

# practicus

odborný časopis praktických lékařů | číslo 2 | ročník 1

www.practicus.cz



**ACE inhibitory**

**Hormonální substituční terapie**

**Mykoplazmové a chlamydiové infekce**

**Povodeň, stres a prevence deprese**

**Peniciliny v léčbě respiračních infekcí**

**Informační stránky SVL ČLS JEP**







Vážení, kolegyně a kolegové,

letošní povodně v Čechách v odborné literatuře oživily problém posttraumatické stresové poruchy - PTSD (z angl. posttraumatic stress disorder).

Pacienti trpící PTSD nejsou výjimečným úkazem ani v dobách mimo hromadné katastrofy. Bývají to nejčastěji svědci nebo přímí účastníci vážných dopravních nehod, oběti domácího násilí, přepadení, a všichni, kdo prožili silný negativně emoční zážitek jako je bezprostřední ohrožení vlastního života či přímé svědectví takového ohrožení u bližního. U části takto postižených (ve větším riziku jsou vždy psychicky labilní jedinci a jedinci již dříve léčení pro depresi či anxiózní poruchu) se po překonání akutní stresové reakce v průběhu nejčastěji od jednoho do 3 měsíců po události, někdy ale i po několika letech, rozvine patologická porucha s objektivizovatelnými centrálními změnami - PTSD. PTSD má z mnoha jiných jeden velmi charakteristický příznak, a to je opakované znovuprožívání proběhlé tragické události s velmi reálnými prožitky. U postiženého se často rozvine porucha spánku rušeného hrozivými sny a nočními můrami, nepřiměřené anxiózní reakce na běžné situace s asociacemi na hrůznou událost. Neodbytné vtíravé vzpomínky jej celkově emočně vyčerpávají. Následkem je emocionální oploštělost a/nebo emoční iritabilita. Tento stav výrazně narušuje mezilidské vztahy a pracovní výkon, někdy se jako pozdní následek rozvine deprese, závislost na alkoholu nebo jiných návykových látkách. Postižený může nakonec ztratit práci, přátele i rodinu. Těmto devastujícím následkům lze předejít včasnou léčbou. Léčba PTSD je obvykle vedena psychiatry formou psychoterapie nebo v kombinaci s farmakoterapií. Přímou k psychiatrovi se však dostaví jen malé procento postižených pacientů, navíc to bývá až v době značně rozvíjené a komplikované poruchy.

Klíčovou osobu v rozpoznání a podchycení PTSD a u nekomplikovaných případů i v léčbě proto zůstává praktický lékař. Praktik sám může postiženému poskytnout základní psychotherapeutickou pomoc tím, že ho vyslechne, pojmenuje a vysvětlí povahu a příčinu jeho obtíží a poučí ho o délce rekonvalescence a možném dalším vývoji poruchy. Dále mu může doporučit režimová opatření, která obecně napomáhají obnově psychických a fyzických sil. Může pro pacienta zařídit odborně vedenou psychoterapii, pokud je dostupná, a samozřejmě, pokud pacient souhlasí. K zmírnění symptomů lze pacientovi na přechodnou dobu předepsat hypnotika a anxiolytika. Léčebně se velmi dobře osvědčilo 3-měsíční podávání antidepresiv typu SSRI, kde navíc nehrozí riziko vzniku závislosti. Praktik má bohužel k dispozici pouze jedno z řady SSRI, a to fluoxetin, který nemusí být pro každého pacienta vhodný. Může předepsat i jiné z SSRI, pacient si je však musí hradit sám anebo navštívit psychiatra a nechat si léčbu předepsat tam. Nyní pro oběti povodní máme k dispozici na přechodnou dobu Seropram, který je darem a není hrazen z nemocenského pojištění. Je smutné, že praktický lékař, který je klíčovou osobou v rozpoznávání a často i léčbě PTSD, je tak výrazně omezován umělými a často nesmyslnými preskripčními omezeními.

Další informace o PTSD najdete uvnitř tohoto čísla v odborném článku našeho předního psychiatra Doc. MUDr. O. Vinaře, DrSc., a užitečnými pro svou praxi můžete najít i informace pro pacienty týkající se PTSD.

MUDr. Jaroslava Laňková  
Předsdkyně redakční rady

## Redakční rada

► **MUDr. Jaroslava Laňková**  
**Předsdkyně redakční rady**  
Praktická lékařka, Praha

► **MUDr. Otto Herber**  
**Odborný poradce**  
Předseda SVL ČLS JEP

► **MUDr. Věra Adámková, CSc.**  
IKEM Pracoviště preventivní kardiologie, Praha

► **MUDr. Marcela Bradáčová**  
Praktická lékařka, Brno

► **MUDr. Ján Dindoš**  
Praktický lékař, Praha

► **Prim. MUDr. Viktor Kašák**  
LERYMED, Praha

► **Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc**  
Infekční oddělení FN Bulovka, Praha

► **Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.**  
KDDL - gastroenterologie, VFN Praha

► **Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.**  
Konzultant Psychiatrické léčebny  
v Bohnicích, Praha

► **Doc. MUDr. Ludmila Vyhnanáková, CSc.**  
ORL, FN Motol, Praha

## Najdete v příštím čísle...



- **Léčba insomnie**
- **Metabolické poruchy kostí**
- **Erektivní dysfunkce**
- **Makrolidová ATB**

## Obsah

▶ <b>Antihypertenzní terapie a orgánové komplikace hypertenze</b> Doc. MUDr. Jana Málková, CSc. ....	<b>5</b>
▶ <b>Mykoplazmové a chlamydiové respirační infekce</b> Prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc. ....	<b>8</b>
▶ <b>Ze zahraničního odborného tisku</b> Klinický význam stanovení běžných revmatologických testů .....	<b>12</b>
▶ <b>Kontraindikace a rizika HRT</b> MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc. ....	<b>13</b>
▶ <b>Pohled do historie</b> Začátky ženského lékařství .....	<b>15</b>
▶ <b>Akutní exacerbace CHOPN</b> Prim. MUDr. Viktor Kašák .....	<b>16</b>
▶ <b>Atopický ekzém</b> MUDr. Nina Benáková .....	<b>20</b>
▶ <b>Informace pro pacienty</b> Očkování proti chřipce .....	<b>23</b>
▶ <b>SVL informuje</b> XXI. Výroční konference SVL ČLS JEP .....	<b>24</b>
▶ <b>Role a význam ACE inhibitorů v praxi</b> Prim. MUDr. Ivo Jokl, MUDr. Jaroslav Skopal .....	<b>26</b>
▶ <b>Kazuistika: Intrakoronární ultrazvuk...</b> Doc. MUDr. Josef Veselka, CSc. a kol. ....	<b>31</b>
▶ <b>Obezita a přidružené choroby</b> Doc. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. ....	<b>32</b>
▶ <b>Povodně, stres a prevence deprese</b> Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc. ....	<b>36</b>
▶ <b>Endoteliální dysfunkce</b> MUDr. Zuzana Hlubocká .....	<b>38</b>
▶ <b>Klinická farmakologie PNC v léčbě respiračních infekcí</b> Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc. ....	<b>44</b>



**practicus**

odborný časopis praktických lékařů

### Redakce a inzerce:

Branická 141, 147 00 Praha 4  
tel.: +420 2 4446 7641  
fax: +420 2 4446 2959  
e-mail: info@practicus.cz

### Předsedkyně redakční rady

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



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

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

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

## Seznam inzerentů...

- ▶ **ABBOTT LABORATORIES**
- ▶ **AVENTIS PHARMA**
- ▶ **ČESKÁ SPOŘITELNA**
- ▶ **DIREKTA GROUP**
- ▶ **GlaxoSmithKline**
- ▶ **LÉČIVA**
- ▶ **PFIZER**
- ▶ **PJsoft**
- ▶ **PLIVA**
- ▶ **RICHTER GEDEON RT.**

# Antihypertenzní terapie a orgánové komplikace hypertenze

**Doc. MUDr. Jana Málková, CSc.**

II. interní - kardiologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

**Souhrn: Incidence hypertenzní nemoci stoupá. Neléčená hypertenze vede k orgánovým komplikacím.**

**Cílem léčby hypertenze není jen snížení krevního tlaku, ale snížení rizika orgánových komplikací, a tím i redukci kardiovaskulární mortality a morbidity.**

**Klíčová slova: hypertenze, antihypertenzní léčba, orgánové komplikace hypertenze, aterosklerotické komplikace**

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem pro koronární nemoc, cévní příhody mozkové, chronické selhání ledvin a srdeční selhání.

Hypertenze není jen zvýšený tlak krve, ale je součástí hypertenzního-aterosklerotického syndromu genetických i získaných strukturálních a metabolických abnormalit, mezi které patří:

dyslipidemie, inzulinová rezistence a porucha glukozové tolerance, obezita centrálního typu, hyperurikemie, abnormality v renálních funkcích, membranopatie a poruchy transportu iontů.

Tyto abnormality mohou vést k akceleraci poškození cévních stěn. V ní hraje důležitou roli funkce endotelu. Pochopení této koncepce může vést k racionálnímu přístupu v léčbě hypertenze.

**Cílem léčby hypertenze není jen snížení vysokého krevního tlaku, ale optimální léčba celého hypertenzního syndromu. Ideální léčba by měla snížit poškození všech cílových orgánů.**

**Postižení cílových orgánů u hypertenze:**

#### 1. Cerebrovaskulární:

- mozkový infarkt (trombotický nebo lakunární infarkt)
- hemoragická příhoda mozková
- hypertenzní encefalopatie

#### 2. Srdeční:

- ischemická choroba srdeční (ICHS)
  - angína pectoris
  - infarkt myokardu
- srdeční selhání

- hypertrofie levé komory srdeční
- náhlá smrt srdeční

#### 3. Renální:

- chronická renální insuficience
- chronické selhání ledvin

#### 4. Postižení velkých tepen:

- stenóza a. carotis
- ischemická choroba cév dolních končetin, kladivka
- aneuryzma aorty a disekce

#### 5. Retinopatie

#### 6. Progrese hypertenze:

akcelerovaná a maligní hypertenze

#### Očekávaná délka života a krevní tlak:

Podle Asociace ředitelů pojišťoven v USA je očekávaná délka života podle hodnot krevního tlaku:

Muž 35 let starý	
120/80 mmHg:	73,5 roku
130/90 mmHg:	67,5 roku
140/90 mmHg:	62,5 roku
150/100 mmHg:	55 let

Nejčastější formou hypertenze u dospělých je mírná hypertenze (140–159 mmHg STK a 90–99 mmHg DTK).

Je příčinou až 60% mortality, invalidity a morbidity způsobené hypertenzí.

**Hypertenze je nejčastější lékařský problém ve vyspělých zemích (podle počtu návštěv u lékaře a receptů).**

Předčasná ateroskleróza vzniká asi u 50–60% hypertenzí. Rozsah cévních změn způsobených hypertenzí se dá zhruba odhadnout na očním pozadí.

## Léčení hypertenze

U každého pacienta s hypertenzí má nefarmakologická (režimová) léčba probíhat současně s farmakologickou léčbou.

### 1. Snížení nadváhy

60% hypertenzí má 20% nad ideální váhu. Pokles hmotnosti zvyšuje minutový objem srdeční, snižuje plnicí tlak levé komory, intravaskulární objem, hladinu inzulinu, katecholaminů, systémovou vaskulární rezistenci, retenci sodíku, aktivitu sympatiku, renin a aldosteron.

### 2. Přerušování kouření

Sníží se vasokonstrikce, aktivita sympatiku, hladina noradrenalinu.

### 3. Přerušování konzumace kofeinu

Snížení vasokonstrikce, plasmatické reninové aktivity a hladiny noradrenalinu.

### 4. Přerušování nadměrné konzumace alkoholu

Více než 30 g/den vede k zvýšení TK, plasmatické reninové aktivity, aldosteronu a kortisolu.

### 5. Aerobní cvičení a tělesný trénink

30 minut/den do 80% maximální aerobní kapacity pro daný věk.

Pozor izometrická cvičení zvyšují TK!

### 6. Přerušování přidružené léčby léky, které zvyšují TK jako nežádoucí účinek

Perorální antikoncepce, nesteroidní anti-revmatika, antihistaminika (de-kongestanty), kortikoidy, mineralokortikoidy, anabolika, sympatomimetika a látky podobné amfetaminu, tricyklická antidepresiva, námelové alkaloidy, prášky na hubnutí.

