. dospělí se závažným chronickým plicním či kardiálním onemocněním na trvalé medikaci
4. pacienti se závažným imunodeficitem, kde je po očkování nepravděpodobnost protilátkové odpovědi.

Z veřejného zdravotního pojištění je pro jednu terapeutickou kúru hrazeno jedno balení určené k pětidenní léčbě. Oseltamivir u výše uvedených skupin předepisuje ošetřující lékař pouze v době chřipkové epidemie.

V současné době jsou v ČR registrovány následující inaktivované vakcíny proti chřipce:

**Štěpené vakcíny:** BEGRIVAC (Novartis), FLUARIX (GlaxoSmithKline), VAXIGRIP (Sanofi Pasteur)

**Subjednotkové vakcíny:** FLUAD (adjuvantní – Novartis), INFLEXAL V (Berna Biotech), INFLUVAC (Solvay Pharmaceuticals)

V tvorbě protilátek nejsou významné rozdíly mezi štěpenou a inaktivovanou vakcínou.

- srdeční onemocnění
- chronické onemocnění ledvin
- diabetes mellitus, cystická fibróza
- poruchy imunity a krvetvorby
- pacienti podstupující léčbu cytostatiky, imunosupresivy a ozařováním
- děti a mladiství, kteří jsou léčeni kyselinou acetylsalicylovou, jako prevence rozvoje Reyova syndromu.

Očkování se dále doporučuje osobám nad 65 let věku, které nepatří do některé z výše uvedených skupin, osobám vystaveným vysokému riziku infekce při výkonu svého povolání a osobám, které mohou infekci do rizikových skupin zanést.

Bezplatně poskytované očkování pak vymezuje jednak vyhláška MZ ČR č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním chorobám, ve znění pozdějších předpisů, a rovněž vyhláška MZ ČR č. 63/2007 o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely, ve znění pozdějších předpisů. Osoby mimo definované skupiny si vakcínu hradí, nicméně některé zdravotní pojišťovny již pro své klienty nabízejí možnost úhrady protichřipkové vakcíny v rámci různých bonusových programů.

### Očkovací schéma

Dospělí a děti od 36 měsíců dostanou jednu dávku 0,5 ml, děti od 6 měsíců do 35 měsíců pak 0,25 ml intramuskulárně. U dětí, které nebyly dosud vakcinovány, se v intervalu nejméně 4 týdnů aplikuje druhá dávka. Vždy je nutné respektovat aktuální souhrn údajů o přípravku.

### Kontraindikace očkování

Vakcinace se nedoporučuje osobám přecitlivělým na vaječný albumin nebo na jiné složky vakcíny, ani osobám, které v minulosti měly alergickou reakci na očkování proti chřipce. Očkování je třeba odložit u osob, které mají akutní horečnaté onemocnění.

### Nežádoucí účinky

Všechny preparáty jsou všeobecně dobře snášeny, výrobci udávají případné následující komplikace: zčervenání, otok, bolest a bolest v místě vpichu, vzácně zvětšení lymfatických uzlin v blízkosti místa injekce. Tyto příznaky mají obvykle přechodný charakter a většinou během dvou dnů samovolně vymizí. Celková reakce se může projevit jako únava, bolesti hlavy, svalů či kloubů, pocení, třes, zvýšená teplota nebo se mohou rozvinout gastrointestinální symptomy. Vzácně se mohou objevit neuralgie, parestezie, křeče, přechodná trombocytopenie, někdy spojená s krvácením a tvorbou hematomů. Zánětlivé reakce mozku, míchy a periferních nervů, stejně jako anafylaktický šok jsou extrémně vzácné.

Vakcinace je jednoznačně nejúčinnější formou prevence jak samotného onemocnění, tak i vážných komplikací. Očkování dětí v předškolním věku, nepatří-li do některé definované rizikové skupiny, je u nás stále poněkud diskutabilní, už s ohledem na fakt, že v tomto období dítě prodělává řadu očkování podle základního očkovacího kalendáře. Věk do 5 let rovněž představuje etapu, kdy dochází k primoinfekcím řadou dalších respiračních virů včetně těch, které byly objeveny a popsány teprve v posledních letech (lidský metapneumovirus, coronavirus NL 63 a HKU1 a lidský bocavirus). Je však nesporné, že očkování školních dětí v co nejširší míře je zcela na místě a lze jej chápat nejen jako prevenci infekce, ale především jako redukcí značného zdroje infekce, který tato věková skupina představuje.

Nelze však ani opomíjet klasická opatření spadající do prevence chřipky. Patří sem dezinfekce povrchů ve zdravotnických, ale i ve školních zařízeních, přerušení řetězce nákazy (důsledné vyležení nemoci, dobrovolná izolace nemocných), výchova k vytvoření důležitých hygienických návyků (mytí rukou, ochrana při kašlání a kýchání), v některých

zemích není neobvyklé nošení roušky, čehož využijí jak zdraví, tak nemocní.

Praktický lékař je pro řadu pacientů prvním a nejdůležitějším zdrojem informací, jeho role v prevenci této závažné infekce je proto velmi významná.

## MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Národní referenční laboratoř pro chřipku, SZÚ  
Šrobárova 48, 110 00 Praha 10  
e-mail: nflucprg@szu.cz

**Tabulka 4. Možnosti léčby chřipky v praxi lékaře pro děti a dospělé**

Příznaky		
<b>Náhlý nástup:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>teplota nad 38 °C</li> <li>myalgie, artralgie, světlolachost</li> <li>zimnice</li> <li>suchý, dráždivý kašel</li> <li>rýma minimálně!</li> <li>často zvracení i průjem, zejména v souvislosti s chřipkou typu B</li> </ul>	<b>Komplikace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>otitis media</li> <li>sinusitida</li> <li>febrilní křeče</li> <li>bakteriální bronchopneumonie a pneumonie</li> </ul>	<b>Vzácně:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>primární virová pneumonie</li> <li>meningoencefalitida</li> <li>zánět srdečního svalu</li> <li>Reyův syndrom</li> <li>myositis, myoglobinurie</li> </ul>
Symptomatická terapie		
Dle klinického obrazu: antipyretika/analgetika, antitusika, příp. expektorancia klid na lůžku, tekutiny. <b>pozni.:</b> pro nebezpečí rozvinutí Reyova syndromu je u dětí a mladistvých kontraindikována kys. acetylsalicylová, lékem volby pro antipyretickou léčbu je paracetamol.		
ATB u bakteriálních komplikací		
Diferenční diagnostika		
<ul style="list-style-type: none"> <li>základní dif. dg. rozvaha: je infekce virové nebo bakteriální etiologie?</li> <li>podobné příznaky jako chřipka mohou způsobit další respirační viry: respirační syncytiální virus, viry parainfluenzy 1, 2, 3, adenoviry, rhinoviry a řada dalších (prokazatelné přímým rychlým průkazem antigenu nebo virové NK)</li> </ul>		
Další vyšetření		
<ul style="list-style-type: none"> <li>CRP (dif. dg. mezi virovou a bakteriální etiologií), FW, krevní obraz + diferenciální rozpočet</li> </ul>		
Specifická antivirová terapie**		
Zahájení léčby co nejdříve (24–48 hod po prvních příznacích).		
Léčba a profylaxe chřipky A i B:		
<b>Tamiflu</b> 30, 45 a 75 mg cps <b>Tamiflu 12 mg/ml</b> – prášek pro přípravu perorální suspenze	<b>Relenza</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Obvyklá dávka pro léčbu chřipky u dětí do 12 let závisí na hmotnosti:</li> <li>odpovídající doporučená dávka po dobu 5 dnů (léčba)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>do 15 kg včetně: 30 mg dvakrát denně</li> <li>15 až 23 kg: 45 mg dvakrát denně</li> <li>24 až 40 kg: 60 mg dvakrát denně</li> <li>nad 40 kg: 75 mg dvakrát denně</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 inhalace 2x denně po dobu 5 dnů pro děti nad 5 let</li> <li>Tamiflu i Relenza lze v adekvátní dávce podávat i profylakticky</li> </ul>	

**Tabulka 4. Možnosti léčby chřipky v praxi lékaře pro děti a dorost – pokračování**

<b>Léčba a profylaxe chřipky A:</b>	
<b>Viregyt-K</b> (amantadini hydrochlorid) <ul style="list-style-type: none"> <li>častý rozvoj rezistencí, kontraindikován do 12 let věku, léčba 5 dní, děti nad 12 let 100 mg 2x denně</li> </ul>	<b>Maridín 100 nebo Maridin-sirup</b> (rimantadini hydrochlorid) <ul style="list-style-type: none"> <li>děti 1–10 let 5 mg/kg 1x denně, maxim. 150 mg denně</li> <li>děti nad 10 let 100 mg 2x denně, léčba by neměla přerušit 7 dní, častý rozvoj rezistencí</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antivirovou léčbu lze v epidemiologicky závažných situacích podávat ve spojení s vakcinací.</b></li> <li><b>Antivirová léčba musí být přísně zvažována a indikována velmi uvážlivě!</b></li> </ul>	
<b>Virostatická léčba by měla být indikována na podkladě pozitivního laboratorního průkazu infekce!</b>	
<b>Další vyšetření</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>rychlý průkaz antigenu chřipky ve výtěru pomocí expresního testu přímo v ordinaci (relativně nákladné – cca 200–500 Kč, pojišťovna nehradí)*</li> <li>průkaz antigenu či RNK ve výtěru specializovanou laboratoří – výsledek zpravidla do druhého dne (k dispozici širší záběr možných etiologických agens)</li> <li>sérologie – pro přesnou diagnózu nutné akutní i rekonvalescentní sérum!</li> <li>vyšetření tzv. jednovzorku séra NEPOSKYTNE přesnou informaci o probíhající onemocnění, můžeme pouze konstatovat danou výši titru protilátek</li> </ul>	
Nazofaryngeální výtěr pro virologické vyšetření se provádí do speciálního média, zpravidla jej dodá po dohodě vyšetřující laboratoř****	
*informaci o vhodném testu podá NRL pro chřipku Státního zdravotního ústavu v Praze	
**vždy je nezbytné se řídit informacemi v příbalovém letáku	
***v nutných případech lze kontaktovat NRL pro chřipku v SZÚ	

**Tabulka 5. Možnosti léčby chřipky v praxi praktického lékaře pro dospělé**

<b>Příznaky</b>		
<b>Náhlý nástup:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>teplota nad 38 °C</li> <li>myalgie, artralgie, světloplachost</li> <li>zimnice</li> <li>suchý, dráždivý kašel</li> <li>rýma minimálně!</li> <li>GIT obtíže – občas</li> </ul>	<b>Komplikace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bakteriální bronchopneumonie a pneumonie</li> <li>sinusitida</li> </ul>	<b>Vzácně:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>primární virová pneumonie</li> <li>meningoencefalitida</li> <li>zánět srdečního svalu</li> <li>myositis, myoglobinurie</li> </ul>
<b>Symptomatická terapie</b>		
Dle klinického obrazu: antipyretika/analgetika, antitusika, příp. expektorancia, klid na lůžku, tekutiny, lékem volby pro antipyretickou léčbu je paracetamol.		
ATB u bakteriálních komplikací		
<b>Diferenciální diagnostika</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>základní dif. dg. rozvaha: je infekce virové nebo bakteriální etiologie?</li> <li>podobné příznaky jako chřipka mohou způsobit další respirační viry: respirační syncytiální virus, viry parainfluenzy 1, 2, 3, adenoviry, rinoviry a řada dalších (přímým rychlým průkazem antigenu nebo virové NK)</li> </ul>		
<b>Další vyšetření</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>CRP (dif. dg. mezi virovou a bakteriální etiologií), FW, krevní obraz + diferenciální rozpočet</b></li> </ul>		

**Tabulka 5. Možnosti léčby chřipky v praxi praktického lékaře pro dospělé – pokračování**

**Specifická antivirová terapie\*\***

Zahájení léčby co nejdříve (24–48 hod po prvních příznacích).

**Léčba a profylaxe chřipky A i B:**

**Tamiflu 75 mg**

Dávkování: 75 mg dvakrát denně u pacientů nad 40 kg hmotnosti

**Relenza**

- 2 inhalace 2x denně po dobu 5 dnů
- Tamiflu i Relenza lze v adekvátní dávce podávat i profylakticky

**Léčba a profylaxe chřipky A:**

**Viregyt-K (amantadini hydrochloridum)**

- častý rozvoj rezistencí, léčba 5 dní, 100 mg 2x denně

**Maridin 100 nebo Maridin-sirup**

- (rimantadini hydrochloridum)
- 100 mg 2x denně, léčba by neměla přesáhnout 7 dní, častý rozvoj rezistencí

- Antivirovou léčbu lze v epidemiologicky závažných situacích podávat ve spojení s vakcinací
- Antivirová léčba musí být přísně zvažována a indikována velmi uvážlivě!

**Virostatická léčba by měla být indikována na podkladě pozitivního laboratorního průkazu infekce!**

**Další vyšetření**

- rychlý průkaz antigenu chřipky ve výtěru pomocí expresního testu přímo v ordinaci (relativně nákladné – cca 200–500 Kč, pojišťovna nehradí)\*
- průkaz antigenu či RNK ve výtěru specializovanou laboratoří – výsledek zpravidla do druhého dne (k dispozici širší záběr možných etiologických agens)
- sérologie – pro přesnou diagnózu nutné akutní i rekonvalescentní sérum!
- vyšetření tzv. jednovzorku séra NEDÁ přesnou informaci o probíhajícím onemocnění, můžeme pouze konstatovat danou výši titru protilátek

Nazofaryngeální výtěr pro virologické vyšetření se provádí do speciálního média, zpravidla jej dodá po dohodě vyšetřující laboratoř\*\*\*\*

\*informaci o vhodném testu podá NRL pro chřipku Státního zdravotního ústavu v Praze

\*\*vždy je nezbytné se řídit informacemi v příbalovém letáku

\*\*\*v nutných případech lze kontaktovat NRL pro chřipku v SZÚ

**Literatura**

1. Cram P, Blitz SG, Monto A et al. Influenza. Cost of illness and consideration in the economic evaluations of new and emerging therapies. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19(3): 223–230.
2. Potter CW. A history of influenza. *Journal of Applied Microbiology* 2001; 91: 572–579.
3. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, 1933: 66–68.
4. Smith W, Andrewes CH, Start-Harris CH. The immunization of human volunteers. *Special Rep Ser Med Res Council*, 1938, 228: 137–144.

## Očkování proti chřipce

**MUDr. Růžena Haliřová**

KHS Olomouckého kraje, Olomouc

Cílem článku je oživení znalostí o epidemiologii chřipky a jednoho z důležitých preventivních protiepidemických opatření tohoto akutního virového onemocnění, zvláště pro rizikové pacienty, ke kterým patří v předchřipkovém období každoroční aktivní imunizace – očkování. Příspěvek poskytuje přehled vakcín používaných v ČR, doporučení koho očkovat a stručnou orientaci ohledně způsobu podání vakcín, dávkování vakcín a indikace a kontraindikace očkování.

**Klíčová slova:** chřipka, indikace, dávkování, kontraindikace, druhy vakcín.

### Úvod

Chřipka je akutní, vysoce infekční virové onemocnění, s inkubační dobou několik hodin až dva dny, postihující všechny věkové skupiny obyvatelstva.

### Klinický obraz

Charakteristický je náhlý začátek s horečkou, třesavkou, bolestmi hlavy, svalů, kloubů a pocitem těžké schvácenosti. Doprovodným jevem jsou i katarální příznaky horních cest dýchacích se suchým dráždivým kašlem a velmi častý je také výskyt komplikací, ke kterým patří otitida, sinusitida, pneumonie, Rayeův syndrom atd. U osob starších 65 let s chronickými respiračními a kardiovaskulárními onemocněními dochází častěji k bakteriálním komplikacím a ke zhoršení základního onemocnění, které zpravidla vede k hospitalizaci a často k úmrtí.

### Epidemiologie

K přenosu nákazy dochází vzdušnou cestou, kdy nemocný nejčastěji kašláním, kýcháním a mluvením vylučuje kapénkami virové částice, případně předměty kontaminovanými sekrety nemocného. Vstupní branou infekce je sliznice dýchacích cest. Chřipka se objevuje epidemicky v závislosti na sezóně v chladných měsících roku, což na severní polokouli je období říjen až duben, v našem státě převážně leden až duben. Výskyt hromadného onemocnění trvá většinou 4 až 6 týdnů a zhruba za 10 měsíců se objeví v nové variantě. V současnosti patří chřipka mezi nejčastější infekce, která postihuje každoročně 10–30% světové populace. Zatímco virus chřipky typu C způsobuje lehké infekty horních cest dýchacích, typ A vyvolává většinou explozivní opakované epidemie i pandemie a typ B je původcem lokálních výskytů, které se šíří postupně, s lehkým až středně závažným průběhem. Vznik

a rozsah těchto epidemií závisí na promořenosti obyvatel a na antigenním charakteru chřipkového viru. Při změně jednoho či obou povrchových antigenů virů nebo-li objevení se nové shiftové varianty dochází ke světovým pandemiím. Pouze v případě výskytu pandemie se indikuje vakcinace proti chřipce pro celou populaci.

K jedním z nejdůležitějších preventivních protiepidemických opatření, zvláště pro rizikové pacienty, patří v předchřipkovém období každoroční aktivní imunizace – očkování, které zatím v ČR není tak běžné jako je tomu v ostatních zemích.

### Indikace

Vakcinace proti chřipce je určena pro děti starší 6 měsíců a dospělé osoby, zejména starších 65 let věku a více, u kterých je zvýšené riziko přidružených komplikací.

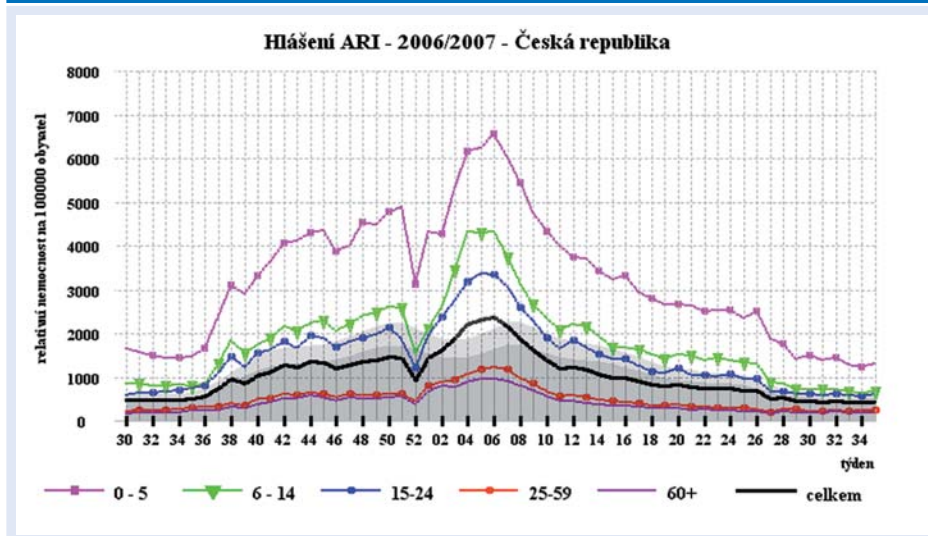
1. Ze zdravotního pojištění je očkovací látka proti chřipce hrazena podle vyhlášky Ministerstva

zdravotnictví č. 63/2007 Sb. o úhradách léčiv, platné od 22. 3. 2007, následujícím skupinám pacientů:

- nad 65 let věku;
- po splenektomii, po transplantaci krvetvorných buněk;
- kteří trpí závažným chronickým, farmakologicky řešeným onemocněním srdce a cév nebo dýchacích cest nebo ledvin a diabetem.

Výše uvedené platí, pokud tito pacienti nejsou očkováni proti chřipce v rámci pravidelného nebo zvláštního očkování dle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů. Organizace očkování je zajišťována praktickými lékaři spolu s lékárnami, distributory léků a zdravotními pojišťovnami.

Graf 1. ARI sezóny 2006/2007



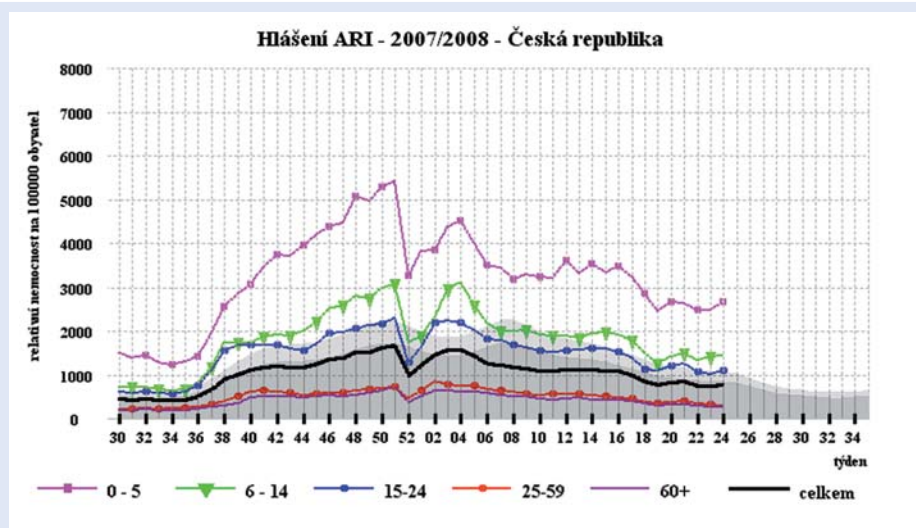
2. Vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, uvádí: (§6) **pravidelné očkování proti chřipce** se provede

- u fyzických osob umístěných v léčebnách pro dlouhodobě nemocné a v domovech pro seniory
- u fyzických osob umístěných v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem, pokud tyto fyzické osoby trpí chronickým nespecifickým onemocněním dýchacích

cest, chronickým onemocněním srdce, cév nebo ledvin nebo diabetem léčeným inzulínem

(§12 a §16, odst. 3) **zvláštní očkování proti chřipce** se provede na pracovištích s vyšším rizikem vzniku chřipky tj. v léčebnách dlouhodobě nemocných, domech s pečovatelskou službou, domovech pro seniory, domovech pro osoby se zdravotním postižením a domovech se zvláštním režimem.

Graf 2. ARI sezóny 2007/2008

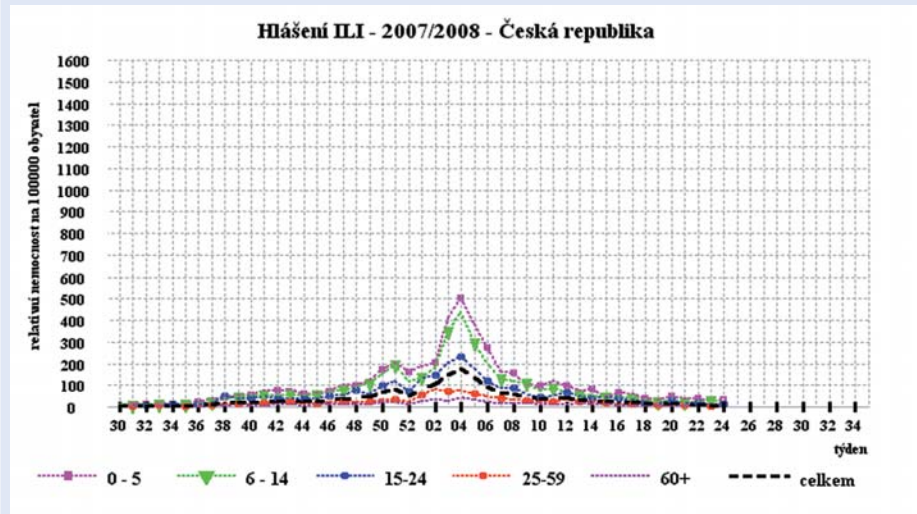
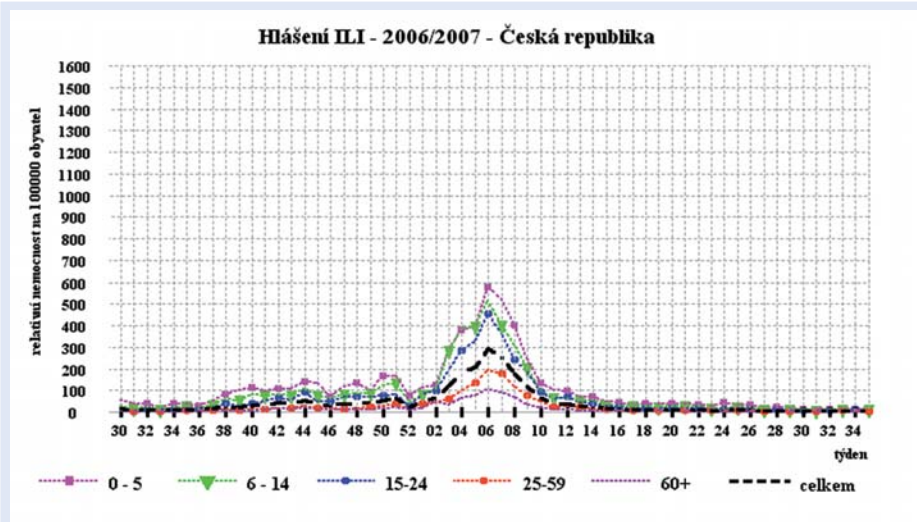


Poznámka: Akutní respirační infekce – ARI pro potřeby hlášení je definováno podle MKN-10 jako onemocnění s některou z následujících klinických diagnóz: akutní infekce horních dýchacích cest (J00 – akutní nasofaryngitida, J02 – akutní faryngitida, J04 – akutní laryngitida a tracheitida, J05 – akutní obstrukční laryngitida a epiglottitida, J06 – akutní respirační infekce, nespecifikovaná) a chřipka (J10.1 – chřipka s identifikovaným chřipkovým virem a dalšími respiračními příznaky, J10.8 – chřipka s identifikovaným chřipkovým virem dalšími celkovými příznaky, J11.1 – chřipka bez identifikovaného chřipkového viru s dalšími respiračními příznaky, J11.8 – chřipka bez identifikovaného chřipkového viru s dalšími celkovými příznaky).

Onemocnění akutními respiračními infekcemi má typicky 2 sezónní vrcholy. První vrchol v podzimních měsících je způsoben většinou nechřipkovými viry, tj. adenoviry, rinoviry, RS viry, koronaviry a dalšími respiračními viry. Druhý vrchol přicházející většinou v průběhu prosince až března je způsoben sumací onemocnění vyvolaných jak nechřipkovými viry, tak i virem chřipky, proti kterému probíhá každoroční očkování.



Grafy 3 a 4. ILI sezóny 2006/2007 a 2007/2008



Poznámka: ILI – chřipce podobné onemocnění (influenza-like illness) sledované v České republice od roku 2003 s klinickým obrazem odpovídajícím chřipce, např. náhlý nástup nemoci, kašel, horečka stejná nebo vyšší než 38 °C, doprovázená bolestí svalů nebo bolestí v krku. Standardy – definice případu infekčních onemocnění vyplývají z Rozhodnutí č. 2119/98 EC Evropského parlamentu a Rady a jsou určeny pro hlášení infekčních onemocnění podle §62 odst. 1 zákona č. 258/2000 Sb., v platném znění, o ochraně veřejného zdraví. Standardy – definice případu infekčních onemocnění byly přijaty rozhodnutím EC dne 19. března 2002 (2002/253/EC).

Hygienická služba poskytuje lékařům očkovací látky pouze pro pacienty očkované v rámci pravidelného a zvláštního očkování.

**Účinnost** vakcíny v prevenci nebo oslabení nemocí se mění v závislosti na věku, imunokompetenci očkované osoby a také na stupni podobnosti vakcinačního viru s virem chřipkové epidemie. V případě shody vakcinačního viru s virem v okolí, chřipková vakcína poskytuje prevenci u 70–90% očkovaných osob v závislosti na jeho typu a sérotypu.

### Způsob podání

V prvním roce po podání jedné dávky vakcíny je stupeň účinnosti v průměru 75%, během následujícího roku se postvakcinační ochrana snižuje a po 2 letech nemá už velký význam. Pokud očkováná osoba má již specifickou imunologickou zkušenost získanou předchozím očkováním nebo přirozeným chřipkovým onemocněním, je dostatečná i jediná dávka. Imunizace má být provedena intramuskulárně nebo hlubokou subkutánní injekcí. Aplikace hlubokou subkutánní injekcí se doporučuje u pacientů s možným rizikem poruchy srážlivosti, kde hrozí možnost krvácení při podání i. m. aplikace. Spolehlivým návodem nám může být vždy doporučení výrobce. U dospělých pacientů je nevhodnější aplikace do deltového svalu. U novorozenců a dětí do 1 roku, kde ještě není zcela vyvinut deltový sval, se doporučuje aplikovat látku do anterolaterální strany stehenního svalu. Vakcína se nesmí aplikovat intravaskulárně!

### Dávkování

Očkování proti chřipce může být aplikováno současně s jinými vakcínami (vakcinace má být provedena do jiných končetin), např. proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli, proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám, proti dětské přenosné obrně (perorální živá i inaktivovaná vakcína), proti *Haemophilus*

*influenzae* typu b, se běžně simultánní očkování nedoporučuje, mohla by se snížit účinnost všech souběžně prováděných očkování a v tomto případě by mohly být výraznější i nežádoucí účinky.

Dosud nejsou dostatečně poznatky pro posouzení teratogenity nebo fetotoxicity během těhotenství, v těhotenství se provádí očkování jen v těch případech, je-li riziko možné nákazy či riziko komplikací při chřipkovém onemocnění větší než riziko očkování, např. z profesních důvodů. Nedoporučuje se očkovat v 1. trimestru těhotenství, podle některých autorů dokonce v 1. polovině těhotenství. Je ovšem také pravdou, že někteří odborníci doporučují očkování proti chřipce u těhotných žen v 2. či 3. trimestru gravidity, které jsou v období chřipkové epidemie. Tato tvrzení vycházejí z některých studií, které obhajují názor, že takto chráněné ženy mají snížené riziko předčasných porodů, potratů a porodů novorozenců s nízkou porodní váhou. V období laktace není očkování doporučováno, což potvrzují i výrobci těchto vakcín. Ovšem v případě rizikových faktorů lze očkovací látku aplikovat za zvýšené pozornosti ošetřujícího lékaře.

### Nežádoucí účinky

Údaje se liší podle konkrétní vakcíny. Většinou se jedná o lokální reakce, kdy zaznamenáme zarudnutí, otok, bolest, ekchymózu a induraci. Časté jsou i celkové reakce (horečka, nevolnost, svalový třes, únava, bolesti hlavy, pocení, myalgie a artralgie), které odezní samovolně během 1–2 dní bez nutnosti léčby. Méně časté jsou generalizované kožní reakce zahrnující svědění, kopřivku a nespecifickou vyrážku. Velmi vzácně byly zaznamenány u sledovaných osob neuralgie, parestézie, křeče, přechodné trombocytopenie i reakce, které vedly k šokovému stavu, vaskulitidy s přechodným postižením ledvin, exudativní multifonní erytém a neurologické poruchy.

**Kontraindikací** očkování je přecitlivělost na aktivní látky, na kteroukoliv pomocnou látku, na rezidua z výrobního procesu (např. kuřecí proteiny, na kanamycin nebo neomycin, gentamycin na formaldehyd, cetrimoniumbromid nebo octoxinol aj.). Očkování je třeba vždy odložit u osob, které mají horečnaté onemocnění nebo akutní infekci, a to nejméně 2 týdny po úplném vyléčení.

### Doba použitelnosti a skladování

Vakcíny proti chřipce mají obvykle dobu použitelnosti 1 rok při skladování v chladničce v neporušeném obalu při teplotě +2°C do +8°C. Nesmí být zmrazena! Po uplynutí expirace uvedená na obalu se vakcína nesmí dále používat. Nutno chránit před světlem. Vakcínu nutno před aplikací důkladně protřepat a vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizorodé částice. V takovém případě je nutno vakcínu vyřadit.

### Druhy vakcín a jejich složení

**1. Inaktivovaná celovironová trivalentní vakcína, která obsahuje celý inaktivovaný virus.** Vakcíny tohoto typu se již ve světě nepoužívají vzhledem k vysokému procentu nežádoucích účinků. V České republice tato vakcína není registrována.

**2. Inaktivovaná, štěpená (split) trivalentní vakcína je vyrobena z inaktivovaných virových částic.** **Begrivac** (výrobce Novartis Vaccines and Diagnostics), věkový limit podání od 6 měsíců, **Fluarix** (výrobce GlaxoSmithKline), věkový limit podání od 6 měsíců a **Vaxigrip** (výrobce Sanofi Pasteur), věkový limit podání od 6 měsíců.

**3. Inaktivovaná subjednotková trivalentní vakcína obsahuje pouze zevní antigeny hemaglutininu a neuraminidázu.** **Influvac** (výrobce Solvay Pharmaceuticals B. V.), věkový limit podání od 6 měsíců, **Fluad** (výrobce Novartis Vaccines and

Diagnostics) věkový limit podání starší 65 let nebo chronicky nemocní, adjuvans MF 59.

Vzhledem k probíhající mutaci obou typů virů chřipky používají producenti vakcín k výrobě očkovacích látek vždy dva subtypy viru chřipky A a jeden subtyp viru chřipky B a to na základě doporučení Světové zdravotnické organizace. V 0,5ml každé dávky vakcíny je 15g antigenu od každého ze tří druhů chřipkových virů. Síť mezinárodního dohledu monitoruje kmeny chřipkových virů, které se vyskytovaly nejčastěji během chřipkové vlny v předchozím roce, takže se dá odhadnout vhodný výrobní vakcinační kmen.

### Závěr

K otázce nevhodnější doby zahájení očkování vydal **Poradní výbor pro otázky očkování** (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) následující stanovisko:

- je nevhodné začít s očkováním starších lidí před říjnem, neboť do začátku opravdové chřipkové epidemie, většinou prosinec až březen (viz grafy) u nich dojde k poklesu vytvořených protilátek,
- optimální je očkovat tyto osoby v průběhu října a listopadu, neboť maximum protektivních protilátek si tyto starší lidé vytvoří do 2 týdnů po očkování,
- nicméně i očkování v průběhu prosince a dalších měsíců má u těchto starších lidí význam, nikdo totiž nemůže předem určit, zda-li chřipková epidemie začne v prosinci nebo až v lednu, únoru nebo ještě později,
- k dosažení optimálního načasování vakcinační kampaně proti chřipce je nutné počítat s postupným uvolňováním zásob vakcín.

Výše uvedené grafy jsou výsledkem hlášení praktických lékařů. Ze zákona 258/2000 Sb.,

a vyhlášky č. 195/2005 Sb., vyplývá povinnost lékařů hlásit hromadný výskyt akutních respiračních onemocnění a chřipky. Tato data jsou pracovníky hygienické služby sbírána a zadávána do celostátního registru akutních respiračních onemocnění ARI. Informace pak slouží ke sledování aktuálních trendů nemocnosti, průběhu epidemií, ke stanovení

příslušných opatření a doporučení v případě epidemického výskytu nemocnosti.

---

### **MUDr. Růžena Haliřová**

KHS Olomouckého kraje  
Wolkerova 6, 779 11 Olomouc  
e-mail: ruzena.halirova@khsolc.cz

---

### **Literatura**

1. Beran J, Havlík J. Chřipka. Průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: Maxdorf 2005; 80–83.
2. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Praha: Galen 2005; 99–104.
3. Kolektiv autorů. Manuál prevence v lékařské praxi. Praha: Fortuna 1996; 59–60.
4. Petráš M, Domorázková E, Petrýdesová A. Manuál očkování: 92–100.
5. Registr hlášení ARI, HS. SZÚ Praha 2. vyd. 1998.
6. [www.mzcr.cz](http://www.mzcr.cz)

POZNÁMKY

# Očkování proti chřipce v ordinaci praktického a závodního lékaře – medicínské a ekonomické aspekty

**MUDr. Cyril Mucha**

odborný asistent Ústavu všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Očkování proti chřipce je v současné době nejefektivnějším léčebně-preventivním opatřením proti každoroční epidemické formě chřipky, tento nezpochybnitelný fakt si uvědomuje asi každý lékař. Jeho aplikace v praxi má nicméně mnoho aspektů a to zejména organizačních, ekonomických i medicínských. Např. koho očkovat, kdo má očkování „zdarma“, jaké poplatky vybírat, kde vakcíny nakupovat apod. Na většinu z nich se pokouší odpovědět následující článek.

**Klíčová slova:** očkování, poplatky.

## **Kdo má očkování zdarma – tedy na účet zdravotních pojišťoven**

1. Pacienti starší 65 let.
2. Pacienti po splenektomii.
3. Pacienti po transplantaci krvevorných buněk.
4. Pacienti trpící závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce, cév, nebo dýchacích cest, ledvin nebo DM léčený inzulinem.

Pojišťovna uhradí smluvnímu zařízení kód 02110 – aplikaci očkovací látky. Pokud je vakcína napsaná na recept, zaplatí v lékárně pacient rozdíl mezi cenou vakcíny a maximální úhradou pojišťovny (132,47 Kč).

VZP již pro tento rok přislíbila (začátek července 08), že pokud lékař zakoupil předem očkovací látky do ordinace, může je vykázat pojišťovně jako ZULP (zvlášť účtovaný léčebný prostředek – jedná se o léčivo, které pojišťovna uhradí společně s výkonem, pokud bylo toto léčivo odůvodněně spotřebováno. Ke kódu výkonu (02110) se přiřadí diagnóza (Z251) a poté kód příslušné očkovací látky (viz dále).

## **II. Možnosti získání očkovacích látek do ordinace Předepsání vakcíny na recept a vyzvednutí pacientem v lékárně**

**Situace:** Pacient přichází do ordinace, lékařem je vypsán recept na příslušnou očkovací látku, paci-

ent odchází do lékárny, vyzvedává si vakcínu. Po různě dlouhé době přichází zpět do ordinace, kde mu je vakcína aplikována.

**Výhody:** Od lékaře nevyžaduje žádnou inventuru ani plánování předem, žádné riziko, že očkovací látka nespotřebuje.

**Nevýhody:** Nutnost minimálně dvou návštěv pacienta v ordinaci (1. vypsání receptu, 2. aplikace vakcíny), vyšší cena – pacient (jemuž hradí očkování zdravotní pojišťovna) musí zaplatit kromě doplatku v lékárně též poplatek 30 Kč za recept. Nicméně největší riziko tohoto postupu zejm. pro lékaře je neznalost „anamnézy“ vakcíny: pokud pacient nepřijde okamžitě po vypsání receptu, není aplikujícímu lékaři známo, zda nebyl porušen chladový řetězec a on je ten, kdo vakcínu parenterálně podává a musí tedy řešit případné problémy.