### Nutriční aspekty hypertenze:

- omezení NaCl o 2 g/den sníží diastolický TK o 5 mm Hg
- přidání draslíku (pokles TK, reninu, systémové vaskulární rezistence a renální vaskulární rezistence)
- omezení tuku v potravě pod 25–20% celkové spotřeby, ve prospěch nenasycených tuků
- přidání vápníku, hořčičku
- omezení sacharidů (natriuretický efekt)

snižuje aktivitu sympatiku a zlepšuje senzitivitu inzulinu)

- f) zvýšení spotřeby vlákniny, stopových prvků

Farmakologická antihypertenzní léčba by měla být vybrána individuálně, podle přítomnosti postižení cílových orgánů, přidružených chorob (příznivý nebo neutrální efekt na přidružené choroby).

#### Charakteristika ideálního antihypertenzního léku:

1. je účinný v monoterapii u více než 50% nemocných
2. krevní tlak je ovlivňován v průběhu všech aktivit po 24 hodin
3. dává se jednou denně
4. hemodynamicky působí logicky a efektivně: snižuje systémovou vaskulární rezistenci, zlepšuje arteriální poddajnost, udržuje minutowý objem srdeční a perfuzi vitálních orgánů
5. optimální efekt biochemický, metabolický a na profil rizikových faktorů

#### 2. pokles TK nedosáhl očekávaného poklesu výskytu:

- a) mozkových infarktů
- b) hypertrofie levé komory srdeční
- c) chronického selhání ledvin

#### 3. pokles TK nesnížil následky aterosklerotického postižení v předpokládaném rozsahu:

- a) angina pectoris
- b) infarkt myokardu
- c) náhlá smrt srdeční
- d) postižení velkých tepen (karotidy, dolní končetiny),

patrně proto, že v jejich patogeneze hrají roli další významné faktory, jako metabolické rizikové faktory, dyslipidemie, inzulinová rezistence, poruchy hemokoagulační a další, které je potřeba intervenovat. Beta blokátory s ISA mají neutrální efekt na sérové lipidy. Nežádoucí účinky diuretik na sérové lipidy bývají více vyjádřeny u postmenopauzálních žen, mužů a všech obezných osob. Vzestup lipidů bývá vyšší u osob s bazální vyšší hodnotou lipidů a vrací se po vysazení medikace.

ACE inhibitory a blokátory Ca kanálu mohou působit regresi glomerulární a vaskulární hypertrofie a zlepšit funkci ledvin. Studie prokazují, že jejich efekt je příznivější, než efekt diuretik a betablokátorů.

#### Antihypertenzní léky a ICHS

I když hypertenze představuje významný rizikový faktor pro ICHS, snížení krevního tlaku u pacientů s hypertenzí nezpůsobilo očekávaný pokles mortality a morbidity na koronární nemoc.

Tento paradox osvětlila studie HOT, která prokázala, že stejné riziko pro koronární nemoc měli léčeni pacienti, když měli diastolický tlak 105 mm Hg nebo 75 mm Hg. Stejně riziko měli ti, kteří měli bazální hodnoty systolického krevního tlaku 170 mm Hg nebo 120 mm Hg.

K snížení rizika ICHS u hypertenzních pacientů nestačí pouze snížení krevního tlaku, ale intervence i dalších rizikových faktorů, především léčba dyslipidemie. Kombinace hypertenze, obezity, vysoké hladiny triglyceridů a nízkého HDL cholesterolu spolu s inzulinovou rezistencí a poruchou glukozové tolerance působí aterogenní a trombogenní změny, které způsobují vysoké riziko ICHS.

Výběr antihypertenzních léků závisí na přidružené chorobě. Může jít o interakci s další medikamentózní léčbou, kterou pacient užívá z dalších důvodů.

#### Rezistentní hypertenze:

Pacient s DTK nad 90 mm Hg navzdory plné dávce antihypertenzní medikace zdokumentované při nejméně dvou návštěvách u lékaře, event. i v domácím prostředí.

#### Příčiny:

1. pacient neužívá léky
2. nevhodná medikace: dávka je velmi nízká, zrychlený metabolismus
3. interakce s dalšími léky: kortikoidy, anabolika, aldosteron, sympatomimetika, NSAID, antidepresiva, nosní spray, exces alkoholu, exces kofeinu, exces nikotinu, orální antikoncepce, erythropoetin, cyclosporin, kokain, amfetaminy
4. objemové přetížení: vysoká spotřeba NaCl, neadekvátní terapie diuretiky
5. obezita a rychlý váhový přírůstek
6. sekundární hypertenze: renovaskulární, renální selhání, feochromocytom, primární hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, koarktace aorty, spánková apnoe, choroby štítné žlázy

**Skupinu antihypertenzních léků bez nežádoucích účinků na lipidy tvoří blokátory Ca kanálu, alfa blokátory, centrální alfa-agonisté (s výjimkou methyldopy), ACE inhibitory, indapamid a antagonisté A II receptorů. Jsou dobře snášeny u 90% pacientů, pokud se správně dávkují (start low, go slow) a mají nízký výskyt nežádoucích účinků.**

6. upravuje strukturální změny, hypertrofii srdce, kontraktilitu a funkci levé komory srdeční
7. redukuje postižení cílových orgánů - srdce, mozku, ledvin, sítnice a postižení velkých tepen.
8. udržuje normální hemodynamickou odpověď na aerobní cvičení
9. má nízkou incidenci nežádoucích účinků, dobrou kvalitu života
10. dobrý profil pro přidružené choroby
11. rozumná cena

Farmakologické léčení mírné až středně těžké hypertenze (DTK  $\leq$  110) snížilo jen některé postižení cílových orgánů:

#### 1. pokles TK snížil výskyt:

- a) intrakraniálního krvácení
- b) srdečního selhání
- c) progresu hypertenze: akcelerovaná a maligní
- d) retinopatie
- e) aneuryzma aorty a disekce

#### Hypertenze a postižení ledvin

Hypertenzní vaskulární nefroskleróza představuje 25–30% terminálních postižení ledvin. Asi 15–20% pacientů s mírnou a středně těžkou hypertenzí léčených kombinací diuretika + betablokátorů dospěje do stádia selhání ledvin navzdory správné kontrole krevního tlaku. Chronické zvýšení intraglomerulárního tlaku vede k ztrátě glomerulů a funkce nefronu.

Antihypertenzní terapie, která normalizuje krevní tlak, která příznivě ovlivňuje autoregulační schopnost preglomerulární arterioly a normální vztah mezi afferentní a efferentní rezistencí, působí nefroprotektivně. Angiotenzin II a katecholaminy regulují konstrikci efferentních arteriol. Léky, které interferují s účinkem angiotenzinu II nebo katecholaminů (ACE inhibitory, A-II inhibitory, blokátory Ca kanálu působí nefroprotektivně), zatímco léky, které zvyšují angiotenzin II nebo katecholaminy (diuretika), mohou indukovat poškození ledvin.

**Závěr**

Léčení mírné hypertenze (DTK menší než 110 mm Hg) pomocí určitých antihypertenzních látek může indukovat metabolické nebo strukturální změny a vedlejší účinky, které mohou částečně nebo kompletně negovat příznivý efekt snížení TK, protože zvyšují kardiovaskulární riziko nebo riziko postižení cílových orgánů.

Diuretika (kromě spirolaktonu a indapamidu), beta blokátory bez ISA, reserpin, methyldopa mají nežádoucí účinek na hypertenzní-aterosklerotický syndrom a další rizikové faktory pro postižení cílových orgánů. Kromě toho zhoršují kvalitu života a mohou být příčinou toho, že pacient přestane lék užívat.

Skupinu antihypertenzních léků bez nežádoucích účinků na lipidy tvoří blokátory Ca kanálu, alfa blokátory, centrální alfa-agonisté (s výjimkou methyldopy), ACE inhibitory, indapamid a antagonisté A II receptorů. Všechny tyto léky jsou účinné v monoterapii v 50–60% u pacientů s mírnou hypertenzí. Jsou dobře

snášeny u 90% pacientů, pokud se správně dávkuje (start low, go slow) a mají nízký výskyt nežádoucích účinků. V kombinaci mají asi 90–95% účinnost. Diuretika ve vysoké dávce (50–100 mg HCTZ /den nebo ekvivalent diuretika) mohou způsobit hypokalémii, hypomagnezémii, nebo jiné elektrolytové poruchy nebo výkyvy acidobazické rovnováhy, které zvyšují incidenci náhlé smrti u predisponovaných pacientů na podkladě srdeční arytmie. Predisponující faktory jsou tělesná zátěž, přítomnost hypertrofie LKS, abnormální EKG, nemá ischemie, akutní stres nebo léčba digitálem.

Podávání nízkých dávek HCTZ (12,5 nebo 25 mg/den) je efektivní pro léčení hypertenze a má méně nežádoucích účinků. Dávka 25 mg HCTZ dosáhne 95% a 12,5 mg/den 80% antihypertenzního účinku.

Výběr nefarmakologické terapie nebo antihypertenzních léků s neutrálním nebo příznivým efektem na lipidy, glukózu,

elektrolyty a jiné rizikové faktory může snížit riziko ICHS a postižení dalších cílových orgánů u pacientů s hypertenzí. Optimální léčba redukuje všechna rizika včetně postižení cílových orgánů. Výběr léků by měl být individualizován.

*Literatura*

- 1) Hansson L., Zanchetti A. et al: *Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial, Lancet 1998; 351: 1755–1762*
- 2) Anderson OK, Almgren T., Persson B: *Survival in treated hypertension: follow up study after two decades BMJ 1998; 317: 167–171*
- 3) Jeppesen J., Hein H.O. et al: *High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease Hypertension 2000; 36: 226–232*
- 4) Houston M., Meador B., Schipani L: *Handbook of antihypertensive therapy 7th ed. 1997 Hanley and Belfus, Inc. Med. Publishers Philadelphia PA*

**NORMODIPINE**

# Mykoplazmové a chlamydiové respirační infekce

**Prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.**

Infekční klinika, FN Na Bulovce, Praha 8

**Souhrn: *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydomphila pneumoniae* jsou velmi malé mikroby, výlučně lidské patogeny s nitrobuněčným parazitizmem. Teprve v posledních desetiletích je možná jejich přesnější diagnostika, a tím i jejich význam v etiologii humánních infekcí. Prokázalo se, že jsou mnohem častěji, než se dříve předpokládalo, původci různých onemocnění horních i dolních dýchacích cest. Chlamydie navíc přežívají v organizmu po asymptomatických i manifestních nákazách – i když byly léčeny antibiotiky – a jejich vztah k vzniku nebo rozvoji některých chronických onemocnění není zatím objasněn.**

**Klíčová slova: Eatonovo agens, *Mycoplasma pneumoniae*, chlamydie, *Chlamydomphila pneumoniae*, TWAR.**

Mykoplazmy a chlamydie jsou nejčastější „atypické“ mikroby, které způsobují závažná onemocnění horních i dolních dýchacích cest.

## Proč jsou „atypické“?

Běžné „typické“ mikroby, které jsou původci infekcí v těchto oblastech – jako jsou pneumokoky, streptokoky, stafylokoky, či haemofily – můžeme přímo identifikovat při vhodném barvení mikroskopicky nebo přesně určit po pomnožení na kultivačních půdách – což trvá 1 – 2 dny. Ale mykoplazmy a chlamydie jsou velmi drobné bakterie, které se jen těžko prokazují mikroskopem a nerostou na běžně používaných kultivačních médiích. Replikují se podobně jako viry na tkáňových kulturách a jejich růst – pokud k němu vůbec dojde – trvá 1 – 3 týdny! Jejich průkaz v průběhu akutního onemocnění je velmi obtížný, proto se dlouho nedařila jejich identifikace. Ale i nejzávažnější infekce, kterou způsobují, tj. zápal plic, probíhá většinou jinak, než při nákaze uvedenými typickými bakteriemi. **Prvně na takové pneumonie, u nichž nebyl zachycen původce, a které nereagovaly na léčbu sulfonamidy, upozornil v roce 1938 Reiman, který je ve své publikaci označil jako „atypické pneumonie“.** To označení přetrvává dodnes a má své

zastánce i odpůrce. Ukázalo se totiž, že takové netypické, spíše benigní průběhy, které jsou charakteristické pro mykoplazmové a chlamydiové pneumonie, mohou způsobit i typické patogeny a naopak, že některé atypické mikroby, jako legionely, vedou často k velmi závažným, život ohrožujícím zápalům plic.