### **Výběr poplatků, resp. vykazování vzhledem ke zdravotním pojišťovnám:**

a) **Pacient, jemuž hradí očkování ZP:** kód aplikace chřipkové vakcíny 02110, dg Z 251 (imunizace chřipkovou vakcínou – 89 bodů)

**Výběr hotovosti:** v ordinaci 0 Kč

**Výběr hotovosti v lékárně:** 30 Kč za recept + rozdíl mezi úhradou ZP a cenou vakcíny (u běžných vakcín kolem 40 Kč)

**Výběr hotovosti:** žádná (30 Kč se při očkování neplatí)

b) **Pacient, jenž si hradí očkování sám:** žádné vykazování ZP

**Výběr hotovosti v ordinaci:** aplikace očkovací látky (viz dále).

**Platba v lékárně:** cena očkovací látky – kolem 180 Kč

**Hodnocení:** Organizačně nejjednodušší, ale zároveň nejméně efektivní možnost.

### **Nákup očkovacích látek lékařem přímo od distributora do ordinace**

**Situace:** Lékař nakoupí do ordinace příslušné množství očkovací látky přímo od distributora (telefonická objednávka). Vakcíny uchovává v lednici a postupně je pacientům aplikuje. Pokud se jedná o samoplátce, zaplatí pacient aplikaci (dle soukromého průzkumu autora ve většině případů 100 Kč), nákupní cenu a dále dle úvahy a propočtu lékaře i část nebo plný rozdíl mezi běžnou cenou v lékárnách a jeho nákupní cenou.

### **Výběr poplatků, resp. vykazování vzhledem ke zdravotním pojišťovnám**

a) **Pacient, jemuž hradí očkování ZP:** kód aplikace chřipkové vakcíny 02110, dg Z 251 (imunizace chřipkovou vakcínou – 89 bodů)

**Výběr hotovosti:** v ordinaci dle propočtu lékaře rozdíl mezi úhradou ZP a běžnou cenou vakcíny v lékárnách (u běžných vakcín až 40 Kč)

**Výběr hotovosti v lékárně:** 0 pacient lékárně nenavštíví

**Výběr hotovosti regulační polatek:** žádná (30 Kč se při očkování neplatí)

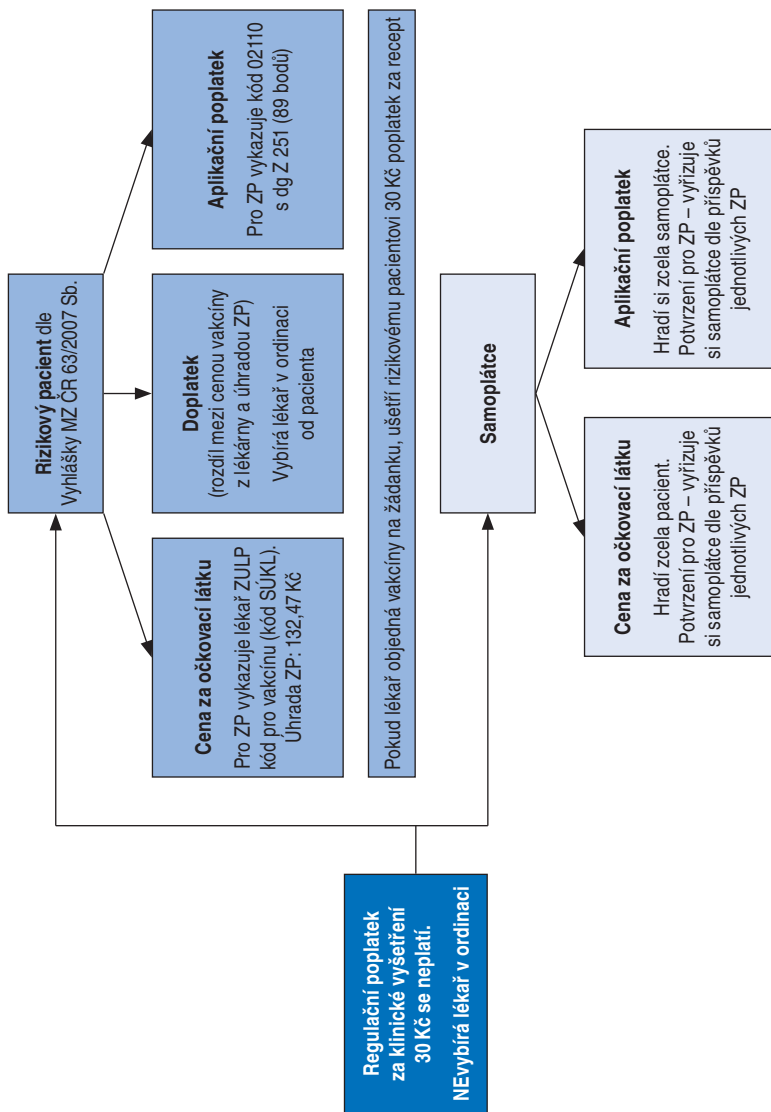
b) **Pacient, jenž si hradí očkování sám:** žádné vykazování ZP

**Výběr hotovosti v ordinaci:** za aplikaci očkovací látky (viz dále) + dle propočtu lékaře rozdíl mezi úhradou ZP a běžnou cenou vakcíny v lékárnách (u běžných vakcín až 40 Kč)

**Platba v lékárně:** 0 Kč, pacient nenavštíví lékárně.

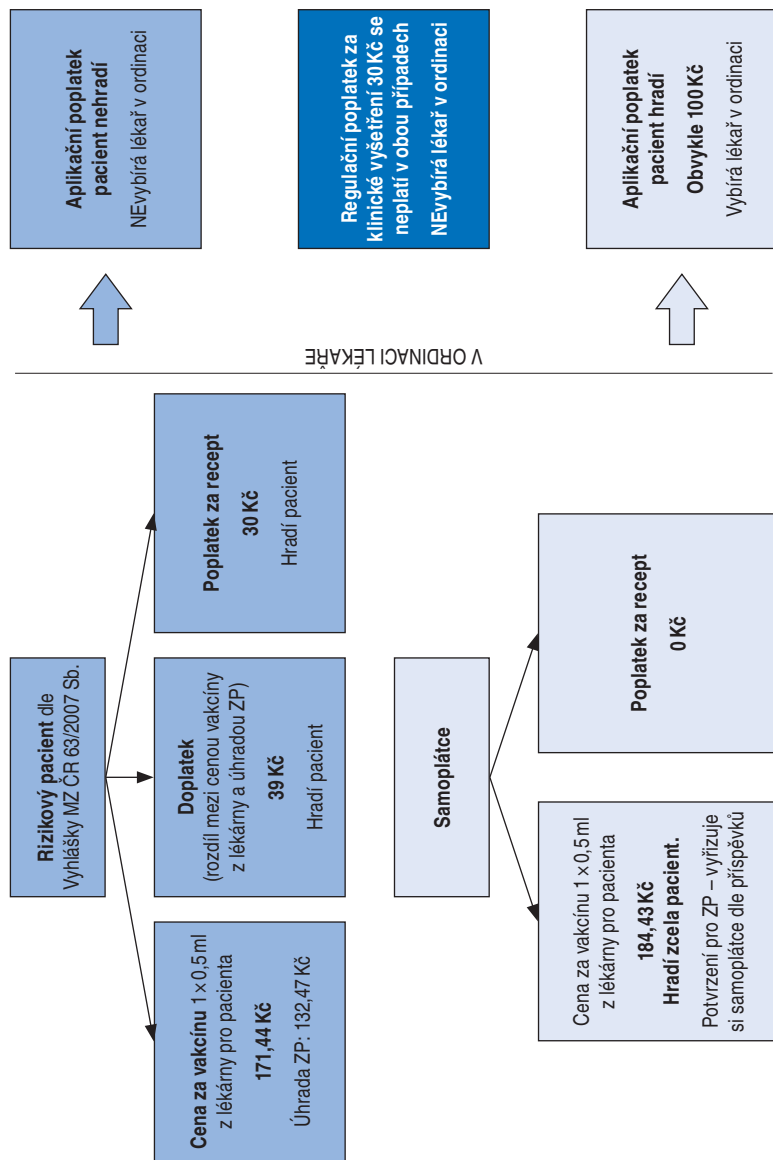
**Výhody:** Mnohem „akčnější“ způsob aplikace pacientovi – vše pouze při jedné návštěvě, levnější pro pacienta a možný zdroj financí pro lékaře (čím více vakcín nakoupí, tím výhodnější cenu dostane), největší výhoda je absolutní znalost „anamnézy“ vakcíny – lékař ji má ve své lednici a z té ji aplikuje,

Obrázek 1. Ůčkování proti chřipce v ordinaci praktického lékaře – vydávání očkovací látky přímo v ordinaci



Grafy byly připraveny ve spolupráci se společností Solvay Pharma s. r. o.

Obrázek 2. Očkování proti chřipce v ordinaci praktického lékaře – vydávání dávky 1 x 0,5 ml z lékárny



Gratky byly připraveny ve spolupráci se společností Solvay Pharma s. r. o. na příkladě ceny vakcíny Intlivac.

Solvay Pharma s. r. o., Pontheimka Center, náměstí 14. října 17/642, 150 00 Praha 5, tel.: 251 171 611, fax: 251 561 588, e-mail: solvay@solvay-pharma.cz, www.solvay-pharma.cz



nehrozí nebezpečí zkažení z důvodu porušení chladového řetězce.

**Nevýhody:** Nutnost dobrého odhadu, jaké množství vakcín nakoupit – riziko, že zbudou.

**Hodnocení:** Organizačně náročnější, výrazně efektivnější jak pro pacienta i pro lékaře.

### **Nákup části vakcín přímo od distributora, část napsat pacientům na recept**

**Situace:** Lékař odhaduje, že v daném období naočkuje cca 400 klientů, nakoupí tedy 300 vakcín přímo a zbývajících 100 napíše na recept jednotlivým pacientům.

**Výhody:** Minimální riziko „zbytku“ očkovacích látek je asi nejlepší možnost.

**Nevýhody:** Část pacientů musí navštívit ordinaci 2x (napsání receptu a poté aplikace) a u části je opět neznámá „anamnéza“ vakcíny vzhledem k chladovému řetězci.

### **Výběr poplatků, resp. vykazování vzhledem k zdravotním pojišťovnám**

Stejně jako u minulých – dle úhrady.

**Hodnocení:** Jedná se asi o nejméně výhodnější variantu u ordinací, které dříve neočkovaly, resp. očkovaly málo a těžko odhadují množství vakcín, které spotřebují.

### **Závěr**

Očkování proti chřipce má obrovský medicínský význam a je velkou výzvou zejména pro praktické lékaře, aby přispěli ke zvýšení proočkovanosti populace tak, aby se přiblížila k 30%, což je cíl vyspělého světa. Pokud je praktický lékař ochoten se v očkování angažovat, může přinést ordinaci kromě medicínského benefitu (snížení nemocnosti až 4x), též nezanedbatelný ekonomický benefit.

#### **MUDr. Cyril Mucha**

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK  
Albertov 7, 121 08 Praha 2  
e-mail: mucha@doktor-mucha.cz

## POZNÁMKY

## Kašel: diagnostika a léčba v ambulanci praktického lékaře

**MUDr. Ján Dindoš**

privátní plicní a praktický lékař, Neratovice

Kašel je normální obranný reflex, charakteristický svým prudkým a usilovným výdechem, jehož cílem je očistit dýchací cesty od cizích těles a cizorodých látek. Symptomem se stává, když přetrvává. Pak se jeho obranný význam mění v komplikaci, která nutí pacienta, aby vyhledal svého praktického lékaře. Dle četnosti výskytu se považuje kašel za jeden z nejčastějších symptomů, pro který pacient vyhledá svého lékaře. Tato situace platí pro celý svět, Českou republiku nevyjímaje. Často je ale také podceňovaným příznakem závažného onemocnění, jehož rozpoznání je právě úkolem praktického lékaře. Nejednou je na rozpoznání příčiny kašle nutná mezioborová spolupráce praktika, internisty, pneumologa a alergologa nebo otorinolaryngologa a gastroenterologa.

**Klíčová slova:** akutní kašel, chronický kašel, spirometrie, skiagram hrudníku.

### Formy kašle

Prvotně musíme rozlišovat kašel **akutní** a **chronický**. Dle definice Irwina se jedná o chronický kašel tehdy, když trvá více než 3 týdny. Mnoho autorů s tím však neshodují a považuje kašel za chronický, trvá-li více než 8 týdnů.

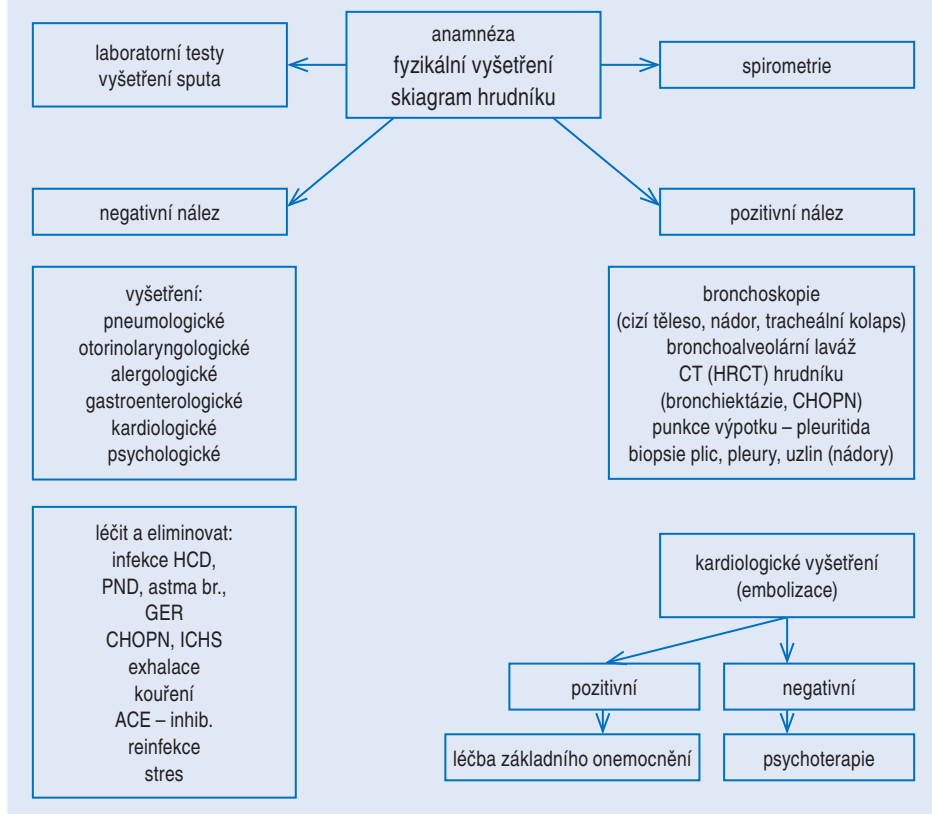
K chronickému kašli dochází často tím, že se akutní kašel pacientem zanedbal (každý praktik zná a má ve své praxi pacienta, který k němu přišel až poté, když dlouho trvajícím kašlem vedl k výrazným potížím). V USA je chronický kašel pátým nejčastějším symptomem v ordinacích praktických lékařů. Jen za léky proti kašli vydají Američané 600 milionů dolarů ročně.

Kašel může být suchý dráždivý nebo produktivní s vykašláváním sputa, které může být různé kvality. Někdy se suchý dráždivý kašel změní v produktivní, záleží také na epidemiologické situaci, sezóně, výskytu alergenů, expozici cigaretovému kouři apod.

### Formy kašle

akutní	akutní zhoršení chronického kašle	chronický
záchvatovitý	sezónní	permanentní
suchý	dráždivý s minimální expektorací	produktivní

Obrázek 1. Vyšetřovací algoritmus u chronického kašle dle prof. V. Kolka



### Patofyziologie kašle

Fyziologický kašel je obranným reflexem, jehož receptory jsou jednak ve velkých dýchacích cestách (larynx, trachea a velké bronchy), ale i ve faryngu, paranazálních dutinách, dokonce i v zevním zvukovodu a také i na bránici, pleuře a perikardu. Receptory reagují na dráždění mechanické (hlen, cizí těleso), chemické (toxiny) nebo termické (studený vzduch). Při zánětu se snižuje práh jejich dráždivosti a to pak přispívá ke změně obranného fyziologického procesu v proces patologický. Centrum

reflexu je uloženo v prodloužené míše, kam jsou přenášeny aferentní podněty cestou nervových vláken uložených v nervus vagus.

Po úvodní hluboké inspiraci dochází během kašle k prudké expiraci, s krátkým uzavřením epiglottis, na dobu asi 0,2 sekundy. Uzavření epiglottis a dynamická komprese dýchacích cest jsou příčinou mnohonásobného zvětšení kinetické energie vydechaného vzduchu a tím i jeho efektivity. Pro svoji vysokou účinnost byl na IV. kongresu evropské patofyziologie v Budapešti, konaném v srpnu 2002,

kteří se věnoval také patofyziologii kašle, nazván celý proces kašle novým a přiléhavým eufemizmem – tzv. „expirační motor“.

Suchý kašel je typický pro časnou fázi akutních, nejčastěji virových infekcí, které do 8 týdnů skoro pravidelně odezní. U dráždivého kašle hraje důležitou roli bronchiální hyperreaktivita, proto takto může začínat i bronchiální astma nebo intolerance inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (dále ACEI), které jsou dnes pro svou výraznou účinnost široce využívané v terapii hypertenze. Po překročení bazální sekrece hlenů se kašel stává produktivním. Potom jde již o patologickou hypersekreci v dýchacích cestách a není již žádným fyziologickým jevem, jak často v našich ordinacích argumentují zarputilí kuřáci.

Často je příčinou produktivního kašle také hlen, který stéká do nosohltanu z nosní sliznice a z paranasálních dutin, a v odborné anglosaské literatuře se mu říká „postnasal-drip syndrom“, kdy dráždění ke kašli vyvolává retronazální sekrece (někdy se užívá pro tuto situaci termín „zadní rýma“). Patří sem chronická bakteriální sinusitida, nejčastěji etmoiditida, postinfekční rýma, sezónní alergická rýma (polinosis), vazomotorická, chronická nealergická rýma i rýma v graviditě, která po porodu vymizí.

Hypersekrece hlenů je jasnou známkou chronického zánětu. Když je sekrece hlenů větší než 100 ml za den, používáme termín bronchorrhea, která bývá nejvíc u bronchiektázií, bronchioloalveolárního karcinomu, cystické fibrózy nebo tuberkulózy. Sekreci hlenů a jeho hlavní komponenty mucinu výrazně stimuluje leukotrien LTD<sub>4</sub>, známý z patogeneze vzniku CHOPN, také tumor nekrotizující faktor (TNF-alfa) a také faktor PAF a prostaglandin F<sub>2</sub>-alfa. Hlen má svůj obrovský význam také jako nedílná součást nespecifické obranné imunitní bariéry v respiračním traktu. Obsahuje totiž také slizniční komponent imunoglobulinu A, dále lysozym a lakto-

ferin. Jeho mobilizace probíhá díky mukociliárnímu transportu směrem do horních dýchacích cest, kde pak může nastat částečná resorpce, nebo je spolylkán, eventuálně je vykašlán. V tomto transportu má nejdůležitější obranný význam řasinkový epitel, kde se kmitáním cilií hlen posunuje orálním směrem rychlostí asi 1–20 mm za minutu. Mukociliární transport zvyšují anticholinergika a sympatikomimetika, čehož se využívá pochopitelně i v léčbě. Právě mukociliární dysfunkce stojí někde na začátku rozvoje chronického zánětu v dýchacích cestách a zdá se, že je způsobená oxidačním stresem, který vzniká po expozici škodlivinám (nejčastěji cigaretový kouř, průmyslové exhaláty), nebo také alergenům a infekcím (nejčastěji virovým). K tomu se pak připojí porucha surfaktantu, aktivují se zánětlivé buňky a začnou se produkovat mediátory zánětu, které dále prohloubí hypersekreci hlenů. Na poškozený epitel adherují bakterie, které přežívají v hleně i bez známek infekce a při porušení tohoto „ekvilibria“ novou virózou dochází k jejich nárůstu, a pak ke vzniku infekce, čímž začíná circulus vitiosus chronického zánětlivého procesu.

### Diagnóza kašle

#### Anamnéza

Je stále základem úspěchu v diagnostice kašle. Pátráme po okolnostech vzniku, době trvání obtíží, zda je kašel záchvatovitý, nebo permanentní, zda je v noci, nebo jenom přes den, zda nemá sezónní výskyt, jestli nemá vztah k práci nemocného, a také zjišťujeme, jaké léky nemocný bere. První otázkou, se kterou se praktik musí obrátit na pacienta trpícího kašlem, je, zda je kuřák, jak dlouho kouří, jak intenzivně a v jaké podobě (cigareta, cigáro, dýmka).

Nutná je otázka na respirační infekce překonané v dětství, jestli nepřešel zápal plic, nebo neměl v dětství atopický ekzém. Kladné odpovědi na poslední dotazy nutně nasměrují pátrání po

možném počínajícím bronchiálním astmatu, který je často v podobě suchého záchvatovitého kašle přítomného i v noci.

### Fyzikální vyšetření hrudníku

Pomáhá v rozpoznání obstrukce v dýchacích cestách, když při auskultaci slyšíme pískoty a vrzoty. Jejich převaha v inspiriu svědčí o procesu v oblasti laryngu nebo trachey, převaha v expiriu při postižení bronchů a bronchiolů pod bifurkací trachey. Často se zapomíná na to, aby si pacient během fyzikálního vyšetření odkašlal a tím se jasně ukáže, zda jde o stagnující hlen, nebo má tendenci k vykašlání. Perkuze pomůže v diferenciální diagnóze infiltrace nebo pleurálního fluidothoraxu.

Inspekce je důležitá také, ale jde nejenom o inspekci hlavy (pátrat po cyanóze, známkách stékání hlenu v nosohltanu apod.), krku (pulzace), hrudníku (vyplněné nadklíčkové jamky jako známka emfyzému u CHOPN), ale také je nutné vizuálně vyhodnotit i sputum. Jakou má barvu, jestli zapáchá, jestli v něm není příměs krve, jeho množství za 24 hodin a vazkost. Vysoce viskózní sputum může mít někdy tvar odlišných bronchů. Mikroskopické a kulturační vyšetření ranního sputa pro mikrobiologii je stále tím základním testem, který navíc svou neinvazivitou patří do běžné praxe praktického lékaře, kde výrazně pomáhá také v jeho diferenciálně diagnostické rozvaze.

### Laboratoř

K rozlišení akutního virového nebo bakteriálního zánětu pomůže i laboratorní vyšetření, konkrétně vyšetření FW, CRP nebo nález leukocytózy s posunem doleva, které svědčí pro bakteriální původ zánětu. U bakteriální infekce je vhodné vyšetření nespecifické flóry ze sputa. Sérologické vyšetření je nutné v případech podezření na atypického původce respirační infekce (*Mycoplasma*, *Chlamydie*),

a u dalšího atypického původce, kterým je *Legionella*, je nutné i vyšetření moči.

Rtg vyšetření hrudníku je nutné udělat vždy, když kašel trvá více než 3 týdny nebo jde o podezření na zápal plic. Je doposud považováno za tzv. „zlatý standard v diagnostice plicních afekcí“. I když je, paradoxně dle velkých statistik, až v 93 % negativní, pomůže odhalit zánětlivé nebo jiné změny v plicním parenchymu. Pokud vzbudí podezření na maligní proces, kterým je nejčastěji v této lokalitě bronchogenní karcinom, je nutné udělat CT nebo HRCT (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností). Dnes tato výpočetní tomografie pomáhá v diferenciální diagnostice bronchiektázií, rozpadových procesů (tbc, absces, aspergilóza) a u plicních fibróz, kde preferujeme HRCT.

Spirometrické vyšetření zase pomůže odhalit ventilační poruchu, která může být obstrukční, restriční nebo smíšená. U zjištěné obstrukce je vhodné udělat bronchodilatační test, dnes se dělá nejčastěji s aplikací 400 µg salbutamolu (Ventolin aerosol čtyři vdechy), aby se zjistilo, jestli je obstrukce reverzibilní. Původní představa, že pokud je zlepšená hodnota FEV<sub>1</sub> (objem vzduchu vydechnutý za 1 sekundu) o 12 % oproti výchozí hodnotě, tak jde jednoznačně o bronchiální astma, již neplatí, protože se s takovou velkou pozitivní bronchodilatační odpovědí můžeme setkat někdy i u chronické obstrukční plicní nemoci (dále jen CHOPN). U plicních fibróz je obvykle ventilační porucha s převahou restriktce, ale i tak je nutné vyšetřit difuzní plicní kapacitu, která může být snižena i u CHOPN od II. stadia nemoci. S otorinolaryngologem konzultujeme také v případech, když má praktik podezření, že kašel vychází z postižení horních cest dýchacích. Při podezření na postižení paranazálních dutin je vhodné jejich rtg vyšetření. Bronchoskopické vyšetření je nutné při podezření na maligní proces a stále platí pravidlo, že se musí udělat u každé hemoptý-

zy, aby mohl být včas odhalen bronchogenní karcinom jako příčina. Nutným se stává toto vyšetření také v případě, pokud jde o chronický kašel a jeho příčina výše uvedenými metodami nebyla odhalena. Při podezření u chronického kašle, který pacient mívá večer v poloze ležmo nebo v noci, může jít o gastroezofageální reflux, je nutné konzultovat s gastroenterologem a radiologem. Je nutné udělat rtg vyšetření polykacího aktu, 24hodinovou pH-metrii jícnu nebo ezofagogastroskopii. Jestliže se výjimečně nedokáže ani jedním z těchto vyšetření příčina kašle, je vhodné u dětí, neurotiků nebo lidí, kteří mají nějaký tik, zvážit i psychogenní původ kašle a poslat pacienta na psychologické vyšetření.

## Diferenciální diagnostika kašle a jeho léčba

Nejčastější příčinou kašle jsou záněty horních cest dýchacích, jakým je například běžné nachlazení, které je v anglosaské literatuře nazýváno „common cold“. Dále různé typy rhinosinusitid, které jsou z cca 80–90% virového původu, a léčba je proto jenom symptomatická. U akutních onemocnění dolních dýchacích cest jde nejčastěji o laryngotracheitidu, tracheobronchitidu, bronchiolitidu nebo o pneumonii. Plicní absces nebo tuberkulóza jsou dnes již podstatně méně častými diagnózami než v minulém století. Musíme na ně ale myslet u bezdomovců, asociálů, psychotiků, alkoholiků a u diabetiků, nebo u lidí s postižením GIT a imunokompromitovaných osob. Léčba rozpoznaného plicního abscesu i tuberkulózy patří do rukou pneumologa, který rozhodne, jestli se pacient bude léčit ambulantně, nebo je nutná hospitalizace. Postižení dolních dýchacích cest vždy doprovází horečka, schvácenost, únava, bolesti na hrudníku a počáteční dráždivý kašel. Dušnost bývá skoro pravidlem u exacerbací CHOPN, rozsáhlejších pneumonií a u bronchiolitid. Záchvatovitý suchý kašel nebo záchvatovitá expek-

torace bývá u astma bronchiale, ale i u exacerbací CHOPN. Většina chronických kašlů je spojená také s dlouhodobou expektorací sputa. Když kašel trvá více než 3 měsíce, ve dvou po sebe jdoucích rocích, jedná se o chronickou bronchitidu. Tato definice chronické bronchitidy vytvořená Fletcherem v roce 1962 stále platí.

K této diagnóze se musí dospět až po vyloučení jiných závažnějších příčin chronického kašle. Bylo by chybou spokojit se s touto diagnózou a zanedbat např. bronchogenní karcinom.

Dle Irwina je 95% všech případů chronického kašle způsobeno: postinfekčním (povirovým) kašlem, bronchiálním astmatem, post-nasal drip syndromem, gastroezofageálním refluxem, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo bronchiektáziemi. Po širokém využití ACE-inhibitorů v efektivní léčbě hypertenze v České republice bych doporučil rozšířit tuto skupinu i o tyto léky. Zatím sice chybí

**Tabulka 1. Přehled ACE- inhibitorů**

generický název	firemní název
captopril	Capoten, Tensiomin
enalapril	Ednyt, Enap, Enalapril, Apo-Enalapril
perindopril	Prestarium
quindalapril	Accupro
lisinopril	Diroton, Dapril
spiralapril	Renpress
trandolapril	Gopten, Tarka (v kombinaci s Isoptinem)
ramipril	Tritace, Ramil, Amprilan, Hartil, Miril, Ramipril
moexipril	Moex
cilazapril	Inhibace
fosinopril	Monopril, Fosinopril
imidapril	Tanatril

statistiky četnosti kašle po těchto lécích, příbalové letáky ji udávají v rozsahu od 0,3% do 24% (vyšší procenta jsou spíše pravdivější). Přehled ACEI užívajících v ČR (tabulka 1).

Jednou z prvních otázek v ordinaci u praktického lékaře by mělo proto být, jestli pacient tyto ACE-inhibitory užívá. Nejvhodnějším řešením je jejich následné vysazení a podání jiných antihypertenziv, jejichž škála je dnes široká, např. léky ze skupiny sartanů (Giovax, Lozap, Lorista, Micardis). Kdybychom nechtěli vysadit ACE-inhibitor, můžeme se pokusit přidat ipratropium bromid (Atrovent aerosol), který má speciální postavení nejenom pro tuto indikaci, ale je efektivní i u postinfekčního nebo psychogenního kašle. Ipratropium ovlivní reflex kašle inhibicí vágové aktivity. Stále však musíme myslet na to, že jde o symptomatickou léčbu a je nutné pátrat i po jiné, závažnější příčině kašle.

Jednou z forem bronchiálního astmatu je i perzistující dráždivý suchý kašel. V praxi se na astma zapomíná anebo nemyslí a praktik dává na jeho léčbu množství antitusik nebo dokonce i antibiotik. Profesor N. J. Gross vtipně definuje astma, když o něm říká, že je jako láska: „Každý z lékařů ví, o co jde, ale nikdo ho neumí definovat.“ Klinickými příznaky astmatu jsou buď záchvaty dušnosti, které udává pacient sám, nebo má pacient při fyzikálním vyšetření pískoty, vrzoty, dušnost. To se potvrdí spirometrickým vyšetřením, nejlépe bronchodilatačním testem, nebo se musí udělat bronchokonstriční testy, které v případě negativity, pokud po provokaci histaminem nebo methacholinem nedojde ke zhoršení hodnoty FEV<sub>1</sub> (jednosekundové vitální kapacity), jsou téměř jistým a směrodatným údajem pro vyloučení této diagnózy.

Bazální léčba astmatu je u všech jeho perzistujících forem stejná a tou je dnes léčba inhalačními kortikoidy. V Anglii se dle profesora P. Barnse, špičkového světového odborníka pro astma bronchiale,

může bronchiální astma až z 95% léčit v ambulančních praktických lékařů právě inhalačními kortikoidy v kombinaci s tzv. dlouhodobě účinkujícími beta-mimetiky, tj. bronchodilatačními léky, známými pod anglickou zkratkou: „LABA“ (např. Symbicort, Seretide, Duaspir). I když není ani po 6 týdnech zaznamenán úspěch po léčbě těmito vysoce efektivními léky, ke specialistovi se jde léčit pouze 5% pacientů. Bohužel zatím jde o léky, které jsou našim praktikům nepřístupné, jsou indikovány jenom specialisty (TRN, ORL a alergolog). Jejich dlouhodobé podávání výrazně snížilo v Anglii i v ČR počet poby-tů astmatiků v nemocnici. Přestože počty astmatiků ve světě a v České republice stoupají, odhaduje se, že v ČR je nediodagnostikováno a následně neléčeno minimálně 250 000 astmatiků, jejich pobyty v nemocnici neustále díky kvalitní a správně vedené léčbě rok od roku klesají. Praktický lékař má mít u kašlajícího pacienta na mysli možné počínající a dosud nepoznané bronchiální astma.

Inhalační kortikoidy by se měly dávat také i v nově diagnostikovaných případech CHOPN, ale až od stadia III, a to po provedení bronchodilatačního testu se zlepšením hodnoty FEV<sub>1</sub>. Podávají se pak po dobu minimálně 3 až 6 měsíců, aby se tímto způsobem udělal terapeutický test možné reverzibility obstrukce (nebo dokonce i k vyloučení možného astmatu) u této nemoci. Může se ale podávat jenom od druhého stupně CHOPN, ne v začátku nemoci, kdy ještě není obstrukční ventilační porucha. Tento postup je posledním doporučením tzv. GOLDu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). V této světové iniciativě se angažují špičkoví pneumologové z USA a Evropy pod záštitou SZO a zabývají se léčbou CHOPN v rámci globálních snah zlepšit péči o tuto nemoc v celém světě pro její každoroční alarmující nárůst. Její iniciativy mezi lékaře a laiky rozšiřuje její odnož tzv. České občanské sdružení proti CHOPN, známé

svou aktivitou od r. 2000 a spíše pod svou zkratkou ČOPN (předsedou je docent J. Musil, dlouholetý koordinátor boje proti CHOPN) a která vychází z dobrých zkušeností z boje proti bronchiálnímu astmatu. Koordinaci boje proti astmatu začala již v roce 1995, kdy zaštitila celou problematiku tzv. Česká iniciativa proti astmatu, známá spíše pod zkratkou ČIPA, a kterou vede od jejího vzniku alergolog profesor V. Špičák.

### Kouření a CHOPN

Protože je podle odhadů kouření cigaret příčinou vzniku CHOPN v 75–90% prvním, a logicky nejefektivnějším, krokem v léčbě této nemoci je zákaz kouření. Většina kuřáků však vyhledá praktického lékaře ani ne pro kašel nebo vykašlávání, ale pro progredující dušnost, kterou si objektivizujeme spirometrickým vyšetřením. Spirometrické vyšetření zůstává zlatým standardem v diagnostice CHOPN a tomuto vyšetření by se měli podrobit všichni kuřáci nad 40 let, a to zejména ti, kteří vykouřili 20 cigaret denně po dobu 20 let (20 balíčko/roků) a více. Protože se jedná o drogovou závislost, je potřebné, aby praktik věnoval hodně svého úsilí přesvědčit pacienta o správnosti ukončení kouření. Kvůli abstinčním příznakům při odvykání kouření je možné podávat buď nikotinové náhražky v náplastech nebo ve žvýkacích gumách. Ale zdá se, že největší úspěch bude s podáváním tabletek Bupropionu hydrochloridu (preparát Welbutrin, balení obsahuje 60 tableť, tablety jsou po 150mg), s podtitulkem, že se jedná o antidepresivum. Původně je to skutečně antidepresivum, ale zjistilo se, že pacienti při jeho užívání zahazovali cigarety, protože nepotřebují kouřit. Proto se tohoto efektu začalo využívat i v boji proti kouření, kde pomáhá v řešení deprese jako jednoho z projevů abstinčních příznaků po vysazení cigaret. Podává se tři dny po 1 tableť, pak 2×1 po dobu minimálně 60 dnů, aby nedošlo

k relapsu. Kontraindikací podání jsou jenom 2 problémy (chronická závislost na alkoholu a epilepsie). Zatím jsou výsledky dobré, efekt po roce se pohybuje od 30 do 60% podle různých vědeckých studií. Je sice preskripčně omezen na psychiatra, neurologa a sexuologa, ale když si ho pacient sám uhradí, může ho napsat každý lékař (ten samý preparát známý pod názvem Zyban je sice bez omezení ale 3× dražší). Předpokládá se, že v dubnu 2007 bude zaregistrován další lék proti kouření Vareniclin (Champix), který má být parciálním antagonistou nikotinových receptorů, jejich stimulací dochází ke zmírnění abstinčních příznaků. Dalším lékem, který by měl být registrován v ČR v roce 2008, je Accomplia (Rimonabant). To je sice lék proti obezitě, ale napomáhá také ke zmírnění nežádoucích jevů při zanechání kouření, což je zvyšování hmotnosti.

V léčbě je pak vhodné dlouhodobé podávání buď anticholinergik, jakým je např. Ipratropium (Atrovent) v dávce 3×2–4 vdechy denně. Na českém trhu máme od roku 2004 i výrazně lepší a hlavně dlouhodobě účinkující anticholinergikum, které je účinné až 24 hodin z jedné dávky, a účinnou látkou je Tiotropium (Spiriva). Je možné podávat i beta-2-mimetika, krátkodobě účinkující, jakými jsou Salbutamol (Ventolin, Salamol, Buventol), Fenoterol (Berotec), Terbutalin (Bricanyl turbuhaler), nebo dlouhodobě účinkující, výše uvedené tzv. LABA. Jedná se o práškové formy léku známé spíše z léčby astmatu – Formoterol (Oxis, Turbuhaler, Foradil, Formovent, tobošky), který má rychlý nástup účinku do 3 minut od jeho aplikace, a proto ho „GOLD“ zařadil již mezi léky, které jsou doporučeny pro každodenní léčbu CHOPN. Jeho efekt trvá až 12 hodin, obdobný dlouhodobý efekt má i salmeterol (Serevent discus), i když s pomalejším nástupem účinku. Pokud nestačí ani jedno z těchto bronchodilatancií, je možné je kombinovat tak, že se k beta-2-



mimetiku přidá menší množství anticholinergika, jak je to v přípravcích Berodual (jde o kombinaci Fenoterolu a Ipratropia ve formě MDI). Nejúčinnější, ale také nejdražší, je léčba CHOPN v kombinaci Spirivy a LABA, event. v kombinovaném preparátu Symbicort nebo Seretide. Dnes se v léčbě exacerbace CHOPN preferuje jejich podávání v nebulizátoru, teda pomocí inhalátoru, a to buď ultrazvukového nebo kompresorového. Řada pacientů s diagnózou CHOPN nebo astmatici již mají možnost domácí nebulizační léčby, je otázka, zda ji adekvátně využívají. I to by měl kontrolovat také praktický lékař. Dle údajů prof. V. Vondry si minimálně 30% pacientů v ČR nesprávně aplikuje svůj inhalační lék, i když ho používá už delší dobu. Proto je nutná neustálá kontrola a edukace aplikace těchto léků.

Jako další léky přicházejí v úvahu retardované formy teofylinů, např. Euphyllin CR N, Afonilum SR, ThéoPlus nebo Spophyllin Retard, v dávce od 400 do 900 mg na 24 hodin. Při léčbě je vhodné občas zkontrolovat hladinu teofylinu v séru, aby nedošlo k jejímu překročení nad 15 mikromolů na litr séra, protože pak se objevují nežádoucí účinky léčby (třes, nespavost, nauzea nebo vznik křečí). U kuřáků se teofylin odbourává podstatně rychleji než u nekuřáků, a proto kuřáci potřebují často větší dávky metylxantinů. Teofylin v malých dávkách (cca 200 mg) má také imunomodulační efekt. U exacerbace CHOPN, která se projeví zhoršením hnisavého charakteru sputa, jeho zvýšeným objemem, zhoršením dušnosti, zvýšenou horečkou a pocitem sevřeného hrudníku, je nutné podat cíleně antibiotika. Tam, kde byli již v minulosti s efektem podány perorální kortikosteroidy, nebo je nemocný užívá, anebo když byla podávána kombinovaná bronchodilatační léčba a byla bez efektu, je nutné přidat i kortikosteroidy. Léčba by neměla být dlouhodobá, po dobu 7–14 dnů s dávkou, která odpovídá 40 mg prednisolonu.