Mezi lidské *Mycoplasmataceae* patří 10 species mykoplazem a *Ureaplasma* s jedinou species. Jde o drobné extracelulární mikroby, které parazitují na povrchu hostitelských vnímavých buněk, z nichž čerpají živiny i energii pro svůj růst a replikaci. Uvedené mikrobní druhy vyvolávají onemocnění různých orgánů, ale postižení dýchacích cest způsobuje především *Mycoplasma pneumoniae*. První izolace na kuřecích embryích se zdařila Eatonovi v roce 1944 z materiálu od pacientů s atypickou pneumonií. Že toto Eatonovo agens je mykoplazma, bylo prokázáno až v roce 1961 a a dostalo označení *Mycoplasma pneumoniae*.

V témže roce byli tímto patogenem infikováni dobrovolníci, kteří onemocněli atypickou pneumonií. Zlepšující se diagnostické možnosti posledního desetiletí prokázaly, že tento patogen je daleko častějším původcem infekcí respiračního traktu – a to nejen pneumonií – než se

původně předpokládalo. Rozsáhlé studie publikované po roce 1996 ve Spojených Státech uvádějí, že až 40% komunitních pneumonií je způsobeno atypickými původci a z nich jde v 15 – 25% o *M. pneumoniae*.

Údaje jednotlivých autorů se mnohdy značně liší, protože výskyt tohoto patogena je závislý na více faktorech. Je častější u mladších osob (5 – 35 let), spíše v časném podzimu, kdy bývají i menší epidemie a zřejmě v různých oblastech není výskyt shodný. Jak vypadá situace v ČR není zatím z větších studií známo.

**Ovšem v uplynulých dvou letech v tzv. „chřipkové sezoně“ byla podle hlášení české národní chřipkové centrály *M. pneumoniae* nejčastěji identifikovaným patogenem.**

Inkubační doba po infekci vzdušnou cestou trvá 2 – 3 týdny. Mykoplazmy se zachycují mezi řasinkami epitelu dýchacích cest, ničí je a dochází k deskvamaci epitelu a objevují se klinické příznaky. Nejčastější je tracheobronchitis s nevysokou horečkou a dráždivým neproduktivním kašlem, celkovou únavností, bolestmi hlavy. Průběh je zpravidla benigní a během 7 – 10 dnů při symptomatické léčbě dojde k uzdravení. Ale asi u 10% infekce progreduje a dochází k pneumonii. Průběh je na rozdíl od typických bakteriálních pneumonií pozvolný. Horečka přetrvává, podobně i malátnost a pocit trvalé únavy. Kašel se stupňuje, sputum je bělavé, někdy i se zkrvavělými hleny, je parasternální bolest, ale spíše svalová než pleurální. I při kašli je však poslechový nález minimální, ale při rtg vyšetření plic se zjistí poměrně velký nález, lokalizovaný především v dolních partiích plic, kde bývají peribronchiální pruhovité stíny. Mykoplazmová infekce může postihnout obličejové dutiny nebo středouší, bolestivá myringitis je však vzácná. Vedle toho byly popsány i změny nervové, poruchy srdečního rytmu a Stevens-Johnsonův syndrom s těžkým zánětem spojivek, vyrážkou a stomatitidou.



**AZITROX**

Asymptomatický průběh je možný, ale patrně málo častý. Je zvýšená sedimentace, v krevním obraze změny nebývají. U většiny pacientů od začátku onemocnění zvolna stoupá titer chladových aglutininů a po dvou týdnech bývá pozitivní hodnota 1:64. Komplementfixační a imunofluorescenční testy dosahují pozitivní hodnoty asi po dvou týdnech.

**Účinná je terapie makrolidovými a tetracyklinovými antibiotiky, ev. i fluorochinolony, která zkrátí trvání horečky a kašle i sníží počet patogenů ve sputu.** Rtg změny na plicích však ustupují pomalu a nález přetrvává i 4 – 6 týdnů. Doporučuje se léčit aspoň 14 dnů. Také chlamydie jsou velmi drobné mikroby bez buněčné stěny se složitým reprodukčním cyklem, který probíhá intracelulárně. Onemocnění dýchacích cest u lidí způsobují *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* a u novorozenců vzácně některé biovary *Chlamydia trachomatis*. *Ch. psittaci* způsobuje onemocnění ptáků – a to jak hrabavé a vodní drůbeže, tak i divokého ptactva (hrdličky, holubi i dravci) a exotických opeřenců, často papoušků. Prach z jejich uschlého trusu nebo peří vede po inhalaci k onemocnění lidí. Dříve bylo i u nás poměrně hojné profesionální onemocnění ornitózy u zaměstnanců drůbežích jatok. Po zavedení automatického škrubání za vlhka tyto choroby téměř vymizely a ročně je hlášeno do 10 takových onemocnění. Ta probíhala většinou jako forma chřipková s bronchitidou, méně často jako atypická pneumonie. Vzácně docházelo i k myokarditidám. Těžší průběh mívá psitakóza, vyvolaná shodným agens, při němž zdrojem nákazy bývají papoušci. V západních zemích je pro obě formy onemocnění používán termín psittacosis. *Chlamydia trachomatis*, sérotypy D–K, způsobují jedno z nejčastějších sexuálně přenosných onemocnění urogenitálních cest, někdy označované jako negonokoková uretritida. Jestliže žena s touto infekcí rodí, může u narozenice dojít k naze a vzniku pneumonie. Teprve od roku 1989 je známá *Chlamydia pneumoniae* (dříve TWAR). K promořování populace tímto patogenem dochází již od dětství a ve věku nad 60 let jsou zjišťovány protilátky prakticky u všech obyvatel. Ale u pacientů s opakovanými záchvaty asthma bronchiale, anginou pectoris, revmatoidní artritidou a dalších chronických nemocí jsou zjišťovány zvláště vysoké titry. Infekce probíhá

mnohdy němě, ale množí se údaje o tom, že tato chlamydie je i častým původcem infekcí horních i dolních dýchacích cest. Ve všech věkových skupinách, ale spíše u starší generace je v 5 – 15% příčinou komunitních atypických pneumonií – tak to aspoň udávají američtí autoři. Průběh onemocnění je prakticky shodný, jak byl popsán při infekci *M. pneumoniae*. Problémem je stále diagnostika – zvláště časná při akutních onemocněních. Chlamydie lze jen obtížně kultivovat a nepřímá – tedy sérologická diagnostika – dává hodnotitelné nálezy zpravidla až po dvou týdnech nemoci. Používají se jednak metody, které prokazují protilátky proti rodově společným chlamydiovým antigenům, v poslední době i testy, které prokazují specifické protilátky proti antigenům jednotlivých druhů chlamydií. **Protože chlamydie, podobně jako mykoplazmy nemají buněčnou stěnu, nelze v terapii použít betalaktamová antibiotika, ale u dětí a mladistvých makrolidy a u dospělých tetracykliny, ev. i fluorochinolony.** Antibiotika působí na intracelulárně umístěná neinfekční retikulární tělíska, z nich by se však v nepřítomnosti antibiotik vyvíjela ve velkém počtu infekčních elementárních tělísek. Terapie má trvat aspoň dva týdny, což vede k rychlejšímu ústupu potíží, sníží se pravděpodobnost přenosu nákazy, ale k úplné debacilizaci nedojde. Význam přežívajících chlamydií v buňkách není zatím objasněn, podobně jako jejich vztah k vzniku nebo rozvoji již uvedené aterosklerózy věčnitých tepen, astmatu nebo i dalších chronických onemocnění.

**Literatura:**

- 1) Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone. V. Edition, 2000, str. 2018–2027.
- 2) Eaton MD, Meikeljohn G, van Herick W. *Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: A filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryo*. *J. Exp. Med.* 1944;79:649–668.
- 3) Havlík J. *Mykoplasmové a chlamydiové pneumonie a jejich léčba*. *Causa subita* 2001;4:4:185–188.
- 4) Jackson LA, Graystone JT. *Chlamydia pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone. V. Edition, 2000, str. 2007–2014.
- 5) Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. *Chlamydiové infekce*. Triton, 2001.
- 6) Reiman HA. *An acute infection of respiratory tract with atypical pneumonia*. *JAMA* 1938;111:2377–2384.
- 7) Toršová V, Medková Z. *Mycoplasma pneumoniae a Chlamydia pneumoniae: Původci respiračních infekcí a jejich vztah k některým chronickým onemocněním*. *Int. med. pro praxi* 2001; 1:13–18.

**a aktuality...**

**Klesající účinnost antibiotik**

Zvýšená odolnost bakterií vůči nejsilnějším antibiotikům dostupným na trhu zneklidňuje vědce, kteří se účastní 42. světového mikrobiologického kongresu v kalifornském San Diegu. Účinnost antibiotik se podle odborníků snižuje v důsledku jejich přílišného předepisování pacientům, uvedla agentura AFP. Menší účinnost vědci zaznamenali i u silného antibiotika Cipro – to se používalo preventivně při atentátech pomocí obálek s antraxem, které si vyžádaly pět mrtvých v USA na konci roku 2001. Kvůli přílišnému předepisování nyní toto antibiotikum někdy nezabírá v USA u nemocných pneumonií, konstatovali kalifornští výzkumníci. Přemíra užívání antibiotik zrychluje odolnost bakterií na tyto léky a snižuje jejich schopnost léčit i poměrně běžné infekce, varoval vedoucí výzkumu v Kalifornii Joseph Guglielmo. Vyjádřil přesvědčení, že se také často předepisují zbytečně silná antibiotika. Sedmdesát procent bakterií, které způsobují infekce v amerických nemocnicích, je odolných vůči nejméně jednomu z antibiotik používaných pro jejich léčbu. V nemocnicích jsou přítomny infikované ročně asi dva milióny lidí, z nichž 90.000 umírá na komplikace ve spojení s infekcí, sdělilo středisko pro kontrolu nemocí CDC v Atlantě.

**Očkování proti chřipce**

Světová zdravotnická organizace (WHO) vyzvala vlády, aby zlepšily programy očkování proti chřipce. WHO varovala, že mnoho rozvojových zemí dosud nepovažuje tuto nemoc za závažný problém veřejného zdravotnictví. „U většiny zdravotních lidí způsobuje chřipka vysokou teplotu, bolesti hlavy, kašel a několikadenní nepřítomnost v práci či ve škole,“ uvádí se ve stanovisku organizace. „Pro starší a chronicky nemocné osoby však může tato choroba znamenat hospitalizaci a dokonce smrt.“ Koncem září jednali v Ženevě odborníci o tom, která vakcína je nejvhodnější pro jižní polokouli, kde nastává chřipková sezóna po skončení zimy.

**SUMAMED**

# Klinický význam stanovení běžných revmatologických testů

Mnoho sérologických revmatologických testů bylo uvedeno do praxe až během posledních let. Několik studií prokázalo, že mnozí lékaři si stále nejsou plně vědomi indikací, sensitivity, specifity, klinické využitelnosti a ceny těchto testů. Bylo prokázáno, že obecně se vyšetřování sérologických revmatologických testů nadužívá a rozpaky nad hodnocením výsledků pak vedou ke zbytečným doporučením ke specializované péči a dalším laboratorním vyšetřením.

## ► Revmatoidní faktor (RF)

RF je přítomen u asi 80% pacientů s revmatoidní artritidou (RA), je také často pozitivní u pacientů se Sjögrenovým syndromem (SS) a kryoglobulinémií. Nerevmatickými onemocněními, často spojenými s přítomností RF, jsou např. bakteriální endokarditida, tuberkulóza, sarkoidóza a malignity. Prevalence u zdravých seniorů může dosahovat až 10%, i když titer je obvykle nízký (1:40 nebo nižší). Vyšetření RF je indikované u pacientů s podezřením na RA. Jestliže klinické podezření je malé (např. nepřítomnost kloubního zánětu), vyšetření RF nejspíše nepřinese pomoc v diagnóze, a to pro vysokou incidenci falešně pozitivních výsledků v populaci. Dokonce i tam, kde je výrazné klinické podezření, je třeba počítat s faktem, že 20% pacientů s RA je séronegativních, a že v první fázi onemocnění může být séronegativních až 40% pacientů. Výsledek vyšetření RF pak může lékaře snadno svést od správné diagnózy. U pacientů s RA může mít RF určitý prognostický význam, pro sledování progresu onemocnění je však bezvýznamný. Má-li pacient jednou pozitivní RF, opakovaný testu nemá klinický význam. Vyšetření RF je užitečné jako screeningová metoda tam kde je podezření na Sjögrenův syndrom (SS) nebo kryoglobulinémií. Opakované vyšetření RF může u SS odhalit vznik lymfomu v případě vymizení RF positivity.