### Léčba kašle

Dalšími důležitými léky v terapii kašle jsou **mukolytika**, jejichž význam neustále roste, protože nejnovější mukolytika mají také i antioxidační a imunomodulační účinky v terapii chronických plicních afekcí, kromě mukolytického efektu, kterého se dosahuje snížením viskozity hlenu. Navíc zvyšují efektivitu mukociliárního transportu a zvyšují účinek antibiotik a výsledkem je i snížení počtu exacerbací CHOPN. Proto také v nových standardech CHOPN (britský NICE a americko-evropský ATS/ERS) bylo přehodnoceno přezírání účinku mukolytik. Patří sem ambroxol, bromhexin, N-Acetylcystein, carbocystein a erdostein.

V léčbě by se neměly již užívat preparáty obsahující **jód**, protože jsou dle rozsáhlých studií neúčinné. Před pár lety požádala také americká FDI o jejich stažení z distribuce pro jejich neúčinnost. Nejčastěji je užíván v praxi stále buď Hydrochlorid bromhexinu (Bromhexin, Bronchosan, v tabletách, kapkách, sirupu, nebo Paxirasol inj.), anebo ambroxol, na který se bromhexin v organizmu metabolizuje. Jde o přípravky Mucosolvan, Solvolan, Ambrosan, Ambrobene, také v tabletách, sirupu a kapkách. Ambroxol stimuluje sekreci surfaktantu, má antioxidační efekt a navíc zvyšuje hladiny řady antibiotik. Jeho indikací jsou akutní infekce DDC, jako jsou bronchitidy, exacerbace CHOPN, bronchopneumonie, ale i sinusitidy a otitidy. Stále častěji, hlavně v posledních dvou letech, se dává v praxi N-acetylcystein, který má jiný mechanismus účinku než ambroxol. Paradoxně přitom jde o starší preparát než ambroxol, který zažívá svoji renesanci. Je prekurzorem glutathionu, a proto se uplatňuje i v oxidoredukčních procesech. Některé práce uvádějí jeho ochranný efekt před chřipkou a před exacerbací CHOPN. Je dokonce antidotem otravy paracetamolem. Z tohoto aspektu je proto možné, že by mělo být zvažováno podávání

N-acetylcysteinu u vysokých horeček, kde podáváme i paracetamol, abychom nesnížili jeho efekt na snížení horečky tím, že podáváme vlastně paracetamolové antidotum. V ČR jsou dostupné tyto preparáty: ACC 200, ACC long, Mucobene, Solmucol (je nabízen v několika formách a jako jediný preparát ve formě pastilek), NAC AL 600. Obdobně jako acetylcystein i další mukolytikum, erdostein, štěpí disulfidické vazby glykoproteinů v hlenu, ale jde o „pro-drug“, který se stává účinným až přechodem přes játra. Také zvyšuje efekt antibiotik, má také antioxidační efekt a zdá se, že může částečně bránit exacerbaci CHOPN. Preparát ERDOMED se podává v dávkách 150–300 mg 2–3× denně. Při suchém dráždivém kašli můžeme podat **antitusika**, dnes ale hlavně tzv. nenarkotická, která nejsou návyková jako kodein (Codein tbl. 15 nebo 30 mg) a ethylmorfin (Diolan tbl.). Mezi ně patří butamirát (Sinecod sirup, tbl., Intussin tbl. a kapky a Tussin kapky). Dále sem patří prenoxidiazin (Libexin dr.), dropizid (Ditustat) a injekční clobutinol (Silomat amp.) V poslední době se podává u úporného dráždivého kašle, u bronchogenního karcinomu, kde je také přítomná bolest, s výhodou dihydrocodein (DHC Continus v tabletách od 30 do 120 mg). Kašel je přítomen jako příznak u bronchogenního karcinomu v 70 až 90%, často i s hemoptýzou. Musíme proto na něho stále myslet u kuřáků, kde je i v ČR již desítky let na prvním místě v počtu malignit u mužů. Protože se kašel bere jako příznak bere kuřácké bronchitidy, bývá diagnostikován pozdě a jeho prožívání po 5 letech je stále nízké, kolem 10%. Praktik se nesmí spokojit u kuřáka jenom s diagnózou chronické bronchitidy, tu může vyslovit po negativním rentgenovém vyšetření hrudníku v zadopřední i boční projekci.

Nesmíme zapomínat na další příčinu kašle, hlavně pokud jde o noční kašel nebo o kašel objevující se ve vodorovné poloze pacienta. Zde

hovoříme o tzv. gastroezofageálním reflexu nebo chorobě. Díky refluxu pak může vzniknout refluxní ezofagitida a může dojít i k aspiraci až do dýchacích cest a tam vyvolávat laryngitidu nebo bronchitidu s kašlem. Diagnostika se dnes opírá při negativním nálezu na jícnu o 24hodinovou pH-metrii a pokud se nález potvrdí, dávají se H<sub>2</sub>-antagonisté anebo inhibitory protonové pumpy, které jsou dnes v preskripci přístupné i pro praktiky. Když se stav ani po léčbě nezlepší, je možné přistoupit k fundoplikaci, nejlépe laparoskopickou cestou. Méně častou příčinou kašle je aspirace cizího tělesa, která bývá spíše u dětí. U dospělých přichází do úvahy i ebieurie u alkoholiků, v bezvědomí nebo při dysfagii. Efekt bronchoskopického odstranění cizího tělesa je promptní a neoddiskutovatelný.

Mezi další méně časté příčiny kašle patří i intersticiální plicní procesy, kam řadíme sarkoidózu, plicní fibrózy a pneumokoniózy. Dráždivý kašel je často jejich prvním příznakem, v diagnostice se uplatňuje spirometrie a vyšetření difuzní kapacity plic.

Kašel může být i u pleurálního syndromu, jeho etiologii však ukáže až pleurální punkce s biochemickou a cytologickou analýzou. Také u kardiálního edému plic může dojít ke kašli, kdy jde o dekompenzovanou ischemickou chorobu srdeční, dekompenzovanou hypertenzi nebo mitrální stenózu. U plicní embolie bývá náhlé zhoršení dušnosti s objevením suchého kašle a s pleurální bolestí. V praxi se na ni stále málo myslí, některé vědecké práce dokonce tvrdí, že plicní embolii překoná minimálně 1× za život každý z nás. V její diagnostice pak výrazně pomůže kombinovaná ventilační a perfuzní scintigrafie. V současné době je však téměř všude dostupné provedení angio CT, které je pro diagnostiku plicní embolie přínosnější. Když se nám nepodaří zjistit příčinu kašle, u mladistvých do 18 let je vhodné po vyloučení všech příčin poslat pacienta i za psychiatrem, když máme dojem, že je přítomná

psychogenní složka. Vždy však jde o diagnózu per exclusionem.

### Závěr

Často se v praxi stává, že příčinou kašle není jenom jedna z uvedených diagnóz, ale že

se mohou kombinovat. Např. kašel u dlouholetého silného kuřáka může být nejenom příznakem CHOPN, ale také i počínajícím příznakem bronchogenního karcinomu. Nebo u pacienta s GER se časem objeví astma, nebo postnasal drip syndrom, postinfekční kašel a podobně. Podceňování

### Doporučené postupy pro praktické lékaře

- Kašel je normální obranný reflex, který se stává symptomem, pokud přetrvává.
- Kašel patří mezi nejčastější symptom, pro který pacient vyhledá svého lékaře.
- Rozlišujeme mezi akutním a chronickým kašlem. Za chronický kašel se považuje kašel trvající více než 3 týdny.
- Může být suchý, nebo produktivní, s expektorací hlenů.
- V anamnéze pátráme, zda je kašel záchvatovitý nebo permanentní, zda přichází jenom v noci (GERD), nebo trvá jenom přes den.
- Vždy pátráme po kouření cigaret jako nejčastější příčině kašle u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).
- Jestli má sezónní charakter a jaké léky pacient bere, s možnou cílenou otázkou jestli nebere ACEI!
- Pátrat po překonaném zápalu plic a atopickém ekzému, které nasměrují příčinu kašle k incipientnímu bronchiálnímu astmatu.
- Fyzikální vyšetření hrudníku má význam při auskultačním nálezu pískotů v inspiriu, kde to svědčí pro obstrukci v oblasti laryngu nebo trachey, zatímco expirační pískoty jsou z oblasti bronchů a bronchiolů.
- Rtg-vyšetření hrudníku je nutné udělat vždy, když kašel trvá více než 3 týdny. Někdy rtg vyšetření nestačí a musí se udělat CT, když je kašel u bronchogenního karcinomu, nebo HRCT hrudníku, když myslíme na kašel při plicní fibróze nebo bronchiektáziích.
- Laboratorní vyšetření CRP, FW a dif. krevního obrazu patří také mezi rutinní vyšetření při pátrání po příčině kašle.
- Spirometrické vyšetření je nutné u chronického kašle, ale více vypovídající hodnotu má bronchodilatační test, který pomáhá v dif. dg. mezi br. astmatem a CHOPN.
- CHOPN je vysoce preventabilní nemoc tím, když se včas doporučí a realizuje zákaz kouření. U bronchiálního astmatu tak silný preventivní zásah není, ale účinné jako prevence jsou inhalační kortikoidy, které mohou vést, pokud se aplikují správně, až k regresi onemocnění, a proto by měla být jejich léčba „šitá pacientovi na míru“! Od druhého stadia CHOPN se podává lék tiotropium a formoterol v kombinaci s budesonidem, nebo salmeterol s flutikazonem. Dále se užívají theofylinové deriváty, ale jenom v retardované formě. V terapii kašle se všeobecně často užívají mukolytika. Od bromhexinu přes ambroxol nebo N-acetylcystein. Mukolytikum erdostein navíc má antioxidantní efekt a potencuje efekt podaných antibiotik u exacerbací CHOPN nebo u pneumonií. Antitusika podáváme u dráždivého suchého kašle. Dnes ale preferujeme nenarkotická antitusika, jakými jsou butamirát, dpropizid nebo prenoxidiazin.

### Doporučené postupy pro pediatry

- Platí totéž co pro praktiky, tady je důležitá edukace rodičů, ve snaze vypátrat příčinu vzniku kašle. Nejčastější příčinou kašle u dětí jsou záněty horních cest dýchacích, od rinosinusitid, přes laryngotracheitidy, tracheobronchitidy, bronchiolitidy až po pneumonie. Z 90 % jsou jejich příčinou viry, proto se v pediatrické praxi indikují antibiotika jenom v případě komplikací. Většina pediatrů si dnes už sama dělá vyšetření CRP, které virové onemocnění potvrdí ihned.

**Doporučené postupy pro pediatry – pokračování**

- I když se stává u atypických bakterií (mykoplazmy, chlamydie), že CRP může být u nich někdy falešně negativní, jsou plně indikované makrolidy! Každý pediatr se snaží rozlišit mezi tzv. pseudokrupem, který je u akutní laryngotracheitidy a akutní epiglottitidy, která je život ohrožujícím onemocněním. Zatímco pseudokrup je vždy virové etiologie a je nápadný s inspiračním stridorem a dušností, u akutní epiglottitidy jde vždy o etiologické agens – *Haemophilus influenzae* typu b, který postihuje starší děti ve věku 2 až 5 let, s dušností, s vysokými horečkami a urgentní nutností hospitalizace.
- Také tady platí, že inhalační kortikoidy jsou základní léčbou bronchiálního astmatu v dětství, u dětí preferujeme podávání co nejmenšího množství tak, aby bylo astma pod kontrolou. Podávání mukolytik a antitusik je také na zvážení pediatra, kde dávky upravuje dle věku a hmotnosti pacienta. I u dětí je nutno myslet na GERD, který je nejenom častou příčinou nočního kašle, ale také se může podílet na malém efektu léčby dětského bronchiálního astmatu.

chronického kašle pacientem i praktickým lékařem je bohužel poměrně častý jev, který mívá často za následek, že i ta nejlepší léčebná metoda může v pozdních stádiích onemocnění být bez efektu, anebo je málo účinná a chronický kašel pak pře-

trvává roky. Proto má včasná diagnostika příčiny chronického kašle své plné opodstatnění. Právě z rukou praktického lékaře může být ordinovaná ta nejlepší léčebná intervence, která pacienta pokud možno kašle zbaví.

**Literatura**

1. Čáp P, Vondra V. Kašel. Praha: Vltavín, 2000.
2. Irwin RS et al. Chronic cough: the spectrum and frequency. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990; 141: 640–647.
3. Kolek V. Chronický kašel. Praha 2000.

**MUDr. Ján Dindoš**

privátní plicní a praktický lékař  
Masarykova 690/8, 277 11 Neratovice  
e-mail: mudr.dindos@tiscali.cz

**POZNÁMKY**

## Mukolytika – léky nejen proti kašli

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Klinika plicních nemocí a tbc, FN a LF UP, Olomouc

Práce se zabývá současným postavením různých skupin mukolytik v léčbě respiračních zánětů. Mukolytika lze rozdělit na léky potencující efekt surfaktantu (deriváty bromhexinu), thiolové látky štěpící SH skupiny mucinů a enzymatické působky. Kromě ovlivnění reologie hlenu jsou uvedeny základní účinky, jako je antioxidační, protizánětlivý a antibakteriální efekt. Práce zdůrazňuje současný význam mukolytik dle platných klinických doporučení léčby chronické obstrukční nemoci (CHOPN). Jsou komentovány nové multicentrické studie, které přinesly další zajímavé informace o ovlivnění CHOPN ve vztahu k počtu exacerbací, trvání symptomů a zlepšení plicních funkcí. Je hodnocen také vliv na kvalitu života a ekonomický dopad léčby. Práce zdůrazňuje pohled na mukolytika prisma-tem medicíny podložené důkazy.

**Klíčová slova:** mukolytika, oxidační stres, respirační záněty, chronická obstrukční plicní nemoc.

Lékař velmi často stojí před problémem klinického významu kašle u různých typů akutních nebo chronických respiračních zánětů, ale i nádorů, kardiologických nebo psychiatrických patologických stavů. Je třeba vyloučit vedlejší reakce na léky, působení výparů a inhalačních toxinů, gastroezofageální reflux a další příčiny. Jde tedy o neobvykle širokou škálu nemocí s velmi odlišnou závažností. Před použitím některého z možných xenobiotik by měla předcházet diferenciálně diagnostická rozvaha a výběr nezbytného odborného vyšetření. Je nutno odlišit kašel akutní od chronického, zvážit charakter expektorace a všech okolností, které kašel mohou vyvolávat (19, 20). V léčbě kašle přetrvává ještě

mnoho nejasných a často protichůdných názorů. Je třeba dodržovat racionální přístup a při léčbě tohoto zdánlivě banálního problému vycházet ze správně rozpoznané příčiny (22). Některé z dříve používaných léků nesplnily očekávání a jejich podávání je hodnoceno spíše jako tradiční než vědecky podložené, naopak jiné látky prokázaly svůj význam. Cílem léčby již není jen kašel tlumit, změnit reologické vlastnosti hlenu nebo usnadnit odstraňování sputa z dýchacích cest, ale komplexně působit na příčinu onemocnění.

Mezi léky ovlivňující kašel patří především mukolytika. **Moderní mukolytika s antioxidačním účinkem** zvyšují efektivitu mukociliárního transpor-

tu, tlumí také oxidační stres, snižují adheenci bakterií a ovlivňují účinek antibiotik. Výsledkem léčby je symptomatická úleva u zánětlivých stavů, snížení počtu exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), zlepšení kvality života a očekává se také zlepšení plicních funkcí (30). Kromě uvedeného našla mukolytika uplatnění v řadě jiných indikací a právě u těchto látek došlo v poslední době ke změně pohledu na hodnocení jejich významu.

Běžně používanými léky u různých typů kašle jsou také **antitusika**, která ovlivňují práh kašlacího reflexu. U CHOPN s produktivním kašlem je však nelze doporučit ani k potlačení nočních potíží. Při útlumu kašlacího reflexu dochází k hromadění sekretu v dolních dýchacích cestách, což má při hypersekreci nepříznivé důsledky pro další rozvoj nemoci.

**Expektorancia** jsou z vědeckého pohledu prakticky obsolentní lékovou skupinou, přesto se doposud někdy podávají formou různých sirupových směsí nebo roztoků. Byla doporučována k usnadnění kašle a urychlení transportu hlenu. Mechanismus účinku byl vysvětlován reflexním zvýšením hlenové sekrece prostřednictvím vagového reflexu ze žaludku. Předpokládalo se i zvýšení ciliární aktivity, což novější práce nepotvrdily (31). Do této skupiny patřily mimo jiné tradiční látky obsahující jód nebo guaifenesin.

### Současná mukolytika

Indikacemi k podání mukolytik jsou v nejširším slova smyslu akutní záněty respiračního traktu jako akutní bronchitida, exacerbace CHOPN, pneumonie, ale i sinusitida a otitida. Z chronických stavů jsou to bronchiektázie, stabilizovaná CHOPN, cystická fibróza. Méně doložené byly účinky u kryptogenní fibrotizující alveolitidy a plicní alveolární lipoproteinózy. Kromě respiračních zánětů je možné mukolytika také použít k ochraně před cytostatickou

cystitidou, chemickou pneumonitidou nebo ARDS. Některá se podávají jako antidota nebo se zkouší jejich význam v chemoprevenci maligních nádorů u rizikových populací. Léky se aplikují perorálně, inhalačně, méně často intravenózně, intramuskulárně nebo intranazálně, vzácně rektálně. Většina mukolytik byla testována již před více než patnácti lety a jejich skutečné účinky nelze doložit moderními farmakologickými studiemi. Novější vědecké práce o možnostech klinické aplikace se týkají jen N-acetylcysteinu a především erdosteinu. Mezi stále používaná mukolytika patří také ambroxol, bromhexin, carbocystein, mesna a DNA-áza, která jsou uvedena rámcově v chronologickém pořadí uvedení na trh.

**Hydrochlorid bromhexinu** je látka získaná z indického keře *Atharota vasica*, která byla u nás dlouho nejoblíbenějším mukolytikem. Stimuluje sekreci surfaktantu prostřednictvím stimulace pneumocytů typu II. Surfaktantu usnadňuje odstraňování hlenových plaků ulpívajících na bronchiální sliznici. Hydrochlorid bromhexinu je znám především jako lék s mukoregulačním účinkem, který spočívá v ovlivňování produkce, vlastností a pohybu sekretu v respiračním ústrojí. Hydrochlorid bromhexinu zřetluje viskózní sekret dýchacích cest, aktivuje řasinkový epitel a zvyšuje frekvenci pohybu cílií. Tímto mechanismem zvyšuje bronchiální clearance – transport cizorodých aspirovaných částic a mikrobů orálním směrem. Kromě zvýšení produkce sekretu a normalizace viskozity hlenu je stimulována tvorba fosfolipidového filmu, který je uložen mezi vrstvami solu a gelu. U patologických stavů se tak upravuje činnost transportního dopravníku řasinek.

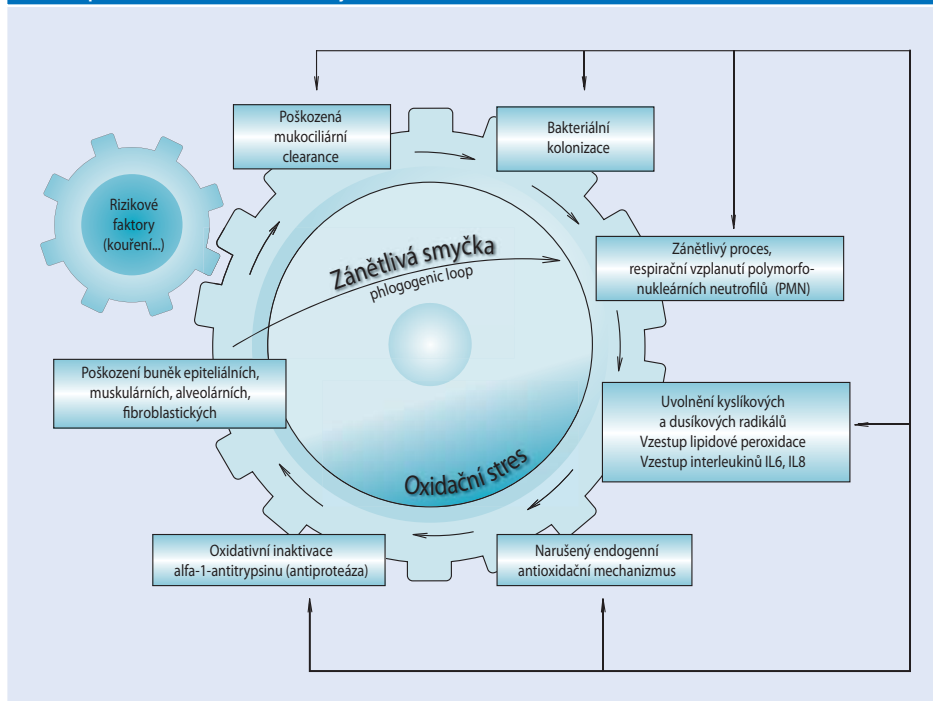
S hydrochloridem bromhexinu bylo provedeno velmi málo studií, které by obstály ve světle dnešních požadavků na medicínu podloženou důkazy. Prakticky neexistují studie u populace pacientů s dobře definovanou CHOPN, ale pouze studie

s chronickou bronchitidou. Tato látka se používá v léčbě akutních i chronických nemocí plic a dýchacích cest spojených s poruchami tvorby a transportu hlenu (15). U nás známe firemní názvy léků **Bromhexin, Bronchosan a Paxirasol**. Kontraindikován je u akutní vředové choroby. Podává se perorálně 3× denně v dávce 8 až 12 mg nebo inhalačně 4 mg v objemu 2 ml 2× až 3× denně.

**Hydrochlorid ambroxolu** je látka izolovaná chemickou úpravou. Chemicky se jedná o trans-4-/(2-amino-3,5-dibromobenzyl) amino/cyklohexanol hydrochlorid. Mezi ostatními deriváty vasicinu se tato substance osvědčila pro svou dobrou snášenlivost a výrazný průnik do plic, při němž se

dosahuje 16krát vyšších koncentrací v plicích než krvi (22). Vlastnosti hydrochloridu ambroxolu byly prověřovány pokusy na myších a jiných zvířecích modelech, dále na zdravých dobrovolnících i na pacientech s plicními chorobami. Kromě mukolytického účinku zvyšuje hydrochlorid ambroxolu sekreci povrchově aktivních substancí v plicích. Zdá se, že primárním účinkem ambroxolu je stimulace pneumocytů typu II v jejich produkci surfaktantu. Většinu uvedených účinků lze vysvětlit tímto mechanismem s vědomím zásadního významu surfaktantu v mnoha funkcích plicních alveolů i bronchiálního epitelu. Základní funkcí surfaktantu je stabilizace alveolů a jejich ochrana před kolabováním. Tato vlastnost

**Obrázek 1. Bludný kruh patogeneze CHOPN a místa působení moderních mukolytik s antioxidačním účinkem**



se nazývá antiatelektatický efekt. Ambroxol také akceleruje zrání pneumocytů typu II a může vyvolat zvýšení jejich počtu. Znamená to, že vztah hydrochloridu ambroxolu a surfaktantu je komplexní, přičemž metabolická nebo imunologická reakce určující účinky ambroxolu není známa. Zatímco u myší, kterým byl podáván ambroxol, došlo prokazatelně k vzestupu koncentrace fosfolipidů surfaktantu v alveolárních makrofázích, u nemocných s chronickou bronchitidou nebyl tento efekt popsán. Předpokládaný antimikrobiální účinek léku byl vysvětlován opsonizačním efektem surfaktantu, který usnadňuje navázání bakterií k povrchu mikrofágů, a také ochranou respiračního epitelu před kolonizací bakteriemi, jako jsou *S. pneumoniae* a *H. influenzae*. Tyto bakterie adherují v místech s prořidlym řasinkovým epitelem pomocí vazby svých proteinů a epitelálních glykokonjugátů. Uvažuje se o možnosti ovlivnění této vazby.

Další uplatnění má antioxidační mechanismus. Působení ambroxolu v tomto smyslu („scavenging“ efekt) byl doložen studiemi hodnotícími ochranný vliv před rozvojem plicní fibrózy po bleomycinu nebo paraquatu (11). Ambroxol má vztah k funkcím zánětlivých buněk, když aktivuje především makrofágy a jejich fagocytární schopnosti. Zvyšuje sérové hladiny i koncentraci v hlenu u řady antibiotik (amoxicilin, ampicilin, erytromycin, cefalosporiny, rifampicin atd.) (13). Tento efekt nebyl uspokojivě vysvětlen. Uvažuje se o lepším průniku do bronchiální sliznice při nižší viskozitě hlenu, urychlení pasivní difuze nebo specifických transportních mechanismů. Některé studie ukázaly možnost snížení hyperreaktivitu u pacientů s astmatem.

Existují otevřené i randomizované, placebem kontrolované studie u nemocných s chronickou bronchitidou, u nichž dlouhodobé podávání ambroxolu vedlo ke snížení exacerbací. Stav pacientů ve studiích však nebyl definován dle dnešních kri-

terií pro CHOPN. Z uvedených studií se dá odvodit, že účinky ambroxolu mohou zlepšit kvalitu života nemocných s chronickou bronchitidou, bronchiálními a u akutních plicních infekcí s nutností podávání antibiotik. V dlouhodobém podávání může u chronických stavů s poruchami tvorby a transportu hlenu profylakticky chránit před další exacerbací infekce. Při recentní infekci může zlepšit efekt antimikrobiální léčby. Ambroxol může být podáván i u stavů s nedostatečnou tvorbou surfaktantu, jako je ARDS, silikóza, některé typy syndromu spánkové apnoe. Většinou jde o účinky, které nebyly podpořeny seriózními studiemi.

Komerčně se vyrábí *Mucosolvan*, *Ambroxol AL*, *Ambrobene*, *Ambrosan*, *Bronchoprant*, *Halixol*, *Solvolan*, *Mucosin* a *Neo Bronchol*. Kromě akutní vředové choroby a vzácné alergie nemá téměř žádné omezení v podávání. Kontraindikací může být jen alergie na hydrochlorid ambroxolu nebo na přídatné ingredience. Lék je velmi dobře snášen. Vedlejší účinky, jako žaludeční nevolnost, zvýšená teplota, dušnost a kožní alergie, jsou velmi vzácné. Podává se perorálně v dávce 30 mg 2x až 3x denně, retardovaná forma (75 mg) 1x denně. Tytéž dávky lze aplikovat nitrosvalově a intravenózně, výjimečně rektálně. V inhalacích 15 až 20 mg v objemu 2 až 3 ml.

**Mesna** má velmi silný mukolytický účinek, který je také podmíněn štěpením disulfidických vazeb. Je aplikována často inhalačně, endoskopicky nebo jako nazální sprej. Může vyvolat dráždění ke kašli nebo i bronchospazmus, a není proto doporučována u astmatiků. U nás je znám lék **Mistabron**, který se podává inhalačně v dávkách 600 až 1200 mg, 1x až 4x denně. Je možno podat i intratracheálně, intrabronchiálně nebo intrasinusově v ředěné formě. Jiná forma – **Uromitexan** se podává intravenózně nebo formou tablet jako profylaxe vzniku cystitidy při chemoterapii.



**Pulmozyne** je rekombinovaná lidská **DNA-áza**. Působí na enzymatické bázi. Podává se pouze u cystické fibrózy, u jiných stavů s hypersekrecí není doporučována. Lék rozkládá nukleové kyseliny bakterií přítomné ve sputu a na rozdíl od dříve vyráběných boviních pankreatických enzymů nepůsobí alergické reakce. Jsou prokazovány příznivé účinky na plicní funkce, ale pouze při použití inhalace kompresorovými nebulizátory. Dávkuje se po 2,5 mg v roztoku 1x až 2x denně.

**N-acetylcystein**, acetylderivát cysteinu, štěpí disulfidické vazby glykoproteinů hlenu a zřejmě i zabraňuje jejich tvorbě. Dochází tak k úpravě reologie hlenu a urychlení mukociliárního transportu. Působí jako prekurzor glutathionu a zásadně se tak uplatňuje v oxidoredukčních dějích (1). Existují starší studie o účinné prevenci akutních exacerbací bronchitidy v kritickém zimním období, o možném ochranném vlivu před výskytem chřipky. Je také doporučován u cystické fibrózy, u kryptogenní fibrotizující alveolitidy a jako profylaxe ARDS. Při dlouhodobém podávání byly nalezeny některé pozitivní efekty v léčbě idiopatické plicní fibrózy. Nejvíce studií bylo provedeno u CHOPN ve vztahu k potlačení symptomů a snížení množství exacerbací (16, 32). Byla publikována práce, která ověřila, že u nemocných, kteří během hospitalizace pro exacerbaci CHOPN dostali acetylcystein a pokračovali v léčbě v domácím ošetřování, docházelo méně často k rehospitalizacím na rozdíl od pacientů, kteří tuto léčbu neměli (14). Řada dřívějších publikací o pozitivních účincích acetylcysteinu poněkud zastínila studie BRONCUS (7), která prokázala jen některé z očekávaných efektů.

U této látky byly popsány cefalgie, kožní alergie a tinnitus. Acetylcystein není doporučován u astmatiků a dětí, neboť byly popsány bronchospazmy způsobené pravděpodobně nesprávnou technikou podávání u predisponovaných osob. Podává se

i jako detoxikační látka u otravy paracetamolem. Některé práce ukázaly negativní vliv na účinnost současně podávaných antibiotik (ampicilin, streptomycin, kanamycin).

Z řady léků jsou u nás dostupné **ACC 100, 200, ACC long, NAC AL 200, 600, L-Cimexyl, Mucobene a Solmucol**. Zvykle se acetylcystein podává 3x denně v dávce 200 mg nebo 1x denně v dávce 600 mg. Inhalační aplikace jsou individualizovány do 2 až 3 ml roztoku 3x denně. Při otravě paracetamolem lze podávat i intravenózně v celkové dávce až 300 mg/kg/den.

**Carbocystein** rovněž štěpí disulfidické vazby a má podobné indikace i omezení podávání včetně akutní vředové choroby. Na rozdíl od acetylcysteinu má carbocystein výhodnější farmakologické vlastnosti, větší stabilitu a lepší toleranci. Ve srovnávací studii s ambroxolem se ukázal srovnatelný efekt na vzestup krevních plynů, snížení viskozity sputa a zlepšení skóre radiologických změn při 80denní léčbě cystické fibrózy. Lék je na trhu pod názvy **Fenorin a Mucopront**. Podává se 3x až 4x denně v dávce 375 až 750 mg.

**Erdostein** (N-karboxymethylthioacetyl homocystein) je novější účinná látka, která také štěpí disulfidické vazby a má významné antioxidační vlastnosti. Na rozdíl od ostatních zástupců této skupiny jde o „pro drug“, t.j. látku, která svou účinnost získává až po metabolickém ovlivnění v játrech. Vzniklé metabolity (především metabolit I) úspěšně ovlivňují reologii hlenu, aniž by dráždily žaludeční sliznici (23). Po aplikaci dochází k snížení produkce sputa a zlepšuje se mukociliární transport (28). Výsledkem je ústup kašle a dalších symptomů respiračního zánětu.

Erdostein má výraznou protizánětlivou aktivitu, ovlivňuje koncentraci sekrečního IgA, lysozymu a laktoferinu v bronchiálním sekretu. Potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů jako IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-

8 a  $\text{TNF}\alpha$  (10, 26). Má vliv na potlačení bakteriální kolonizace dolních dýchacích cest (2). Jeho podpůrný význam u infekčních plicních zánětů spočívá i tom, že zvyšuje efektivitu některých antibiotik, což bylo prokázáno u léčby amoxicilinem a klaritromycinem (24). Současné podání vede k rychlejšímu ústupu příznaků zánětu. Z klinického pohledu lze očekávat i snížení bakteriální superinfekce, omezení nutnosti podání antibiotik, rozšíření jejich účinného spektra a pokles rezistence vůči nim. Evropským patentním úřadem byl erdosteín v r. 2004 zařazen mezi léky vhodné u bakteriálních infekcí.

Antioxidační efekt erdosteínu prokázala řada studií provedených v poslední době. Ukazují, že erdosteín může chránit plicní epitel a snad i intersticiu před účinky volných kyslíkových radikálů (ROS – reactive oxygen species) a sloučenin vznikajících během oxidačního stresu. Patří sem superoxidový a peroxidový radikál, jejich metabolické produkty jako hydroxylový radikál, dále HOCl, peroxinitrit a NO (17). Erdosteín jednak tlumí endogenní aktivitu těchto radikálů, ale především aktivuje jejich rozkládání (scavenging efekt) (18). Ochranný význam zřejmě mají v bronchoalveolární tekutině přítomné enzymy, např. glutathion peroxidáza a superoxid dismutáza, které mohou vznikající radikály eliminovat a zabránit tak peroxidaci lipidových struktur membrán. Erdosteín je po průniku do buněk deacetylován na L-cystein, který podporuje syntézu glutathionu. Antioxidační aktivita je doložena zvýšením glutathionu v plazmě i bronchalveolární tekutině, snížením produkce kyslíkových radikálů a ochraně antiproteázové aktivity  $\alpha$ -1-antitrypsinu (3, 34). Erdosteín se takto může uplatňovat i při expozici radikálům inhalovaným ze zevního prostředí, především kouření. To potvrdily studie u zdravých kuřáků, u nichž byla potlačena tvorba ROS po podání erdosteínu ve srovnání s placebem (6). Podobný efekt byl zjiš-

těn na zvířecích modelech a u pacientů s CHOPN (12). V konfrontační studii s N-acetylcysteinem, ambroxolem a karbocysteinem prokázal erdosteín větší antioxidační účinky při útlumu produkce radikálů stimulovanými neutrofilními a eozinofilními leukocyty (36). Zajímavé je, že erdosteín zvyšuje laboratorně měřitelné antioxidační účinky bronchodilatancií (salbutamolu) a inhalačních kortikoidů (budesonid) (8, 9).

Efektivita erdosteínu v léčbě stabilizované CHOPN byla prokázána studií EQUALIFE (25). Při podávání erdosteínu nejsou popisovány nepříznivé alergické reakce u astmatiků jako u jiných mukolytik. Nástup účinku je rychlejší (již od druhého dne) a vedlejší účinky léčby jsou zcela minimální. U nás dostupným lékem je **Erdomed**, který se podává v dávkách 300 mg 1x až 2x denně.

### Nové klinické studie s mukolytiky

**Studie EQUALIFE** provedená s erdosteínem přinesla některé nové zajímavé aspekty mukolytické léčby u CHOPN (25). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii, která proběhla v devíti italských centrech. Studii ukončilo 155 pacientů s CHOPN, jednalo se o bývalé nebo současné kuřáky. Nemocní vykazovali poruchu plicních funkcí (FEV1 pod 70% náležitě hodnoty) a mívali aspoň jednu exacerbaci nemoci ročně. V aktivním rameni užívalo 79 pacientů erdosteín 600 mg denně po dobu 8 měsíců, ve druhém rameni dostávalo 76 pacientů placebo. Nemocní mohli užívat jiné léky na CHOPN kromě perorálních kortikoidů a expektorancií.

Po 8 měsících sledování byly shrnuty výsledky následovně:

- Průměrné hodnoty FEV1 byly po léčbě signifikantně vyšší ve skupině s erdosteínem než ve skupině s placebem (1,84 ml vs 1,51 ml – p 0,01).

- Nemocní léčení erdosteinem dosáhli lepších výsledků v 6minutovém testu chůze (zlepšení o 37 m).
- Počet exacerbací byl u skupiny s erdosteinem snížen o 34%. Počet exacerbací na jednoho pacienta byl signifikantně menší u léčené skupiny (0,94 versus 1,38).
- Po podání erdosteinu došlo ke snížení dnů hospitalizace (-58%) a nákladů na léčbu exacerbací (-41%). Průměrný počet hospitalizací na jednoho probanda byl 0,16 u aktivního ramene oproti 0,31 u ramene s placebem (p pod 0,05).
- Dosažená kvalita života (dotazníky SF-36 a SGRQ) byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů léčených erdosteinem. Došlo ke změně ve fyzické aktivitě o 4,9 bodů a v mentálním skóre o 3,4 bodů.

Studie EQUALIFE zřetelně prokázala snížení frekvence exacerbací CHOPN, snížení počtu dnů hospitalizace, snížení nákladů na léčbu a zlepšení kvality života při podávání erdosteinu. Během studie nedošlo k významným vedlejším účinkům léčby, více probandů odstoupilo ze studie ve slepém rameni. Poněkud kriticky lze hodnotit náznak zlepšení plicních funkcí, neboť doba sledování byla relativně krátká.

**Studie BRONCUS** byla provedena s N-acetylcysteinem (NAC) v 50 evropských centrech (7). Jednalo se o dvojité slepou studii s placebem u 523 pacientů s CHOPN stadia II (74% nemocných) a stadia III (26% nemocných) – kuřáků nebo bývalých kuřáků. V aktivním rameni (256 pacientů) byl podáván NAC v dávce 2×600 mg denně po dobu 3 let. V rameni s placebem bylo hodnoceno 267 probandů.

Studie BRONCHUS přinesla tyto výsledky:

- Počet exacerbací ročně byl menší ve skupině s NAC, ale výsledek nebyl signifikantní. V rame-

ni s NAC měli nemocní v průměru 1,25 exacerbace ročně, ve skupině s placebem 1,29 exacerbace ročně.

- Došlo k poklesu exacerbací v podskupině nemocných, kteří nebyli léčení inhalačními kortikoidy. S NAC to bylo 0,96 exacerbace/rok oproti placebu, kde došlo k 1,29 exacerbace/rok (p 0,04).
- Nebyl nalezen rozdíl v poklesu plicních funkcí v parametru FEV1. U aktivního ramene poklesl FEV1 o 54 ml ročně, ve skupině s placebem o 47 ml ročně.
- Pokles difúzní plicní kapacity – DCO (mmol/min/kPa) byl srovnatelný v obou skupinách. U NAC to bylo 0,59, ve skupině s placebem 0,60.
- Došlo k signifikantnímu zlepšení parametru funkční reziduální kapacity plic. Ve skupině s NAC se reziduální objem průměrně zmenšil o 357 ml, ve skupině s placebem se reziduální objem zvětšil o 80 ml (p 0,008).
- Kvalita života se zlepšila v prvním roce v obou skupinách, ale v dalším sledování se opět zhoršila a při ukončení studie nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi sledovanými rameny.

Studie BRONCUS nesplnila některá očekávání, ale přesto přinesla zajímavá zjištění. Zlepšení plicních funkcí bylo dosaženo pouze v parametru funkční reziduální kapacity, což může být projev hyperinflace, která se uvádí ve vztahu k toleranci námahy. Není zřejmé, proč tento fakt neovlivnil další sledované parametry ve studii. Při léčbě NAC bylo zjištěno snížení počtu exacerbací, ale signifikantní výsledek byl jen u nemocných, kteří neužívali inhalační kortikoidy. Bylo by možné usuzovat, že šlo o lehčí formy CHOPN. Z rozboru studie však vyplynulo, že řada pacientů byla inhalačními kortikoidy léčena, a přitom nesplňovala kritéria stadia III.

Rozdílné výsledky studií EQUALIFE a BRONCUS mohou být interpretovány jednak různou dobou sledování a jednak rozdílnými vlastnostmi použitých mukolytik. Zřejmě významným aspektem bude fakt, že nemocní byli léčeni řadou jiných léků používaných v léčbě CHOPN. Z tohoto hlediska nebyla provedena stratifikace, ačkoliv je známo, že efekty kombinací bronchodilatancí a inhalačních kortikoidů jsou různé (4, 33).