## ► Antinukleární protilátky (ANA)

Až vysoké hodnoty (více než 1:320) mají vyšší pravděpodobnost z pravé positivity. Ačkoliv titry 1:20 nebo 1:40 jsou často hlášeny jako pozitivní, pacienti s revmatologickými syndromy mají tak nízké titry jen velmi vzácně. ANA jsou často pozitivní u pacientů s nemocemi pojiva. U SLE (systémový lupus erythematosus) a lékově indukovaného LE (lupus erythematosus) se sensitivity ANA blíží 100%, specifita je přibližně 90%. ANA mohou být falešně pozitivní u řady stavů včetně RA, subakutní bakteriální endokarditidy, HIV infekce, jaterního onemocnění, malignity, diabetu I. typu, plicní fibrózy a roztroušené sklerózy. Falešně pozitivní testy se také objevují u pacientek se silikonovými implantáty, u těhotných žen a u seniorů. Vyšetření ANA se provádí primárně tam, kde je podezření na SLE nebo léky indukovaný LE. U pacientů s nízkou prevalencí SLE (u seniorů) není toto vyšetření přínosné, protože jeho pozitivita má u této skupiny nízkou výpovědní hodnotu. ANA také velmi málo koreluje s aktivitou choroby, proto opakovaná vyšetření nejsou doporučována. I přes vysokou sensitivity, negativní nález ANA nevylučuje SLE.

## ► Anti - dsDNA

Jsou vysoce specifické pro SLE. Ale jen asi 60% pacientů s touto chorobou má zvýšené titry. Proto při nepřítomnosti anti-dsDNA by neměla být vylučována diagnóza SLE. Nízké titry anti-dsDNA mohou být přítomny i u normálních osob nebo jiných revmatologických stavů. Anti-dsDNA test může být užitečný u pacientů s pozitivním ANA testem a klinickým podezřením na SLE. Anti-dsDNA pozitivita pak může korelovat s lupoidní nefritidou a hladina protilátek koreluje s aktivitou onemocnění SLE. U ANA negativních pacientů test na anti-dsDNA není doporučován.

## ► HLA-B27

Se vyskytuje u spondylarthropatií, obzvláště u spondylarthritidy ankylosans (SA). Sensitivita HLA-B27 u SA je přibližně 95%, u Reitrova syndromu 80%, u psoriatické spondylarthritidy 70% a u spondylitidy při zánětlivém střevním onemocnění 50%. Bohužel klinický význam positivity HLA-B27 je omezen faktem, že v bílé zdravé populaci je jeho prevalence 6–10%. Vyšetření je vzácně užitečné a je doporučeno jen u silného podezření na spondylitidu.

## ► Sedimentace erytrocytů (SE)

Normální hodnota u osob mladších 50 let je do 15 mm/hod u mužů a do 20 mm/hod u žen. Nad 50 let věku je horní hranice normy 20 mm/hod u mužů a 30 mm/hod u žen. SE je diagnostickým kritériem u polymyalgia rheumatica (sensitivity 80%) a u temporální arteriitidy (sensitivity 95%). U RA je SE spíše prostředkem k určení aktivity onemocnění než jako diagnostické kritérium. SE koreluje se symptomy jako je ranní ztuhlost a únava, pro určení synovitidy je daleko přínosnější prosté fyzikální vyšetření kloubů. Sensitivita SE u RA je přibližně 50%, specifita je však nízká, což omezuje použití SE jako diagnostického testu.

**Závěrem:** Revmatologické testy by měly být ordinovány uvážlivě. Praxe objednávání tzv. revmatologických panelů (skupiny revmatologických markerů) není obecně doporučována. Takové panely často obsahují testy, které mají malou nebo žádnou sensitivity pro podezřelá onemocnění. Lékaři jsou pak nejistí, jak tyto abnormální nálezy interpretovat. Vyšetření revmatologických markerů je nejužitečnější pro potvrzení klinické diagnózy. Několik testů je také prospěšných pro prognostické účely.

**MUDr. Jaroslava Laňková**

*Vybráno ze: Stephen K. Lane et al., Clinical utility of common serum rheumatologic tests, March 15, 2002 - American Family Physician*

# Kontraindikace a rizika hormonální substituční léčby

**MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc.**

Lékařský dům Praha 7, a.s., Centrum klimakterické medicíny, Praha 7  
Gynekologicko – porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha 10

**Souhrn: Autor podává v přehledném článku svůj názor na kontraindikace a rizika hormonální substituční léčby. Jsou zmíněny současné světové názory i kontroverze. Literární údaje jsou konfrontovány s praktickými zkušenostmi autora a doplněny několika kazuistikami.**

**Klíčová slova: hormonální substituční léčba, prospěch, riziko, karcinom prsu, karcinom endometria**

## Úvod

Za několik posledních let se v České republice mnohonásobil počet uživatelů hormonální substituční léčby (Hormone replacement therapy – HRT). Ze zanedbatelných čísel až přes 10 % klimakterických žen. To je jistě velmi potěšitelné. Lékaři mají možnost číst dostatek odborných prací, které jsou věnované problematice klimakteria, a navštěvovat odborné přednášky věnované stejné problematice. **Přesto se stále můžeme setkávat s chybným přístupem k HRT nebo dokonce s neřešením problémů spojených s přechodem.** HRT bývá nasazována předčasně a bez nezbytných vyšetření. Můžeme se setkat s pacientkou, která užívá druhý rok pouze estrogeny, i když má intaktní dělohu. Stejně tak se můžeme setkat s tím, že je pacientkám s onkologickým gynekologickým onemocněním paušálně hormonální substituční léčba odmítána.

Co je ale potěšitelné, přibývá praktických lékařů, internistů nebo psychiatrů, kteří odesílají své pacientky ke gynekologovi k zajištění HRT v rámci léčení základní diagnózy. Mé sdělení si nechce a nemůže klást za cíl být úplné, ale chtěl bych přispět do diskuse o problematice HRT a podělit se o své názory, zvláště v otázce kontraindikací hormonální léčby a rizik s ní spojených.

V roce 2001 začal program NEDA, který má jediný cíl. Pravdivě informovat ženy i lékaře o problematice přechodu a hormonální substituční léčby. Doufám, že bude úspěšný.

## Kontraindikace léčby

V současné době se výrazně redukuje

kontraindikace HRT. Snahou je HRT ženám umožnit a ne hledat důvody proč HRT nepodat. Vždy musíme zvažovat individuální prospěch a případná rizika léčby. Ve světě a v Evropě již praktikované hormonální substituční léčení pacientek s anamnézou karcinomu prsu (3) začíná i u nás. Důležitá je vždy spolupráce s onkologem (viz kazuistika č. 1).

Otázka vztahu HRT a karcinomu ovaria není dosud spolehlivě vyřešena. Existují zprávy o zvýšeném riziku, ale pouze při dlouhodobém užívání. Podle posledních závěrů světových kongresů zabývajících se problematikou klimakteria není HRT kontraindikována u pacientek s karcinomem ovaria v anamnéze. I když je třeba opatrnosti při endometroidním histologickém typu. Karcinom endometria po operační léčbě není při absenci reziduálního tumoru či recidivy kontraindikací HRT. Karcinom děložního čípku a vulvy není kontraindikací HRT.

Kontraindikace HRT podle současných názorů jsou:

- ▶ neléčený karcinom prsu
- ▶ neléčený karcinom endometria
- ▶ akutní hluboká tromboflebitida

## Rizika HRT

### **HRT a riziko karcinomu prsu**

Provedené klinické studie a tím i názory jednotlivých odborníků na klimakterickou medicínu si zatím v pohledu na HRT a riziko karcinomu prsu protičí. Pro zhodnocení skutečného rizika byly provedeny meta-analýzy observačních studií včetně re-analýzy Collaborative Group of Hormonal Factors in

Brest Cancer (2). Z výsledků vyplývá, že aktuální a dlouhotrvající užívání HRT (více než 10 let) zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu mírně (kalkulované relativní riziko se pohybuje mezi 1,2 a 1,35). Odhady z provedené re-analýzy ukazují, že užívání HRT po dobu 5 let je spojeno s výskytem 2 extra případů karcinomu prsu, užívání HRT po dobu 10 let s 6 extra případy na 100 000 žen. Riziko se významně snižuje, je-li HRT vysazena. **HRT pravděpodobně urychluje růst již preexistujícího tumoru, než nese odpovědnost za nastartování karcinogenních změn v prsu.** Dosud není žádný důkaz, že HRT stimuluje exklusivně růst nádorů s pozitivními estrogenními receptory. Iowa Women's Health Study ukazuje, že užívání HRT je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku invazivního karcinomu s příznivou prognózou. S výjimkou Nurses' Health Study (1) většina studií ukazuje, že mortalita není ovlivněna nebo je dokonce zlepšena u žen s historií užívání HRT před stanovením diagnózy karcinomu prsu (6, 10). Příznaky estrogení deficience jsou nejčastěji se vyskytujícími průvodními příznaky protinádorové terapie u karcinomu prsu. Současné observační studie ukazují, že užívání HRT nemá vliv na prognózu recidivy pacientek, které prodělaly karcinom prsu. Přesto v důsledku absence randomizovaných studií, je zatím předčasně vydávat definitivní stanoviska a doporučení v tomto směru.

### **Tyto řádky jsou nesmírně důležité!**

Z vlastních zkušeností mohu říci, že všechny své pacientky pravidelně kontroluji a ihned řešíme všechny nálezy na mamografiích. Za 7 let jsme diagnostikovali pouze 2 karcinomy prsu z několika set léčených pacientek, které užívaly hormonální léčbu. V jednom případě se jednalo o ženu, která změnila lékaře a proto nebyla pravidelně kontrolována a mamografií jsem indikoval po třech letech léčby, kdy nebyla vyšetřena, až já. HRT byla vysazena a pacientka podstoupila komplexní onkologickou léčbu a do naší ambulance přestala docházet. Druhá pacientka užívala 1/4 obvyklé dávky gelu asi 2 roky a byla pravidelně

kontrolována na jednom mamologickém pracovišti, včetně mamografií doplňujících UZ prsů. Po dvou letech byla doporučena extirpace útvaru, který byl histologicky pozitivní. Pacientka prodělala ablaci prsu a exenteraci axily. Uzliny byly histologicky vyšetřeny s negativním nálezem. Na doporučení onkologa byla vysazena HRT a pacientka je již 1 rok v klinické remisi na léčbě tamoxifenem. Velmi závažnou otázkou zůstávají různé benigní mamografické nálezy cyst, těžké dysplázie nebo mastopatie s doporučením rentgenologa nepodávat HRT. Zdůrazňuji, že rozhodnutí o zahájení HRT je na gynekologovi. Žádný z těchto stavů není kontraindikací k podání hormonální léčby. V současnosti je také překonaná představa o kombinované hormonální léčbě u žen po hysterektomii jako ochraně prsní tkáně gestagenem. Tato léčba není indikovaná. **Určité není v současné době na místě obava z většího výskytu karcinomu prsu při hormonální léčbě při pravidelných kontrolách.** Diskuse na světovém fóru utichla a předposlední Světový kongres o menopauze, který proběhl na podzim roku 1999 v Japonsku, se jí kromě jednoho satelliteho sympozia vůbec nevěnoval.

nem, který nestimuluje v obvyklých dávkách endometrium ani prsní žlázu (8). Nelze zapomenout, že existují estrogen-nezávislé formy karcinomu endometria. Pacientky, u kterých se vyvinul karcinom endometria během hormonální léčby, nevykazují vyšší mortalitu oproti pacientkám s HRT bez karcinomu endometria. Z vlastní zkušenosti léčby několika set pacientek mohu říci, že jsem zatím diagnostikoval pouze jeden karcinom endometria u své pacientky během užívání HRT, kdy pacientka užívala nižší dávku estrogenů transdermálně a dostatečnou dávku gestagenů každý den perorálně a vznik karcinomu jistě nebyl chybnou terapií. (viz. kazuistika č.2).