### Závěr

Vzhledem k uvedeným poznatkům byla zásadně přehodnocena léčba mukolytiky u CHOPN (29, 35). V obou nových standardech léčby CHOPN z roku 2004 (britský NICE i americko-evropský ATS/ERS) je léčba mukolytiky hodnocena podle kritérií „evidence based medicine“ následovně (5, 27):

- 1) Dochází k redukci počtu exacerbací (nejvyšší úroveň průkazu – la).
- 2) Léčba zlepšuje symptomy nemoci (la).

- 3) Zkracuje se doba podávání antibiotik (la).
- 4) Snižují se počty rehospitalizací (IIb).
- 5) Dlouhodobé zlepšování plicních funkcí zatím nebylo prokázáno (la).

Delší podávání mukolytik bylo ve standardech doporučeno zvláště u nemocných s hypersekrecí hlenu, kteří dobře symptomaticky zareagují na iniciační fázi léčby. Pro přesnější indikace podávání mukolytik v kombinaci s ostatními léky zatím nejsou kritéria.

V poznávání účinku moderních mukolytik bylo shromážděno velké množství nových vědeckých poznatků. Při léčbě respiračních zánětů by měly být tyto informace akceptovány.

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

Klinika plicních nemocí a tbc, FN a LF UP  
I. P. Pavlova 6, 776 00 Olomouc  
e-mail: kolekv@fnol.cz

### Literatura

1. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Free Rad. Biol. Mes.* 1989; 6: 593.
2. Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, et al. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittel Forschung Drug Research* 1999; 494: 344–349.
3. Biagi GL, Fregnan GB, Gazzani G. Erdosteine protection from cigarette smoke-induced loss of  $\alpha$ -1-antitrypsin activity in rat lungs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989; 27: 235–237.
4. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 22: 912–919.
5. Celli BR, MacNee W, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932–946.
6. Ciaccia A, Papi A, Tschirky B, et al. Protection of erdosteine on smoke-induced peripheral neutrophil dysfunction both in healthy and in bronchitic smokers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1992; 6: 375–379.
7. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekherijeem PNR, et al. Effect of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on N-acetylcysteine Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
8. Dal Sasso M, Bovio C, Culici M, et al. The SH-metabolite I of erdosteine, a mucolytic drug, enhances the inhibitory effect of salbutamol on the respiratory burst of neutrophils. *Drugs. Exp. Clin. Clin.* 2002; 28: 147–154.
9. Dal Sasso M, Culici M, Guffanti EE, et al. A combination of budesonide and the SH-metabolite I of erdosteine acts synergistically in reducing chemiluminescence duty human neutrophil respiratory burst. *Pharmacol.* 2005; 74: 127–134.
10. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. Erdosteine 900 mg/day affects substantially blood ROS, e-NO and some chemotactic cytokines from bronchial secretions of current smokers. A pilot study. *ATS 2005 Abstr. Book.*
11. Donnini M, Luisetti M, Diomedea L, et al. Ambroxol reduces paraguat toxicity in the rat. In: Wichert P, von Muller B, eds. *Basic Research on Lung Surfactant Progress in Respiratory Research.* Karger, Basel, 1990; 329–332.

12. Fioretti M, Bandiera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdoesteine. *Med. Praxis.* 1991; 12: 219–222.
13. Gene R, et al. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in broncho-alveolar lavage fluid. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 1987; 37: 967–968.
14. Gerrits CMJM, Herings RMC, Leufkens HGM, et al. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 21: 795–798.
15. Grande JM, Snell NJ. Activity of bromhexine and ambroxol semi-synthetic derivatives of vasicine from the Indian shrub *Adhatoda vasica* against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *J. Ethopharmacol* 1996; 50: 49–53.
16. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: A meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–212.
17. Hayashi K, Hosoe H, Kaise T. Protective effect of erdoesteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52: 1411–1413.
18. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Effects on the Reactive Oxygen Species of Erdoesteine and its Metabolite in vitro. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 2002; 52: 435–440.
19. Irwin RS, Curley FL, Bennett FM. Appropriate use of anti-tussives and protussives: a practical review. *Drugs.* 1993; 46: 80–91.
20. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J.* 2005; 25: 235–243.
21. Kolek V, Engel G. Ambroxol : Známa látka s novým spektrem klinického využití. *Zpravodaj klinické farmakologie a farmacie* 1997; 11: 25–29.
22. Kolek V. Chronický kašel. Příčiny, diagnostika, léčba. Praha, Vltavin, 2002; 72 s.
23. Marchioni CF, Moretti M, Muratory M, et al. Effects of erdoesteine on sputum biochemical and rheologic properties: Pharmacokinetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1990; 68: 285–293.
24. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, Hanard T, Nosedá G, and Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdoesteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdoesteine Study). *Int. J. Clin. Pharm. and Therap.* 1995; 33: 612–618.
25. Moretti M, Bottrighi P, Falladi R, et al. The effect of long-term treatment with erdoesteine on chronic obstructive pulmonary disease: The EQUALIFE study. *Drugs Explt. Clin. Res.* 2004; 30: 143–152.
26. Miyake K, Kaise T, Hosoe H. The effect of erdoesteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflammation Res.* 1999; 48: 205–210.
27. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (Suppl I).
28. Olivieri D, Del Donno M, Vasalini A, et al. Activity of erdoesteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58: 91–94.
29. Poole PJ, Black PN. Mucolytic for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*, John Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2003; 121–130.
30. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. and the Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 341–357.
31. Rubin BK. An In Vitro Comparison of the Mucoactive Properties of Guaifenesin, Iodinated Glycerol, Surfactant, and Albuterol. *CHEST* 1999; 116: 195–200.
32. Stey C, Steurer J, Bachmann S. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000; 16: 253–262.
33. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
34. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdoesteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989; 27: 238–241.
35. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.
36. Zanasi A, Menadini A. Erdoesteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis* 1991; 12: 207–217.

## Záněty horních cest dýchacích, rýma

doc. MUDr. Ludmila Vyhnánková, CSc.

ORL specialista, Praha

Článek pojednává o rinitidách, nejčastějším zánětu horních cest dýchacích. Akutní rýmy novorozenců a kojenců mají svá specifika v průběhu i léčbě oproti stejné diagnóze batolat a starších dětí. Dospělému nemocnému rýma snižuje kvalitu života. V textu jsou uvedeny základní klinické symptomy a léčba. Chronická rýma infekční může být katarální, hypertrofická, atrofická a ozéna. Rovněž jsou zmíněny základní klinické obtíže, některé komplikace, základy diagnostiky a léčby.

**Klíčová slova:** rhinitis acuta, rhinitis chronica, adenoidní vegetace, prevence a léčba.

### Úvod

Záněty horních cest dýchacích patří mezi nejčastější příčiny nemocnosti ve všech věkových skupinách. Etiologie bývá zpočátku virová, uplatňují se v 50% rinoviry, dále adenoviry, coronaviry, virus influenzae A a B, parainfluenzae. Na virem tangovanou sliznici pak snáze nasedá bakteriální infekce, hlavními respiračními patogeny jsou *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catharalis*.

### Rhinitis acuta novorozenců a kojenců

Akutní rýma je pro novorozence a mladé kojence velmi nepříjemnou nemocí. Významně se uplatňuje zduření nosní sliznice zejména ve dvou fyziologických zúženích, tj. v oblasti istmu (přechod vestibula do vnitřního nosu) a v oblasti choan (vyústění nosní dutiny do nosohltanu). V důsledku i malé zánětlivé reakce dochází ke snížené průchodnosti či neprů-

chodnosti nosu. Důležitá je též skutečnost, že jde o první kontakt s patogenním agens, nejčastěji virem, a dítě nemá příslušné protilátky. Proto totéž virové agens, které u dospělého vyvolá benigní infekci horních cest dýchacích, může u novorozence vést k těžkému, život ohrožujícímu onemocnění.

### Klinický obraz

Je nejčastěji charakterizován neklidným spánkem dítěte, horečkou 39–40 °C, dýchání je povrchní, zrychlené a u novorozenců může dojít k sufokaci. Sekrece z nosu je hojná, zpočátku vodnatá, dále hlenovitá, hlenohnisavá až hnisavá. Při poloze na zádech dítě sekret polyká, ale někdy i aspiruje, vzniká dráždivý kašel, bronchopneumopatie, event. zvracení či průjem. Vhodnější je proto pro dítě poloha na bříšku. K vážným poruchám dýchání vede to, že novorozenci neumějí dýchat ústy. Toto je způsobeno anatomickými poměry úst, nosu

a hltanu. Epiglottis je uložena výše, je blízko měkkého patra a téměř celá délka jazyka je v těsném kontaktu s měkkým a tvrdým patrem. Při inspiriu se vytvoří v ústech uzávěr, který je podobný stavu při sání z prsu. Tento pak vadí i při expiriu. V důsledku ztíženého dýchání nosem trpí u novorozence výživa se všemi dalšími důsledky.

### Léčení

Důležité je pravidelné odsávání nosního sekretu, z osvědčených odsávaček uvádíme Arianna Babyvac. Z nosních kapek lze u novorozenců od 4 týdnů použít Nasivin 0,01%. U kojenců máme k dispozici dezinfekční kapky, Mukoseptonex, nebo dekon-gescenční nosní kapky, například Nasivin 0,01%. Dekongestivní kapky se novorozencům a kojencům aplikují po dobu 3 dnů, neurčí-li lékař jinak. Novinkou je Stérimar bébé – jde o přírodní produkt bez konzervačních látek, koncentrace Na solí ve 100 ml je 0,9 g. Anatomické bezpečnostní nástavce a speciální tryska zajišťují mikrorozptyl, sprej je určen novorozencům a dětem do 3 let. Physiomer Baby je určen pro děti od 14 dnů, jeho účinnost byla prokázána klinickou studií. Jedná se o izotonický roztok neředěné mořské vody, který obsahuje minerály a stopové prvky, běžně se v mořské vodě vyskytující.

Libenar je izotonický fyziologický roztok, 0,9% NaCl, balený v 5 ml ampulích, určený též pro novorozence a kojence. Zásadně nekapeme do nosu olejové kapky, vzniká totiž nebezpečí olejových pneumonických ložisek. Také nepoužíváme aromatické kapky, např. mentolové, mohlo by dojít k laryngospazmu, reflexní zástavě dechu, dyspnoei či cyanóze. Nosní spreje, které nemají speciální bezpečnostní nástavce, nejsou pro toto věkové období vhodné.

### Rhinitis acuta batolat a starších dětí

Patří k nejčastějším onemocněním i v tomto věku a vzhledem ke krátkodobé imunitě virové

infekce se může mnohokrát opakovat. Odolnost nosní sliznice snižuje nachlazení, výkyvy teplot, civilizační faktory, vegetativní labilita, stresy. Při recidivách rým jsou častou příčinou adenoidní vegetace nosní mandle, které se uplatňují jednak mechanicky obturací choan, nebo mohou být infekčním fokusem.

### Klinické symptomy

Inkubační doba je 1–3 dny. Prvními příznaky jsou subfebrilie, pocit svědění v nose, nechutenství. Dále vidíme vodnatou hojnou sekreci z nosu, výtok se mění v hlenovitý, hlenohnisavý až hnisavý. Nosní sliznice je překrvená, skořepky jsou prosáklé, pokryté hlenem. Je ztížené dýchání nosem, noční chrápání, kašel. Bývá i překrvením hltanové branky a zvětšené spádové lymfatické uzliny. Při infekci adenoviry má dítě i zarudlé spojivky a zvýšenou produkci slz. Příznaky ustoupí do 7–10 dnů.

### Komplikace

Současně se zduřením nosní sliznice dochází k reakci na sliznici vedlejších nosních dutin, mluvíme o rinosinusitidě. Batolata mají nejčastěji etmoiditis, se stoupajícím věkem je v pořadí maxilární sinusitis, frontální a nejméně často sfenoiditis. Rinosinusitis se projevuje teplotou a bolestí hlavy, buď difuzní, nebo s maximem nad postiženou dutinou. Postižení tubární sliznice vede často k mesotitidě, u větších dětí k přechodné nedoslýchavosti. Při sestupu infekce vzniká laryngotracheobronchitis. Léčba je symptomatická, celkově antipyretika, dostatek tekutin, zvýšený přívod vitaminů. Dětem, které neumějí samy smrkat, je nutné nosní sekret i několikrát denně odsát. Učíme je správně smrkat, tj. jednu díрку ucpat, vysmrkat druhou a obráceně. Po vyprázdnění nosní dutiny aplikujeme nosní kapky Mukoseptonex či Mukoseptonex E (od 1 roku věku) – uvolní nosní průchodnost a obnoví

drenáž vývodů vedlejších nosních dutin. Dětem od 2 let můžeme aplikovat do nosu Sanorin 0,05%, od 15 let Sanorin 0,1%. U dětí nad 2 roky lze též použít Olynth 0,05%, od 7 let pak Olynth 0,1% či novější preparát Olynth HA 0,1%, Nosní kapky nepoužíváme déle než týden, je zde riziko návyku (sanorinizmus). Osvědčeným lékem při léčbě rinosinusitid je Sinupret, rostlinné sekretolytikum, jeho hlavní efekt je mukolytický. Uplatňuje se ale i antivirový a imunomodulační účinek preparátu. Je k dispozici ve formě kapek a dražé, kapky můžeme podávat dětem od 1 roku věku. Doporučená doba léčby při akutním respiračním infektu je 10 až 14 dnů. Potravinový doplněk Nasivin Sinus je určen pro děti od 3 let a dospělé. Sirup s příchutí lesního medu i tablety obsahují výtažky ze 6 léčivých bylin, které působí sekretolyticky, protizánětlivě,

a uvolňují ostia paranazálních dutin. Při akutní rinitidě je vhodný spánek dítěte se zvýšenou polohou hlavičky, u dětí se sklonem k otitidám zdůrazňujeme odsátí nosního sekretu před spaním. Při recidivách rinitid myslíme na adenoidní vegetace, jsou-li vyvolávající příčinou, doporučujeme adenotomii v klidovém období.

### Prevence

Důležitou prevencí je otužování, vyvážená výživa s dostatečným přívodem vitaminů. Protože více než 50% infekčních rým způsobují rinoviry, jejichž přenos je kontaminovanými prsty, rozhodující prevencí je častá výměna kapesníků a mytí rukou. Preferujeme použití jednorázových papírových kapesníků před látkovými. U nálezů přenášených kapénkovou cestou je třeba se vyhybat úzké-



mu kontaktu s nemocnými. Pacient je maximálně infekční v prvních dvou dnech onemocnění.

### Rhinitis acuta při chřipce

Rhinitis acuta patří kromě horečky k prvním příznakům onemocnění. Virus influenzy poškozuje i stěny kapilár, sekret může být hemoragický, často je přítomna i epistaxe-krvácení. K epistaxi dochází nejčastěji z locus Kiesselbachi (místo 1 cm za vchodem nosním, kde je bohatá arteriovenózní pletěň). Při všech formách chřipky dochází ke změnám v etmoidech a v maxilárním sinu, vznikají hemoragické otitidy, laryngotracheobronchitidy. Může dojít k anosmii (ztrátě čichu) či neuralgii n. trigemini.

### Léčba

Klid na lůžku, antipyretika, dostatek tekutin, zvýšený přívod vitamínu C. První pomoc při epistaxi zahrnuje stisknutí nosních křídel, studený obklad na zátylek a kořen nosu. Lokálně stavíme krvácení gelasponem či curasponem. Celkově aplikujeme hemostyptikum, například Dicynone. Antibiotika celkově jsou indikována pouze při bakteriální superinfekci.

**Nosní kapky či spreje** mají plnit následující požadavky:

1. dekonjescenci
2. antiseptické, antimikrobiální působení
3. měnit pH z alkalického na slabě kyselé
4. změkčovat zaschlý nosní sekret
5. u chronických a atrofických rým zlepšovat troficitu
6. povzbuzovat čichový epitel.

Velmi dobrými preparáty jsou Mukoseptonex a Mukoseptonex E. Jsou velmi dobře snášeny, mají spolehlivý terapeutický účinek a široké použití. Snižují hyperémii, působí antisepticky, pH je 5,96 a mají protražovaný účinek. Při akutní rýmě se antibiotika v lokální formě nedoporučují, protože zpomalují činnost řasinkového epitelu. Otázka

volby nosních kapek či sprejů je často diskutována, při aplikaci spreje do nosu u nejmenších dětí existuje teoretická možnost vzniku laryngospazmu. Pro novorozence a kojence musí mít sprej speciální bezpečnostní násadec a trysku, tomuto požadavku vyhovuje Stérimar bébé. U větších dětí aplikujeme sprej do nosu raději vsedě. Nosní kapky obsahující olej či aromatické látky dětem nepodáváme, mohlo by dojít k aspiraci k lipidní pneumonii.

### Chronické rýmy

O chronické rýmě hovoříme, trvá-li onemocnění déle než 12 týdnů. Mezi příčiny vzniku patří: anatomické úchyly v nose – deviace nosního septa, akutní rýma přechází v chronickou, zvětšené adenoidní vegetace – nosní mandle, srdečně-cévní poruchy. Mezi exogenní faktory řadíme prach, páry, plyny, kolísavé teploty. Rozlišujeme chronickou rýmu infekční, která může být katarální, hypertrofická či atrofická, a alergickou rýmu. Alergické a jiné rýmy jsou samostatnou kapitolou a nejsou předmětem tohoto sdělení.

### Rhinitis chronica catharalis

#### Klinický obraz

Jde o ztížené dýchání nosem, se střídavou obturací jedné či druhé nosní díry. Při vyšetření je patrná hyperémie a edém sliznic, hlavně skořep. Sekret je serózní, hlenovitý či hlenohnisavý. Nemocný dýchá ústy, mohou být poruchy spánku. Stékající hlen může být aspirován, pacient kašle, při polykání hlenu může dojít i ke zvracení. Výsledkem ztížené rezonance je uzavřená huňhavost. Klinické projevy se zesilují v zimě, ve zbyvajícím období roku jsou mírné. Diagnóza zahrnuje endoskopické vyšetření nosu a nosohltanu, rtg vedlejších dutin nosních, krevní obraz, vyšetření C reaktivního proteinu. Při podezření na imunologický defekt konzultujeme alergologa-imunologa.

## Léčba

Správný nácvik smrkání, každou díрку zvlášť, nenásilně. V praxi často vidíme, že děti nosní sekret jakoby nasávají, tím se zvyšuje riziko otitid. Při chronické rýmě se osvědčují preparáty, které trvale nosní sliznici očišťují. Je to například Vincentka ve spreji, Stérimar – fyziologický roztok mořské vody ve spreji. Tyto léčebné přípravky mohou být aplikovány do nosu dlouhodobě. Stérimar obohacený mědí je určen pro období exacerbace zánětu, může být užíván 14 dnů. Physiomer Alergie na nosní dutiny pro děti a dospělé je hypertonický nosní sprej, jehož účinek byl prokázán klinickou studií. Díky osmotickému efektu uvolní dýchací cesty nemocného a ulehčí tak jeho obtížné dýchání. Ke komplexní léčbě patří adenotomie, sanace sinusitidy. Svůj význam má otužování, sauna, klimatoterapie.

## Rhinitis chronica hypertrophica

### Klinický obraz

Na rozdíl od katarálního typu jsou potíže dlouhodobější, obturace nosu trvalejší. Ani po aplikaci dekonjestivních kapek nedochází k uvolnění nosních průduchů. Nemocný obtížně dýchá nosem, mívá bolesti hlavy. Při vyšetření vidíme nosní sliznici bledě růžové, červené či lividní barvy. Sekret je hojný, hustý, stéká do nosohltanu. Špatná průchodnost nosu vede k uzavření hnuhřavosti a dalším symptomům, souborně označeným obturační respirační syndrom. Trvá-li porucha dýchání nosem déle, dochází i k poruše čichové funkce. Diagnostický postup je obdobný jako u katarálního typu, každý nemocný by měl být vyšetřen alergologem-imunologem a otolaryngologem. Léčba zahrnuje především sanaci zánětlivých ložisek (adenotomie, léčbu sinusitidy). Dekonjestivní nosní kapky se v léčbě chronické rýmy nepoužívají, protože nejsou určeny k dlouhodobé aplikaci. Kromě již zmíněných Vincentky, Stérimaru či Physiomeru, které je možno aplikovat do nosu téměř celoročně,

se uplatňují v léčbě chronické hypertrofické rinitidy nosní kapky s kortikosteroidy. Jsou pouze na lékařský předpis, nejsou určeny k samoléčbě. Těchto preparátů je dostatečný výběr, nemají systémové účinky a jsou většinou pacientů dobře snášeny. Je-li při chronické rýmě sekret hustý, podáváme celkově mukolytika, například Mucosolvan 2 týdny či Sinupret více týdnů.

## Rhinitis chronica atrophica sine foetore

Pozorujeme ji u lidí žijících v horkém suchém prostředí. Na vzniku této choroby se podílí jednostranná výživa, porucha vitaminového metabolismu, hormonální poruchy.

### Klinický obraz

Pacient má pocit suchosti v nose, tvoří se krusty, bývají bolesti hlavy. Atrofický proces bývá v přední chrupavčité části septa. Odstraněním krust dochází k epistaxi. Průchodnost nosní dutinou je zvýšená, při sestupu hnisavého sekretu vzniká faryngitida či laryngotracheitida.

### Léčba

Celkově podáváme vitamin A + E (4 týdny a pak 4 týdny pauza), hormonální poruchu substituujeme. Lokálně aplikujeme oleomasti pouze do vstupu vestibulu nosi, účinné jsou inhalace, klimatická léčba u moře.

## Rhinitis chronica atrophica cum foetore – ozéna

U dětí bývá vzácnější než v dospělosti, dívky trpí 2–3x častěji než hoši, hlavně v období puberty.

### Klinický obraz

Zpočátku je ztížené dýchání nosem a hustý sekret, pocit sucha v nose, tvorba krust, nepříjemný

<b>Rozdělení nosních léčiv volně prodejných (bez nároku na úplnost všech přípravků dostupných na našem trhu)</b>		
<b>Generický název</b>	<b>Firemní název</b>	<b>Věk</b>
<b>Antiseptika</b>		
Carbethopendecinii bromidum	Mukoseptonex nas. gtt. sol.	i kojenci
<b>Antiseptika + dekonjestiva</b>		
Carbethopendecinii bromidum + Ephedriini hydrochloridum	Mukoseptonex E nas. gtt. sol.	děti od 1 roku
<b>Dekongestiva</b>		
Naphazolini nitras	Sanorin 0,5 PM nas. gtt. sol.	děti od 2 let
	Sanorin 0,5 PM nas. spr. sol.	děti od 3 let
	Sanorin 0,1 PM nas. spr. sol.	od 15 let
	Sanorin 0,1 PM nas. gtt. sol.	od 15 let
	Sanorin emulze 0,1% nas. gtt. sol.	od 15 let
Oxymetazolini hydrochloridum	Nasivin 0,01% gtt. sol.	novorozenci od 4. týdne
	Nasivin 0,025% gtt. sol.	děti od 1 roku
	Nasivin 0,05% nas. gtt. sol.	děti od 8 let
	Nasivin 0,05% nas. spr. sol.	děti od 8 let
	Oxamet 0,5 PM nas. gtt. sol.	děti od 8 let
	Oxamet 0,5 PM nas. spr. sol.	děti od 8 let
	Oxamet mint 0,25 PM nas. spr. sol.	děti od 3 let
Tetryzolini hydrochloridum	Rhinal 0,05% nas. gtt. sol.	děti od 2 let
	Rhinal 0,1% nas. gtt. sol.	děti od 6 let
	Rhinal spr. nas. -1%	děti od 6 let
Xylometazolini hydrochloridi	Nasenspray AL 0,1%	děti od 6 let
	Nasentropfen AL 0,05% nas. gtt. sol.	děti od 2 let
	Olynth 0,05% nas. spr. sol.	děti od 2 let
	Olynth 0,01% nas. spr. sol.	děti od 7 let
	Otrivin 1 PM nas. gtt. sol.	děti od 6 let
	Otrivin 0,5 PM nas. spr. sol.	děti od 3 let
	Otrivin 1 PM nas. spr. sol.	děti od 6 let
Xylometazolini hydrochloridi + natrium- hyaluronát	Olynth HA 0,1% nas. spr.	děti od 7 let
Phenylephrinum	Vibrocil nas. gtt. sol.	děti od 1 roku
	Vibrocil nas. spr. sol.	děti od 6 let
<b>Kombinované přípravky – dekonjestivum + antihistaminikum</b>		
Naphazolini nitras (0,025%) + antazolini mesilas	Sanorin – analergin nas. gtt. sol.	děti od 2 let
Phenylephrinum (0,25%) + dimetindenii maleas	Vibrocil nas. gel	děti od 6 let

## Rozdělení nosních léčiv volně prodejných – pokračování

### Kombinovaný přípravek – dekongestivum + éterické oleje

Tramazolin hydrochlorid + éterické oleje	Muconasal plus	děti od 6 let
------------------------------------------	----------------	---------------

### Olejevé přípravky

Éterické silice, thymol, guaiazulen, Pinosol nas. gtt. sol.

### Olejevé přípravky k regeneraci nosní sliznice

Vitamin A, vitamin E

### Lokální antibiotikum

Fusafungin	Bioparox aer.	děti od 3 let
------------	---------------	---------------

## Doporučené postupy pro pediatry

### Doporučená léčebná opatření při rinitidě

- Zvýšená poloha hlavičky u novorozenců a kojenců
- Odsávání nosního sekretu
- Správný nácvik smrkání
- Adenoidní vegetace – možná příčina recidivujících a chronických rým
- Prevence – častá výměna kapesníků a mytí rukou

### Nosní léčiva, vhodná k léčbě rinitid (bez nároku na úplnost všech přípravků)

Věk dítěte	Firemní název
Novorozenci	Stérimar bėbė, Libenar
Kojenci od 4 tődnů	Mukoseptonex nas. gtt. sol., Nasivin 0,01% gtt. sol.
Děti od 1 roku	Mukoseptonex E nas. gtt. sol., Nasivin 0,025% gtt. sol.
Děti od 2 let	Sanorin 0,5PM nas. gtt. sol., Rhinal 0,05% nas. gtt. sol., Nasentropfen AL 0,05% nas. gtt. sol., Olynth 0,05% nas. spr. sol.
Děti od 3 let	Sanorin 0,5 PM nas. spr. sol., Oxamet mint 0,25 PM nas. spr. sol., Otrivin 0,5 PM nas. spr. sol.
Děti od 6 let	Rhinal 0,1% nas. gtt. sol., Rhinal spr. nas. 1%, Otrivin 1 PM nas. gtt. sol., Nasenspray AL 0,1%, Vibrocil nas. spr. sol., Vibrocil nas. gel, Muconasal plus
Děti od 7 let	Olynth 0,01% nas. spr. sol., Olynth HA 0,1% nas. spr.
Děti od 8 let	Nasivin 0,05% nas. gtt. sol., Nasivin 0,05% nas. spr. sol., Oxamet 0,5 PM nas. gtt. sol., Oxamet 0,5 PM nas. spr. sol., Oxamet mint 0,5 PM nas. spr. sol.

### Celkově podávaná mukolytika v indikovaných případech (mukózní hustý sekret, recidivující rinitidy)

Sinupret kapky, Mucosolvan por. sir., Sinupret draėe, Erdomed por. gra. sus., Nasivin Sinus sirup a tablety

## Doporučené postupy pro praktické lékaře

### Doporučená léčebná opatření při rinitidě

- edukace nemocných – správný způsob smrkání
- prevence – častá výměna kapesníků a mytí rukou
- maximální infekčnost v prvních 2 dnech onemocnění

### Nosní léčiva, vhodná k léčbě rinitid (bez nároku na úplnost všech přípravků)

Léky uvedené v předchozí tabulce jako vhodné pro děti od 6 let věku +

**Doporučené postupy pro praktické lékaře – pokračování****Věk pacienta** | **Firemní název**

Od 15 let věku | Sanorin 0,1 PM nas. spr. sol., Sanorin 0,1 PM nas. gtt. sol., Sanorin emulze 0,1% nas. gtt. sol.

**Celkově podávaná mukolytika (v indikovaných případech – mukózní sekret, recidivující rinitidy)**

Sinupret dražé, Nasivin Sinus potahované tablety, Mucosolvan por. tbl. nob., Erdomed por. cps. dur.

zápach, který však nemocný necítí. Při vyšetření jsou patrné šedozelené krusty na stěnách nosních dutin. Dolní skořepa je zmenšena. Po odstranění krust je viditelná atrofie sliznice. Pocit sucha v krku je projevem současné suché faryngitidy a chraptivý hlas je důsledkem suché laryngotracheobronchitidy.

**Léčba**

Je symptomatická, vyléčení není možné. Změkčení krust dosáhneme aplikací rostlinného, například olivového oleje. Sekreční funkci sliznice podpoříme tzv. Gottsteinovou tamponádou (jod-glycerinové tampony).

**Závěr**

Všichni známe úsloví, že neléčená rýma trvá týden, a léčená 7 dnů. Přesto však je rhinitis acuta nepřijemnou záležitostí i pro dospělého. Tato zdánlivě banální diagnóza může být závažnou pro novorozence. Recidivující a chronické rýmy bývají fokusem s následnými mesotitidami, sekretorickou

otitidou, sinobronchiálním syndromem. Důležitá je edukace rodičů, starších dětí i dospělých pacientů a spolupráce pediatra, praktického lékaře otolaryngologa, mikrobiologa, alergologa, imunologa. Odborná rada farmaceuta či farmaceutických asistentek je velmi důležitá. U novorozenců a kojenců podáváme dekongestivní nosní kapky 3 dny, u malých dětí 5 dnů, u dospělých 7 dnů. Pamykon, aplikovaný do nosu, zpomaluje činnost řasinkového epitelu. Proto ho nedáváme do nosu ani samostatně, ani ve směsích. Při recidivujících rýmách by měla být mezi aplikací dekongestivních kapek pauza nejméně 14 dnů. K regeneraci nosní sliznice a obnově její funkce slouží dobře již uvedené přípravky Vincentka, Stérimar či Physiomer. Retrospektivní multicentrická studie, realizovaná skupinou pediatriů v České republice, sledovala vliv podávání Wobenzymu na počet infekcí dýchacích cest a spotřebu antibiotik. Podávání Wobenzymu v dávce 1 drg/6 kg/den po dobu 3 měsíců vedlo ke snížení počtu rinitid, rino-faryngitid, otitid a ke snížení spotřeby antibiotik.

**Literatura**

1. Autorský kolektiv. Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí horních cest dýchacích. Mediforum 2001.
2. Autorský kolektiv. Pharmindex Breviř, Medical Tribune 2006.
3. Holcát M. Léčiva používaná k terapii nemocí nosu a vedlejších nosních dutin. Remedia, Compendium, třetí vydání, 1999: Panax Co, spol. s r. o.: 584–594.
4. Honzíková M, a kol. Systémová enzymoterapie v komplexní léčbě recidivujících zánětů dýchacích cest u dětí – postregistrační retrospektivní multicentrické hodnocení. Čes. slov. Pediatr. 2004; 59(10): 513–521.
5. Hybášek I. Záněty nosu a nosních dutin. Ušní, nosní a krční lékařství. Praha: Galén, 1999: 84–89.
6. Klozar J, et al. Záněty nosu a vedlejších dutin nosních. Speciální otorinolaryngologie. Praha: Galén, 2005: 32–38.
7. Lejska V. Rýmy u dětí. Compendium ORL dětského věku. Praha: Grada, 1995: 140–149.

**doc. MUDr. Ludmila Vyhánková, CSc.**

ORL specialista

Mendelova 540/21, 149 00, Praha 4-Háje

e-mail: vyhnankova.ludmila@seznam.cz

## Bolesti v krku

MUDr. Jan Rottenberg

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF MU Brno

**Bolesti v krku představují vůbec nejčastější problematiku řešenou praktickým lékařem. Účelem příspěvku je podat přehled o základních anatomických aspektech bolestí v krku, přehled nozologických jednotek s důrazem na prognosticky závažná onemocnění a informovat o základech jejich diagnostiky a terapie.**

**Klíčová slova:** bolesti v krku, diagnostika, léčba.

### Úvod

Bolesti v krku představují asi 1/3 případů z celkového počtu pacientů, kteří přicházejí k praktickému lékaři. Nejčastější příčinou těchto bolestí jsou banální virové infekce HCD. Pouze malý podíl případů bolestí v krku jsou prognosticky závažnější onemocnění, z nichž za nejzávažnější považujeme akutní epiglottitis, zánětlivé komplikace angín nebo jiných zánětů horních cest dýchacích a polykacích, traumaticky podmíněné bolesti v krku a nádory.

Bolest v nosohltanu je zprostředkována převážně inervací n. V, částečně míšními nervy z C2 a C3. Bolesti hltanu a hypofaryngu jsou zprostředkovány inervací n. IX a X (plexus pharyngeus), bolesti vchodu do hrtanu n. X. Bolest z isthmus faucium je zprostředkována n. V. Bolest v krku se zhoršuje s polykáním (odynofagie), při stoupající intenzitě může způsobit reflexní imobilizaci měkkého patra s následným huhňáním a vést k trismu. Bolest vycházející z retrofaryngeálního prostoru se může kombinovat s omezením hybnosti a bolestmi

v oblasti krční páteře. Bolest v oblasti krku také často vyzařuje do ucha, kde může být také pacientem prioritně udávána. Zvláštním druhem bolesti i speciální nozologickou jednotku představuje carotidyynie, která vzniká drážděním vegetativních pletení krkavice. Glossodynie představuje bolest vznikající iritací v oblasti n. V, někdy se jedná o hlubší bolest pocházející z podráždění hlubokého proprioceptivního systému jazyka. Vedle typických odynofagií se také velmi často setkáváme s hltanovými parestéziemi, což jsou pocity sucha, škrábání, pálení v krku a pocity cizího tělesa. S jídlem se tyto obtíže většinou zlepšují, nutí postižené k častému pokašlávání, zapíjení, vzácně mohou vést až k dávení a různým psychickým poruchám. Kromě neurovegetativní lability jsou příčinou těchto bolestí i organické poruchy v oblasti hltanu (nejčastěji chronická atrofická faryngitis), ale také různá onemocnění žaludku, jícnu, organické i funkční poruchy krční páteře. Přenesená bolest: do oblasti krku se může přenášet bolest kardiální při různých formách ischemic-

ké choroby srdeční, která může být přenesená do jugula a vyzařovat až do oblasti jazyky. Bolest v krku může vést k podstatnému omezení příjmu potravy a tekutin, což může vyvolat celkové změny organismu spojené s dehydratací a hladověním.

### Základní vymezení nozologických jednotek

V závislosti na etiologii můžeme bolest v krku rozdělit na 4 základní typy:

- bolest traumatického původu
- bolest při zánětlivých onemocněních
- bolest způsobená nádory
- ostatní případy bolesti v krku

Až na výjimky neexistuje žádný významný a spolehlivý vztah mezi charakterem bolesti a etiologií onemocnění, který by šlo využít diagnosticky. Z diferenciálně diagnostického hlediska je však důležitá predilekční lokalizace bolesti, kterou je pacient schopen většinou udat přesně, protože vymezuje pravděpodobnou lokalitu, kde je patologie umístěna. Bolest v oblasti isthmus faucium, patra, bolesti v oblasti nosohltanu bývají zevně lokalizovány do oblasti úhlu mandibuly. Bolesti kořene jazyka, bolesti vchodu do hrtanu bývají nejčastěji lokalizovány do oblasti jazyky. Bolesti v oblasti dolní části hypofaryngu a bolesti v oblasti vchodu do jícnu způsobují bolestivou dysfagii lokalizovanou do jugula.

### Traumatická bolest v krku

Traumatická bolest zahrnuje jednak přímá a nepřímá traumata v oblasti dýchacích a polykacích cest, dále cizí tělesa a poleptání. Stanovení etiologie zde většinou nečiní obtíže vzhledem k typické anamnéze.

V případě cizích těles je nejdůležitější jeho identifikace a následná extrakce. Predilekční lokalizace cizích těles je v oblasti přirozených úžin polykacích

cest nebo v místě patologických stenóz. Polohu cizího tělesa odhadujeme na základě lokalizace bolesti udávané pacientem, nejčastější lokalizace cizího tělesa je v oblasti vchodu do jícnu v místě Killiana svěrače. U cizích těles v oblasti hltanu a zadních partií dutiny ústní postačuje pečlivé základní klinické vyšetření, u suspekce na distálně uložené cizí těleso je před extrakcí indikováno rtg vyšetření včetně kontrastní náplně polykacích cest. Z důvodu přehlednosti při následné endoskopii a kvůli riziku aspirace upřednostňujeme jodové kontrastní látky, přestože kvalita zobrazení je proti použití baryové kaše nižší. Extrakci cizích těles v oblasti dutiny ústní a hltanu, která jsou přístupná, provádíme ihned ambulantně vhodným chirurgickým nástrojem. Při uvíznutí cizího tělesa distálněji v polykacích cestách je indikována krátkodobá hospitalizace s endoskopickou extrakcí cizího tělesa, přičemž je upřednostňováno provedení rigidní endoskopie v celkové anestézii, a to pro lepší přehlednost a lepší možnosti manipulace zejména v oblasti zúžených míst v polykacích cestách.

Poleptání polykacích cest představuje velmi závažnou problematiku jak v akutním stadiu, tak v čase následném kvůli vysokému riziku jizevnatých stenóz a perforace jícnu. Při první pomoci se snažíme zředit korozivní látku požítím vody nebo slabého neutralizačního roztoku, zásadně se nesmí vyvolávat zvracení. Samozřejmostí je co možná nejrychlejší zjištění přesného chemického složení požití látky, telefonická konzultace toxikologického centra a transport na specializované pracoviště. U poleptání je indikována léčba širokospektrými antibiotiky, které brání superinfekci nekrotického poleptaného povrchu sliznice, a to podání jak celkové (např. širokospektrý amoxicilin-klavulanát), tak lokální (Framykoin po lížkách). U poleptání středního a těžšího stupně jsou indikovány kortikosteroidy, které omezují proces jizvení, a tedy zmírňují závaž-

nost následné korozivní stenózy. Péče je závislá na výsledku časného endoskopického vyšetření polykacích cest, výběr techniky vyšetření závisí na charakteru změn v oblasti dutiny ústní a hltanu a na povaze polknuté látky, preferuje se vyšetření rigidní technikou. V případě poleptání 1. stupně, kdy není porušena integrita sliznice polykacích cest, ordinujeme tekutou nebo kašovitou stravu, jinak není třeba zvláštních opatření. U poleptání 2. stupně, kdy dochází k exfoliaci sliznice, zavádíme nazo-gastrickou sondu (prevence korozivní stenózy), ordinujeme léčbu ATB a kortikosteroidy. V případě 3. stupně poleptání, kdy je porušena celá šíře stěny polykacích cest až po svalovou vrstvu, je výrazné riziko perforace, je tedy nutné dle stavu pacienta konzultovat chirurgické pracoviště. Pokud v důsledku požití korozivní látky hrozí otrava nebo rozvrat vnitřního prostředí, je indikována hospitalizace na anesteziologicko-resuscitačním oddělení.

U ostatních traumat je postup přísně individuální a závisí na rozsahu traumatických změn.

U bolestí v krku, kde máme podezření na traumatický původ, je nutné vždy vyloučit, zda nehrozí nebo již není přítomno porušení kontinuity polykacích cest. V případě zanedbání takového stavu totiž hrozí vznik hluboké krční infekce nebo purulentní mediastinitidy, což jsou onemocnění s vysokým rizikem úmrtí pacienta.

### Zánětlivá bolest v krku

Zánětlivá bolest v krku představuje nejčastější příčinu bolestí v krku. Při prvotním diagnostickém posouzení je třeba vždy vzájemně posoudit subjektivní potíže pacienta, celkové příznaky zánětlivého onemocnění a lokální nález. U nejasných stavů je dobrou pomůckou laboratorní nález s vyšetřením zánětlivých markerů – leukocytózy, diferenciálního obrazu bílých krvinek, sedimentace erytrocytů a CRP. Pokud nález svědčí pro virový infekci, spočívá léčba v režimových

opatřeních a symptomatické terapii. Tentýž postup platí u pacientů s chronickými záněty hltanu. V případě akutní tonzilitidy nebo v případě podezření na jiný bakteriální zánět je třeba zahájit léčbu antibiotiky. U většiny onemocnění vystačíme s empirickým podáváním antibiotik, identifikace původce je třeba provádět u recidivujících stavů a u atypických a klinicky závažných infekcí. V případě chronických nebo často recidivujících angín je třeba zvážit provedení tonzilektomie. Z velkého počtu infekcí, jež se mohou projevit v ORL oblasti, zasluhují pozornost především následující stavy:

**Akutní epiglottitis.** Zánět hrtanové příklopky je u malých dětí způsoben infekcí *Haemophilus influenzae* skupiny B, u dospělých se častěji setkáváme s abscedujícím zánětem způsobeným kombinovanou infekcí stafylokokovou nebo streptokokovou spolu s anaeroby. U tohoto onemocnění se stále setkáváme se selháním lékařské péče, často s forezními následky. Základním diagnostickým vodítkem je laryngoskopický nález, u malých dětí je možno epiglottis vidět přímo při stlačení kořene jazyka. V případě, že lékař není schopen laryngoskopické vyšetření provést, je diagnostickým vodítkem výrazný nepoměr závažnosti celkového, rychle se rozvíjejícího klinického stavu a lokálního nálezu. Zatímco pacient má vysokou horečku a výrazné polykací potíže téměř s nemožností polykání a v terminálním stadiu onemocnění je dušný, lokální nález v hltanu připomíná pouze akutní faryngitidu. Léčba epiglottitidy spočívá v parenterální aplikaci antibiotik, antiedematózní léčbě včetně kortikoidů a v instrumentálním zajištění dýchacích cest intubací v případě, že hrozí jejich kritická stenóza. V případě podezření na akutní epiglottitidu je indikován co nejrychlejší transport na příslušné specializované pracoviště, kde je pacient sledován na JIP. Klíčovou podmínkou úspěšné terapie akutní epiglottitidy je včasná diagnóza.



**Zánětlivé komplikace angín** – paratonzilární flegmóna nebo absces. Pro komplikaci angín svědčí jednostranná akcentace potíží bez příznivé odpovědi na podávanou antibiotickou léčbu, vyklenutí v oblasti istmus faucium nebo hypofaryngu při vyšetření lokálního nálezu v dutině ústní a hltanu. V takovém případě je co nejdříve indikováno ošetření na specializovaném ORL pracovišti, kde je potřeba lokalizovat abscesové ložisko, chirurgicky je otevřít a zamezit možným recidivám, které přicházejí asi ve 30% případů. V zásadě se preferují dva postupy, buď incize abscesu s následnou tonzilektomií po zhojení abscesu, nebo provedení okamžité tonzilektomie „za horka“. ATB léčbu měníme dle citlivosti bakteriologického vyšetření punktátu z abscesu.

**Retrofaryngeální absces.** Toto poměrně vzácné onemocnění je charakterizováno vyklenutím zadní stěny hltanu. U dětí se vyskytuje nejčastěji jako důsledek nespecifického hnisavého zánětu v retrofaryngeální lymfatické uzlině, u starších pacientů je třeba vyloučit specifický proces, zvláště pokud chybí horečka.

**Angina agranulocytotica, angina leukemica.** Uvedená onemocnění se projevují jako nekrotizující angíny s těžkým lokálním nálezem, u kterých prakticky chybí reakce okolních lymfatických uzlin. Takový obraz angíny bývá často prvním příznakem prognosticky závažného hematologického onemocnění. Úkolem praktického lékaře je myslet na možnost tohoto onemocnění a včas zajistit screeningová vyšetření krevního obrazu, která eventuelní přítomnost agranulocytózy nebo leukémie prokáží.

**Infekční mononukleóza, antropozoonózy** (nejčastěji orofaryngeální forma tularémie). U těchto onemocnění je typické, že se příznaky angíny

kombinují s nápadným regionálním zvětšením lymfatických uzlin. Stanovení diagnózy je závislé kromě provedení základního laboratorního vyšetření rovněž na provedení sérologického vyšetření s průkazem protilátek proti příslušnému infekčnímu agens.

**Retronazální angína.** Vzniká zánětlivým postižením nazofaryngeální tonzily. Subjektivními potížemi připomíná zánět patrových mandlí, navíc je přítomno zalehnutí uší a rýma. V lokálním nálezu vidíme pouze obraz akutní faryngitis s masivní postnazální sekrecí, přesnější diagnóza je možná pomocí zadní rhinoskopie.

**Flegmóna nebo absces kořene jazyka.** Bolesť svojí lokalizací do oblasti jazyky a celkový stav pacienta připomíná akutní epiglottitis, rozvíjí se hůřavost. Diagnóza se provádí pomocí indirektního vyšetření hypofaryngu, u nejasných nebo rozsáhlejších nálezu je indikováno vyšetření CT. Stejně jako u akutní epiglottitidy hrozí i u tohoto onemocnění rozvoj stenózy dýchacích cest.

**Změny faryngu** při autoimunitních, mukokutánních onemocněních a imunodeficientních stavech. V oblasti proximálního úseku polykacích cest se často projevují některá autoimunitní kožní onemocnění jako pemphigus, pemphigoid nebo Stevens-Johnsonův syndrom, a to ve formě bulózních eflorescencí, které se mění v mnohočetné bolestivé ulcerace. Mnohočetné ulcerózní eflorescence sliznice s výraznou bolestivostí, horečkou a výraznou poruchou polykání jsou typické také pro herpetickou gingivostomatitidu, která doprovází některé imunopatologické stavy. Podrobné diferenciální diagnostické schéma je nad rámec tohoto sdělení. Úlohou praktického lékaře je včas identifikovat rizikového pacienta a odeslat ho na specializované

pracoviště, kde se provede příslušná podrobnější diagnostika a léčba.

### **Bolest v krku způsobená nádory**

Odynofagií se vyznačují nádory v oblasti orofaryngu, hypofaryngu a vchodu do hrtanu. Zpočátku jde spíše o pocit cizího tělesa s vážnutím sousta. S růstem tumoru, jeho regresivními změnami a infiltrací senzitivních nervových pletení kolem faryngu se rozvine odynofagie často s iradiací do ucha. Bolesti jsou většinou výraznější, pokud dojde k postižení kostěných struktur nádorem. Nádory patří ve výčtu onemocnění spojených s bolestí v krku k nejčastějším onemocněním s mylně stanovenou diagnózou. Základem stanovení diagnózy je lokální nález v hltanu resp. dutině ústní, typické jsou asymetrie, dekolorece sliznice nebo přímo infiltráty, často exulcerované vlivem regresivních změn, foeter ex ore. Na tumor můžeme nepřímou usuzovat rovněž z palpačního vyšetření uzlinového systému krku, kde často nacházíme tuhé nebo bolestivé zduření uzlin kulovitěho tvaru, někdy se zduřelé uzliny sduřují v pakety. Pokud není lokalita tumoru přístupná klinickému vyšetření, je třeba provést vyšetření endoskopické na specializovaném pracovišti. Tumor je nutno vždy vyloučit v případě, že bolesti v krku trvají více než 3 týdny a nejsou citlivé na běžně podanou terapii. Podezření na tumor je dále posíleno v případě, že se jedná o muže nad 50 let věku s abúzem cigaret nebo alkoholu v anamnéze. Konečné stanovení diagnózy nádorového onemocnění se opírá o histologické nebo cytologické vyšetření biotického materiálu.

### **Ostatní příčiny bolestí v krku**

Tyto příčiny tvoří heterogenní skupinu onemocnění, z nichž je třeba pamatovat na následující:

**Elongovaný processus styloideus.** Toto onemocnění vzniká vlivem osifikace ligamentum stylohyoideum, častěji se tak děje u pacientů po ton-

zilektomii. Elongované styloidy tlačí na okolní anatomické struktury a způsobují dlouhodobé bolesti v krku při polykání. Při konfliktu elongovaného styloidu s nervovými strukturami může elongovaný styloidní výběžek způsobit až neuralgiformní bolesti. Diagnózu provedeme palpací v oblasti tonzilárního lůžka, kde můžeme prodloužený styloidní výběžek přímo nahmatat, potvrzení diagnózy je možno provést prostým rtg snímkem v Kratschmerově projekci se zaměřením na styloidní výběžky. Léčba spočívá v chirurgickém odstranění elongovaného styloidu.

**Neuralgické bolesti.** Z obličejových neuralgií se bolestmi v krku projevuje neuralgie n. glossopharyngeus, která může být buď primární, kdy se nezjistí žádná organická příčina, nebo sekundární, kdy je stanovena pravděpodobná organická příčina stavu. Primární neuralgie se projevují prudkými šlehavými nepravidelnými bolestmi, vyzařujícími od úhlu mandibuly buď do oblasti ucha, nebo směrem kaudálním, jako doprovodný nález bývá někdy přítomna asymetrie nálezu v glossofaryngické inervační zóně při elektrogustometrickém vyšetření. Diagnózu neuralgie stanovíme per exclusionem a po důkladném neurologickém vyšetření.

**Radiační mukositis** je stav, kdy je sliznice poškozena radioterapií. Vyskytuje se pravidelně u pacientů ozařovaných pro onkologické onemocnění hlavy a krku. Podle míry poškození sliznice rozdělujeme závažnost mukositidy do čtyř stupňů. Vzhledem k typickému výskytu nečiní stanovení diagnózy obtíže, léčba spočívá v aplikaci analgetik, orálních antiseptik, v dostatečné hydrataci a výživě pacienta a v důsledném dodržování hygieny dutiny ústní.

**Carotidynie** je extrémně vzácné onemocnění, které se projevuje výraznými bolestmi v krku a zevního kožního krytu krku s maximem v prů-

běhu velkých cév. Stav doprovází měkký prchavý otok krku a tváře. Bolesti se vysvětlují drážděním vegetativních a senzitivních nervových pletení kolem velkých cév, etiologie onemocnění není známa. Léčebně se pozitivně uplatňují kortikosteroidy. Diagnóza spočívá ve vyloučení jiných příčin klinické symptomatologie a je založena na typickém průběhu onemocnění a pozitivním efektu kortikosteroidů.

**Psychogenní příčiny, globus hystericus.** Stav se vyznačuje hltanovými parestéziemi, pocitem sucha v krku, ovšem bez výraznějšího nálezu atrofické faryngitidy. Pacienti trpí kancerofobií, je typické opakované vyšetření u různých ORL specialistů vždy s negativním nálezem nebo nálezem lehčí atrofické faryngitidy. Léčba kromě režimových opatření spočívá především v psychoterapii, v citlivém přístupu k pacientovi a opakovaném trpělivém poučení pacienta, především je nutno rozptýlit v něm obavy z maligního onemocnění, pokud tyto obavy existují.

### Diagnostické poznámky

Diagnostické procedury, prováděné v diferenciální diagnóze bolestí v krku, lze shrnout do následujícího seznamu:

**Anamnéza:** charakter bolesti, doba jejího trvání, okolnosti jejího vzniku a zhoršování. Doprovodná symptomatologie – dysfagie a její stupeň, dušnost, teplota, trismus, zduření na krku.

#### **Klinické vyšetření:**

**Praktický lékař:** základní vyšetření dutiny ústní a hltanu, palpační vyšetření krku, v případě nutnosti i palpační vyšetření v oblasti hltanu.

**Otorhinolaryngologie:** otorhinolaryngologické vyšetření s cíleným zaměřením zejména na oblast hltanu, hrtanu a na oblast krku. Je třeba zvláště zdůraznit důležitost palpačního vyšetření v oblasti orofaryngu a kořene jazyka, které dříve než vizuální vyšetření odhalí event. tumor.

**Stomatologické vyšetření:** v případě podezření na odontogenní původ potíží.

**Neurologie:** při podezření na neuralgii n. glossofaryngeus.

**Revmatologie, imunologie:** pokud je podezření, že onemocnění je důsledkem imunopatologického stavu.

**Endoskopické vyšetření:** flexibilní laryngoskopie a hypofaryngoskopie, rigidní hypofaryngoskopie, rigidní ezofagoskopie – vizualizace hrtanu a hypofaryngu při obtížné vyšetřitelnosti, vizualizace piriformních recesů, diagnostika a terapie cizích těles.

**Základní laboratorní vyšetření** – FW, krevní obraz, základní biochemické vyšetření, moč+sediment – základní orientace o závažnosti zánětlivých změn, základní informace o možných metatonzilárních komplikacích, základní informace o metabolických parametrech (stav hydratace a výživy).

**Bakteriologické vyšetření:** sěr na kultivaci z tonzil, hltanu, případně z abscesové dutiny – identifikace původce zánětlivého onemocnění. Je-li to možné, je prioritou provést bakteriologické vyšetření před započítím ATB léčby.

**Sérologické vyšetření:** antropozoonózy, EB virus, lues, latex, ASLO – etiologie angín, komplikace angín.

**Punkční biopsie tenkou jehlou,** excize na histologii – verifikace nádorových onemocnění.

**Sonografie krku:** identifikace nádorově postižených uzlin (nejcitlivější vyšetření), rozsah abscesových formací.

**CT, MRI:** určování stadiu nádorových onemocnění, rozsah hlubokých krčních infekcí.

**Rtg pasáž jícnem:** cizí tělesa.

Základem diferenciální diagnostiky bolestí v krku je zhodnocení anamnézy a lokálního nále-

zu, což umožní diagnostikovat většinu onemocnění. Zhodnocení lokálního nálezu je někdy limitováno špatnou spoluprací pacienta nebo tím, že pravděpodobná lokalizace patologie je v oblastech nevyšetřitelných prostřednictvím klinického ORL vyšetření. V těchto případech je třeba zvážit vyšetření endoskopické. Další vyšetření, která by diagnózu zpřesnila, provádíme pouze na základě kvalitně odebrané anamnézy a lokálního nálezu.

### Terapie

Základem terapie bolestí v krku je terapie kauzální, která odstraňuje příčinu, jež k bolestem v krku vedla. Výběr kauzální terapie závisí na vyvolávající příčině, byl částečně uveden u popisu jednotlivých nozologických jednotek a veškerý detailní souhrn je nad rámec tohoto sdělení. Nicméně z kauzálních metod léčby je třeba připomenout zásady antibiotecké léčby u zánětlivých onemocnění horních cest dýchacích a cest polykacíh.

Antibiotika nejsou indikována u většiny akutních faryngitid, poněvadž tyto jsou virového původu. K jejich indikaci ve většině případů postačí lokální nález a zhodnocení dynamiky klinické symptomatologie v anamnéze. V případě, že je lokální nález nejasný, indikaci potvrdí bakteriologické vyšetření a vyšetření zánětlivých markerů. Pokud se jedná o zjevně bakteriální onemocnění, jako např. laryngální angína, postačí v nekomplikovaných případech empirická antibiotická léčba. V empirické léčbě angín je stále nejúčinnější látkou V-penicilin, jelikož nejčastějším původcem tohoto zánětu bývá betahemolytický streptokok. Antibiotikem druhé volby při nemožnosti podávat betalaktamová antibiotika (např. při alergii na ně) se doporučují antibiotika makrolidová. V případě zánětů HCD mimo patrové tonzily se doporučuje antibiotikum, jehož účinek zahrnuje i kmen *H. influenzae*, jako například kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové. Je však

třeba posoudit, zda se nejedná o infekci EBV, jelikož v takovém případě je podání amoxicilinu kontraindikováno.

Symptomatická léčba bolestí v krku zahrnuje jednak léčbu analgetickou a jednak lokální podpůrnou léčbu. V případě, že dojde v důsledku bolestí k podstatnému snížení příjmu tekutin a potravy, je indikována také léčba mající za cíl udržení dostatečného stavu výživy a hydratace.

Symptomatická léčba je indikována jako léčba samostatná u zánětlivých onemocnění primárně virové etiologie a u radiční mukositivity. Jinak je vedena jako doplněk léčby kauzální.

K analgetické terapii je k dispozici jednak řada neopioidních analgetik (kyselina acetylsalicylová, paracetamol, ibuprofen, diclofenac) a řada opioidních analgetik. U zánětlivých onemocnění v oblasti polykacích cest lze vystačit ve většině případů pouze s neopioidními analgetiky. Pouze u některých těžších angín nebo u zánětlivých komplikací angín je třeba použít k tlumení bolesti středně silná analgetika, jako je např. tramadol nebo pentazocin. U onkologických onemocnění hlavy a krku je naopak velmi často indikováno použití silných opiátů. Léčba onkologické bolesti představuje zvláštní problematiku, která je v kompetenci příslušného odborníka (anesteziologa – specialisty na léčbu chronické bolesti) a přesahuje rámec tohoto sdělení.

K lokální podpůrné terapii je možno použít celou řadu orálních antiseptik. Jsou buď na bázi jódu (Betadine, sol. iodi glycerolica), či na bázi kvartérních amoniových zásad (benzalkonium chlorid), nebo je možno použít 3% roztok peroxidu vodíku. Výplachy se obvykle provádějí 2–4× denně, nejlépe po jídle. Příznaky chronické atrofické faryngitis mohou zlepšit inhalace, popíjení Vincentky. Ke zlepšení příznaků akutních zánětlivých onemocnění a radiční mukositivity napomáhají i epitelizační přípravky, nepoužívanějším je kyselina

pantothenová (Panthenol). U chronických onemocnění může zlepšit příznaky také balneoterapie. Podpůrná psychoterapie je indikována u nemocných, u kterých se na symptomatologii podílí také psychogenní příčiny.

V případech, že není možno zajistit dostatečnou perorální výživu a příjem tekutin, je indikováno zavedení nazogastrické sondy. Ve speciálních případech (poleptání, pooperační stavy) je třeba vyživovat pacienta parenterálně. Gastrostomii indikujeme tehdy, jestliže se zavedení nazogastrické sondy předpokládá na delší dobu (obvykle delší než 1 měsíc).

### Závěr

Bolesti v krku patří k nejčastější problematice řešené v ordinaci praktického lékaře. Nejobtížnější aspekt péče o nemocné s bolestmi v krku spočívá

v podobnosti symptomatologie banálních a prognosticky závažných onemocnění a ve skutečnosti, že naprostá většina nemocných přichází s banálními infekty HCD, což někdy svádí k rutinnímu postupu, při kterém jsou čas od času mylně diagnostikovány banální onemocnění u pacientů, u nichž ve skutečnosti probíhá onemocnění prognosticky závažné. Nejčastěji tak dochází k pozdní diagnóze nádorových onemocnění. Úloha praktického lékaře zde spočívá především v precizním vyšetření lokálního nálezu a jeho srovnání s dynamikou klinických obtíží pacienta, což by mělo vést zejména ke včasnému zachytu nádorů v ORL oblasti a ke včasnému zachytu onemocnění, která mohou vést ke kritické stenóze dýchacích cest. V oblasti léčby pacientů s bolestmi v krku by se měl lékař vyvarovat nadužívání antibiotické léčby, především u banálních infekcí HCD virového původu.

### Bolesti v krku – doporučený postup

#### Rozdělení dle etiologie

traumatická/cizí tělesa  
zánětlivá  
nádorová  
ostatní

#### Diagnostika

#### Základní cíle diagnostiky v případě, že diagnózu nelze v ordinaci jednoznačně stanovit

1. vyloučení/identifikace akutních stavů potenciálně ohrožujících život
2. vyčlenění pacientů podezřelých z nádorového onemocnění

#### Život ohrožující stavy:

##### Akutní epiglottitis:

- 4–7leté děti
- anamnéza trvající hodiny, připomínající angínu, rychlá progresse
- huhňavost
- lokální nález v hltanu ukazuje pouze katarální zánět, ostře kontrastuje s relativně výraznými polykacími potížemi a teplotou vyšší než 38 st.
- bolesti lokalizované do oblasti jazyky
- při kompresi kořene jazyka je někdy vidět zarudnutí a otok epiglottis

##### Cizí tělesa, poleptání:

- typická anamnéza

**Zánětlivé komplikace angín:**

- několikadenní anamnéza
- zhoršování stavu i přes ATB léčbu
- akcentace bolestí na jedné straně
- huhňavost

**Angina agranulocytotica/leukemica:**

- nekrotizující angína, těžký stav, kontrastující s minimální nebo žádnou uzlinovou reakcí

**Nemůžeme-li vyloučit život ohrožující stav, odešleme pacienta neprodleně do spádové nemocnice.**

**Nádory:**

- bolesti často jednostranné, asymetrické
- trvající více než 3 týdny až měsíc
- přítomnost rizikových faktorů (kuřáctví, abúzus alkoholu)
- žádná nebo minimální reakce na podanou léčbu (ATB)
- při příznivé lokalizaci tumoru a dobré přehlednosti hltanu vidíme typický nález
- typická uzlinová reakce (uzliny kulovité nebolestivé, větší než 3 cm podezřelé z metastatického procesu)
- typickou sociální skupinou jsou muži nad 50 let s nižším socioekonomickým standardem

**Každá bolest v krku trvající déle než 1 měsíc, nereagující na terapii, musí být vyšetřena spádovým otorhino-laryngologem**

**Terapie v ambulanci praktického lékaře**

- u banálních infekcí HCD primárně virové etiologie je podávání ATB časté a kontroverzní
- amoxicilin kontraindikován u pacientů s infekční mononukleózou

**Literatura u autora****MUDr. Jan Rottenberg**

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku  
 LF MU a FN, Pekařská 53, 656 91 Brno  
 e-mail: jan.rottenberg@fnusa.cz

## POZNÁMKY

## Použití antibiotik v primární pediatrické praxi

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Infekční klinika na Bulovce, Praha

Problém antibiotické rezistence v ČR v různém rozsahu zasáhl všechny bakteriální původce humánních invazivních i lokálních infekcí v nemocnicích i v komunitě. Byl akcelеровán počátkem 90. let exponenciálním nárůstem spotřeby antibiotik po uvolnění kvalifikované regulace jejich užívání (17, 18). Zlepšení kvality používání antibiotik a snížení jejich spotřeby omezováním jejich preskripce tam, kde je z hlediska etiologie považována za neúčelnou, a uvážlivý přístup k preskripci může snížit rostoucí trendy antibiotické rezistence bakterií v komunitě a uchovat účinnost starších i nových léků. Nejvyšší spotřeba antibiotik je u respiračních infekcí, na dalším místě jsou močové infekce, u obou je důležitá znalost správných mikrobiologických podkladů (7), kožní infekce tvoří méně než 10%.

**Klíčová slova:** antibiotika, antibiotická rezistence, lék volby, alternativní volba.

### Úvod

Antibiotika se v pediatrii používají již několik desetiletí a některé antibiotické skupiny jsou prověřeny řadou klinických zkušeností. U nových léčivých přípravků se klinické studie u dětí neprovádějí a v nových indikacích se vychází především z experimentálních a preklinických studií a klinických zkušeností u dospělých. Obecně řečeno, u použití nových antiinfekčních přípravků se musí jednat o stav život ohrožující bez možnosti jiné, bezpečnější alternativy a profit musí převažovat nad možným rizikem. Do skupiny léčivých přípravků s rizikem pro rostoucí organismus patří například tetracykliny, které se nepoužívají u dětí mladších 8

let, a fluorochinolony, kde věková hladina pro použití je ještě vyšší (tabulka 1). Obě tyto léčivé skupiny lze použít jen za mimořádných okolností. Informovaný souhlas rodičů je samozřejmostí. Některé skupiny antibiotik mohou působit nefrotoxicky, ototoxicky, hepatotoxicky či mohou poškozovat centrální nervový systém. I v těchto antibiotických skupinách jsou léčivé přípravky s nižší toxicitou, kterým se dává přednost v pediatrické indikaci (13).

### A. Betalaktamová antibiotika

Do této skupiny patří všechna antibiotika, v jejichž strukturálním jádru je přítomen 4členný betalaktamový kruh. Jeho neporušenost je základ-

**Tabulka 1. Kategorie rizika antibiotik v těhotenství pro plod a v laktaci a u novorozence (dle FDA)**

Kategorie	Interpretace
<b>A</b>	Kontrolované studie u těhotných žen neprokázaly žádné riziko pro plod v žádném trimestru gravidity.
<b>B</b>	Není žádná evidence rizika u lidí. Dobře kontrolované studie neprokázaly žádné riziko poškození plodu navzdory vedlejším účinkům u zvířat, nebo chybí studie u lidí, ale experimentální studie u zvířat byly bez rizika na plod. Postižení plodu je málo pravděpodobné, ale určité riziko existuje.
<b>C</b>	Riziko nelze vyloučit. Dobře kontrolované lidské studie chybí a studie u zvířat buď ukazují riziko postižení plodu, nebo jsou nedostatečné či chybí. Vzhledem k možnému riziku postižení plodu musí benefit významně převyšovat riziko použití.
<b>D</b>	Pozitivní evidence rizika. Studie u lidí nebo postmarketingová data prokázaly riziko pro plod. Lze je použít pouze tam, kde benefit použití převažuje nad rizikem – u život ohrožujících stavů, u nichž nelze použít bezpečnější léčivý přípravek nebo tento je neúčinný.
<b>X</b>	Kontraindikované v těhotenství. Studie u lidí či zvířat, cílené či postmarketingové studie prokázaly a registrovaly abnormality plodu, nebo taková rizika, která jsou zcela jasně vyšší než benefit pro pacienta.

ní podmínkou účinnosti každého betalaktamového antibiotika. Betalaktamový kruh je rozkládán penicilinázou a dalšími betalaktamázi bakterií. Mechanismus účinku všech betalaktamových antibiotik je inhibice syntézy buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBPs-Penicillins Binding Proteins).

**1. Peniciliny** patří v pediatrické praxi k nejčastěji používaným již od novorozeneckého věku. Patří mezi prakticky netoxické léky a jejich dávku lze mnohonásobně zvýšit až na dávku farmakologickou. Používají se jak v těhotenství, tak i u nezralých a nedonošených dětí, u nichž se však vzhledem k nezralosti ledvin a prodloužení jejich eliminace z organismu prodlužuje interval podání (5). Dávkování u jednotlivých léčivých přípravků je uvedeno v tabulce 2.

**a) Základní peniciliny.** Patří k nejdéle používaným antibiotikům vůbec. V pediatrii se používají již od novorozeneckého věku. Z jejich nepříznivých účinků připadá v úvahu hypersenzitivita buďto časného typu – anafylaktická reakce, která vzniká obvykle do 30 minut po aplikaci, nebo pozdního typu vznikající po hodinách až dnech – toxoalergický exantém. Zvláštním typem komplikace

je Hoigne`ho syndrom, který vzniká v důsledku mikroembolizace, dostane-li suspenze penicilinu do oběhu. Jedná se o náhlý stav s poruchou vědomí, hypotenzí a někdy s křečemi, který se objeví během nitrosvalové aplikace prokain penicilinu či benzatin penicilinu nebo bezprostředně po ní. Odeznívá během několika minut, má zpravidla benigní průběh. Vzácně však byly popsány i závažné komplikace. Prevencí těchto stavů je správná aplikace – aplikovat suchou jehlou hluboko nitrosvalově (5, 12).

**Benzylpenicilin** (krystalický penicilin G) je lékem volby: u meningitidy a sepse způsobené meningokoky, pneumokoky a streptokoky, u pneumokokové pneumonie, endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky, u těžké streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání, u anaerobní infekce vyvolané nesporulujícími anaeroby (s výjimkou *Bacteroides fragilis*), např. aspirační pneumonie a plicní absces, u aktinomykózy, u neuroborreliózy, antraxu, difterie, červanky, neurosyfilis, kongenitální syfilis.

Dávkování je uvedeno v tabulce 2. Používá se u hospitalizovaných pacientů (5).



**Tabulka 2. Dávkování antibiotik v dětském věku (1, 5, 13)**

Antibiotická skupina	Dávkování
<b>A. Přirozené peniciliny</b>	1) <b>Prokain PNC G:</b> děti starší 3 let 25-50 kIU/kg každé 24 hodiny nitrosvalově, adolescenti 1,0 – 1,5 MIU. 2) <b>Benzatin PNC G (pendepon):</b> děti starší 3 let 25–50 kIU/kg jednorázově nitrosvalově, nad 50 kg 1,2 MIU jednorázově, event. ve 3–4týdenních intervalech. 3) <b>Phenoxymethylpenicilin (penicilin V):</b> perorálně děti 20 kIU/kg (nebo 10–12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25–30 kIU/kg (nebo 15–17,5 mg/kg) každých 8 hodin s jídlem.
<b>B. Protistafylokokové peniciliny</b>	1. <b>Oxacilin:</b> děti s hmotností nižší než 40 kg 50–100 mg/kg/den v dílčích dávkách po 4–6 hodinách. Děti s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg perorálně 500–1 000 mg každé 4–6 hodin perorálně nalačno.
<b>C. Širokospektré peniciliny</b>	1. <b>Amoxicilin</b> p. o. 50–90 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách po 8 hodinách, děti nad 40 kg hmotnosti 3 × 1 – 1,5 g po 8 hodinách.
<b>Ca. Širokospektré peniciliny s inhibitorem</b>	1. <b>Amoxicilin – klavulanát</b> dávkovat podle amoxicilinu: minimálně 50 mg amoxicilinu/kg/den (děti nad 40 kg 500–875 mg amoxicilinu (tj. 625 mg <sup>1</sup> g kombinovaného přípravku) každých 8 hodin. U dětí do 1 roku věku 125 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 156 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu). U dětí do 3 let věku 250 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 312 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu), nebo u dětí do 40 kg hmotnosti 250–500 mg amoxicilinu (tj. 375–625 mg kombinovaného přípravku). 2. <b>Ampicilin – sulbaktam (sultamicilin):</b> děti s tělesnou hmotností nižší než 30 kg 25 mg/kg každých 12 hodin, nad 30 kg obvykle 750–1500 mg každých 12 hodin.
<b>D. Cefalosporiny</b>	
<b>Da. cefalosporiny 1. generace</b>	1) <b>Cefalexin:</b> perorálně 50–75 mg/kg/den rozděleně každých 6–8 hod. 2) <b>Cefadroxil:</b> perorálně děti 30 mg/kg/den rozděleně po 12 hodinách maxim. dávka 2 g/den. 3) <b>Cefaklor:</b> perorálně děti >1 měsíc 20–40 mg/kg rozděleně 2–3× denně (interval 8–12 hodin), maxim. dávka 2 g/den.
<b>Db. cefalosporiny 2. generace</b>	1) <b>Cefuroxim-axetil:</b> perorálně 20–30 mg/kg/den rozděleně každých 12 hodin. 2) <b>Cefprozil:</b> perorálně děti > 6 měsíců 15 mg/kg/den rozděleně v intervalu 12 hodin, děti 2–12 let 7,5–15 mg/kg/den rozděleně v intervalu 12 hodin, děti > 13 let jako u dospělých 250–500 mg každých 12 hodin.

**Prokain benzylpenicilin** (prokain penicilin G) je lékem volby u spály, středně těžkých infekcí měkkých tkání způsobených *Streptococcus pyogenes* a nekomplikované pneumokokové pneumonie. Je alternativní volbou penicilinu V u streptokokové tonzilofaryngitidy a benzylpenicilinu G u kongenitální syfilidy (nelze-li podat nitrožilně), alternativou amoxicilinu u pneumokokové otitidy (5). Zvýšení dávky nad 1,2 MIU nemá vliv na plazmatickou hladinu penicilinu (tabulka 2).

**Benzatin benzylpenicilin** (benzathin penicilin G). Je indikován v profylaxi revmatické horečky a u časné a pozdní syfilidy. Je možné ho použít na ukončení léčby prokain benzylpenicilinem u spály. Používá se u dětí starších 3 let v dávce 25–50 kIU/kg jednorázově, nebo v profylaxi revmatické horečky každé 2 až 3 týdny (tabulka 2).

**Phenoxymethyl penicilin** (penicilin V). Acidostabilní penicilin má sice in vitro spektrum účinku

jako penicilin G, vzhledem k nižším plazmatickým vrcholovým hladinám, než má penicilin G (1–2 mg/l), je však klinická účinnost omezena pouze na *Streptococcus pyogenes* a jiné dobře citlivé bakterie (orofaryngeální anaeroby, *Borrelia spp.*). Indikací volby je streptokoková tonzilofaryngitida, infekce ústní dutiny a stomatologické infekce. Dávkování je 250–750 mg každých 6–8 hodin podle hmotnosti (tabulka 2). Je alternativou prokain penicilinu G v profylaxi revmatické horečky v dávce 250 mg dvakrát denně a středně těžkých streptokokových infekcí měkkých tkání. Lze jej použít k dokončení počáteční parenterální aplikace benzylpenicilinu případně prokain benzylpenicilinu (sekvenční léčba). Je vhodný právě u dětí k léčbě první fáze lymeské boreliózy (erythema chronicum migrans) (5, 9).

**b) Peniciliny protistafylokokové** (peniciliny rezistentní k penicilináze). Spektrum účinku je proti základním penicilinům rozšířeno o *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativní stafylokoky, jsou účinné také k *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (pouze kmeny dobře citlivé k penicilinu). **Indikace volby** jsou kožní stafylokokové infekce: pyodermie a impetigo, nebo smíšené infekce způsobené stafylokoky a *Streptococcus pyogenes* nebo *Streptococcus pneumoniae* (tabulka 2).

**Methylphenyl isoxazolyl penicilin (oxacilin)** se podává nalačno, obvyklá dávka je 100 mg/kg/den rozděleně ve 4–6 dávkách (5).

**c) Širokospektré peniciliny.** Liší se proti základním penicilinům rozšířením účinnosti na gramnegativní bakterie.

**Aminopeniciliny.** V této skupině jsou v současné době registrovány dva přípravky: ampicilin a amoxicilin. Mají obdobné antimikrobiální spektrum, ale různou farmakokinetiku. Amoxicilin je dostupný pouze v perorální formě. Aminopeniciliny jsou kontraindikovány u pacientů s infekční mono-

nukleózou, jejich podání u této diagnózy je až v 80 % provázeno exantémem (5).

**Ampicilin** má spektrum účinku jako penicilin G, a dále má rozšířené spektrum na *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Eikenella corrodens*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.* a *Shigella spp.* Ve srovnání s penicilinem je účinnější na *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*. Biologická dostupnost perorálně podaného ampicilinu je významně nižší než u amoxicilinu, proto se v současné době dává přednost amoxicilinu.

**Amoxicilin.** Spektrum účinku má jako ampicilin, má však vyšší účinnost na salmonely a nižší na shigelly. K léčbě shigelových infekcí je nevhodný také pro kompletní absorpci z GIT. Je účinnější než penicilin nebo ampicilin na pneumokoky s intermediární citlivostí k penicilinu. **Je lékem volby v empirické léčbě komunitních bakteriálních respiračních infekcí** (akutní otitis media, akutní sinusitida, bronchopneumonie, pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy). Dále se používá v profylaxi antraxu po expozici aerosolu s prokázanou přítomností *Bacillus anthracis* a k dokončení iniciální léčby antraxu penicilinem G, v profylaxi infekční endokarditidy při chirurgických výkonech u ohrožených pacientů. Je alternativou ko-trimoxazolu u komunitní nekomplikované močové infekce, alternativou ko-trimoxazolu u salmonelové infekce s těžkým průběhem, nebo u osob s imunodeficitem. Používá se pro eradikaci *Helicobacter pylori* (v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy, a obvykle s dalším antibiotikem). Dávky amoxicilinu jsou uvedeny v tabulce 2, důležité je u pneumokokových otitid a respiračních infekcí vyvolaných intermediárně citlivými kmeny dodržet dávku 90 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách (1, 2, 5).

**d) Širokospektré aminopeniciliny.** Do této skupiny s perorálním aplikací patří ko-amoxicilin

(amoxicilin/kyselina klavulanová) a ko-aminopenicilin (sultamicilin).

**Ko-amoxicilin** má spektrum účinku jako amoxicilin, rozšířené o kmeny produkující některé  $\beta$ -laktamázy, jako jsou *Staphylococcus aureus* a další stafylokoky, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis* a některé další anaeroby. **Indikace volby** perorálně je profylaxe nebo léčba lokalizované infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem, dále u respiračních infekcí způsobených betalaktamáza-pozitivními kmeny *H. influenzae*, případně *M. catarrhalis* a u infekcí močových cest způsobených kmeny produkujícími inhibovatelnou  $\beta$ -laktamázu. Dle NRL, Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav Praha jen asi 5% kmenů *H. influenzae* produkuje betalaktamázu (17). Obvyklé dávky kombinovaného přípravku amoxicilinu s kyselinou klavulanovou přibližně odpovídají nejnižší požadované dávce amoxicilinu 50 mg/kg/den (tabulka 2). Nyní jsou na trhu již přípravky se zvýšeným obsahem amoxicilinu a 125 mg klavulanátu (7:1 a 15:1) (1, 5).

**Ko-aminopenicilin/sultamicilin** má spektrum účinku jako ampicilin, rozšířené o kmeny produkující některé  $\beta$ -laktamázy, jako je *Staphylococcus aureus* a další stafylokoky, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis* a další anaeroby. **Sultamicilin** vzhledem k dávce, způsobu a intervalu podávání není lékem volby a je vhodný pouze k léčbě méně závažných infekcí.

**2. Cefalosporiny** jsou betalaktamová antibiotika, která jsou ve velké většině alternativními antibiotiky k penicilinovým antibiotikům, **většina z nich má totiž vyšší potenciál vzniku**

**rezistence než peniciliny** (3, 12, 15). Lze je všeobecně s určitou opatrností použít jako alternativu u pacientů s přecitlivělostí k penicilinům, ne však s anamnézou anafylaktické reakce. Zkřížená přecitlivělost se u cefalosporinů 1. a 2. generace udává v 5–7%, u cefalosporinů 3. generace v 1%. Rizikem použití je postantibiotická pseudomembranózní kolitida (15).

**a) Cefalosporiny 1. generace** jsou vysoce odolné proti stafylokokové penicilináze a jen málo proti betalaktamázám gramnegativních bakterií. Jsou tedy alternativou penicilinů u streptokokových a stafylokokových infekcí a u infekcí způsobených komunitními kmeny *E. coli*, *K. pneumoniae* a *P. mirabilis*. Dávkování a přípravky jsou uvedeny v tabulce 2.