#### **HRT a další možná rizika**

HRT nezvyšuje riziko karcinomu dalších reprodukčních orgánů. Nebylo zjištěno zhoršení jaterních funkcí při dlouhodobé hormonální léčbě. Relativní riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolizace se zvyšuje u uživatelé 2–4x. Nejvyšší je v prvním roce léčby. Na rozdíl od hormonální antikoncepce zde není vztah ke kouření. Občas se setkávám s tím, že bývá doporučeno vysazení HRT praktickým lékařem pro hypertenzi. Žádná studie neproká-

žečníky ponechány. V únoru 1999 onkolog souhlasil s nasazením HRT.

Pacientka byla v březnu 1999 podrobně poučena, seznámena s riziky a prospěchem léčby. Po našem rozhovoru léčbu vyžadovala, jak sama řekla, doslova se na ní těšila. V červnu nepřišla na plánovanou kontrolu. Vyhledala mě v srpnu, kdy již absolvovala kontrolu na onkologii a já jí skoro nepoznal. Hormonální léčba jí plně vyhovovala, nepotí se, nemá návaly a dobře spí, psychicky se cítí vyrovnaná a spokojená. Pacientce jsem předepsal další léky. Začátkem roku 2000 proběhla pravidelná roční kontrola, stejná proběhla i v roce 2001. Pacientka je pravidelně onkologicky kontrolována s negativním výsledkem a HRT ji maximálně vyhovuje.

#### **Kazuistika č. 2**

Pacientka narozena v roce 1944, menses od 13 let pravidelné, 1x porod Sectio caesarea, rodinná a osobní anamnéza jinak nemá. Cyklickou HRT (kombinace transdermálně 25 µg a Provera 5 mg 12 dní v cyklu) užívá od 8/1997, menses pravidelná, subjektivně bez potíží. 4/2000 změna na kontinuální režim (transdermálně 25 µg 2 týdně a Provera 5 mg denně).

8/2000 pravidelná roční kontrola: nekrvácí, nemenstruuje, subjektivně bez potíží a UZ endometria 2 mm.

29.1.2001 kontrola pro špinění – UZ endometria 5–6 mm, nehomogenní.

2.2.2001 proběhla probatorní kyretáž – histologie: chudší kyretáž, kde zastížen endometriální karcinom ložiskově viloglandulární úpravy, místy papilární s eosinofilní metaplasíí, mimo to fragmenty proliferativního endometria a stromatu s krevními koaguly.

21.2.2001 provedena Hysterektomie radicalis sec Meigs, lavage, sampling lymfadenectomie, peroperační freeze histologie: hrdlo bez infiltrace, v těle nádor nenalezen. V definitivní histologii byla v dalších řezech hrdla zastížena implantační metastáza papilární uspořádaného korporálního endometriálního adenokarcinomu, 18 lymfatických uzlin negativních.

Postoperační klasifikace: pT2aN0M0 a pacientka absolvovala aktinoterapii a nadále je ve sledování.

#### **Závěr**

Rád bych tímto krátkým sdělením poukázal na rozmanitost přístupu k hormonální substituční terapii a i obecně k problematice ženského přechodu. Většina odborníků a mnoho žen dnes již nepochybuje o nezastupitelném místě hormonální léčby v ovlivňování klimakterického syndromu. Pokud se jedná

### **V loňském roce začal program NEDA, který má jediný cíl.**

#### **Pravdivě informovat ženy i lékaře o problematice přechodu a HRT.**

#### **HRT a riziko karcinomu endometria**

50-ti letá žena má 2,6% riziko, že onemocní rakovinou endometria. Protože toto onemocnění je dobře léčitelné, má pouze 0,3% riziko, že zemře na toto onemocnění. Neoponované estrogény zvyšují riziko karcinomu endometria 4–5x (4). Přidáním gestagenu se riziko onemocnění srovnává s populací neuvítelk nebo se i podle některých studií snižuje oproti normální populaci (5, 9). Podle různých autorů se liší výška endometria, kterou bychom měli histologicky ověřit. Za horní hranici považují 4 mm. V tomto směru je zajímavá práce Karlssona z roku 1995, který zpětně analyzoval výšku endometria u žen s prokázaným karcinodem endometria. Jednalo se o 115 žen a první 2 případy karcinomu se objevily u žen s výškou endometria 5 mm.

Z uvedených fakt vyplývá že, je třeba dodržovat jednoduchá pravidla správné léčby a přidávat k estrogení léčbě dostatečnou dávku gestagenů. Pro cyklickou léčbu je potřeba zvolit 12–14 dní trvající léčbu gestagenem a pro kontinuální je možno při amenorhei snížit dávku až na polovinu. Alternativou je léčba tibolo-

zala vliv HRT na zvyšování tlaku. Většinou bývá u pacientek s HRT po několika měsících redukována léčba vysokého tlaku a svědčí to pro pozitivní vliv HRT na výskyt hypertenze (7).

#### **Kazuistika č. 1**

Pacientka se narodila v roce 1944, v dětství neprodělala závažnou chorobu a v dospělosti nebyla vážněji interně nemocná. Menses měla od 15 do 50 let. 2x spontánně porodila a neprodělala žádný spontánní potrat ani umělé přerušování těhotenství. Závažným faktorem v rodinné anamnéze je karcinom prsu u její matky. V roce 1993 byla pacientce vyňata rezistence v pravém prsu velikosti 3 x 2,5 x 2 cm, která byla histologicky potvrzena jako medulární značně anaplastický karcinom. Následovala ablace prsu a revize mízních uzlin axily. Zde již nebyl nádor zachycen. V té době nebyly vyšetřeny estrogení ani progesteronové receptory. Pacientka následně absolvovala aktinoterapii. I po ní však přetrvávaly zvýšené nádorové markery (Ca 125). Před nasazením hormonální substituční terapie však již byly v normě. V roce 1998 byla pacientce odstraněna děloha, va-

o přirozený nástup klimakterických obtíží, je současná strategie léčby jasná, a doufám, že ve většině odůvodněných případů ženy hormonální léčbu užívají. V případě, že je přechod u ženy spojen s dalšími onemocněními může nasazení hormonální substituční terapie být spojeno s větším váháním jak ze strany lékaře, tak pacientky. Přesto moderní poznatky a zkušenosti ukazují, že naše možnosti budou stále větší a léčbu budeme dávat stále rozšířenějšímu počtu žen.

**Budou jistě existovat v gynekologii i v onkologii stavy, kdy hormonální léčbu nemůžeme mocí nasadit. Měli bychom se ale snažit pomoci konkrétní pacientce a hledat cestu k vyřešení jejích potíží.** Mějme vždy na paměti prospěch a riziko hormonální léčby a pak nebudeme referovat o kazuistikách jednotlivých pacientek, ale o větších zkušenostech. V posledních několika měsících pracuji v klimakterické poradně Gynekologicko-porodnické kliniky 3. LF UK a FNKV, která je zaměřena hlavně na hormonální substituční léčbu pacientek dispenzarizovaných onkologickou poradnou kliniky a snažím se zajistit pro tyto pacientky odpovídající HRT. Je potřeba několik let, abychom mohli referovat o našich dalších praktických zkušenostech.

*Poznámka: Více informací můžete nyní získat v knize Klimakterium a hormonální substituční léčba – průvodce pro lékaře, která vyšla v roce 2001 v nakladatelství Grada.*

#### Literatura

1. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age and risk of breast cancer: prospective data from the Nurses Health Study. *JAMA*. 1993, 270:s.338-343
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997, 350:s.1047-1059
3. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-controlled study of combined continuous oestrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause*. 1995, 2:s. 67-72
4. Grady D et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992, 117:s.1016-37
5. Grady D, Gebredsadić T, Kerlikowske K et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. *Obstet Gynecol*. 1995, 85:s. 304-313
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997, 336:s.1769-1775
7. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, et al. Estradiol 17 beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 1998, 11, s.909-913
8. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *B J Obst Gynecol*, 1999, 106, supplement 19, s.1-21
9. Persson I, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen - progestin replacement therapy - long term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996, 67, s. 327-332
10. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997, 127:s.973-980



## pohled do historie...

### ■ Začátky ženského lékařství

Ještě na začátku 19. století neexistovala specializace v ženském lékařství. Ženské choroby podle povahy konkrétního případu léčili buď praktičtí lékaři nebo chirurgové. Ženy, především příslušnice vyšších tříd, byly považovány za nervózní, křehké bytosti se sklonem k mdlobám, a muži s nimi jednali s přehnanou jemností. Vyšetřování pohlavních orgánů bylo z těchto důvodů velmi obtížné. Lékaři se spoléhali většinou pouze na hmat a dokonce ještě v 70. letech 19. století byli medicemi nabádáni, aby při prvním vaginálním vyšetření měli „zrak pevně upřený na strop“. Používání poševního zrcadla, které bylo známo již v klasickém Římě (a bylo snad objeveno ještě dříve), způsobovalo velké rozpaky. Byla rozšířena představa, že vyšetření je pro ženy ponižující, a někteří lékaři se navíc domnívali, že jeho použití přináší pohlavní uspokojení. Charles D. Meigs, profesor z Filadelfie, dokonce blahopřál ženám, které tento způsob vyšetření odmítly, a prohlásil: „Musím se přiznat, že jsem hrdý na to, že v naší zemi jsou většinou ženy, které se raději vystaví nebezpečí a bolesti, než aby odvrhly zábrany slušnosti, které brání zkoumání jejich obtíží.“

Přes tyto překážky se ale používání této pomůcky obecně rozšířilo, ovšem léčba, která následovala, se příliš nelišila od postupů běžných v předchozích staletích - kromě pouštění žilou, pročišťování a diety zatlačovali dělohu do správnější polohy (podle většinou mylných představ), děložní čípek leptali silnými žráviny nebo pálili rozžhaveným železem. Na čípek dokonce přikládali pijavky ve snaze léčit tak jeho zduření, zánět i poševní výtok. Dost hrozně působí například odborná publikace z roku 1864, která lékařům radí, aby pečlivě spočítali pijavky, které do pochvy vkládají, a pak ty, jež se po nasátí uvolní, aby byly opravdu všechny. Žádný z těchto postupů samozřejmě nebyl nijak zvlášť účinný, a tak mnoho žen dále trpělo zejména následkem ovariálních cyst; mohly dosahovat i takové velikosti, že nemocné vypadaly jako v posledních měsících těhotenství (podle dochovaných údajů jedna obrovská cysta vážila 68 kg). Mnoho postižených bylo upoutáno na lůžko, některé cysty byly nádorového původu. Není divu, že při takovém postižení byly některé ženy ochotny postoupit cokoliv, jen aby se uzdravily.

Zdroj: *A History of Medicine, Morgan Samuel Edition, London.*



V roce 1824 byla provedena první ovariectomie ve Velké Británii u pacientky, která vypadala jako v 9. měsíci těhotenství.

# Akutní exacerbace CHOPN

**Prim. MUDr. Viktor Kašák**

LERYMED spol. s r.o., Oddělení respiračních nemocí, Praha 4

**Souhrn: CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc) je ve světě, ale i v České republice onemocněním s vysokou morbiditou, ale i mortalitou. Odtud pramení i stále rostoucí zdravotnický a sociálně ekonomický význam CHOPN. Z těchto důvodů vznikla ve světě pod záštitou SZO iniciativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), která vydala na jaře roku 2001 základní písemný dokument jehož český překlad vyšel na podzim téhož roku. Mezi základní kapitoly patří i prevence a léčba exacerbací CHOPN, které zvláště u nemocných starších 65 let výrazným způsobem zvyšují mortalitu. Exacerbací se rozumí zhoršení předchozího stabilního stavu. Exacerbace může být infekční (virová, bakteriální) nebo neinfekční (nejčastěji znečištění ovzduší). Správné určení tíže exacerbace, odpovídající léčba, správná indikace hospitalizace, včasná indikace intenzivní péče, sníží mortalitu CHOPN.**

**Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, akutní exacerbace**

CHOPN je jednou z mála nemocí, u kterých se v průběhu dalších 20 let celosvětově, ale i v České republice očekává stále rostoucí morbidita. CHOPN je nemoc poměrně snadno diagnostikovatelná (anamnéza a průkaz ireverzibilní bronchiální obstrukce), teoreticky snadno preventabilní (nikdy nezačít kouřit), ale i přes pokroky současné medicínské vědy je dosud obtížně kurabilní. Již z těchto důvodů vznikla celosvětová iniciativa GOLD, která na jaře roku 2001 vydala svůj základní písemný dokument (1) jehož česká verze byla díky ČOPN

(České občanské sdružení proti chronické obstrukční plicní nemoci) vydána již 31. 10. 2001 (2). Hlavními cíli léčby CHOPN jsou: prevence progresu nemoci, odstranění příznaků, zlepšení tolerance fyzické námahy, zlepšení kvality života, prevence a léčba komplikací, prevence a léčba exacerbací a redukce úmrtnosti.