**b) Cefalosporiny 2. generace** jsou stejně účinné na gram pozitivní koky jako 1. generace, mají však vyšší účinnost proti gramnegativním bakteriím a jejich betalaktamázám, zejména o *H. influenzae*. Jsou účinné i proti některým anaerobům. Jsou tedy alternativou k aminopenicilinům s inhibitory, nepůsobí však na *Enterococcus spp.* (tabulka 2).

**c) Cefalosporiny 3. generace** mají proti cefalosporinům nižší generace výhodnější farmakokinetiku umožňující prodloužení dávkových intervalů a lepší gastrointestinální toleranci. Mají však vysoký potenciál indukce rezistence a kontrolované klinické studie těchto cefalosporinů a starších léčivých přípravků se většinou od výsledků s těmito přípravky liší jen nevýznamně. Jejich preskripce je vázaná na ATB střediska a nejen v pediatrii by měly být používány jen výjimečně (15).

## B. Makrolidy, azalidy a jim příbuzná antibiotika

Skupina těchto antibiotik má téměř identické spektrum účinnosti na citlivé mikroby a jejich vliv

na mikroflóru člověka i prostředí se počítá. Makrolidová antibiotika tvoří poměrně homogenní skupinu antibiotik, která mají velmi podobnou strukturu, podobné antimikrobiální vlastnosti; od sebe se liší převážně jen svou farmakokinetikou. Mechanismus účinku je inhibice proteosyntézy reverzibilní vazbou na 50S ribozomální subjednotku. Jsou bakteriostatická, za určitých podmínek proti některým mikroorganizmům baktericidní. Jsou málo toxická, dobře se vstřebávají z GIT, špatně pronikají do synoviální tekutiny a prakticky nepronikají do CNS. Kromě klaritromycinu jsou dle FDA (Food and Drug Administration) v kategorii B (tabulka 1).

Mezi základní makrolidy patří **erytromycin, spiramycin, josamycin**, mezi novější s prodlouženou dobou účinku **roxitromycin, klaritromycin a diritromycin**. **Azitromycin** patří mezi azalidy a má prakticky stejné antimikrobiální spektrum, ale zcela odlišnou farmakokinetiku. Do skupiny antibiotik příbuzných makrolidům se řadí ještě **ketolidy a streptograminy**. Makrolidy vytvářejí klinicky významné lékové interakce, jejich schopnost inhibovat cytochrom 3A4 klesá v řadě erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, spiramycin a azitromycin (7, 14).

**Spektrum účinku** obecně pro všechny makrolidy zahrnuje většinu grampozitivních bakterií, skupinu streptokoků, *S. pyogenes* je však v některých regionech ČR, ale i v řadě evropských zemí ve více než 10–20% rezistentní k erytromycinu a tím ke všem makrolidům (7, 16, 18, 19, 20, 21). I když se uvádí citlivost meticilin-senzitivních stafylokoků na makrolidy, vzniká rezistence k těmto bakteriím již během léčby a makrolidy se nedoporučují jako alternativní léčba pro stafylokokové infekce, podobná situace je i u infekcí způsobených *S. pneumoniae*, kde rezistence k makrolidům v posledních letech v souvislosti se zvýšenou spotřebou makrolidů významně stoupla (16, 17). V zájmu zachování jejich účinnosti je proto nezbytné striktní dodržování spe-

cifických indikací. Vůči enterokokům jsou makrolidy neúčinné (5, 9, 10). Jsou účinné na *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*. Z gramnegativních bakterií působí na *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae*, *Haemophilus ducreyi*, *Eikenella corrodens* a *Moraxella catarrhalis*. Působí také na spirochety: *Borrelia burgdorferi*. Významný je účinek na atypické mikroorganismy *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, dále na *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydochila pneumoniae*, *C. psittaci* a *Legionella pneumophila* a *L. longbeachae*. Většina kmenů *H. influenzae* jsou k erytromycinu rezistentní.

## 1. Základní makrolidy

**Erytromycin** je lékem první volby pro mykoplazmatické pneumonie, legionellové pneumonie, infekce způsobené kamylobaktery, chlamydiové pneumonie a konjunktivitidy u novorozenců a malých kojenců, pro profylaxi a léčbu černého kašle a záškrtu, bacilární angiomatózu, nestreptokokovou faryngitidu způsobenou *Arcanobacterium haemolyticum*, erythrasma způsobené *Corynebacterium minutissimum*. Alternativní volbou je erytromycin v těchto indikacích: při přecitlivělosti k penicilinům u streptokokové tonzilofaryngitidy a nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených *S. pyogenes*, mírných pneumokokových infekcí dýchacích cest, prevence revmatické horečky a antraxu.

Dále je alternativou amoxicilinu u infekcí dýchacích cest a prevence bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem. Je také alternativou oxacilinu u povrchové kožní infekce malého rozsahu způsobené *S. aureus*, nelze-li použít klindamycin. Je možnou alternativou tetracyklinu u časného stadia lymeské nemoci (ECM), lékem volby chlamydiových infekcí u těhotných a dětí, úporné akné a alternativa ceftriaxonu u chancroidu.

Jeho další indikací je empirická léčba pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplazmových nebo chlamydiových infekcí, zejména u starších dětí a adolescentů, s výjimkou nemocných se závažným základním onemocněním nebo osob imunokompromitovaných, kde použití monoterapie může být nedostatečné.

U dětí má erytromycin estolát lepší biologickou dostupnost než erytromycin ethylsuccinat.

**Spiramycin** má spektrum účinnosti jako erytromycin, byl ve většině diagnóz pouze alternativou erytromycinu. V současné době je erytromycin pouze v suspenzi a ne v tabletách a v pediatrické praxi může být spiramycin jeho spolehlivou náhradou. Je však lékem volby pro léčbu (profylaxi) kongenitální toxoplasmózy novorozence v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem a makrolidem volby u infekcí astmatických pacientů léčených teophylinem a u pacientů s transplantací ledvin užívajících cyklosporin (10).

## 2. Makrolidy s prodlouženým účinkem

**Roxitromycin** není lékem volby, spektrum účinnosti je stejné jako u erytromycinu.

**Klarithromycin** má stejné antimikrobiální spektrum jako erytromycin, má však účinek na *Mycobacterium avium* complex a další atypická mykobakteria, pro něž je lékem volby vždy v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními přípravky. Je lékem volby u infekcí *H. pylori* opět v kombinaci. Lze ho použít v kombinační léčbě u toxoplasmózy. Jako jediný z makrolidů je zařazen do kategorie C (8).

## 3. Azalidy

**Azitromycin** je jediným představitelem této skupiny. Má proti makrolidům odlišnou farmakokinetiku, velmi rychle se vstřebává, plazmatické hladiny jsou proti erytromycinu a klaritromycinu nevýznamné,

protože se rychle dostává do tkání, kde dosahuje vysokých koncentrací. Proniká dobře do fibroplastů a fagocytujících buněk. Má dlouhý poločas (T<sub>1/2</sub> je mezi 2 až 4 dny) a vylučuje se v nezměněné formě stolici a močí. Spektrum účinku zahrnuje in vitro (s určitými rozdíly vyjmenovanými dále) tytéž mikroby jako erytromycin, a kmeny těchto bakterií rezistentní k erytromycinu jsou rezistentní k azithromycinu (úplně zkřížená rezistence). Minimální inhibiční koncentrace (MIC) azithromycinu potřebné pro inhibici gram pozitivních koků (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky) jsou však obvykle 2–4krát vyšší než MIC erythromycinu. Azithromycin je in vitro účinnější než erythromycin na *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter sp.*, *Moraxella catarrhalis* a je účinný také na atypická mykobakteria (*Mycobacterium avium* komplex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*). Dle FDA je doporučován jako alternativní antibiotikum k předchozím makrolidům u dětí starších 6 měsíců. Nedoporučuje se podávat u komunitní pneumonie středně těžce či závažně probíhající, nebo u dětí s cystickou fibrózou, u nozokomiální pneumonie se známou nebo předpokládanou bakteriemií, u dětí s imunodeficiencí nebo se závažnou nemocí vyžadující hospitalizaci. Není lékem volby. Jeho nevýhodou při dlouhém poločase jsou subinhibiční plazmatické hladiny se selektivním účinkem na vznik rezistence (4, 14). Dávky jsou uvedeny v tabulce 2.

## 4. Ketolidy

Jediným představitelem je **telithromycin**. Zatím nejsou zkušenosti s jeho použitím v pediatrii.

## C. Ostatní antibiotika

**1. Amfenikoly.** V současné době je jediným zástupcem této skupiny **chloramfenikol**. Je potenciálně hematotoxický, ve vzácných případech vzniká ireverzibilní aplastická anémie,

proto se toto širokospektré primárně bakteriostatické antibiotikum indikuje v současné době jen tehdy, když nelze podat jiné méně toxické antibiotikum (13).

**2. Linkosamidy.** Oba přípravky *linkomycin* i *klindamycin* mají stejné spektrum účinnosti, klindamycin má však vyšší antimikrobiální účinnost a výhodnější farmakokinetiku. Spektrum účinnosti zahrnuje grampozitivní aerobní i anaerobní koky, aerobní tyčky *B. anthracis* a *C. diphteriae*. Z anaerobů jsou účinná na klostridia i *Bacteroides fragilis*. Z méně obvyklých agens jsou účinná na *Babesia microti* a *Toxoplasma gondii*. Rizikem použití je postantibiotická pseudomembranózní kolitida (12, 13).

**3. Tetracykliny** jsou antibiotika, u nichž použití v pediatrii je limitováno věkem. Jedná se o širokospektrá bakteriostatická antibiotika, se spektrem účinku na grampozitivní i gramnegativní bakterie, spirochety, rickettsie, mykoplazmata a chlamydie. Vzhledem k velkému procentu rezistence grampozitivních koků k tetracyklinu je zcela nevhodné tetracykliny používat v empirické léčbě infekcí vyvolaných uvedenými kmeny. Jejich dobrý průnik do kostí a ukládání do rostoucích pojivových tkání mohou u dětí vyvolat poruchy růstu kostí, hnědavé zbarvení zubů a poruchu tvorby zubní skloviny. V použití zůstává pouze doxycyklin.

**Doxycyklin** má dobrou biologickou dostupnost (93%), vylučuje se do gastrointestinálního traktu, jen 30% močí, jídlo nemá na jeho vstřebávání významný vliv. U dětí starších 8 let je vhodný k léčbě mykoplazmatických a chlamydiových respiračních infekcí, u rickettsióz, případně nespecifické uretritidy a adnexitidy u adolescentů, k léčení ECM. Je lékem volby u cholery, trachomu a v kombinaci ho lze použít při léčbě

brucelózy, tularémie, acne vulgaris a moru (11). Dávky jsou v tabulce 2.

**4. Sulfonamidy.** V současné době je v ČR registrován pouze kombinovaný přípravek **ko-trimoxazol**. Jedná se o kombinaci sulfametoxazolu s trimetoprimem v poměru 5:1. Má velmi dobrou biologickou dostupnost, proniká dobře do tělních tekutin. Nežádoucími účinky jsou fotosenzibilita, u nedonošenců a novorozenců se může objevit jádrový ikterus, podmíněný vytěsněním konjugovaného bilirubinu z vazby na sérové bílkoviny, proto je u dětí do dvou měsíců kontraindikován. Je nutné sledovat lékové interakce s perorálními antikoagulanty a metotrexátem. Je lékem volby u infekcí *Pneumocystis carinii* a *Nocardia asteroides*. Používá se u dětí starších 2 měsíců k orální léčbě komunitních močových infekcí způsobených *E. coli*, *Klebsiella* a *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *Proteus spp.* Z gastrointestinálních infekcí ho lze použít u salmonelózy a shigelózy (12, 13).

**5. Nitroimidazoly** jsou chemoterapeutika s účinkem na bakterie a prvoky: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* a anaeroby: především gramnegativní bakterie včetně *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*, dále na klostridia a na většinu grampozitivních anaerobních koků. Z aerobních bakterií jsou účinná pouze na *Gardnerella vaginalis*. Mají velmi dobrou biologickou dostupnost, průnik i do mozkomíšního moku. Patří sem **metronidazol** a **ornidazol**. Jsou indikovány u anaerobních infekcí, infekcí vyvolaných prvoky, u postantibiotické pseudomembranózní kolitidy, v kombinované léčbě infekcí způsobených *H. pylori*.

**6. Nitrofurantoiny.** Jediným představitelem je nitrofurantoin, který je lékem volby pro nekomplikované močové infekce v komunitě. Zachoval si až do dnešního dne výbornou účinnost na kmeny *E. coli* (1).

MAKROLIDY	
Základní	<p>1) <b>Erytromycin base</b> – děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách, kojenci do 4 měsíců věku 20–40 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách, děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg orálně 1–2 g/den (250–500 mg každých 6 hodin, dávku lze zdvojnásobit)</p> <p>2) <b>Spiramycin perorálně</b> – děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg: 500–1 000 mg každých 8 hodin nebo 1–2 g každých 12 hodin, v případě potřeby lze dávku zvýšit až na 2–2,5 g každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností 20–45 kg 16,7 mg/kg každých 8 hodin nebo 25 mg/kg každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností pod 20 kg 12,5 mg/kg každých 6–8 hodin.</p>
Makrolidy s prodlouženým účinkem	<p>3) <b>Roxithromycin</b> – děti s hmotností &gt; než 40 kg: 150–300 mg každých 12 hod., s hmotností 7–13 kg 25 mg každých 12 hodin, s hmotností 14–26 kg 50 mg každých 12 hodin, s hmotností 27–40 kg 100 mg každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností do 40 kg 5–7,5 mg/kg (v případě potřeby až 10 mg/kg) ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách.</p> <p>4) <b>Clarithromycin</b> – děti perorálně s tělesnou hmotností &gt; 45 kg: 250–500 mg každých 12 hodin, s hmotností do 45 kg a starší 6 měsíců 7,5 mg/kg každých 12 hodin.</p>
Azalidy	<p>1) <b>Azitromycin perorálně</b> – děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg: první den 500 mg, dále 250 mg po dobu 5 dnů, nebo 500 mg po dobu 3 dnů, nebo 1–2 g jednorázově. Děti s tělesnou hmotností do 45 kg první den 10 mg/kg, dále 5 mg/kg po dobu 5 dnů, nebo 10 mg/kg po dobu 3 dnů, nebo 20 mg/kg jednorázově.</p>

OSTATNÍ ANTIBIOTIKA	
Linkosamidy	<b>Klindamycin:</b> perorálně 8–20 mg/kg/den jako hydrochlorid a 8–25 mg/kg/den jako pilulát ve 3–4 dávkách.
Tetracykliny	<b>Doxycyklin:</b> perorálně děti ≥ 8let (< 45 kg): 2–5 mg/kg/den v 1–2 dávkách (max. 200 mg/den); děti > 8 r. (> 45 kg) 100–200 mg/den v 1–2 dávkách.
Sulfonamidy	<b>Kotrimoxazol:</b> perorálně děti > 2 měs. Mírné a středně těžké infekce 8 mg trimetoprimu (TMP)/kg/den rozděleně ve 2 dávkách, i. v. závažné infekce/P. carinii 20 mg TMP/kg/den rozděleně každých 6 hodin, profylaxe PCP p. o., 10 mg TMP/kg/den ve 2 dávkách 3 dny v týdnu, močové infekce 2 mg TMP/kg a dávku.
Imidazoly	<b>Metronidazol</b> <b>Amebiasis</b> p. o. 35–50 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách po 8 hod. po dobu 10 dní, <b>Trichomoniasis</b> p. o. 15–30 mg/kg/den každých 8 hod. po dobu 7 dnů <b>Anaerobní infekce</b> p. o. 15–30 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách po 8 hod. <b>Clostridium difficile</b> p. o. 20 mg/kg/den ve 4 dávkách max. 2 g
Nitrofurantoin	<b>Furantoin</b> nekomplikované infekce močových cest 1 tbl 3–4x denně

## Závěr

Závažnost antibiotické rezistence spočívá v tom, že účinek daného antibiotika snižuje, nebo jeho použitelnost pro léčbu infekcí zcela vylučuje. Její záluždnost tkví ve skutečnosti, že se vyvíjí pozvolna, skrytě a při podcenění mikrobiologické diagnózy

nemusí být rozpoznána jako příčina selhání léčby. Většina infekcí se totiž upravuje spontánně bez ohledu na to, zda je původce infekce citlivý nebo rezistentní k podávanému antibiotiku. Uváživý přístup k indikaci antibiotické léčby znamená pro nás všechny udržení příznivého stavu rezistence komu-



nitních bakteriálních patogenů k antimikrobním přípravkům. Restriktivní opatření řízené státem či organizací mají jen částečný efekt. Pro úspěšnost restrikce spotřeby je nutná spolupráce praktika, klinika a mikrobiologa, znalost regionální situace, správná interpretace výsledků na základě správně provedených odběrů, znalost farmakokinetiky a farmakodynamiky pro správné dávkování. Doporučené

postupy mohou napomoci v správné indikaci, vždy však se znalostí lokální situace.

**doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.**

Infekční klinika na Bulovce  
Budínova 2, 180 81 Praha  
e-mail: maresov@fnb.cz

## ANTIBIOTICKÁ LÉČBA KOMUNITNÍCH BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ

U řady komunitních bakteriálních infekcí není možné aplikovat antibiotika cíleně, na základě identifikace bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti. V některých případech však lze vyčkat na závěr mikrobiologického vyšetření, jehož orientační výsledek je k dispozici do 24 h po odběru biologického materiálu. Například u tonzilitidy a faryngitidy je možné odebrat výtěr z krku a antibiotickou léčbu zahájit pouze v případě pozitivní kultivace *Streptococcus pyogenes*, event. některých dalších, málo frekventních bakteriálních původců ( $\beta$ -hemolytických streptokoků skupin C, F a G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*).

Tabulka 1 uvádí možnosti antibiotické léčby nejčastějších komunitních bakteriálních infekcí.

V iniciační léčbě lze doporučit především základní antimikrobní léčiva (např. penicilin, amoxicilin, makrolidy, doxycyklin, kotrimoxazol, trimethoprim, nitrofurantoin). Aplikace účinnějších antibiotik (např. fluorochinolonů, kombinovaných aminopenicilinů, cefalosporinů II. generace) by měla být omezena pouze na indikované případy (především recidivující a komplikované infekce), kdy je k dispozici mikrobiologický výsledek prokazující etiologickou roli bakterie s rezistencí k základním antibiotikům.

*Podpořeno výzkumným záměrem  
MSM6198959223.*

**prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.**

Ústav mikrobiologie FN a LF UP  
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc  
e-mail: kolar@fnol.cz

**Tabulka 1. Antibiotická léčba vybraných komunitních bakteriálních infekcí**

Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
Akutní tonzilitidy, faryngitidy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin	makrolidy (v případě alergie na penicilin)
Akutní sinusitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy, kotrimoxazol, doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let)
Akutní otitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy, kotrimoxazol
Akutní bronchitidy	až 90 % případů je virové etiologie	antimikrobní přípravky nejsou primárně indikovány	



**Tabulka 1. Antibiotická léčba vybraných komunitních bakteriálních infekcí – pokračování**

Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy
	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let), makrolidy	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)
Infekce dolních močových cest	především <i>Escherichia coli</i> méně často: <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> a další	kotrimoxazol, trimethoprim, nitrofurantoin, amoxicilin	cíleně na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům

### Literatura

- Bartoničková K, Běbrová E, Beneš J, Čížek J, Dostál V, Galský J, Horáčková M, Chmelík V, Jindrák V, Karen I, Kolář M, Kolská M, Kolský A, Marek J, Marešová V, Matoušková M, Nyč O, Urbášková P. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. *Praktický lékař* 2006; 86(8): 429–438 ([www.cls.cz/dp/2006/dp/imc.doc](http://www.cls.cz/dp/2006/dp/imc.doc)).
- Blechová Z. Časté komunitní infekce dětského věku a jejich léčba. *Pediatr. pro Praxi*. 2005; 6(2): 71–75.
- Cunha BA. Penicillin resistance in pneumococcal pneumonia. *Postgrad. Med*. 2003; 113(1): 42–54
- Čížman M, Pokorn M, Seme K et al. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. *J. Antimicrobial. Chemother.* 2001; 47: 475–477.
- Hoza J, Jindrák V, Marešová V, Nyč O, Sechser T, Suchopár J, Švihovec J, Urbášková P. Konsensus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. *Praktický lékař* 2002; 82(5): 251–261 ([www.cls.cz](http://www.cls.cz)).
- Jindrák V, Běbrová E. Mikrobiologické podklady pro léčbu antibiotiky v ambulanci. *Klin. mikrob. inf. lék.* 2000; 6(9–10): 290–293.
- Jindrák V, Henyšová J, Vaníš V, Urbášková P, Litoš P. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu jako regionální problém. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 1999;5: 237–243.
- Marešová V. Clarithromycin. *Remedia* 1995; 5(4): 184–191.
- Marešová V, Urbášková P. Phenoxyethylpenicillinum (penicilin V). *Remedia* 2005; 15(3): 221–226.
- Marešová V. Spiramycin. *Remedia* 2006; 16(1): 37–45.
- Marešová V. Doxycyklin. *Remedia* 1996; 6(5): 27–283.
- Micromedex (databáze léků). 1/2006-02-05.
- Nelson JD, Bradley JS. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2006.
- Příborský J. Makrolidy. Praha, Maxdorf: 2001.
- Příborský J. Cefalosporiny. Praha, Maxdorf: 1999.
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *New England J. Med.* 1997; 337: 441–446.
- Štika, L. Spotřeba antimikrobiálních léčiv a její vliv na rezistenci mikroorganismů. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 2001; 10: 66–71.
- Urbášková P. Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR. *Pediatr. pro Praxi* 2000; 1(3): 105–107.
- Urbášková P, Jakubů V, Žemličková H a účastníci CZ-EARSS. EARSS v České republice: Surveillance antibiotické rezistence invazivních izolátů *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* a *E. faecium*. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie*, 2001; 10: 310–315. (<http://www.szu.cz/cem/zpravy/default.htm>)
- Urbášková P, Jindrák V, Marešová V. Antibiotická rezistence u hlavních původců bakteriálních infekcí v ČR. *Legis Artis*. 2001; 1(9): 5–7.
- Urbášková P, Marešová V, Jindrák V, Nyč O, Suchopár J, Sechser T, Hoza J, Karen I, Švihovec J. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika. *Prakt. Léč.* 2003; 83(10): 563–571 ([www.cls.cz/dp/2003/ATB](http://www.cls.cz/dp/2003/ATB)).
- WHO Model Prescribing Information: Drugs used in bacterial infections. WHO Geneva, 2001.

## Proteolytické enzymy zvysují účinnost antibiotik

Trvalý nárůst antibiotické rezistence mikrobiálních původců infekcí se stává celosvětově velkým problémem. K jeho vzniku přispívá zejména neúčelné podávání antibiotik u infekcí působených viry. Těžko můžeme očekávat, že situaci vyřeší vývoj nových antibiotik. Pomoci může uvážené podávání současných antibiotik a hledání podpůrných prostředků, které by potencovaly jejich účinek.

Současné podávání antibiotik s některými proteolytickými enzymy (trypsin, chymotrypsin, bromelain), případně s kombinovanými enzymovými přípravky vedoucí ke zlepšení terapeutického efektu je v literatuře popisováno od padesátých let minulého století. Prospěšnost této kombinace byla ověřena řadou experimentů i klinických studií, které prokázaly zvýšení koncentrace antibiotik v krvi, zlepšení jejich penetrace do tkání a tím zvýšení efektivity léčby. Širší využívání této schopnosti u nás dostupných preparátů systémové enzymoterapie (Wobenzym, Phlogenzym), které představují kombinaci proteolytických enzymů (trypsinu, chymotrypsinu, bromelainu a papainu) by mohlo pozitivně přispět i v současné medicíně.

V experimentu byl například zjištěn zvýšený průnik penicilinu (i. m.) při intraperitoneální aplikaci bromelainu u psů. Chymotrypsin (i. m.) zase zvyšoval u potkanů průnik penicilinu (i. m.) do granulomů a do zánětlivé tekutiny při peritonitidě.

Svoje zkušenosti s kombinací trypsinu (i. m.) s antituberkulotiky publikoval již v roce 1958 Rappoport. U pacientů s miliární tuberkulózou, tuberkulózní meningitidou, epididymitidou, tuberkulózními lymfadenitidami a s tuberkulózou kostí, přidání trypsinu překonalo jejich rezistenci na léčbu. Neubauer (1961) současným podáváním bromelainu potencoval účinky penicilinu, chloramfenikolu, novobiocinu a erytromyci-

nu při pneumonii, chronické bronchitidě, tromboflebitidě a perirektálních abscesech, a to i tam, kde samotná antibiotika nebyla dostatečně účinná.

Seneca a Peer (1964) prokázali při souběžném perorálním podávání chymotrypsinu a tetracyklinu zvýšené koncentrace antibiotika v krvi a v moči.

Bodi (1966) kvantitativně verifikoval vliv perorálně podávaného bromelainu na permeabilitu tkání pro tetracyklin ve dvojité zaslepené randomizované studii kontrolované placebem. Tetracyklin stanovoval v tekutině puchýřů, jejichž tvorba byla indukována aplikací roztoku kantaridinu na předloktí u zdravých dobrovolníků. U bromelainové skupiny se vytvořilo větší množství puchýřové tekutiny s vyšším obsahem tetracyklinu v porovnání s placebovou skupinou.

Tinozzi a Venegoni (1978) prokázali, že u nemocných léčených současně amoxicilinem a bromelainem dosahují koncentrace antibiotika ve žluči, žlučnících, apendixu a v kůži vyšších hodnot než u nemocných, kteří užívali antibiotikum samotné nebo antibiotikum spolu s indometacinem.

Luerti a Vignali (1978) do své studie zahrnuli 54 pacientek indikovaných ke gynekologickým operacím. Před výkonem podali těmto ženám perorálně jednorázovou dávku amoxicilinu nebo tetracyklinu v kombinaci s bromelainem nebo indometacinem, případně placebem. Následně určovali koncentrace antibiotik v séru a ve tkáni odňatých orgánů (uterus, tuba, ovarium). Současné podání bromelainu signifikantně zvyšovalo koncentrace antibiotik v séru i ve tkáních ve srovnání s indometacinem a placebem.

Výhody, které přinášejí při léčbě antibiotiky jednotlivé proteolytické enzymy, se ještě umocňují při používání cíleně sestavených enzymových kombinací, např. Wobenzymu nebo Phlogenzymu. Klinické studie

potvrzují podpůrnou účinnost enzymových preparátů (na níž se nesporně podílí zvýšení penetrace antibiotik i chemoterapeutik do tkání) u většiny akutních i chronických zánětlivých infekčních procesů, zvláště těch, jež probíhají v „izolovaných“ oblastech. Jako příklady lze uvést sinusitidy, bronchitidy, cystopyelitidy, adnexitidy, otitidy a další.

Barsom a spol. (1982,1983) analyzovali ve svých studiích účinnost kombinace devíti chemoterapeutik a antibiotik s polyenzymovým preparátem Wobenzymem u 44 pacientů s prostatitidami a 56 pacientů s cystitidami a cystopyelitidami. V této kombinaci se zvyšovaly koncentrace všech antimikrobiálních léků za 8 hodin po podání. Pozitivně byl ovlivněn i klinický průběh onemocnění a laboratorní ukazatele.

Suchich (1997) ve své práci popsal významné zvýšení efektivity antibiotické léčby chronických urogenitálních chlamydióz s projevy zánětu a/nebo neplodnosti při současném užití kombinace doxycylinu a ofloxacinu s enzymoterapií (Wobenzym drg. p. o. nebo chymotrypsin inj. i. m.) Samotnými antibiotiky dosáhl vyléčení u 61,2%, při kombinaci antibiotik s Wobenzymem nebo chymotrypsinem bylo vyléčeno více než 90% nemocných. Žádný z pacientů vyléčených kombinací antibiotik a enzymoterapie neprodělal recidivu onemocnění u následujících 3měsících. Suchich navíc prokázal u pacientů léčených kombinací antibiotik a Wobenzymu při imunologickém vyšetření normalizaci původně patologických hodnot interferonů. Významný je i fakt, že výsledky léčby při injekční aplikaci chymotrypsinu byly stejné jako při perorálním podávání Wobenzymu, které bylo pro pacienty nesrovnatelně pohodlnější, bez nutnosti docházení na aplikace injekcí a v neposlední řadě bez vedlejších reakcí, které se vyskytly při injekční aplikaci chymotrypsinu.

Förstl (2006) publikoval v ČR obdobné výsledky při léčbě akutních chlamydióz. Porovnával efekt léčby samotným azitromycinem (AZT) a léčby kombinací azitromycinu s Wobenzymem. Významně lepších výsledků bylo opět dosaženo při kombinované léčbě (AZT 56,25% vyléčených vs. AZT + Wobenzym

81,25% vyléčených). Možnost využití enzymoterapie u léčbě chlamydióz zmiňuje také Bartoníčková (2003).

Zkušenosti se současným podáváním antibiotik a systémové enzymoterapie prezentovali i další čeští autoři (Hubáček, Veldová, Vyhánková). Kombinovanou léčbu aplikovali u sinusitid, sekretorických otitid, laryngitid, chronických sialoadenitid a dalších ORL diagnóz.

Vzhledem k hroživě přibývajícím rezistencím i na nově zaváděné chinolony, je přínosná práce Tkachuka (2007), který u pacientů s chronickou bakteriální prostatidou porovnával efekt léčby samotnými chinolony (65 mužů) a kombinací chinolonů s Wobenzymem (70 mužů). Jednoznačně výraznějšího zlepšení objektivních i subjektivních ukazatelů úspěšnosti léčby bylo dosaženo u skupiny léčené kombinovanou léčbou, rozdíl mezi skupinami byly statisticky významné. Např. eliminace původce onemocnění byla bakteriologickým vyšetřením ejakulátu potvrzena u 95,7% mužů léčených chinolony s Wobenzymem a jenom u 64,6% léčených pouze chinolony. Navíc u 12 mužů léčených ofloxacinem (OFLO) s Wobenzymem a u 10 léčených pouze OFLO byla zjišťována koncentrace OFLO za 2 hodiny po podání v krevní plazmě, ejakulátu a v tkáni prostaty, získané transrektální biopsií. Zatímco hladiny v krevní plazmě se příliš nelišily, rozdíl hladin OFLO v ejakulátu byl statisticky významný ve prospěch skupiny léčené i Wobenzymem (OFLO+WE:  $3,5 \pm 0,2$  mg/l vs. OFLO:  $2,2 \pm 0,4$  mg/l;  $p < 0,05$ ). Významně vyšší byla také koncentrace antibiotika v prostatické tkáni při kombinované léčbě (OFLO+WE:  $5,1 \pm 0,5$  mg/l vs. OFLO:  $3,4 \pm 0,5$  mg/l;  $p < 0,01$ ).

Můžeme tedy shrnout, že zlepšení efektu antibiotik při současném perorálním podávání kombinovaných enzymových přípravků je téma stále aktuální a příznivé výsledky potvrzují i moderní práce. Širší využívání systémové enzymoterapie v této indikaci by jistě mohlo pomoci nejen při omezení vzniku antibiotických rezistencí původců běžných komunitních infekcí, ale například i při léčbě stále častějších sexuálně přenosných onemocnění a při infekcích rezistentními mykobakteriemi.

## Ochrana očkováním proti virovým hepatitidám

**RNDr. Marek Petráš**

specialista v oboru vakcinologie

**Dnes běžně používané vakcíny proti virové hepatitidě typu A a typu B přispěly k prevenci těchto onemocnění.**

**Klíčová slova: hepatitida, vakcína, účinnost.**

### **Epidemiologie hepatitid typu A a B**

Viry hepatitidy typu A (HAV) způsobující „nemoc špinavých rukou“ jsou hepatoviry z čeledi *picornaviridae*. Šíří se fekálně orální cestou a zpravidla se do člověka dostávají potravinami nebo nápoji kontaminovanými stolicí nemocných lidí. Zdrojem nákazy bývá pouze nemocný člověk, který virus vylučuje stolicí 1 až 3 týdny před objevením prvních příznaků této choroby, pokud nejde o asymptomatický průběh onemocnění. K nejnebezpečnějšímu šíření infekce dochází tehdy, kdy nakažení lidé nemají žádné nebo téměř žádné příznaky. Pokud dojde ke znečištění zdroje pitné vody, obvykle situace končí epidemií, která se dále může rozšířit přímým kontaktem mezi lidmi. K tomu přispívají i nedostatečné hygienické podmínky. Přestože má počet HAV onemocnění v České republice v průběhu posledních let klesající tendenci, stále patří očkování k nejlepším prevencím. Virová hepatitida typu B (HBV), označovaná někdy jako sérová „žloutenka“ je akutním, subakutním, nebo chronickým virovým záně-

tem jater. Vysoce infekční viry hepatitidy typu B jsou z čeledi *hepadnaviridae*. Zdrojem infekce je buď nemocný člověk nebo bacilonosič. Přenos na člověka se uskutečňuje krví přímým způsobem (krevní transfuze, operační zákroky, zubní ošetření, poranění jehlou apod.) nebo nepřímo používáním např. společných hygienických potřeb (ručníky, kartáček na zuby, holicí strojek apod.). U žen, které se nakazí virovou hepatitidou typu B v těhotenství, nebo které jsou bezpříznakové nositelky viru, může dojít k přenosu nákazy i na plod. Mimo uvedené způsoby se tyto viry přenáší také pohlavním stykem.

Po zavedení cíleného očkování rizikových skupin došlo v 90. letech minulého století v České republice k významnému poklesu incidence HBV. Ještě v letech 1979 až 1986 bylo zaznamenáno ročně více než 2 000 případů tohoto onemocnění, zatímco od roku 1991 bývá hlášeno méně než 1 000 případů ročně. Přestože je u nás epidemiologická situace příznivá (v současnosti dosahuje roční incidence 300–500 případů), ve skupině mladistvých

roste riziko možné nákazy v důsledku zvýšeného počtu drogově závislých a častého střídání sexuálních partnerů. Od roku 2001 u nás bylo zavedeno celoplošné očkování nově narozených dětí a doočkování dětí ve věku 12 let, což příznivý trend nadále podporuje.

### Složení očkovacích látek

Teprve v 80. letech minulého století se podařilo připravit dostatečně účinné a bezpečné vakcíny proti HAV. Vakcinační kmen byl nejprve atenuován a několikerým pasážováním adaptován na buněčných kulturách MRC-5. Lyzáty buněčných kultur se někdy zahušťují a vždy se inaktivují. Není-li zjištěn žádný obsah živých virů, je vakcína považována za dostatečně inaktivovanou a provede se konečná purifikace.

Nativní purifikovaná očkovací látka je posléze adsorbována na minerální hliníkový nosič (obvykle hydroxid hlinitý). Tímto se zajistí řízené a pozvolné uvolňování antigenu v těle očkované osoby. Některé vakcíny navíc obsahují i speciální biologické nosiče např. lipozomy, které mají funkci zvýšení antigenní exprese na buňkách imunitního systému.

Obsah účinné látky v komerčních vakcínách není jednotný, protože každý výrobce používá jinou metodu stanovení obsahu a tedy i jiné měrné jednotky. V posledních letech vedle sebe existují paralelně dětská a dospělá forma této vakcíny, přitom dětská verze bývá poloviční dávkou dospělě.

Bezpečná, imunogenní a účinná vakcína proti HBV infekci byla komerčně k dispozici od roku 1982. První typ vakcíny byl připraven z vysoce purifikovaného HBsAg glykoproteinu získaného z plazmy pacientů postižených chronickou virovou hepatitidou typu B. Tento druh vakcíny vznikl z důvodu nedostatečného pomnožení virů HBV na tkáňových kulturách, kromě vyšších primátů a člověka nejsou zvířecí tkáně k tomuto viru vnímavé. Částice

HBsAg glykoproteinu získané z plazmy pacientů byly purifikovány a reziduální infekční částice jsou inaktivovány různými chemickými a tepelnými metodami. Přestože se tento typ vakcíny přestal ve Spojených státech amerických či v Evropě vyrábět, dodnes některé asijské společnosti tuto očkovací látku vyrábějí. Předností těchto vakcín je jejich přirozený původ a vysoká kompatibilita s přirozenou HBV infekcí, neboť původní přirozené HBsAg částice obsahují všechny velké střední i malé proteiny, zahrnující pre-S1, pre-S2 a SAg polypeptidy, jejichž přítomnost ve vakcinačním antigenu zvyšuje imunogenitu očkovací látky. Proto i koncentrace antigenu v těchto typech vakcín může být nižší než u rekombinantních, tj. obvykle 3 až 5 µg.

Díky rekombinantním technikám genetického inženýrství se podařilo vyvinout imunizační antigen – glykoprotein HBsAg, který je syntetizovaný v kvasinkách (např. *Saccharomyces cerevisiae*) nebo v savčích buňkách (např. vaječniců čínských křečků – CHO buňky), do kterých je rekombinantně vložen plazmid obsahující gen HBsAg. Takto geneticky upravené buňky se používají jako master seed, ze kterého se připraví pracovní seed a ten se nechá ve fermentačním procesu namnožit. Konečný glykoprotein HBsAg je získáván lýzováním buněk a následně biochemickou a biofyzikální separací (chromatograficky, filtračně apod.).

Konečná strukturální podoba uměle syntetizovaného a purifikovaného glykopolypeptidu HBsAg se uspořádá do sférického tvaru, který je velmi podobný tvaru přirozeně vznikajících HBsAg částic. Rozdíl mezi syntetizovanými a přírodními částicemi je dán ve způsobu glykosylace HBsAg. Uměle syntetizované částice mohou, ale nemusí vždy obsahovat pre-S1 a pre-S2 polypeptidy, zakotvené na povrchu antigenu, které mohou být rovněž součástí vložené genetické informace do plazmidu vyjadřující glykoprotein HBsAg.

Dnešní HBV rekombinantní vakcína (buď jako monovakcína nebo jako kombinovaná vakcína, včetně vícevalentních vakcín) obsahuje obvykle 10 až 40 µg HBsAg proteinu/ml adsorbovaného nejčastěji na minerální nosič (hydroxid hlinitý). Zpravidla nižší dávky (poloviční koncentrace vakcinačních antigenů, 5–10 µg/dávka) se aplikují dětem do 10–19 let (v závislosti na komerční vakcíně), naopak pacientům s hemodialýzou a osobám s očekávanou horší imunitní odpovědí se podávají vyšší dávky (až dvojnásobné koncentrace 40 µg/dávka).

Podobně jako u jiných vakcín se někdy využívá biologického nosiče, zesilujícího antigenní účinnost.

### Očkování proti hepatitidám

Očkování proti virové hepatitidě typu A je určeno k aktivní imunizaci dětí starších 1 roku a dospělých osob. Toto očkování nepatří mezi pravidelné (povinné) očkování, a proto se doporučuje zejména:

- osobám, které cestují do oblastí se zvýšeným výskytem HAV (jako jsou oblasti Afriky, Asie, Středomoří, Středního východu, Střední a Jižní Ameriky). Riziko nákazy se v těchto lokalitách zvyšuje s délkou pobytu v běžných životních podmínkách a odhaduje se, že až 20 z 1 000 cestovatelů bývá infikováno;
- vojákům cestujícím do vysoce endemických oblastí, zpravidla se sníženým stupněm hygieny, kde se riziko nákazy HAV zvyšuje;
- osobám, pro které může být hepatitida typu A nemocí z povolání, nebo osobám exponovaným zvýšenému riziku přenosu této nákazy. Jde zejména o zdravotnický personál v nemocnicích nebo o osoby profesně přicházející do styku s potravinami či odpadními vodami apod.;

- rizikovým skupinám: homosexuálové, narkomane a sexuálně promiskuitní osoby;
- pacientům s pravidelnou léčbou krevními deriváty nebo s chronickým onemocněním jater a hemofilikům.