## Diagnóza exacerbace, diferenciální diagnóza exacerbace

Exacerbace je komplex respiračních příznaků (kašel, expektorační, dušnost, sípání a pocit tíhy na hrudníku) a změna tolerance fyzické námahy, které trvají alespoň 3 dny. Exacerbace mohou být doprovázeny i nespecifickými obtížemi (únavnost, poruchy spánku, nevolnost, poruchy chování, změny psychiky). Exacerbace vždy vyžaduje je léčebný zásah, který

je odvislý od tíže stadia CHOPN a od tíže exacerbace. Exacerbace u nejtěžší formy CHOPN – III. stadium (viz tabulka 1 – Stadia CHOPN) vždy hrozí komplikací akutní respirační insuficience a již proto by měla být léčena na lůžku v nemocnici, kde je zabezpečena monitorace krevních plynů a možnost kontinuálního podávání kyslíku a eventuelně možnost neinvazivní intermitentní pozitivní tlakové ventilace (NIPPV). Pro zhodnocení tíže exacerbace jsou obecně důležitější než absolutní hodnoty jednotlivých vyšetření změny aktuálních hodnot ve srovnání s hodnotami ve stabilizovaném stavu.

Těžká exacerbace je funkčně charakterizována poklesem vrcholové výdechové rychlosti (PEF) pod 100 l/min. nebo poklesem FEV1 pod 1,0 l s výjimkou nemocných s chronickou těžkou obstrukční ventilační poruchou. Při respirační insuficienci dochází k poklesu parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi (PaO2) pod 8,0 kPa a/nebo k poklesu saturace hemoglobinu kyslíkem (SaO2) pod 90%. Dojde-li k progresi hypoxémie – PaO2 pod 6,7 kPa a ke vzniku hyperkapnie – PaCO2 nad 9,3 kPa, a k poklesu pH krve pod 7,3, znamená to vznik globální respirační insuficience s respirační acidózou a indikaci léčby na jednotce intenzivní péče.

Mezi doporučená pomocná vyšetření při exacerbaci CHOPN patří vedle spirometrie, vyšetření saturace hemoglobinu kyslíkem pomocí pulzního oxymetru, nebo komplexní vyšetření acidobazické rovnováhy, FW, KO+ diferenciál, elektrolyty a proteiny v séru, CRP, odběr sputa na mikrobiologické vyšetření event. serologické vyšetření při podezření na atypické mikroorganismy, skiagram hrudníku, EKG. Diferenciálně diagnosticky je nutno uvažovat o pneumonii, pneumothoraxu, pleurálním výpotku, zlomeninách žeber, srdeční insuficienci, srdečních arytmiích nebo o plicní embolii. Tyto stavy mohou imitovat nebo zhoršit akutní exacerbaci CHOPN. Nelze zapomínat ani na nežádoucí účinky některých léků (sedativa, narkotika, beta-blokátory), které jsou

tabulka č. 1

### Stadia CHOPN

Stadium	FVC/FEV1%	FEV1 (%NH)
I	< 70	> 80
II a	< 70	50–80
II b	< 70	30–49
III	< 70	< 30 nebo i PH,RI

FVC – usilovná vitální kapacita, FEV1 – usilovný expirační objem za 1 sekundu, NH – náležitá hodnota, PH – plicní hypertenze, RI – respirační insuficience



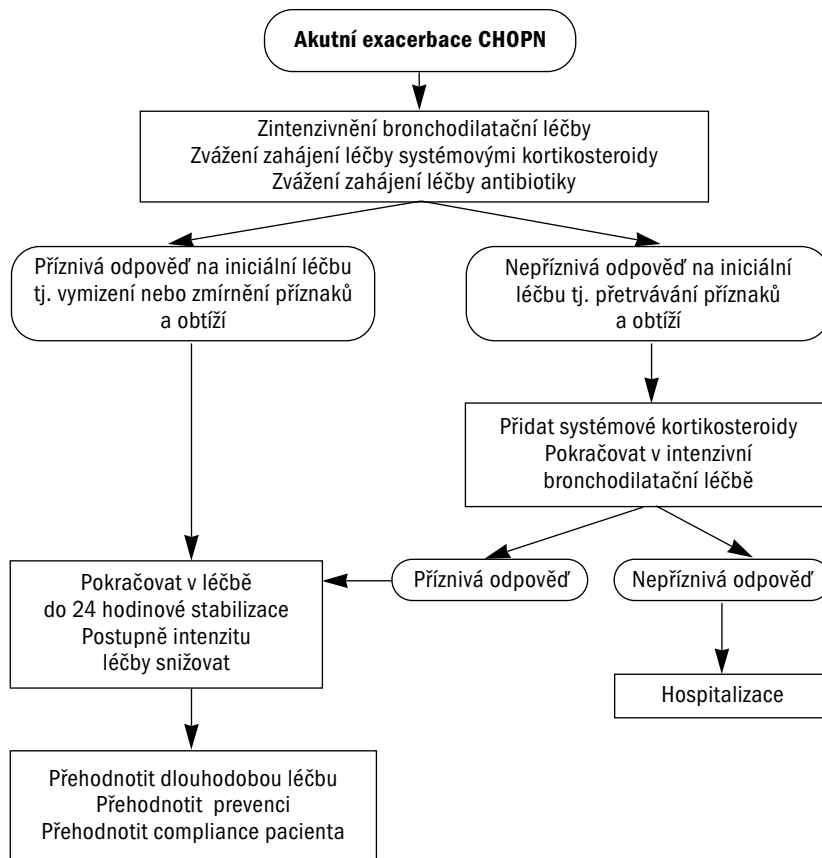
**ZINNAT**

u těžších forem CHOPN kontraindikovány. Při polycytémii s hematokritem nad 55% je vyšší pravděpodobnost plicní embolie. Při podezření na plicní embolii by bylo vhodné indikovat vyšetření spirálním CT, angiografií a vyšetření D-dimeru. Nelze-li zcela spolehlivě plicní embolii vyloučit, je nutno ji začít léčit spolu s exacerbací CHOPN.

### Iniciální léčba exacerbace

Iniciální léčba exacerbace CHOPN spočívá ve zvýšení dávek a frekvence bronchodilatační léčby, která byla dosud při stabilizovaném stavu indikována (viz. tabulka 2- Léčba stabilizované CHOPN). S výhodou lze inhalační bronchodilatační (beta2-mimetika, anticholinergika – ipratropium bromid) aplikovat i doma pomocí nebulizátoru. Jako nosné medium bronchodilatační směsi se používá fyziologický roztok nebo Vincentka, nikdy ne destilovaná voda! Nemocný s CHOPN, který má doma nebulizátor, musí získat od ošetřujícího zdravotnického personálu patřičné vědomosti, ale i dovednosti, což platí pro jakoukoliv inhalační pomůcku. V případě, že je jako bronchodilatans používán teofylin (aminofylin) i.v. a nemocný byl již před exacerbací léčen perorálním teofylinem, je nutno počítat s úzkým terapeutickým oknem teofylinu a monitorovat jeho sérovou hladinu. Systémově podané kortikosteroidy jsou jednoznačně indikovány při exacerbaci CHOPN, kde je před bronchodilatační léčbou prokázána FEV1 pod 50% náležitě hodnoty a samozřejmě u exacerbace CHOPN stadia IIb a stadia III. Obvykle se podává 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu po dobu 10 dnů.

## Algoritmus ambulantní léčby akutní exacerbace CHOPN



### Bakteriální exacerbace, antibiotická léčba

Pro exacerbaci bakteriální etiologie svědčí přítomnost alespoň 2 hlavních kritérií (zhoršení dušnosti, expektorace většího objemu sputa nebo objevení se purulentního sputa) nebo pomocných kritérií (febrilie, leukocytóza – v krevním obraze posun doleva, zvýšení FW, změna

rtg obrazu) (1,2,3). Nejčastějšími bakteriálními patogeny infekčních exacerbací CHOPN jsou i v České republice *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*, mezi méně časté bakteriální patogeny patří *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiela pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a u bronchiektazií připadají ještě v úvahu anaerobní bakterie. Počáteční volba antibiotika je zvláště v terénu empirická. Vždy bychom se měli pokusit o průkaz bakteriálního agens zjistit jeho citlivost vůči antibiotikům. Ve volbě antibiotika rozhoduje mj. i znalost rezistence na antibiotika v daném regionu. Antibiotikem první volby jsou aminopeniciliny s upřednostněním amoxicilinu, aminopeniciliny potenceované inhibitory beta-laktamázy, nebo cefalosporiny 2. generace. Při alergii na beta-laktamová antibiotika nebo při podezření na intracelulární patogeny je nutno volit makrolidy a u dospělých nebo dětí nad 12 let i tetracykliny. Minimální doba podávání antibiotika je 5–7 dní. Změna antibiotika

tabulka č. 2

### Léčba stabilizované CHOPN

Stadium	Léčba
I	Bronchodilatační s krátkodobým účinkem podle potřeby
II	Bronchodilatační s krátkodobým účinkem podle potřeby Bronchodilatační pravidelně IKS Rehabilitace
III	Bronchodilatační s krátkodobým účinkem podle potřeby Bronchodilatační pravidelně IKS Rehabilitace DDOT Chirurgická léčba

IKS - inhalační kortikosteroidy, DDOT - dlouhodobá domácí oxygenoterapie

je vhodná při neústupu či progresi známek infekce za 2–3 dny po zahájení antibiotické léčby.

### Indikace k hospitalizaci při akutní exacerbaci CHOPN

Exacerbace lehkých stadií CHOPN a lehké exacerbace s dobrou odpovědí na iniciální léčbu lze léčit ambulantně. Nemocniční léčba je indikována při těžké exacerbaci, při exacerbaci u těžké formy CHOPN – III. stadium, při progresi exacerbace, kdy není dostatečná odpověď na iniciální léčbu (FEV1 zůstává pod 50% náležité hodnoty), při komorbiditě. Dalšími faktory, které spíše indikují hospitalizaci, je věk nad 65 let, imunodeficience, abúzus návykových látek, nepříznivé sociální podmínky a samozřejmě nutnost kontrolované léčby kyslíkem (1,2,4).

### Nemocniční léčba

Za hospitalizace lze kontinuálně monitorovat celkový stav nemocného, mj. aci-

dobazickou rovnováhu, příjem a výdej tekutin, stav výživy. Pokračuje se v léčbě bronchodilatancii, kortikosteroidy a hlavně lze dlouhodobě podávat kyslík. Při bakteriální exacerbaci je možno i parenterálně aplikovat antibiotika. Je-li třeba, lze použít ventilační podporu, která zahrnuje neinvazivní mechanickou ventilaci s použitím negativního nebo pozitivního tlaku (NIPPV), nebo invazivní tj. konvenční mechanickou ventilaci přes oro- nebo nasotracheální kanylu či přes tracheostomii.

Dojde-li ke zlepšení celkového stavu a následné klinické i laboratorní stabilizaci nemocného, alespoň po dobu 24 hodin a nemocný má vhodné sociální zázemí, lze jej propustit do domácí péče.

### Sledování nemocných po akutní exacerbaci

Nemocný po exacerbaci CHOPN a zvláště po exacerbaci vyžadující nemocniční léčbu, by měl být po dobu 4–6 týdnů aktivněji ambulantně sledován. Z každé exa-

cerbace by měl ošetřující lékař, ať je to praktický lékař či specialista – pneumolog společně s pacientem vyvodit závěr, proč k exacerbaci došlo a jak lze dalším exacerbacím předejít. Měla by být znovu zhodnocena účinnost nejenom léčby, ale i účinnost farmakologické i nefarmakologické sekundární prevence, měla by být opakovaně zhodnocena compliance nemocného. Tak lze předejít dalším exacerbacím CHOPN, snížit riziko předčasné morbidity i snížit negativní ekonomický dopad exacerbací.

---

#### Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO, Publication No. 2701, 2001, 100 s.
  2. Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci. ČOPN, Vltavín, 2001, 210s.
  3. Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí dolních dýchacích cest. Mediforum 2001, 26s.
  4. Vondra, V. Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). *Causa subita* 2000;3:36–40.
- 

**PJSOFT**

# Atopický ekzém

**MUDr. Nina Benáková**  
Sanatorium Achillea, Praha

**Souhrn:** Autorka se vzhledem ke známosti tématu zaměřuje v etiopatogenezi jen na recentní novinky, v klinickém obrazu na méně známé projevy. V přehledu uvádí současné, v České republice dostupné možnosti lokální terapie, fototerapie i celkové terapie. Informuje o perspektivních nových lécích a léčebných metodách, které jsou již ve stadiu klinického výzkumu.

**Klíčová slova:** atopický ekzém, zvláštnosti klinického obrazu, současná a perspektivní léčba

## Úvod

**Atopický ekzém**, synonymum **atopická dermatitida (AD)** je jednou z nejčastějších kožních chorob. Postihuje v manifestní formě okolo 10% populace. V latentní podobě, kdy hovoříme o atopické diatéze, se odhaduje na 30-40%. Trend je však stoupající v důsledku interakce genetické výbavy a vlivů životního prostředí, životního stylu jednotlivce, rodiny i společnosti a značný podíl jde i na vrub snížené expozice populace infekčním onemocněním.

Jedná se chronickou, recidivující zánětlivou dermatózu, spadající do skupiny alergických

Etiopatogeneze AD je pak definována jako multifaktoriální s abnormitami **lokálně kožními, imunologickými a neurohumorálními**.

Z pohledu imunologického bývala někdy AD označována jako „IgE mediovaná kontaktně alergická reakce“, což mělo vyjádřit fakt, že se zde uplatňuje jak reakce I., tak IV. typu. To však vysvětlovalo jen část patogenetického řetězce AD. V poslední době se totiž začínají prosazovat teorie, že primárním momentem nejsou odchylky imunologické, ale lokálně kožní. Jedná se o to, že u AD je vrozený enzymatický defekt, jehož výsledkem je změněný profil frakcí ceramidů v kůži (ceramidy jsou



obr. č. 1  
► Flexurální forma AD

A tak do kůže pronikají alergeny, iritancia i biologická agens. Dochází k senzibilizaci a k narušení rovnováhy dichotomie lokální buněčné imunologické odpovědi směrem k převaze TH2. Dále se již patogeneze ubírá „známou“ cestou, tedy v indukční fázi po kontaktu s alergenem, antigenem či superantigenem se původní TH2 odpověď přesmyká, zejména díky IL-12 na TH1 odpověď a dochází ke klinické manifestaci choroby a přechodu do chronicity (tzv. dvoufázový model AD) a u některých pacientů se objevují i prvky autoimunity (1,3,6,10).

Tento poněkud složitý teoretický úvod pro praxi dokumentuje, jak důležitou roli hrají v léčbě AD emolienca a na druhé straně odůvodněnost použití imunomodulancií pro lokální i celkovou léčbu. Poněkud empiricky a zjednodušeně tuto část zakončíme konstatováním, že z klinické praxe je zjevné, že u některých pacientů převažují faktory imunologické, zatímco u jiných se zase uplatňuje více narušení kožních funkcí.

## Klinika

Probrání diagnostiky a klinického obrazu AD není vzhledem k rozsahu tohoto sdělení možné, navíc jsou obvykle dost známé a dostupné v odborné literatuře. Upozornila bych ale přeci jen na určité zvláštnosti, které se v učebnicích obvykle neuvádějí.

tabulka č. 1

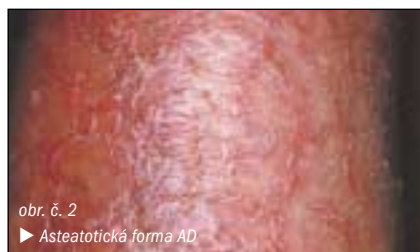
### Klinické projevy AD

Flexurární (predilekční)	Erytém, papulky, exkoriace, lichenifikace, pruritus; flexury
Numulární	Oválná, „penízkovitá“ ložiska; převážně končetiny
Asteatotická	Zanícená, suchá, rozbrázděná až ichthyotická ložiska; končetiny
Dyshidrotická	Zanořené vesikuly; dlaně, plosky, laterální partie prstů
Neurodermiformní	Lichenifikovaná, ohraničená ložiska s papulemi; předloktí, bérce
Pruriginózní	Seropapuly či exkoriované noduly; končetiny, centrosternálně
Urtikarielní	Urtiky různé velikosti; bez predilekce

chorob (s alergickou rýmou a astmatem tvoří tzv. **atopický syndrom**). Obecný pojem alergie je totiž charakterizovaný jako klinický projev atopie s hyperreaktivitou kůže, sliznic, cév a nervového systému. A tak i klinická manifestace AD je výsledkem působení endogenních a exogenních vlivů v terénu atopické diatézy.

epidermální fosfolipidy se zásadním vlivem na hydrataci kůže, mají i imunomodulační účinky a fyziologicky se uplatňují při diferenciaci keratinocytů a obecně procesech regenerace a hojení). To vede ke snížené kapacitě vázat vodu (typická suchost kůže u atopiků) a dochází k narušení bariérové funkce kůže.

Klinický obraz AD je velmi pestrý (viz tab. č. 1 a obr. č. 1 a 2) a liší se jak interindividuálně, tak intraindividuálně (mění se s věkem, lokalizací, atp.). Jediný pro AD jednoznačně typický projev je ekzém **flexurární** (hlavně zápěstí,



obr. č. 2  
▶ Asteatotická forma AD

kubitální a popliteální jamky; dále často obličej, krk a retroaurikulárně). Všechny ostatní projevy se totiž vyskytují také jako samostatné klinické jednotky, a to i u pacientů bez atopické diatézy. Zdá se tedy, že kůže obecně reaguje na noxy určitými limitovanými reakcemi, resp. projevy, a to bez ohledu na jejich původ. A proč jsou postiženy u AD právě flexury? Vysvětlení se nabízí ve faktu, že v těchto lokalizacích je i u zdravých jedinců kůže tenká a s vyšší permeabilitou a iritabilitou. U AD se pak stav amplifikuje „atopickou“ narušenou bariérovou funkcí kůže. A svou roli v dalším narušení bariéry hraje i pruritus, vedoucí díky škrábání k iritaci a traumatizaci kůže. Vyskytnou-li se u takového jedince příslušné provokační faktory, uzavírá se circulus vitiosus.

vyplatí je aktivně, opakovaně a někdy až detektivně vyhledávat, neboť bývají pacienti podceňováni. Prevence je zde doslova a do písmene polovinou úspěchu. Jedná se tedy o eliminaci či redukci těchto vlivů, a to celoživotně. Vhodné jsou i edukační letáčky a brožury, včetně poradenství při volbě povolání! Jako diagnosticky pomocné markery lze použít aktivní pátrání po určitých průvodních projevech, které jsou pro atopickou diatézu dosti příznačné. Klasický je atopický habitus – světlé vlasy, tenká, jemná kůže, hnědavý periorbitální kolorit. Další nejčastější jsou uvedeny v tab. č. 2.

### Léčba

Léčba AD zůstává zatím symptomatická (7,9,10). Snahou je komplexnost, tedy prevence provokačních vlivů, zevrubná a trpělivá edukace, léčba jak lokální, tak v indikovaných případech fototerapie či léčba celková. Standardní součástí komplexní léčby je podpůrná léčba místní (emoliencia). Neměla by se opomíjet ani psychoterapie, a to i profesionální – prováděná klinickým psychologem či psychiatrem. Je zcela namístě vzhledem k výraznému narušení kvality života, pruritu, zjevnosti projevů i pracovním hendikepům s psychosociálními a ekonomickými důsledky.

Cílem lokální léčby je **zklidnění zánětu, odstranění infekce a obnovení kožní bariéry**.

### Co se změnilo

**1. Překonaným mýtem je zakazovat pacientům koupání.** Rizika přesušení jsou vzhledem k výhodám plynoucím ze specializované hygienické péče o atopickou kůži v menšině.

**Je však třeba respektovat určité zásady:**

- ▶ spíše sprcha než koupel
- ▶ voda vlažná, spíše chladnější
- ▶ krátký kontakt s vodou
- ▶ šetrné sušení
- ▶ vždy emoliencia (během či bezprostředně po koupeli)



obr. č. 3  
▶ Dermatitis plantaris juvenilis

Na používání **emoliencií** je kladen velký důraz, což ilustruje označení těchto extern ve světě za bazální adjuvantní léčbu. Jejich nabídka na trhu se stále rozšiřuje, a tak pro výběr emoliencia je výstižný výrok: „Nejlepší emoliencium je to, které pacient preferuje a skutečně používá.“ (4b).

Poznámka na okraj: pro hydrataci kůže je samozřejmě zásadní hydratace celková, tj. nezapomínat na pitný režim.

**2. Důraz na zařazování antiseptických přísad** jak k diferentní, tak indiferentní léčbě.

Důvodem je především zjištěná úloha superrantigenů jako jsou stafylokoky či kandidy při aktivaci a perzistenci AD, výrazná kolonizace kožního povrchu u AD právě stafylokoky, časté alergie na *S. aureus* či *P. ovale*, sklon k sekundárním kožním infekcím – impetigo, molluska, verruky, herpes, aj.).

**3. Přístup k lokální kortikosteroidní (KS) léčbě** u pacientů i lékařů. Současně s osvětou a informovaností pacientů se častěji setkáváme i s určitou fobií.

**Pacientům (a to všem i bez kortikofobie) je v jejich vlastním zájmu třeba:**

- ▶ vysvětlit limitaci stávajících léčebných možností u AD
- ▶ fundovaně je poučit o reálných nežádoucích účincích
- ▶ ozřejmit, jak jim lze předejít či je zmírnit
- ▶ upozornit na jejich monitoring ze strany pacienta i lékaře
- ▶ upozornit, které z předepsaných extern obsahuje KS a instruovat o aplikaci
- ▶ persistuje-li i přes edukaci odmítavý postoj, respektovat jej.

U lékařů mívá tato fobie poněkud jinou podobu. Z obavy před nežádoucími účinky mají tendenci předepisovat pacientům ty nejslabší

### tabulka č. 2

#### Průvodní projevy u AD

Asteatóza a její lok. formy:	Synonymum xeróza = povšechná suchost celého integumenta
- Cheilitis sicca	Suché praskající rty a koutky. Časté opary.
- Pulpitis sicca	Suchá, olupující se, vklešlá bříška prstů na rukou
- Dermatitis plantaris juvenilis	Totéž na nohou, často se šířící na celé plošky, hlavně v zimě (tzv. „atopická noha“)
- Syndrom horních víček	Suchá, olupující se, hnědavá či začervenalá horní víčka
Bílý dermografismus	Paradoxní vasokonstrikční reakce na tlak (výbledová)
Hyperlinearita dlaní	Zmnožená kresba dlaňových rýh
Folikulární hyperkeratóza (syn. Keratosis pilaris)	Zvýšené rohovění folikulárně vázané; na pažích a stehnech (pohmatově „rašplovitý“ vjem)
Pityriasis simplex alba	Bílé, šupící se skvrny na obličejí, pažích i stehnech, v zimě
Onychodystrofie	Různé změny na nehtech: dolíčkovaní, rýhování, atp.
Kontaktní alergie na nikl*	Ekzémy pod hodinkami, bižutérií, jeansovým knoflíkem, atp.

\*Vyskytuje se asi u 20% atopiků. Jinak je samostatnou klinickou jednotkou bez vazby na AD.

Jako provokancia se uplatňuje řada faktorů – pro jejich množství je jmenujeme jen skupinově: na prvním místě jsou to **iritativní vlivy** zevního prostředí, dále **infekce, psychosomatické vlivy** (stres), kontakt s prokázanými **alergeny, sezona a klima**, potravinové vlivy, hormonální vlivy, atp. (1,4a). Každopádně se

U celkové léčby dále přistupuje **zmírnění pruritu a ovlivnění imunologické dysbalance**.

Léčba AD je tématem dosti často prezentovaným v odborném tisku i na odborných akcích, proto ji uvádíme jen v přehledu v tab. 3 a 4 a zaměříme se jen na významnější skutečnosti a perspektivy.