Samotné očkování se nedoporučuje pro postexpoziční profylaxi, přestože již dnes existují klinické údaje, potvrzující srovnatelnou ochranu očkováním do 14 dní od HAV expozice s pasivní imunizací zprostředkovanou podáním imunoglobulinu. Předpokládá-li se, že osoba po expozici HAV infekce bude nadále této infekci vystavována nebo v budoucnu se expozici nevyhne, pak se doporučuje kombinovaná imunizace očkovací látkou a podáním imunoglobulinu. Přestože simultánní podání vakcíny a imunoglobulinu nevytvoří tak vysoké hladiny protilátek jako samotné očkování, kombinovaná imunizace zajistí mnohonásobně vyšší koncentrace protilátek než jsou minimální protektivní hladiny.

Základní očkování všech věkových skupin se provádí podáním jedné dávky vakcíny, která je na základě údajů klinických hodnocení schopna u většiny očkovanych zajistit minimálně 8letou ochranu. Pro zvýšení počtu chráněných osob a pro zesílení imunitní odpovědi se standardně doporučuje podávat celkem 2 dávky v intervalu 6–18 měsíců v závislosti na věkové skupině a na doporučení výrobce dané komerční vakcíny. I když výsledky dosavadních klinických studií prokázaly minimálně 12letou ochranu po základním očkování, výrobci zpravidla doporučují podání booster dávky po 10 letech od podání druhé dávky vakcíny.

Vakcína proti virové hepatitidě typu B je určena pro aktivní imunizaci dospělých osob a dětí starších 3 měsíců, případně novorozenců HBsAg pozitivních matek, které se touto vakcínou očkují do 24 hodin po narození (se současným podáváním specifické-

ho HBIG imunoglobulinu). Vakcína se používá nejen v pravidelném očkování dětí, ale rovněž v rámci zvláštního očkování či doporučeného očkování u těchto skupin:

- děti starší 3 měsíců v rámci pravidelného očkovacího kalendáře;
- děti ve 12. roce života v rámci doočkování proti HBV před obdobím očekávaného zvýšeného rizika HBV nákazy;
- novorozenci matek, které jsou HBsAg pozitivní, nebo které byly během těhotenství infikovány virovou hepatitidou typu B (zejména v posledním trimestru); očkování se u těchto dětí zahajuje do 24 hodin po porodu;
- pacienti s pravidelnou hemodialyzační léčbou, s chronickou jaterní insuficiencí, s častým příjmem krevních derivátů, se srpkovitou anémií, s koagulopatií nebo pacienti čekající na transplantaci orgánů;
- osoby s rizikovým sexuálním chováním nebo drogově závislé osoby;
- osoby, které žijí ve společné domácnosti s nemocným virovou hepatitidou typu B nebo s HBsAg pozitivní osobou;
- osoby, které přicházejí do styku s lidským biologickým materiálem ve zdravotnických zařízeních;
- osoby, které při svém pracovním výkonu jsou vystaveny zvýšenému nebezpečí HBV infekce;
- osoby, které se neprofesionálně poranily injekční jehlou podezřelou z HBV kontaminace a u nichž je hladina protilátek vůči HBV nižší než 10 mlU/ml;
- osoby, které cestují do oblastí se zvýšeným výskytem HBV, a předpokládá-li se riziko její expozice.

Očkovací látka proti virové hepatitidě typu B je vhodná také pro postexpoziční profylaxi, kdy

se očkování někdy podporuje pasivní imunizací, tj. podáním specifického HBIG imunoglobulinu. Perinatálnímu přenosu HBV infekce lze zabránit tehdy, je-li dítě HBsAg pozitivní matky včas a správně podrobena imunoprophylaxi. Očkování spolu s jednou dávkou HBIG provedené do 24 hodin (někdy se uvádí do 12 hodin) po narození, poskytuje 85–95 % ochranu novorozence před HBV infekcí i její chronickou formou. Je-li imunoprophylaxe prováděna pouze očkováním do 24 hodin po narození a následně se podají zbývající 2 nebo 3 vakcinační dávky, účinnost prevence je 70–95 %. Pouze v několika málo případech imunoprophylaxe očkováním nebo kombinovaná imunoprophylaxe novorozenců selhává, a to zejména tehdy, došlo-li k prenatální expozici novorozence v děloze nebo má-li matka vysoké hladiny mateřské HBV-DNA.

Základní HBV očkování představují tři dávky podané v 0., 1. a 6. měsíci. Děti mladší 15 let se očkují vakcínou s poloviční dávkou, tj. s obsahem 5–10 µg povrchového antigenu HBsAg, v závislosti na dané komerční vakcíně. Dospělí a děti starší 15 let se očkují celou dávkou vakcíny, tj. s obsahem 10–20 µg povrchového antigenu HBsAg. Očkování u novorozenců a malých dětí (zpravidla mladších 1 roku) se provádí v rámci kombinovaného očkování společně s očkováním proti tetanu, záškrtu, dávivému kašli, hemofilovým nákazám typu b a dětské přenosné obrně. Takové očkování se provádí podáním 4 dávek této kombinované vakcíny. První tři dávky se podávají v intervalu 1–2 měsíců a 4. dávka se podá po 6–10 měsících.

U novorozenců HBsAg pozitivních matek se očkuje do 24 hodin po narození s monovakcínou proti virové hepatitidě typu B. Další dávky se podávají v rámci kombinované vakcíny ve zhruba 6., 10. a 14. týdnu. Následně se postupuje jako u nerizikových dětí, tj. podává se další 4. dávka kombinované vakcíny po 6–10 měsících.



V případě potřeby získání rychlé ochrany vůči virové hepatitidě typu B je možné provádět základní očkování 3 dávkami vakcíny, podanými v 0., 1. a 2. měsíci. Pro dosažení stejné dlouhodobé kvalitní ochrany jako u předešlého schématu, je nutné podat čtvrtou posilující dávku ve 12. měsíci. Vedle toho existuje ještě zrychlené schéma očkování, které je vhodné zejména tehdy, je-li třeba u očkované osoby získat v co nejkratším termínu alespoň částečnou ochranu. V takovém případě se rovněž podávají tři dávky v 0., 1. a 3. týdnu. Takové očkování zajistí ochranu u zhruba 60–80 % očkovaných. Proto se do 1 roku podává ještě 4. dávka, která zajistí ochranu podobnou jako v případě běžného schématu očkování (tj. po 3 dávkách). Podobný výsledek poskytuje očkování s prvními dvěma dávkami podanými v intervalu 1 měsíce, proto se může očkování ve zrychleném schématu nahradit očkování s prvními 2 dávkami. V tomto případě je rovněž důležité podat ještě třetí dávku.

U hemodialyzovaných a imunodeficitních pacientů, kteří si jeden měsíc po základním očkování nevytvoří dostatečně kvalitní ochranu vůči virové hepatitidě typu B (tj. hladina protilátek je nižší než 10 mIU/ml), se základní očkování rozšíří o jednu či více podaných dávek vakcíny. Imunosuprimované nebo hemodialyzované pacienty také lze očkovat podle modifikovaného schématu podáním 4 dávek v 0., 1., 2. a 6. měsíci. Podle sérologického vyšetření se zvaží možné podání dalších posilujících dávek.

### **Imunogenita a účinnost HAV očkování**

Na základě znalosti minimální protektivní koncentrace imunoglobulinu při pasivní imunizaci byla odhadnuta i minimální protektivní hladina protilátek po vakcinaci, jejíž hodnota je 10–20 mIU/ml. Experimentální studie na šimpanzích ukázaly, že nízké hladiny pasivně podaných protilátek (< 10 mIU/ml),

získaných od aktivně imunizovaných osob, neochrání vůči HAV, ale mohou předejít jejím klinickým projevům a případnému dalšímu šíření viru. V případě, že se ke stanovení protilátek specifických vůči HAV používá modifikovaná metoda ELISA, bývají jako minimální protektivní mez považovány hladiny vyšší než 20 mIU/ml (nebo někdy > 33 mIU/ml). Je-li k tomuto stanovení používána modifikovaná metoda RIA, pak už hladiny vyšší než 10 mIU/ml jsou dostatečně protektivní.

Údaje získané z četných klinických studií ukazují, že všechny komerční vakcíny jsou vysoce imunogenní a poskytují dlouhodobou ochranu u očkovaných osob, přestože obsahují velmi nízké koncentrace účinných antigenů.

Srovnáme-li dosažené hodnoty hladiny protilátek specifických vůči HAV po jejím prožití, po očkování a po pasivní imunizaci imunoglobulinem, nejvyšší koncentrace protilátek je dosažena pro přirozené infekci (zhruba 1,5krát vyšší než po očkování). Naopak hladiny protilátek po pasivní imunizaci s imunoglobulinem bývají jen v řádech desítek mIU/ml, které přetrvávají do 60 dní po imunizaci.

Po očkování se protilátky začínají vytvářet zhruba po 1 týdnu, ale k vysoké sérokonverzi obvykle dochází u očkovaných osob do 4 týdnů. Je velmi obtížné stanovit dobu, kdy očkovaná osoba začíná být chráněna, neboť i osoby, u kterých nejsou protilátky detekovatelné, mohou být již chráněny.

Všechny komerční vakcíny vůči HAV poskytují dostatečně kvalitní ochranu dospělým osobám. Protektivní hladiny protilátek jsou vyvolány u 94–100 % dospělých osob jeden měsíc po podání první dávky očkovací látky. Po aplikaci druhé boosterující dávky dochází u prakticky všech imunizovaných osob k dosažení vysokých titrů protilátek.

I když podle výrobců těchto komerčních vakcín je možné očkovat již děti starší 1 roku, zpravidla



se takové očkování častěji provádí až po dosažení 2 let. Důvodem je možná interference mateřských protilátek především u dětí matek s vysokým titrem anti-HAV protilátek.

Studie, odhadující délku doby perzistence těchto protilátek, na základě kinetických matematických modelů, potvrzují minimálně 20letou perzistenci ochrany. Vzhledem k tomu, že toto očkování bylo do praxe zavedeno teprve v 90. letech, nejsou dosud všechny předpoklady a hypotézy týkající se protektivní perzistence dostatečně ověřeny. Proto se zatím předpokládá ochrana po očkování v délce 10–15 let. Mimo jiné bylo zjištěno, že u osob s nedetekovatelnou hladinou protilátek bylo po podání další dávky vakcíny vyvolaná silná imunitní odpověď, což naznačuje existenci bohaté imunologické paměti. Tyto skutečnosti naznačují, že by se další posilující očkování (booster) mohlo provádět i později, tj. v období 10–15 let od podání druhé dávky vakcíny. Jiná situace však může být u skupin osob, které si po základním očkování nevytvořily imunitní odpověď. U nich by případné posilující očkování mohlo být významné.

Minimální ochranný titr protilátek specifický vůči hepatitidě typu B  $\geq 10$  mIU/ml, který koreluje s protekcí vůči klinicky významnému HBV onemocnění, je definován SZO jako limit séroprotektivity. Celosvětový konsenzus označuje hladiny specifických protilátek  $\geq 100$  mIU/ml za hyperimunní odpověď po očkování a byl přijat jako minimální protektivní mez spolehlivou pro dosažení dlouhodobé ochrany vůči HBV, který mimo jiné zajišťuje i dostatečně kvalitní imunologickou paměť.

Výsledky některých klinických studií naznačují, že séroprotektce po základním očkování bývá u dětí mladších 1 roku nižší než 100 mIU/ml, a ty pak ztrácejí protilátky rychleji než děti očkované v pozdějším věku (1–4 let). To zvyšuje jisté znepokojení, že vakcínou indukovaná imunologická paměť by mohla

být krátkodobější (méně perzistující) u dětí očkovaných ve věku do 1 roku.

Základní dvě dávky indukují detekovatelné hladiny protilátek u 70 až 90% zdravých dětí, adolescentů a dospělých osob. Poslední dávka zajistí protektivní hladinu protilátek u více než 95% dětí a adolescentů a u více než 90% dospělých osob.

Prodoužení intervalu mezi první a druhou dávkou nikterak neovlivňuje imunogenitu očkovací látky ani konečnou hladinu protilátek. Třetí dávku lze považovat za booster, který zajišťuje optimální protekci. Dokonce, je-li třetí dávka podána později (až po 12 měsících od podání druhé dávky), konečný titr protilátek bývá vyšší.

Větší vakcinační dávky nebo vyšší počet těchto dávek se vyžaduje pro dosažení kvalitní imunitní odpovědi u hemodialyzovaných pacientů a někdy také u imunodeficitních osob.

Klinická účinnost tohoto očkování byla prokázána snížením výskytu akutních případů HBV nákaz a případů úmrtí v důsledku tohoto onemocnění.

Imunogenita a klinická účinnost HBV očkování může být ovlivněna:

1. charakterem vakcinačního antigenu: vyšší imunogenita a klinická účinnost byla zjištěna u vakcíny získané z plazmy než u rekombinantních vakcín;
2. kombinovanými vakcínami: kombinované vícevalentní vakcíny (tetravalentní až hexavalentní) mohou v důsledky antagonistického vzájemného působení snižovat imunitní odpověď. To vede k rozšíření počtu dávek HBV vakcíny;
3. věkem očkované osoby: imunogenita očkování klesá s věkem očkované osoby a nejnižší sérokonverze je pozorována u osob očkovaných ve věku nad 60 let. Snížená imunitní odpověď se objevuje u dětí mladších 1 roku;

4. pohlavím očkované osoby: očkování žen vyvolává vyšší imunitní odpověď než u mužů, avšak naopak u žen klesá séroprotektce rychleji než u mužů;
5. porodní hmotností a předčasným narozením: očkování těchto dětí s prvními třemi dávkami dosahuje nižší séroprotektce, tj. zhruba 79 až 88 % sérokonverze;
6. souběžným onemocněním: očkování u HIV pozitivních osob vede až k 10krát nižší imunitní odpovědi než u zdravých osob. Podobně se snižuje humorální odpověď u pacientů s chemoterapií, u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů s chronickou renální poruchou, u pacientů s jaterním onemocněním nebo u pacientů s diabetes mellitus či případně osob s Downovým syndromem očkovaných ve věku nad 30 let;
7. schématem očkování: zrychlené očkování nebo očkování s dvěma dávkami nemusí zajistit ochranu u všech očkovanců (zhruba 60–80 % sérokonverze);
8. ostatními faktory: některé klinické údaje napovídají, že kořeněná jídla, kouření a obezita mohou snížit imunogenitu HBV očkování. Bylo zjištěno, že zhruba 5 až 10 % zdravých očkovaných osob si nevytvoří protektivní titry anti-HBs protilátek při standardním očkovacím schématu s odpovídající vakcinační dávkou. Vysvětlením této nedostatečnosti může být genetická dispozice specifických HLA haplotypů.

Délka doby ochrany vyvolané vakcínou byla hodnocena v dlouhodobých klinických studiích jak u dospělých osob, tak u dětí. Zjistilo se, že imunologická paměť zůstává beze změny minimálně po dobu 12 let a poskytuje stále stejnou ochranu vůči HBV infekci, přestože hladiny specifických anti-HBs protilátek mohou klesat dokonce až pod detekovatelnou hladinu.

U dospělých po 5 letech po očkování hladina anti-HBs klesá pod protektivní práh (10 mIU/ml) zhruba v 7 až 50 % případů. Po 9 až 11 letech bývá tato hladina nižší než protektivní u 30 až 60 % očkovaných dospělých osob. Přestože dochází k významnému poklesu ochranných protilátek, nebyla u žádné ze sledovaných osob pozorována akutní HBV infekce. Pouze u některých očkovanců byla sérologicky zjištěna asymptomatická HBV onemocnění, která se však nezměnila v chronickou formu. Na základě těchto výsledků se předpokládá, že klinicky inaparentní infekce nezpůsobí následky spojené s chronickým HBV onemocněním. Ochrana dospělé populace HBV očkováním přetrvává minimálně po dobu 12 let.

Poslední klinické studie ukazují, že se po více než 16 letech po základním očkování třemi dávkami vakcíny (bez ohledu na to, zda je vakcína připravena rekombinantně nebo z plazmy) dochází u více než 40 % očkovanců ke ztrátě specifických protilátek (tj. protilátky nejsou detekovatelné). Je-li však podána jedna booster dávka, dochází k rychlé obnově původních hladin specifických protilátek a zpravidla u více než 90 % očkovanců se hladiny specifických protilátek obnoví nad 10 mIU/ml. V případě, že je booster podán později, tj. po více než 15 letech po základním očkování, pak jen asi 85 % očkovanců bez specifických protilátek si je schopno obnovit protilátky v množství vyšším než 10 mIU/ml do 2 měsíců po jeho podání. U těchto očkovanců navíc dochází k jejich opětovné ztrátě do 1 roku po podání boosteru. To lze vysvětlit jen tím, že u nich došlo ke ztrátě imunologické paměti. Jsou-li totiž těmto osobám podány další 2 dávky vakcíny, pak jejich hladiny protilátek opět trvale stoupnou, tzn. k obnově ochrany dojde po očkování od počátku. Lze tedy předpokládat, že existuje určitá životnost buněk imunologické paměti. Zda je specifická pro dané očkování nebo je obecně

platná není známo, ale lze předpokládat, že bude obecně limitována pro každé očkování jak dokládá analogie očkování proti tetanu, pro které rovněž platí limit 10–15 let.

Doporučené postupy pro praktické lékaře		
Charakteristika	Očkování proti virové hepatitidě typu A	Očkování proti virové hepatitidě typu B
Vakcína	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inaktivovaná vakcína, navázaná na minerální nosiči (nejčastěji hydroxidu hlinitém)</li> <li>– Velikost dávky se vyjadřuje v jednotkách výrobce, např. EU/dávka – Havrix, AU/dávka – Avaxim apod.</li> <li>– Existují dvě formy: dospělá a dětská; dospělá verze vakcíny (s dvojnásobnou koncentrací vakcinačního antigenu) je určena starším 15–18 let v závislosti na vakcíně.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Subjednotková vakcína obsahující rekombinantní glykoprotein HBsAg (nejčastěji připravený v kvasinkách <i>Saccharomyces cerevisiae</i>), navázaného na minerálním nosiči (nejčastěji hydroxidu hlinitém).</li> <li>– Velikost vakcinační dávky se vyjadřuje v jednotkách µg/dávku.</li> <li>– Existují dvě formy: dospělá (koncentrace antigenu 10–40 µg/dávka) a dětská; dospělá verze je určena pro starší 10–19 let v závislosti na komerční vakcíně.</li> </ul>
Indikace	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preventivní očkování – je určeno výhradně jako doporučené pro osoby starší 1 roku nebo zvláštní (pro osoby s vysokou pravděpodobností možné expozice, zpravidla při výkonu povolání).</li> <li>– Profylaktické očkování – je určeno v případě, že došlo k expozici ne déle než 14 dní; buď se provádí jen aktivní imunizace očkováním, nebo v kombinaci s pasivní imunizací podáváním imunoglobulinu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preventivní očkování je určeno pro osoby vystavené riziku expozice této nákazy, zejména zdravotníky.</li> <li>– Profylaktické očkování je možné provádět buď samostatně, nebo v kombinaci s pasivní imunizací, tj. při současném podání imunoglobulinu.</li> </ul>
Očkování	Základní očkování tvoří vždy jedna dávka a pro zesílení ochrany se druhá dávka aplikuje v intervalu 6–18 měsíců v závislosti na vakcíně. Schéma se upravuje, je-li podávána vícevalentní vakcína podle požadavku dané vakcíny (např. 3 dávky vakcíny Twinrix).	Základní očkování se provádí podáním 3 dávek ve schématu 0., 1. a 6. měsíc, pokud je očkování prováděno monovakcínou; schéma očkování s vícevalentními vakcínami se upravuje podle požadavku dané vakcíny.
Posilující očkování	I když ochrana přetrvává déle, zpravidla výrobci doporučují podávat posilující dávku po 10 letech.	Podávání posilující dávky nebylo stanoveno. Podle posledních klinických údajů se ukazuje, že po více než 15 letech může dojít i ke ztrátě imunologické paměti, proto by posilující dávka měla být podána nejpozději do 15 let po základním očkování. U nejrizikovější skupiny (zdravotníci) se doporučuje provádět posilující očkování tehdy, klesne-li hladina protilátek pod mez 10 mIU/ml.
Minimální hladina protilátek po očkování	10 mIU/ml (metoda RIA) nebo 20 mIU/ml (metoda ELISA)	10 mIU/ml koreluje s protekcí vůči klinicky významné formě hepatitidy typu B; 100 mIU/ml představuje mez tzv. hyperimunní odpovědi a často se spojuje s dlouhodobou ochranou.

## Doporučené postupy pro praktické lékaře – pokračování

Charakteristika	Očkování proti virové hepatitidě typu A	Očkování proti virové hepatitidě typu B
Imunogenita	Ochrana u většiny očkovaných je dosažena již 7. den po očkování, nejvyšší sérokonverze nastává zhruba 1 měsíc po očkování. I když hladiny protilátek mohou klesnout pod detekovatelnou mez, ochrana přetrvává z důvodu dlouhodobé imunologické paměti zprostředkované paměťovými B-buňkami.	Již první dvě dávky vakcíny indukují ochranu u 70–90 % očkovaných osob. Podáním třetí dávky vede k séroprotektu u více než 90 % dospělých osob. Již několik let po očkování dochází ke ztrátě specifických protilátek a do 15 let je ztrácí zhruba 40 % očkovaných. Ochrana u většiny je zajištěna imunologickou pamětí, která může až do 20 % očkovaných po této době zcela vymizet.

## Doporučené postupy pro pediatrii

Charakteristika	Očkování proti virové hepatitidě typu A	Očkování proti virové hepatitidě typu B
Vakcína	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inaktivovaná vakcína, navázaná na minerální nosiči (nejčastěji hydroxidu hlinitém).</li> <li>– Velikost dávky se vyjadřuje v jednotkách výrobce, např. EU/dávka – Havrix, AU/dávka – Avaxim apod.</li> <li>– Dětem se podává dětská verze vakcíny, která zpravidla obsahuje polovinu koncentrace vakcinačního antigenu; bývá určena pro děti mladší 15–18 let v závislosti na vakcíně.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Subjednotková vakcína obsahující rekombinantní glykoprotein HBsAg (nejčastěji připravený v kvasinkách <i>Saccharomyces cerevisiae</i>), navázaného na minerální nosiči (nejčastěji hydroxidu hlinitém).</li> <li>– V rámci dětského očkování bývá tato vakcína součástí vícevalentních vakcín.</li> <li>– Velikost vakcinační dávky se vyjadřuje v jednotkách µg/dávku.</li> <li>– Dětská verze vakcíny obsahuje zpravidla polovinu koncentrace vakcinačního antigenu, tj. 5–20 µg/dávka; bývá určena dětem do věku 10–19 let v závislosti na komerční vakcíně.</li> </ul>
Indikace	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preventivní očkování – je určeno výhradně jako doporučené pro osoby starší 1 roku.</li> <li>– Profylaktické očkování – je určeno v případě, že došlo k expozici ne déle než 14 dní; buď se provádí jen aktivní imunizace očkováním, nebo v kombinaci s pasivní imunizací podáváním imunoglobulinu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preventivní očkování je určeno pro nově narozené děti a děti ve věku 13 let, které nebyly v minulosti očkovány.</li> <li>– Profylaktické očkování je možné provádět buď samostatně, nebo v kombinaci s pasivní imunizací, tj. při současném podání imunoglobulinu (nejčastěji se takto očkují děti HBsAg pozitivních matek do 12–24 hodin po porodu).</li> </ul>
Očkování	Základní očkování tvoří vždy jedna dávka a pro zesílení ochrany se druhá dávka aplikuje v intervalu 6–18 měsíců v závislosti na vakcíně. Schéma se upravuje, je-li podávána vícevalentní vakcína podle požadavku dané vakcíny (např. 3 dávky vakcíny Twinrix).	Základní očkování se provádí podáním 3 dávek ve schématu 0., 1. a 6. měsíc, pokud je očkování prováděno monovakcínou; schéma očkování s vícevalentními vakcínami se upravuje podle požadavku dané vakcíny (např. podání 4 dávek s vakcínou Infanrix Hexa).

Doporučený postup pro pediatriy – pokračování		
Charakteristika	Očkování proti virové hepatitidě typu A	Očkování proti virové hepatitidě typu B
Posilující očkování	I když ochrana přetrvává déle, zpravidla výrobci doporučují podávat posilující dávku po 10 letech.	Podávání posilující dávky nebylo stanoveno. Podle posledních klinických údajů se ukazuje, že po více než 15 letech může dojít i ke ztrátě imunologické paměti, proto by posilující dávka měla být podána nejdříve do 15 let po základním očkování.
Minimální hladina protilátek po očkování	10 mIU/ml (metoda RIA) nebo 20 mIU/ml (metoda ELISA)	10 mIU/ml koreluje s protekcí vůči klinicky významné formě hepatitidy typu B; 100 mIU/ml představuje mez tzv. hyperimunní odpovědi a často se spojuje s dlouhodobou ochranou.
Imunogenita	Ochrana u většiny očkovanců je dosažena již 7. den po očkování, nejvyšší sérokonverze nastává zhruba 1 měsíc po očkování. U očkovanců dětí mladších 1 roku je známá snížená séroprotektivita z důvodu interference s mateřskými protilátkami; snižuje více u matek, které mají protilátky specifické vůči hepatitidě typu A. I když hladiny protilátek mohou klesnout pod detekovatelnou mez, ochrana přetrvává z důvodu dlouhodobé imunologické paměti zprostředkované paměťovými B-buňkami.	Již první dvě dávky vakcíny indukují ochranu u 70–90 % očkovanců. Podáním třetí dávky vede k séroprotekcí u více než 95 % dětí a dospívajících. Již několik let po očkování dochází ke ztrátě specifických protilátek a do 15 let je ztrácí zhruba 40 % očkovanců. Ochrana u většiny je zajištěna imunologickou pamětí, která může až do 20 % očkovanců po této době zcela vymizet.

## RNDr. Marek Petráš

specialista v oboru vakcinologie

Za návsí 2450/11, 160 00 Praha 10

e-mail: petras@vakciny.net

## Literatura

1. Ambrosch F, Wiedermann G, Jonas S et al. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 1209–1213.
2. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 3A): 39–45.
3. Aristegui J, Garrate E, Gonzales A et al. A new tetravalent vaccine containing diphtheria and tetanus toxoids, whole-cell B. pertussis and a recombinant hepatitis B surface antigen administered at 2, 4 and 6 months of age. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (CAAC); (Poster H137), Oct 4–7, Orlando, USA, 1994.
4. Armstrong ME, Giesa PA, Davide JP et al. Development of the formalin-inactivated hepatitis A vaccine, VAQTA, from the live attenuated virus strain CR326F. *J Hepatol* 1993; 18(Suppl 2): S20–S26.
5. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER, Krause DS. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis

A vaccine in preschool children. *J Infect Dis* 1995; 171(Suppl 1): S70–S72.

6. Barbara Watson, David J. West, Andrew Chilkatowsky, Sharon Piercy, Virginia A. Ioli, Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 19 (2001) 3164–3168.

7. Bock HL, Kruppenbacher J, Sängner R et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2226–2231.

8. Bruguera M, Cremades M, Salinas R et al. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 27–30.

9. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171(suppl 1): S44–S49.

10. Desombere I, Willems A, Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA-genes are involved. *Tissue Antigens*.

11. Emini EA, Eliis RW, Miller WJ et al. Production and immunologic analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 1986; 13(suppl A): 3–9.
12. Flehming B, Heinrich U, Pfisterer M. Prospects for a hepatitis A virus vaccine. *Prog Med Virol* 1990; 37: 56–71.
13. Flehming B, Mauler RF, Noll G et al. Viral Hepatitis and Liver Disease. New York, Alan R Liss, 1988; pp 87–90.
14. Flehming B, Vallbracht A, Wuster G. Hepatitis A in cell culture. 3. Propagation of hepatitis virus in human embryo cells and human embryo fibroblast strains. *Med Microbiol Immunol* 1981; 170: 83–89.
15. Gluck R, Mischler R, Brantschen S et al. Immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome vaccine delivery system for immunization against hepatitis A. *J Clin Invest* 1992; 90: 2491–2495.
16. Gust ID, Lehmann NI, Crowe S et al. The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1985; 151: 365–367.
17. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM et al. Studies of hepatitis B vaccine in homosexual men. In Coursaget P, Tong MJ (eds.), *Progress in Hepatitis B Immunization*. Paris, John Libby Eurotest. 1990; 165–175.
18. Harries AD, Clark M, Beeching NJ et al. Early anti-HBs antibody response accelerated and to conventional hepatitis B vaccination regimens in healthy persons. *J Infect* 1991; 23(3): 251–254.
19. Heinrich U, Stierhof ZD, Pfisterer M, Flehming B. Properties of a hepatitis A virus candidate vaccine strain. *J Gen Virol* 1987; 68: 2487–2493.
20. Hess G, Hingst V, Cseke J et al. Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 334–340.
21. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 359–362.
22. Chawareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadhana K. Immune response to hepatitis.
23. Chiaramonte M, Majori S, Ngatchu T et al. Two difference dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. *Vaccine* 1996; 14: 135–137.
24. Iwarson S. New approaches to hepatitis A and B vaccines. *APMIS* 1995; 103: 321–326.
25. Keet IPM, van-Doorum G, Safary A et al. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992; 6: 509–510.
26. Lau Y-L, Tam AYC, Ng KW et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992; 121: 962–965.
27. Laukamm-Josten U, von Laer G, Feldmeier H et al. Active immunization against hepatitis B: immunogenicity of a recombinant DNA vaccine in females, heterosexual and homosexual males. *Postgrad Med J* 1987; 63(suppl 2): 143–146.
28. Lemon SM, Binn LN. Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1983; 148: 1033–1039.
29. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196–204.
30. Lemon SM. Hepatitis A virus: Current concepts of the molecular virology, immunology and approaches to vaccine development. *Rev Med Virol* 1992; 2: 73–87.
31. Nalin DR, Kuter BJ, Brown L et al. Worldwide experience with the CR326F-derived inactivated hepatitis A virus vaccine in pediatric and adults populations: an overview. *J Hepatol* 1993; 18(suppl 2): S51–S55.
32. Palmovic D, Crnjakovic-Palmovic J. Vaccination against hepatitis B: results of the analysis of 2000 population members in Croatia. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 541–547.
33. Peetermans J. Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992; 10 (suppl 1): S99–S101.
34. Piazza M, Safary A, Vegnente A et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999; 17: 585–588.
35. Pietro Dentico, Pietro Crovari, Piero Luigi Lai, Franca Ponzio, Assad Safary, Anna Pellegrino, Francois Meurice, Alberta Di Pasquale, Nadia Tornieporth, Anna Volpe, Giancarlo Icardi, Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres, *Vaccine* 20 (2002) 3725–3730.
36. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Sanpavat S et al. Comparison study of combined DTPw-HB vaccines and separate administration of DTPw and HB vaccines in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999; 17: 113–120.
37. Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 160: 213–221.
38. Shapiro CN, Letson GW, Kuehn D et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants (Abstract H61). In: 1995 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995; 190.
39. Sitrin RD, Wampler DE, Ellis RW. Survey of licensed hepatitis B vaccines and their production processes. In Elis RW (ed). *Hepatitis B Vaccines in Clinical Practices*. New York, Marcel Dekker 1993; pp. 83–101.
40. Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; 8(suppl): S69–S73.
41. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833–841.

42. Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, De Groote K, Safary A, Meheus A. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol* 1994; 44: 446–451.
43. Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S. A high potency inactivated hepatitis A vaccine: long term follow-up (Abstract A02). final program/book of abstracts. 6th Conference of the International Society of Travel Medicine. Stone Mountain, GA: International Society of Travel Medicine, 1999.
44. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population – results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674–677.
45. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Askimo population. *JAMA* 1989; 261: 2362–2366.
46. Wang LY, Lin HH. Short-term response to a booster dose of hepatitis B vaccine in anti-HBs negative adolescents who had received primary vaccination 16 years ago. *Vaccine*. 2007; Aug 1.
47. Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Loli VA. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine; *Vaccine* 19(2001): 3164–3168.
48. WHO VHPB Hepatitis B as an occupational hazard – European Occupational Health Series N°8 1994: 1–64.
49. Wiedermann G, Kondi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0–6 schedule). *Acta Tropica* 1998; 69: 121–125.
50. Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F et al. Inactivated hepatitis A vaccine: Long term antibody persistence. *Vaccine* 1997; 15: 612–615.
51. Wilkinson SE, Morath M, Bennett DL et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in high-risk youth. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 60–62.
52. Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of the clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986; 13(Suppl A): 39–45.
53. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1379–1384.
54. Zuckerman JN, Van Damme P, Van Herck K, Löscher T. Vaccination options for last-minute travellers in need of travel-related prophylaxis against hepatitis A and B and typhoid fever: a practical guide; *Travel Med Infect Dis* 2003; 1: 219–226, 14. 5. 2004.

## POZNÁMKY

## Léčba atopické dermatitidy v zimě

MUDr. Nina Benáková

Dermatoalergologická ordinace NZZ a Dermatovenerologická klinika 1. LF UK, Praha

**Autorka probírá možnosti současné diagnostiky a léčby. Pro praktické lékaře rozvádí otázky edukace, pátrání po provokačních faktorech, racionální prevence, skladbu léčiv, používání a příklady emoliencií, léčebných koupelí, obkladů, past a konečně i lokálních kortikoidů, včetně jejich bezpečnostních režimů.**

**Klíčová slova:** atopická dermatitida, porucha kožní bariéry, diagnostika, terapie, edukace.

### Atopická dermatitida nebo ekzém?

Atopická dermatitida (AD) je chronická zánětlivá dermatóza, která má velmi často sezónní průběh – zhoršování v zimním či jarním období. Vede k poruchám spánku a dalším psychosomatickým důsledkům, obecně ke **snížení kvality života**; nese s sebou velké **riziko systémových alergických chorob** v rámci tzv. alergického (atopického) pochodu – jedná se o vývoj od prostého ekzému bez senzibilizace k ekzému se systémovou senzibilizací a až ke vzniku autoimunity.

Klinické projevy i průběh jsou pestré, proměnlivé a liší se mezi jednotlivci i u jednoho člověka, a to dle vzhledu, lokalizace, stadia i věku. V současnosti se AD nedělí striktně na jednotlivé formy dle věku (kojenec-ká, dětská, dospělých) či morfologie, ty se vnímají jako určité kontinuální spektrum jedné choroby (19). Společnými rysy pro všechny projevy AD jsou **chronický průběh, pruritus, xeróza a dermatitida** (3, 6, 17).

Názvosloví ekzém – dermatitida podléhá změnám. V dermatologii se doposud označovaly

projevy s alergickou etiologií jako ekzém, zatímco u nealergických projevů se používal termín dermatitida. V posledních letech se prosazuje i u nás anglosaská terminologie – pojem dermatitida je totiž obecnější a ostatně stále platí, že „každý ekzém je dermatitidou, ale ne každá dermatitida je ekzémem“ (3). V praxi je nejčastěji používán termín atopický ekzém, který je pacientům dobře srozumitelný.

Atopická dermatitida je častým onemocněním – ve střední Evropě je kumulativní prevalence okolo 10 %, celosvětová 13–37 %. Většina vzniká do 6 let věku, s maximem v kategorii do 3 let. Do dospělosti perzistuje až 30 % případů; prevalence v dospělé populaci je 3–5 %; **nepříznivé prediktivní ukazatele** jsou pozitivní rodinná anamnéza, časný vznik v kojenec-kém věku, těžší průběh AD v dětství a přítomnost respirační atopie (4); z laboratorních pak vysoké IgE v pupečnickové krvi a nulová alela genu pro filaggrin.

Až epidemický nárůst atopické dermatitidy v 80. letech se obvykle přisuzuje vlivům životního prostředí, změnám v životním stylu jedince, rodiny,



společnosti, shrvaným pod pojem tzv. hygienické teorie. Studie z Německa a Skandinávie, sledující situaci od 90. let až doposud, však vykazují stabilizovaný trend – manifestace v populaci (fenotyp) pravděpodobně dosahuje hodnot genetické dispozice (genotyp). A skutečně v řadě západoevropských zemí se nárůst zastavil. Avšak v méně vyspělých zemích, kde byla prevalence AD dosud nízká a kde dochází k hospodářskému rozvoji („westernizace“), je nárůst atopických chorob zřejmý (13).

Atopická dermatitida se dosud považovala za klasické alergické – atopické onemocnění s projevy na kůži. Pokrok v molekulárně biologických a genetických vyšetřovacích metodách však přinesl překvapivé objevy, které otřásl stávajícími etiopatogenetickými koncepcemi AD. Jedná se o **poruchu kožní bariéry**. Zvýšená produkce IgE se považuje spíše za sekundární jev v důsledku porušené kožní bariéry. Z hlavních objevů to jsou změněný profil spektra ceramidů, abnormálně vysoká koncentrace kožních proteáz a mutace genů pro filaggrin (15). Porucha kožní bariéry s sebou nese **poruchy hydratace, reparace a pohotovost k nespecifickému zánětu**. Kůže atopiků má navíc výrazně snížené defenziny, přirozené antimikrobiální peptidy, což v kombinaci s poruchou kožní bariéry vysvětluje vyšší **náchylnost k bakteriální kolonizaci či infekci a i virovým infekcím**. Časté jsou pyodermie způsobené zejm. *Staphylococcus aureus* – ten má však na AD řadu dalších nepříznivých účinků včetně působení jako superantigen, což přispívá k torpidnosti ekzému a refrakternosti na léčbu, pokud není eliminován či alespoň redukován jak na kůži, tak sliznicích. Z virových infekcí pak moluska, herpes simplex, vulgární veruky atp. Porušená bariéra je též **branou pro vznik senzibilizace** a umožňuje tzv. **atopický pochod**. Na jeho počátku je v raném dětství dítě s ekzémem bez senzibilizace – tzv. intrinsická fáze, atopiformní dermatitida,

poté dochází k senzibilizaci na alergeny potravin a zevního prostředí – tzv. extrinsická fáze, pravá AD a nakonec k senzibilizaci na autologní proteiny a vzniku autoimunity. Obecně mají osoby s AD cca 2,5x vyšší riziko vzniku alergické rhinokonjunktivitidy a téměř 5x vyšší riziko astmatu (9). Do 3 let se u 28% pacientů s AD objeví senzibilizace na aeroalergeny, do puberty pak u 60–80% (10). Proto jsou včasná a správná diagnostika i léčba AD pro zábranu tohoto vývoje tak zásadní.

Z imunologických odchylek je u akutní AD vychýlení k TH2 odpovědi, u chronické pak TH1 odpovědi. Odchytky ve funkci dendritických buněk, které ovlivňují rovnováhu TH1/TH2, ale i v regulačních T lymfocytech, vedou k **abnormitám v zahájení a kontrole zánětu** u AD (10). V patogenezi AD se podílí i neurogenní zánět.

AD je choroba multifaktoriální – na základě genetické dispozice vzniká dysfunkce kožní bariéry a neuroimunologická dysbalance, jež jsou navzájem provázané a u konkrétního jednotlivce různě vyjádřené. Vedou k hyperreaktivitě kůže a různé fenotypické manifestaci. Díky genetické komplexnosti, fenotypické heterogenitě, různorodosti průběhu i provokačních faktorů AD a podobnosti s kožními projevy u různých imunologických a metabolických chorob se nabízí otázka, zda se v případě AD nejedná o chorobu, ale spíše o syndrom (10). Současná medicína na tuto otázku zatím jednoznačnou odpověď nemá.

### Jak rozpoznat atopickou dermatitidu?

Diagnostika je **komplexní proces** a je založena na zhodnocení kompletní anamnézy (zaměření na atopické choroby v rodinné anamnéze, na objektivní i subjektivní obtíže pacienta současně i anamnestické), dále na důkladném morfologickém vyšetření a zvážení diferencálních diagnóz (tabul-

ka 1). Nezbytnou součástí anamnézy je **posouzení dosavadního průběhu, reakce na předchozí léčbu a analýza provokačních faktorů** (17).

Z hlediska klinického obrazu je pro diagnostiku v praxi zásadní **trias**: dermatitida, xeróza, pruritus. Pátráme též po tzv. **frustrních** formách, kdy jsou ekzémem izolovaně postiženy jen některé lokalizace a aktivně vyhledáváme tzv. **stigmata** kožní atopie (tabulka 2). Tyto známky kožní atopie jsou v klasifikacích AD označovány jako minor kritéria. Pro atopickou diatézu jsou příznačná, protože se

bez atopie vyskytují jen sporadicky. Atypické formy či kombinace s dalšími ekzém dermatitidami jsou diagnosticky náročné (2).

## Čím a jak léčit?

Léčebných možností je řada – tabulka 3. Dobře léčebně zvladatelná je mírná až středně těžká AD. Problémem bývá spíše **compliance** pacienta ve smyslu dodržování pravidelnosti léčby a režimových opatření. AD je obecně křížem pro pacienta i lékaře. Současné léky a léčebné metody dokáží

**Tabulka 1. Diferenciální diagnostika atopické dermatitidy**

Vrozená onemocnění	Nethertonův syndrom
Imunodeficiencie	Wiskott-Aldrichův syndrom, SCID (severe combined immunodeficiency disease), hyper IgE syndrom, ataxia teleangiectasia
Chronické dermatózy	seboroická dermatitida, kontaktně alergická dermatitida, numulární dermatitida, lichen simplex, psoriáza, prurigo, dermatitis herpetiformis
Infekční dermatózy	skabies, pedikulóza, dermatitidy u HIV infekce
Metabolická onemocnění	karence zinku, vitamínu B6, nikotinamidu, biotinu; fenyketonurie
Nádorová onemocnění	mycosis fungoides, m. Letterer-Siwe (histiocytosis X), m. Paget

**Tabulka 2. Stigmata a frustrní formy kožní atopie**

Označení	Popis	Lokalizace
Atopický habitus	blond vlasy, modré oči, suborbitální melanóza	hlava
Bílý dermatografizmus	paradoxní vazokonstrikční reakce na tlak (výbledová)	končetiny
Cheilitis sicca	suché, praskající	rty a koutky
Pulpitis sicca	suchá, olupující se bříška prstů	ruce
Dermatitis plantaris juvenilis „atopická noha“	suchá, olupující se, vkleslá bříška prstů, hlavně v zimě	nohy často i celé plošky
Syndrom horních víček	suchá, olupující se, hnědává či začervenalá	horní oční víčka
Folikulární hyperkeratóza (syn. Keratosis pilaris)	zvýšené folikulární rohovění (pohmatově drsný vjem)	paže a stehna
Pityriasis simplex alba	bílé, šupící se skvrnky; v zimě	obličej, paže, stehna
Hyperlinearita	zmnožená kresba kožních rýh	dlaně
Onychodystrofie	různé změny: doličkování, rýhování, lomivost, atp.	nehty
Frustrní formy	erytém, deskvamace, oj. papuly, ragády	rty, víčka, krk, ruce, perinazální, periorálně, subaurikulárně, periungálně, prsní bradavky, vulva či skrotum

Tabulka 3. Léčba atopické dermatitidy dle závažnosti

1. linie – lokální terapie	2. linie – fototerapie	3. linie – systémová terapie	Další
Mírná–středně těžká AD 30–40 % pacientů	Středně těžká AD 40–50 % pacientů	Těžká AD 5–10 % pacientů	Středně těžká až těžká AD
emoliencia	311 nm UVB	antihistaminika	psychoterapie
ichthamol	UVA, UVA 1	antibiotika	stacionární terapie, lázně
kortikoidy	SUP	kortikoidy	klimato-, thalasoaterapie
lokální imunomodulátory	balneofototerapie	cyklosporin A	nemocniční léčba

akutní exacerbaci dobře zvládnout a zhojit zjevné projevy, ale logicky nemohou chorobu definitivně vyléčit ani zásadněji preventivně ovlivnit její průběh – vzhledem k výše uvedeným, často neodstranitelným multifaktoriálním příčinám.

Identifikovat se s chronickou chorobou, která je všem zjevná a provázená úporným svěděním, je nelehkým úkolem. Atopická dermatitida vyžaduje trpělivost, disciplinovanost a spolupráci jak pacienta, tak lékaře. Lékař by měl s pacientem či jeho rodiči probrat, do jaké míry je schopen a ochoten investovat energii a čas do léčby a prevence a co jsou jeho priority.

Léčba patří především do rukou dermatologa. Léčby správně diagnostikovaných, mírných forem se mohou ujmout i nedermatologové při respektování příslušných zásad. Léčba AD má ctít zásady komplexnosti, včetně bio-psycho-sociálního přístupu k pacientovi. Vlastní **léčba** má být **kombinovaná**, zaměřená na jednotlivé složky jako jsou zklidnění zánětu, obnova kožní bariéry, odstranění infekce, snížení pruritu a ovlivnění imunologické dysbalance (7). Monoterapie má proto chabou šanci na úspěch. K dalším pravidlům patří léčba **diferencovaná** dle věku, lokalizace, fáze a léčba **individualizovaná** dle možností a priorit konkrétního pacienta s cílem k dosažení stabilizace choroby. Trendem je zvládání choroby a jejího průběhu samotným pacientem, tzv. **self management** (2, 12).

Pro nejtěžší případy jsou rezervovaná další celková imunosupresiva a imunomodulancia:

methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, interferon gamma, thymopentin, i. v. IgG (IVIG).

Dále se v kombinované léčbě uvádí transfer faktor, antagonisté leukotrienů a konečně i plazmaferéza. Z biologik pak omalizumab a epolizumab.

### Co (z)může praktický lékař Přiměřené poučení

„Pacienta nezajímají polemiky o etiopatogenezi AD, spory odborníků o optimální léčbu. Zajímá je pouze okamžitá úleva od jejich svědivého, chronického onemocnění, které nepříjemně poznamenává jejich vzhled, omezuje je v řadě aktivit. Pacient by neměl vycítit rozpolcený a nejistý přístup lékaře k léčbě, zejména u kortikoidů. Tato nejistota se snadno přenesla na nemocného či jeho rodiče“ (5).

Při dobré informovanosti pacientů a pečlivém dodržování preventivních a léčebných opatření lze dostat průběh AD pod kontrolu. U dětí je důležitá adaptace všech členů rodiny na dlouhodobé onemocnění, podstatný je postoj matky k léčbě, vztah matka–lékař a z psychologického hlediska také zaangażování otce do péče o dítě – ekzematika. Cílem je nasměrovat pacienta, včetně budoucích maminek, u dětských pacientů pak rodiče, na individuální vyhledávání provokačních faktorů a jejich vyloučení či omezení (tabulky 4 a 5). Sklon k ekzému má atopický pacient doživotně, a proto by se měl provokačním faktorům vyhýbat a o kůži pečovat, i když je bez zjevného ekzému. Jedná se o **režimová opat-**

**ření** ve škole či zaměstnání, doma i ve volném čase; taktéž o volbu vhodného vzdělání a povolání.

Následuje poučení o chorobě, možnostech a limitacích léčby, nežádoucích účincích a interakcích a instrukcích o správné aplikaci léčiv. **Správná aplikace a režim jsou totiž stejně důležité jako lék sám.** Tedy, aby se pacient naučil sám chorobu zvládat, jak z hlediska prevence, tak ošetřování dle fáze AD. Vhodné jsou informační brožurky (viz literatura) reflektující nejčastější otázky pacientů, chyby a rezervy v prevenci a léčbě; kontakty na seriózní internetové adresy (5) – individuální interakci pacienta s lékařem

však nemohou nahradit. Zahraniční studie ukazují, jak propastné rozdíly jsou mezi pacienty a lékaři ve vnímání úspěšnosti léčby, zvládání choroby či důsledků choroby (spánek, finance, kvalita života) (17).

## Doplňující vyšetření

Z komplementárních vyšetření má smysl **stěr z kůže** na bakteriologii a citlivost, pátrání po fokálních infekcích, nejčastěji v oblasti horních cest dýchacích (výtěry z krku a nosu).

**Epikutánní testy**, event. atopické epikutánní testy cíleně indikuje a provádí dermatolog.

**Tabulka 4. Provokační faktory**

dráždivé vlivy – pracovní, domácí prostředí, volný čas	mycí, úklidové, prací prostředky; častý nebo dlouhý kontakt s vodou, kontakt se šťavami z masa, zeleniny aj. při přípravě pokrmů; parfémované hygienické a kosmetické prostředky, spreje, kouření; prašné, vlhké, suché a přetopené prostředí; neprodyšné, drsné, barvené oblečení ze syntetických materiálů, vlny, kožešin; povolání, sporty a hobby spojené se zapáškou, pocením, kontaktem s dráždivými látkami
alergeny z pracovního či domácího prostředí	roztoci, prach, pyl, peří, zvířecí alergeny, bakterie, plísňe; z kontaktních alergenů hlavně kovy (nikl) a parfémy
infekce, chronické záněty	viry, bakterie, kvasinky, dermatofyta; ORL, gynekologické, urologické, stomatologické aj.
psychické faktory	duševní zátěž, stresy, nedostatek odpočinku a relaxace
potravinové vlivy	alergické* i intoleranční reakce
sezóna a klima	sezónní zhoršování na podzim a na jaře, dále mlhy, smog, chladné či horké podnebí
hormonální vlivy	okolo menstruace, po porodu

\*Potravinové vlivy jsou často pacienti, ale i lékaři přeceňovány. Význam mají především u kojenců a malých dětí (kravské mléko, vaječný bílek – alergeny přecházejí prakticky beze změn do mateřského mléka!), ale po 3. roce věku tato alergie obvykle vyhasíná. V dospělosti se uplatňují spíše ořechy, ryby, sója, mouka, sýry, mák a aditiva. Tato alergie obvykle s věkem nevyhasíná. Citrusy, jahody, čokoláda či kakao způsobují reakce spíše přítomností farmakologicky aktivních látek, deliberujících histamin a jiné mediátory, než alergickou reakcí.

U nekojených dětí pod 6 měsíců věku se středně až těžkou atopickou dermatitidou, která je torpidní i přes léčbu emolienii a lokálními kortikoidy, by se mělo zkusit 6–8týdenní nahrazení obvyklé mléčné dětské výživy přípravky s vysokým stupněm hydrolyzace či přípravky s aminokyselinami (20).

**Tabulka 5. Prevence v graviditě, v období kojení a raného dětství (9)**

Rizikové dítě (nemá ekzém, ale rodinnou anamnézu atopie):

- dieta matky není v zásadě nutná ani v graviditě ani v laktaci (nemá-li matka alergie na potraviny, manifestní AD), ± probiotika
- kojit minimálně 4–6 měsíců; umělá výživa a mléčné příkrmy pouze hypoantigenní či hypoalergenní
- kravské mléko a výrobky z něj zavádět až od 12 měsíců věku dítěte
- nemléčnou a tuhou stravu zavádět až po 6 měsících; vejce až od 24 měsíců; ořechy a ryby až po 36 měsících věku

**Alergologické a imunologické vyšetření** a testy je vhodné indikovat **cíleně**, tedy pokud je pro ně důvod:

- gastrointestinální obtíže – potravinové alergy, zejména u dětí do 1 roku věku
- respirační obtíže – aeroalergy
- při podezření na senzibilizaci na další alergy
- při podezření na poruchu imunity – recidivující mezotitidy, chronické rhinitidy, herpetické infekce atp.
- anebo při pátrání po faktorech podílejících se na torpidnosti průběhu a refrakternosti AD i při správně zvolené a pacientem pečlivě prováděné léčbě
- obecně v případech, kde je potřeba atopii diferenčně diagnosticky potvrdit či vyloučit.

### Léčba

„Léčit co nejdříve a co nejúčinněji“ – tak výstižně vyjádřil hlavní zásadu léčby AD prof. Thomas Luger na pražském Workshpu o atopické dermatitidě v roce 2007 (10). Dle závažnosti se ve volbě léčiv postupuje od léčby lokální přes fototerapii až k systémové léčbě, což se označuje jako léčba první, druhé a třetí linie neboli stupňovitá léčba (tabulka 4).

Základem je léčba zevní, lokální. Musí být komplexní, tj. týká se jak vlastní léčby, tak péče o kůži. Specifikum zevní léčby je zohlednění výběru léčiva, jeho galenické formy a dávky dle fáze onemocnění, lokalizace, věku – obecně viz tab. 6. Prvořadá je u atopika péče o suchou kůži jako léčebné i preventivní opatření. Takové prostředky se nazývají **emolienca** – zlepšují, některá i obnovují kožní bariéru, hydratují, upravují patologické pH, zvláčňují, promašťují, „šetří kůži před steroidy“ – proto tyto účinky se někdy hovoří o tzv. korneoterapii. Je známo, že 50% léčebného efektu lze dosáhnout jen s vhodným masťovým základem. Z HVLP jsou to např. řady Atoderm, Dermalibour, Dexeryl, Euce-

rin, Excipial, Exomega, Konopná dermokosmetika, Linola, Lipobase, Lipikar, Lipoderm Omega, Menalind, Neutrogena, Physiogel, Sebamed, Shea butter, Trixera, Vitella. Na ragády se osvědčuje Cicaplast, Cicalphate; z klasických extern těž Bepanthen plus. Z IVLP magistraliter základů, které mají účinky pouze promašťující a bariérové, jsou to např. vazelína, synderman, cutilan, ambiderman, neoaquasorb. Čím méně složek základ obsahuje, tím lépe. Nevhodné jsou prostředky parfémované (včetně ung. Leniens s geraniovou silicí) nebo s obsahem potenciálních alergenů (např. heřmánek, propolis). Optimálně je aplikovat emolienca často a v tenké vrstvě. Obecně u každé kůže trvá proces hojení, reparace 4–8 týdnů a po toto období je kůže i iritabilnější (18). U atopické dermatitidy, kde zánět probíhá opakovaně, je zapotřebí napomáhat obnově kožní bariéry trvale. Proto se emolienca aplikují nejen jako udržovací péče, ale i preventivně v období bez zjevných příznaků onemocnění. Často pacienti tyto léky nepoužívají s odůvodněním, „že jim na ekzém nepomáhají“. Proto je vhodné napřed vysvětlit, že se jedná o preventivní léky, působící na suchou kůži, ne na zánět. Zimní období, kdy je nižší vlhkost vzduchu, venku chlad a mráz a v domácnostech naopak často přetopeno, je obdobím zhoršování suchosti kůže a velmi často i atopické dermatitidy. Proto je třeba v tomto období posílit používání emolientních extern a zintezivnit prevenci proti vysušování kůže.

Nesmírně důležitá je i šetrná **hygienická péče** o kůži atopika – používají se emolienca koupelová a mycí, mající účinky preventivní, léčebné a kortikoidy šetřící, např. Balmandol, Baileum Hermal, Linola olbad, Oilatum; Baileum Hermal plus má i antipruritickou přísadu a Oilatum plus zase antiseptickou – vhodné ke zvládnání a prevenci stafylokokové kolonizace. K mytí je to z léčebných syndetů (syntetické detergenty, „mýdlo bez mýdla“) např. Atoderm syndet, Lipikar syndet nebo antiseptický Cytéal.

**Koupele** (léčebné) jsou praktické hlavně u dětských pacientů. Z hlediska pozice mezi lokálními léky mají podpůrný, doplňující charakter. Používají se nejčastěji koupele olejové, bylinné, koloidní (otruby), hypermanganové, méně minerální (termální prameny) či solné (mořská sůl). K dosažení efektu je zapotřebí pravidelnost, vhodná volba léčebné přísady dle fáze onemocnění a správné provedení. Koupel by měla být krátká, do 10 minut. Koupele mají u dětí efekt nejen očištný a léčebný, ale i významný efekt psychologický. Lze je provádět i doma. U dospělých atopiků se doporučují koupelová olejová emoliencia formou krátkého sprchování chladnější vodou. Pak se kůže zlehka a šetrně osuší. Po koupeli se doporučuje aplikovat do 3 minut emoliencia nebo diferentní externa, dokud je kůže ještě vlhká. Jinak si kůže nezachová hydrataci, voda se odpaří, dojde ke kontrakci rohové vrstvy, popraskání a dalšímu přesušení kůže. **Obklady** se používají v akutní fázi, např. sol. Jarisch formou tzv. odpařujících, vysychavých obkladů, u vezikul či madidace např. liq. aluminii aceticotartarici ředěný s vodou v poměru 1 : 20, také formou lokální koupele, osvědčená jsou i některá fytofarmaka, např. odvar z dubové kůry (tanin), v improvizovaných podmínkách lze použít odvar ze silného černého čaje bez přísad; u impetiginizace např. slabě růžový roztok hypermanganu (ředění 1 : 10 000) nebo na malé plochy dusičnanu stříbrného (0,25%). V lidovém léčitelství oblíbený heřmánek je častým alergenem. Chlazením a odpařováním tekutiny dochází k ochlazení kůže, osmoticky k zástavě mokrání a celkově ke zmírňování zánětu. Podobného efektu při malém rozsahu lze dosáhnout sprejováním, např. hromadně vyráběnými léčebnými termálními vodami např. La Roche Possay sprej či Avène sprej, Uriage sprej. Obklady i spreje se používají jen po dobu nutnou ke zklidnění stavu, dlouhodobější používání vede k přesušení.

**Péče o kůži dětí a i léčba** vyžaduje zvláštní pozornost. Dítě není malý dospělý, je zde jiný poměr

tělesného povrchu k hmotnosti. Je třeba mít stále na paměti otázku farmakodynamiky a farmakokinetiky uvažované léčby a obecně poměr účinnosti k bezpečnosti. U dětí, zejm. v kojeneckém a batolecím věku je rizikové použití kyseliny salicylové (např. i v ung. Holt), borité a kamenouhelného dehtu (intoxikace), trifenylmetanových barviv jako genciánová violeť, brilantová zeleň, metylénová modř, rivanol, pelidol (nekrózy ve vyšších koncentracích), dále soli stříbra na velké plochy (agranulocytóza, hyperbilirubinémie), u kojenců neomycin (Framykoin ung., ototoxicita), klioichinol (Endiaron pasta), hexachlorofen, triklosan a chlorkresol (deriváty fenolu, intoxikace), jod na velké plochy (intoxikace, nefropatie, retinopatie) (6, 11, 16).

Ekzémové projevy je vhodné též chránit před zevními vlivy, včetně škrábání a současně umožnit působení podpůrných i diferentních léčebných prostředků prostřednictvím **krytí** obvazovým materiálem, zejména přes den, u malých dětí s velkým pruritem i na noc. V praxi lze na ruce použít bavlněné rukavičky, na trup hladké (nejlépe seprané bavlněné tričko s dlouhými rukávky), na končetiny existují speciální pružné tubulární obvazy (např. Coverflex), které lze předepsat jako zdravotní pomůcku na příslušnou žádanku.

Pro akutní stavy jsou pro své silné protizánětlivé účinky základními externími léky **lokální kortikosteroidy** (KS). Jsou léky dosud nepostradatelnými, mají velmi dobrou snášenlivost, příznivou cenu, širokou paletu galenických forem na různé fáze a lokalizace (na akutní ložiska a hydrokrémy, na chronické oleokrémy a masti; na obličej a intertriga krémy, do křtíce roztoky a ložiska). Vzhledem k nežádoucím účinkům KS a chronicitě AD dáváme obecně přednost moderním kortikoidům IV. generace s lepším bezpečnostním profilem, než mají starší molekuly. Fluorované kortikoidy by neměly být vůbec používány u dětí a do rizikových partií u dospělých, jako je

obličej a intertriga (krk, axily, inguiny, anogenitálně) (1). U mírných forem a u dětí jsou standardem KS slabé či středně silné, např. hydrokortison butyrát (Locoid) či alklometason propionát (Afloderm). U středně těžkých až těžkých forem a u dospělých volíme KS středně silné až silné, např. metylprednisolon aceponát (Advantan), flutikason dipropionát (Cutivate) či mometason furoát (Elocom).

### Bezpečnostní opatření a poučení při léčbě lokálními kortikosteroidy (3)

- KS aplikujeme jen 1x denně – častější aplikace nepřináší větší efekt, jen vyšší riziko nežádoucích účinků. Výjimečně v urgentních případech lze použít 2x/den po 2–3 dny. Aplikujeme jen tenkou vrstvu – do kůže proniká jen 1% (max. 10%) a vyšší vrstva (dávka) znamená jen vyšší riziko, ne vyšší efekt.
- Po nástupu efektu – zlepšení, ustupujeme s aplikací KS ob den, pak ob 2 dny, ob 3 dny atd. (**ústupová léčba**) až do zhojení a vysazení. Náhlé, nepostupné vysazení KS vede zpětnovězobně k exacerbaci ekzému.
- Kde nelze stav kompletně zahojit či stabilizovat, přecházíme na **intervalovou léčbu** – obvykle 2x týdně, resp. ob 3 dny, neboť v kůži po aplikaci zůstává určité depo kortikoidu. V takových případech je vhodné doplnit léčbu dalšími protizánětlivými léky, resp. se raději obrátit na dermatologa a neriskovat.
- Pacientům je třeba zdůraznit, že kortikoid není prostředek k promazávání, je to lék první pomoci zklidňující zánět, který nemůže mít efekt na suchost a nelze ho používat preventivně.
- Praktičtější je proto pro odlišení psát hotové KS než magistraliter směsi.
- Kortikofobie – nežádoucí účinky nastávají jen při nesprávném používání. Systémové nastávají při aplikaci na velké plochy (> 30% tělesného povrchu) a při velké spotřebě silných KS; lokální nežádoucí účinky mohou nastat při vícečetné aplikaci za den, ve velkém množství a po dlouhou dobu; náchylnější jsou rizikové partie (obličej, intertriga a flexury) a rizikový věk (malé děti, staří). Lze jim předcházet dodržováním pravidel frekvence, aplikovat přísně jen na postižené

Tabulka 6. Léčebný plán

Lék, metoda	Indikace	Použití
edukace ústní i písemná	vždy	vždy
emolienca – masti, krémy, lotia	suchá kůže	prakticky vždy; několikrát denně; plošně
speciální mycí a koupelové prostředky	suchá kůže	prakticky vždy; denně a při remisi dle potřeby
kortikosteroidy a/nebo	akutní, subakutní ekzém	1x/den a ústupová léčba; bodovitě
lokální imunomodulátory	akutní, subakutní i chronický ekzém; proaktivní léčba (při prvních příznacích) a udržovací léčba	zpočátku 2x/den (do nástupu efektu), později 1x/den a pak intermitentně; bodovitě
ichthamolové, dehtové, antiseptické zinkové pasty a krémy	subakutní ekzém, doplnění ke kortikosteroidům, doléčování, prevence	několikrát denně; bodovitě
oblady, spreje, léčebné koupele	akutní ekzém, edém či madidace	několikrát denně; plošně
dezinfekční či adstringentní tinktury	eroze, ragády, impetiginizace	několikrát denně; bodovitě
antihistaminika	pruritus/respirační atopie	nárazově při obtížích/kontinuálně



partie a řídit se zásadami ústupové léčby. Je důležité nežádoucí účinky též pacientovi přiměřeně popsat. Pro pacienty velmi srozumitelnou formulaci vyjádřil jeden francouzský kolega: „S léčbou kortikoidy je to jako s jízdou autem – je bezpečná, pokud se dodržují pravidla“. Navíc je lepší proaktivní než reaktivní léčba, tedy zavčasu zahájená léčba vede k včasné zábraně šíření zánětu, který by se jinak musel léčit déle a silnějšími kortikoidy, což je riskantnější.

- Nespolupracující pacient = rizikový pacient.

Při ústupu od kortikoidů a k dohování, k udržovací léčbě projevů a také jako základní diferencí léčba u mírných forem lze použít tradiční látky jako je např. volně prodejný bílý **ichthamol** v galenické formě **pasty** (Ichthyo Care, I-care, Ichthyo Pro pasta). Ve stejné indikaci jsou vhodné antiseptické pasty, např. Endiaron pasta anebo i Pasta zinci molis, případně s přísadou antiseptik. Lokální **antibiotika** jako fusidinová kyselina (Fucidin), mupirocin (Bactroban), neomycin (Framykoin) indikujeme při známkách impetiginizace či na základě stěru na bakteriologii a citlivost, a to jen po nezbytně dlouhou dobu. V případě indikace je nicméně třeba používat antibiotická externa denně a ne po kratší než 10 dnů – řada pacientů je používá krátkodoběji či intermitentně, a tak potencuje riziko nejen lokální, ale systémové rezistence na antibiotika. Řada lokálních antibiotik je vyráběna již rovnou v kombinaci s KS (např. Belogent, Fucidin H, Fucicort, Pimafucort); případně jsou k dispozici kombinace KS s antiseptiky (např. Imacort, Triamcinolon E), vhodné právě pro intermitentní použití. Na velké plochy a pro dlouhodobější kontrolu nad kolonizací *Staphylococcus aureus* jsou vhodná antiseptika v krémech či ve vhodných mycích prostředcích. Při velkém rozsahu či současném nálezů fokální infekce zvažujeme i podání antibiotik celkově. **Antihistaminika** se

podávají spíše nárazově – při exacerbaci a velkém pruritu. Klinická odpověď na antihistaminika je u kožních projevů, na rozdíl od slizničních, variabilní a individuální (14). Výraznější antipruriginózní efekt mají spíše sedativní antihistaminika, anxiolytika či tricyklická antidepresiva. Preventivní dlouhodobé podávání antihistaminik má smysl při současném výskytu respirační atopie, u těžkého průběhu, kde se volí kombinace nesesativních antihistaminik na den a sedativních na noc, resp. při zhoršení. Slibnou skupinou ke zvládnutí pruritu se jeví léky ovlivňující neuropeptidy a jejich receptory v kůži, které jsou ve stadiu klinického výzkumu. V různé fázi **výzkumu** jsou i další léčiva pro léčbu AD – inhibitory fosfodiesterázy a kožní proteázy, selektivní agonisté glukokortikoidních a PPAR receptorů, stimulatory filaggrinu a konečně biologická léčiva – monoklonální protilátky proti IgE (omalizumab) a IL-5 (mepolizumab) a další antagonisté cytokinů (19).

### Další léčebné možnosti

Pro praktického lékaře je vhodné znát některé užitečné informace o dalších léčebných možnostech pro pacienty, byť nejsou v jejich dosahu. **Lokální imunomodulátory** (topical immunomodulators, TIM) mají protizánětlivé účinky na úrovni mírných až středně silných KS, nemají tachyfyaxi, rebound fenomén a atrofogenní potenciál jako KS. Představují možnost určitého, relativně bezpečného ovlivnění dlouhodobého průběhu AD. V ČR jsou na trhu 1% pimekrolimus (Elidel krém), který je hrazen na mírné až středně těžkou AD pro kategorii 2–18 let a 0,1% takrolimus (Protopic, masť), který je hrazen na střední až těžkou AD pro kategorii od 16 let. Aplikují se v akutní fázi 2x/den, v udržovací 1x/den. Indikační limitace je na případy, kde konvenční léčba KS je nedostatečná, netolerovaná či riskantní; preskripce je vázána na dermatologa. **Fototerapie** (světloléčba) je indikována spíše u chronických,



event. subakutních AD, pro které se používá úzkopásmové UVB o vlnové délce 311 nm anebo širokospektré UVA. Fototerapie se vždy kombinuje se zevní, event. celkovou léčbou a dle možností i balneoterapií. V ambulantních podmínkách ji provádějí kožní stacionáře, sanatoria a kožní oddělení či kliniky. Doba léčby bývá průměrně 2 měsíce, ve frekvenci 3x týdně. Velmi dobrý efekt lze očekávat cca u 20%, dobrý u 40% pacientů. Odpověď na léčbu je individuální, takže fototerapie u AD není metodou první volby ani u těžších pacientů. Je třeba ji vždy kombinovat s léčbou lokální, případně celkovou. U dětí odpovídá věková hranice pro indikaci fototerapie přibližně začátku školního věku (dle závažnosti ekzému, typu fototerapie, schopnosti spolupráce dítěte), optimálně od 12 let. Fototerapie AD je v ČR plně hrazena ze zdravotního pojištění. Představuje dostupnou, u většiny pacientů použitelnou, relativně bezpečnou a účinnou léčebnou modalitu. Výrazně snižuje zejména pruritus a i spotřebu lokálních kortikosteroidů. Na ragády a opary mívá příznivé účinky světloléčba

biolampou, což je volně prodejný přístroj emitující polarizované viditelné světlo (4).

### Na co si dát pozor

Nerozlišovat diagnosticky nejasné případy, intenzivní, rozsáhlé či terapeuticky refrakterní případy, dále a priori torpidní lokalizace, jako jsou obličej, ruce, plosky, ale rovnou je odeslat k dermatologovi.

Věnovat zavčas pozornost problematice volby povolání u těchto jedinců – nevhodná profese či pracovní zařazení vedou k aktivaci ekzému, častým pracovním neschopnostem a hospitalizacím, nutnosti rekvalifikace a často závažným psychosomatickým a psychosociálním důsledkům.

### Poselství na závěr

Ani ta nejmodernější léčiva nemohou atopický proces zvládnout, pokud v dostatečné intenzitě působí provokační faktory anebo vážne compliance pacienta. Základem k jejímu posílení je vybudovat vzájemnou důvěru mezi pacientem a lékařem, což závisí stejnou měrou na obou aktérech.

### Doporučené postupy pro praktické lékaře

#### 1. edukace

- AD má alergické i nealergické příčiny
- bezprostřední cíl léčby = zmírnit či zahojit stávající příznaky a obtíže;
- dlouhodobý cíl léčby = udržet chorobu pod kontrolou, zabránit komplikacím (atopický pochod)
- možnosti léčby: lokální, světloléčba a léčba celková – nemají samy preventivní účinky
- proto je k ovlivnění průběhu třeba:
  - předcházet provokačním faktorům: pocení, tření, vysušování (zredukovat kontakt s vodou, dobře kůži sušit, používat ochranné rukavice), kontaktu s iritancii a alergeny (kontaktní, inhalační, potravinové), infekcím, stresem, špatné životosprávě
  - dodržovat režimová opatření: nedráždivá strava (při průkazu alergie na potraviny či vysledování zhoršení ekzému vynechat z jídelníčku), nedráždivé oblékání (hladké, měkké, vzdušné, volné, světlé), „protialergické“ domácí a pracovní prostředí, nedráždivé aktivity ve volném čase
  - setrvalá péče o kůži, i když je ekzém zhojený: mytí speciálními prostředky, používání dermokosmetiky a podpůrných léčiv k promazávání, resp. regeneraci kožní bariéry = udržovací léčba
  - pro úspěch léčby i zmírnění průběhu do budoucna je nutná spolupráce – compliance
- písemná edukace (letáček, brožurka) = vodičko pro pacienty k hledání rezerv

**Doporučené postupy pro praktické lékaře – pokračování****2. vyhledávat provokační faktory společně s pacientem**

- cílené dotazy
- pátrání po infekčních fokusech: stěry, serologická vyšetření atp.
- event. epikutánní testy při suspekci na kontaktní koetiologii
- event. alergologické intradermální a serologické testy při suspekci na podíl časně přecitlivělosti

**3. hledat rezervy ve stávající prevenci i léčbě****4. zavedení komplexní léčby dle závažnosti – intenzity, rozsahu a průběhu ekzému**

Základní skladba:

- a. speciální mycí prostředek: olejový emolientní anebo antiseptický
- b. emoliens k promazávání
- c. kortikosteroid vhodné síly a galenické formy

Rozšířená skladba:

- d. speciální mycí prostředek: olejový emolientní anebo antiseptický
- e. emoliens k promazávání
- f. kortikosteroid vhodné síly a galenické formy anebo lokální imunomodulátor
- g. zinková pasta s antiseptickou či antiflogistickou složkou k doplnění, dohovoření
- h. obklady, spreje či koupele při výrazném zánětu, otoku, mokvání
- i. antihistaminika při pruritu anebo respiračních příznacích
- j. celková antibiotika při prokázané rozsáhlé impetiginizaci či fokusu
- k. fototerapie a celková imunosupresivní léčba – pouze dermatolog

**5. instruktáž o aplikaci léčiv: frekvence, dávka, plocha, nežádoucí účinky, interakce a jak jim předcházet.**

**Poučení ke zvládnutí exacerbací: počáteční intenzivní léčba – přechodná fáze – udržovací léčba**

**6. probrání, zda je pacient schopen a ochoten navrhovanou léčbu provádět. Pokud ne:**

- a. zjistit, co pacientovi nejvíce vadí (pruritus, určitá lokalizace atp.), co je schopen a ochoten dodržovat a provádět a na to se zaměřit
- b. dohodnout se na závěrečném postupu

**7. shrnutí léčebného, event. vyšetřovacího plánu a ověření, zda pacient všemu porozuměl****8. termín příští kontroly****Doporučené postupy pro pediatry****1. edukace rodičů – viz doporučení I.**

+ pravidelné stříhání nehtů nakrátko, důkladné vymáchání prádélka, „chladná“ ložnice, bez péřových pokrývek, kobereců, závěsů, květin a jiných zdrojů alergenů, ne plyšové hračky, ne domácí zvířata

**2. kravské mléko a výrobky z něj zavádět až od 12 měsíců věku dítěte, nemléčnou a tuhou stravu zavádět až po 6 měsících; vejce až od 24 měsíců; ořechy a ryby až po 36 měsících věku****3. u nekojených dětí pod 6 měsíců věku s torpidní dermatitidou i přes léčbu emoliencii a lokálními kortikoidy, by se mělo zkusit 6–8týdenní nahrazení obvyklé mléčné dětské výživy přípravky s vysokým stupněm hydrolyzace či přípravky s aminokyselinami**

## Doporučené postupy pro pediatriy – pokračování

**4. při podezření na potravinové vlivy si psát deníček se záznamem požitých potravin a reakce kůže dítěte; při zjevné souvislosti podezřelou potravinu vynechat; u kojících matek též upravit jejich jídelníček. Nezávážně neodůvodněné diety (malnutrice, strach rodičů a dětí z jídla), verifikovat alergologickým vyšetřením, event. expozičním testem na dětském alergologickém pracovišti.**

## 5. Základní skladba léčiv:

- speciální mycí prostředek: olejový emolientní anebo antiseptický
- emolieny k promazávání
- u mírných forem 1–3% ichthamolová pasta
- jinak lokální kortikosteroid 1.- 2. skupiny síly ve vhodné galenické formě dle fáze AD
- při pruritu antihistaminika v gtts. (dimetinden, desloratadin, levocetirizin)

## 6. při torpidnosti výtěry krk + nos, stěr z kůže na bakteriologii a mykologii, příp. vyšetření stolice

**7. alergologické vyšetření zejm. při podezření na potravinové vlivy (rodiči vyzozorované zhoršení ekzému po určitých potravinách, gastrointestinální obtíže atp.).**

## Literatura

- Abramowits W. A clinician paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *Am Acad Dermatol* 2005; 53: 70–76.
- Benáková N. Atopická dermatitida – status quo 2004. *Alergie* 2005, 1: 26–32.
- Benáková N. Ekzémy a dermatitidy. Praha: Maxdorf, 2006: 125 s.
- Benáková N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. *Interní Med.* 2007; 5: 240–246.
- Čapková Š. Současné možnosti léčby atopické dermatitidy v dětském věku a poučení rodičů. Referátový výběr z dermatovenerologie 2004; 46/S1: 5–12.
- Čapková Š. Atopická dermatitida – narůstající problém v dermatologické a pediatrické praxi. In: Kolektiv autorů: Dermatovenerologie, dětská dermatologie a korektivní dermatologie 2006/2007. Praha: Triton, 2006: 179–193.
- Holobradá M. Komplexná léčba atopické dermatitidy. *Derma* 2006; 4: 11–15.
- Christophers E, Folster-Hostz R. Atopic versus infantile eczema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 4–6.
- Klupal R (koordinátor) et al. Workshop on atopic dermatitis. Praha 26.–28. 4. 2006.
- Klupal R (koordinátor) et al. Workshop on atopic dermatitis. Praha 25.–27. 5. 2007.
- Machovcová A. Péče kůži v dětském věku. Příloha *Pediatric pro praxi* 2006; 7: 50.
- Mohrenschlager M, Darsow U, Schnopp C, Ring J. Atopic eczema: what is new? *J EADV* 2006; 20: 503–511.
- Olesen AB. Atopic dermatitis – has the epidemic stopped or just begun? In: *EADV Congress news* 2006; 4.
- Polášková S. Léčba atopického ekzému. *Practicus* 2006; 1: 404–406.
- Sandilands A, et al. Prevalent and rare mutations in gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770–1775.
- Schmiedbergerová R. Eczema atopicum. *Pediatric pro praxi* 2005; 4: 145–150.
- Thestrup-Pedersen K. Atopic eczema – new insights in definition, diagnostics and disease management. *Acta Derm Venereol* 2005; Suppl. 215: 7–48.
- Záhejský J. Zevní dermatologická terapie a kosmetika. Praha: Grada, 2006.
- Kolektiv autorů. Atopic dermatitis: current approaches and future treatment options. *Dermatology News* 2007; 9: 1–4.
- Guidelines Issued for treating atopic eczema in children. *Medscape Medical News*, 28 april 2008. [www.medscape.com](http://www.medscape.com).

## Doporučená literatura pro pacienty

- Fuchs. Alergie číhá v jídle a pití. *Adéla* 2005: 189 s.
- Čapková Š, Špičák V, Vosmík F. Atopický ekzém. Praha: Makropulos 1997, reedice 2005: 138 s.
- Benáková N. Atopická dermatitida. Brožura pro pacienty. Vydáno za podpory Schering-Plough 2003.
- Čapková Š. Atopická dermatitida. Brožura pro pacienty. Vydáno za podpory Novartis 2005.

## MUDr. Nina Benáková

Dermatoalergologická ordinace NZZ  
Karlovo nám. 7, 128 00 Praha 2  
e-mail: [nina.benakova@email.cz](mailto:nina.benakova@email.cz)