KS. Ty však projevy zmírní jen minimálně a naopak vedou k prodlouženému podávání KS. Jedná se vlastně o poddávkování. Farmakologický výzkum však přinesl nové KS, tzv. 4. generace. Jejich bezpečnost je přirovnávána k hydrokortizonu acétátu, tedy nejslabšímu KS z I. skupiny dle intenzity účinku. Přitom však tyto středně silné KS mívají obvykle promptní efekt (průměrně do 3–7 dnů). Pak lze ob 1, 2, 3 dny ustupovat až do úplného vysazení nebo intermitentní aplikace (1,9). Generickými nehalogenovanými **KS 4. generace** jsou: hydrokortizon butyrát, predniskarbát, metylprednizolon acétát. Patří sem i budesonid, ale udává se u něj určitý alergogenní potenciál (8), a proto pro opakované, dlouhodobé používání (jako je tomu u AD) není vzhledem k riziku senzibilizace tak vhodný. Pro akutní případy lze nárazově použít mometazon furoát – má silnější antiflogistický efekt (halogenace), ale přitom stejný dobrý bezpečnostní profil jako předchozí KS (registrován pro použití i u dětí). Pro magistraliter preskripci je jediným dostupným kortikosteroidem dexametazon acétát, který patří ale mezi slabší, navíc halogenované KS. Využívá se zejména při větším rozsahu postižení (možnost větší gramáže preparátu).

**4. Zapomíná se poněkud na tradiční externa**, tedy dehty (ichthamol, pix). Jsou sice kosmeticky méně přijatelné, méně účinné než KS a nelze je nasadit v akutní fázi, ale jsou t.č. jedinou lokální nesteroidní alternativou ke KS.



obr. č. 4  
▶ Hyperlinearita dlaně a prstů

**5. Slibnou, skutečnou alternativou ke KS** představují **lokální imunomodulátory** makrolidového typu – takrolimus a pimekrolimus, které jsou již v závěrečné fázi klinických, dlouhodobých zkoušek, a to i u dětí. Vzhledem k jejich pravděpodobně vysoké ceně bude jejich praktické použití limitováno na nejrizikovější partie (obličej), věkové skupiny (malé děti), atp.

**6. Další slibnou skupinou se jeví lokální modifikátory imunitní odpovědi** – inhibitory fosfodiesterázy (u AD jsou abnormálně zvýšené hladiny cAMP PDE).

**7. Fototerapie** – léčba ultrafialovým světlem (UV), osvědčená např. u psoriázy, se nyní ve

tabulka č. 3

**Obvyklá skupinová skladba léků u AD a jejich indikace**

1. Diferentní: a) kortikosteroidy b) dehtové a dezinfekční zinkové pasty, krémy	Akutní, subakutní fáze Subakutní, doléčování
2. Promazávací prostředky (emoliencia, hydratancia, epitelisancia, keratolytika, antiseptika, atp.)	Prakticky vždy
3. Speciální mycí a koupelové prostředky	Prakticky vždy
4. Obklady, spraye, koupele	Akutní, zejména s edémem či madidací
5. Dezinfekční, adstringentní tinktury	Eroze, ragády, impetiginizace
6. Antihistaminika	Pruritus, dermorespirační syndrom, infekce

tabulka č. 4

**Současná v ČR dostupná léčba AD**

Lokální terapie	Fototerapie	Celková terapie
Kortikosteroidy	311nm UVB	Antihistaminika
Ichthamol, pix	UVA, PUVA event. UVA/UVB	Ciklosporin Kortikosteroidy

Z celkových standardních léků indikovaných ale individuálně jsou to: sedativa a antipruriginózně působící psychofarmaka, antibiotika, antimykotika a antivirotika, imunomodulancia (transfer faktor, thymické faktory, antileukotrieny, vakcinoterapie, atp.).

větší míře uplatňuje i u AD. A to hlavně díky technickému vývoji nových zářičů. V ČR jsou dostupné pro léčbu chronické AD jednak klasické UVA zářiče, jednak nejmodernější zářiče s vlnovou délkou 311 nm UVB. PUVA metoda pro svá rizika poněkud ustupuje. Experimentální metodou pro refrakterní případy je extrakorporální fototerapie, u nás však není obvyklá. V zahraničí (SRN) probíhá výzkum tzv. „studené“ (kaltlicht) UVA1 fototerapie pro akutní AD s vynikajícími výsledky. Pro větší rozšíření této metody je však třeba dlouhodobějšího sledování bezpečnostních parametrů (2).

**8. Zavedení a schválení cyklosporinu A** k celkové léčbě těžké AD v ČR. Tento lék známý z transplantace medicíny a později i celkové léčby psoriázy je významným přínosem. Má však i nežádoucí účinky, zejm. s věkem a dobou podávání stoupající nefrotoxicitu. I když jsou dávky, a tudíž i rizika, u AD podstatně nižší než při transplantace imunopresivní terapii, je jeho indikování stejně vždy spojeno s posuzováním poměru rizik ku prospěchu. Nicméně je považován za bezpečnější než celková léčba kortikosteroidy (3). V zahraničí se k celkové terapii též používají azathioprin a metotrexát, u nás však nejsou pro tuto indikaci registrovány (5).

**9. Výzkumně se rozšiřuje paleta celkových léků** o mykofenolát mofetil (imunopresivum) a interferon gamma (5,9).

**Závěr**

Pokroky v odhalování patogenese AD v oblasti alergoimunologie i studia kožní bariéry přinesly řadu poznatků, na základě kterých se objevují nové slibné léky pro léčbu tohoto tak svízelného onemocnění. I s nimi se však neobejde bez trpělivosti, disciplinovanosti a porozumění na obou stranách.

Literatura:

- 1) Benáková, N.: Errata v terapii atopické dermatitidy. *Prakt. Lékař* 80, 2000, 1, s. 30–34.
- 2) Benáková, N., Ettler, K., Vašků, V.: Fototerapie atopického ekzému. *Čs. Derm.*, 2001, v tisku.
- 3) Burg, G., Durmes, R.G.: *Strategies for immunointerventions in dermatology*. Springer Verlag, Berlin, 1997.
- 4) a) Čapková, Š., Špičák, V., Vosmík, F.: *Atopický ekzém*. Makropolis, Praha 1997.
- 4) b) Čapková, Š.: Význam emoliencií v léčbě atopické dermatitidy. *Přednáška na 5.vědecké konferenci dětské dermatologie Brno*, 25.11.2000.
- 5) DiCarlo, J.B., McCall, C.O.: *Pharmacologic alternatives for severe atopic dermatitis*. *Int.J.Dermatol.* 40, 2001, s. 82–88.
- 6) Leung, D.I.M., Soter, N.A.: *Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis*. *J.Am. Acad. Dermatol.* 44 (1), 2001, s. S1–S11
- 7) Novotný, F., Novák, M.: *Ekzémová onemocnění v praxi*. Grada, Avicenum Praha 1993.
- 8) Semrádová, V.: *Léčba zevními kortikosteroidy – věda i umění*. *Čs. dermat.* 72, 1997, 1, s. 27–32.
- 9) Toft, S.J., Hanifin, J.M.: *Current management and therapy of atopic dermatitis*. *J.Am.Acad. Dermatol.* 44 (1), 2001, s. S13–16.
- 10) Various authors: *An update on atopic dermatitis*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104/3, 1999, s. 85–130.

# POSTTRAUMATICKÁ STRESOVÁ PORUCHA

## ► Co je posttraumatická stresová porucha?

Je to lékařsky uznávaný pojem pro formu úzkostné poruchy, která je vyvolávána vzpomínkami na tragickou událost – událost kterou postižený přímo prožil anebo byl jejím přímým svědkem. Takovou událostí může být například těžká automobilová nehoda, fyzické nebo sexuální napadení, přírodní katastrofa, pád letadla, válka a podobně. Tato porucha se nerozvine u každého, kdo byl tragickou událostí zasažen. Záleží na individuální dispozici jedince, vážnosti tragédie a délce trvání traumatizujícího stresu.

## ► Jaké jsou příznaky?

Příznaky se zpravidla objeví po překonání úvodního šoku, a to zpravidla do 3 měsíců po traumatizující události. Za určitých okolností se však mohou objevit až i po několika letech.

Hlavní příznaky jsou:

- Úzkostné sny a noční můry s výjevy prožité tragédie
- Neodbytné vtíravé myšlenky, pocity, vzpomínky související s prožitou tragédií.
- Úzkostné stavy ve dny výročí tragické události (po měsíci, roku atd)
- Pocity odcizení od ostatních, neschopnost prožívat pocit lásky
- Výrazně snížený zájem o činnosti, které dříve byly zdrojem osobního uspokojení
- Pocity beznaděje při pomyšlení na budoucnost, rodinný život, kariéru nebo dožití stáří.
- Zvýšené psychické a fyzické vybuzení, které nebylo přítomno před prožitím tragické události. Jsou to např. poruchy spánku, jako nemožnost usnout, krátký přerušovaný spánek, výbuchy vzteku, nervozita, podrážděnost, nesoustředěnost, přehnaná poplašná reakce na hluk a na situace, které připomínají tragickou událost, zvýšení krevního tlaku, zrychlení srdečního tepu, zrychlené dýchání, zvýšené svalové napětí, pocity na zvracení, průjem nebo i bolesti hlavy.

V některých případech tyto příznaky vymizí samy od sebe po nějaké době, jindy ale přetrvávají po mnoho let a bez léčby mohou mít devastující následky –

rozvoj deprese, vznik závislosti na alkoholu nebo jiných návykových látkách, ztráta kariéry, přátel, rodiny. Proto je velmi rozumné již při prvních příznacích konzultovat svého lékaře a poradit se o léčebném postupu, který zabrání rozvoji vážnější poruchy.

## Způsoby zvládnání

### postraumatické stresové poruchy:

Co postižený může udělat sám:

- V první řadě přijmout fakt, že následkem prožité tragédie se u něho rozvinula léčitelná úzkostná porucha, že rekonvalescence bude trvat určitý čas v délce měsíců a že to bude těžší období jeho života. Obrnit se trpělivostí se sebou samým, především s promnělivostí svých emocí.
- Nestydět se za slzy, sdílet a prohovořovat své zážitky s rodinnými příslušníky, nebo blízkými přáteli.
- Zavést zdravý způsob života s pravidelnou a vyváženou stravou, pravidelným tělesným cvičením, dostatečným odpočinkem a časem pro hobby a zábavu.
- Vyhnout se požívání alkoholu a jiných návykových látek.
- Oddálit všechna závažná životní rozhodnutí a změny zaměstnání do doby dosažení psychické pohody.
- V případě postižení dítěte je nutno se poradit s dětským lékařem a dětským psychiatrem.

Jak postiženému může pomoci lékař:

- Doporučením psychoterapie vedené zkušeným psychoterapeutem. Psychoterapie je důležitým a osvědčeným léčebným postupem vedoucím k úlevě a dosažení psychické pohody.
- Dočasně předepsat prášky na spaní a léky proti úzkosti. Zde je však určité nebezpečí zniku závislosti při dlouhodobém užívání.
- Předepsat léky typu antidepresiv, které se bez rizika vzniku závislosti mohou užívat po delší dobu. Účinně potlačují úzkost, depresi a poruchy spánku a urychlují léčebný proces. Ideální je kombinace s odborně vedenou psychoterapií.

**MUDr. Jaroslava Laňková**



# XXI. Výroční konference Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

„Všeobecné lékařství - most mezi obory“

Karlovy Vary, Hotel Thermal  
7. - 9. listopadu 2002

## ► Tématické okruhy konference:

1. Kardiovaskulární prevence
2. Léčba dyslipidemií
3. Arteriální hypertenze
4. Bolesti hlavy
5. Enzymoterapie
6. Endokrinologie

## ► Dále budou probíhat workshopy na následující témata:

1. Ošetření ran
2. Antibiotika v praxi
3. První pomoc
4. Onkologie
5. Gastroenterologie
6. Závodní preventivní péče
7. Demence
8. Diabetologie
9. Moderní praxe

## ► Program:

7. 11.	
11.30 - 13.30	<b>Registrace</b>
14.00 - 18.00	Blok přednášek
19.00	<b>Slavnostní zahájení</b>
8. 11.	
9.00 - 12.30	Blok přednášek
12.30 - 14.00	Oběd
14.00 - 18.00	Blok přednášek
19.00	<b>Koncert v divadle a raut v hotelu Pupp</b>
9. 11.	
9.00 - 12.30	Blok přednášek
12.30 - 14.00	Oběd
14.00 - 18.00	Blok přednášek
19.00	<b>Slavnostní zakončení a společenský večer</b>



### ► Konferenční poplatky:

	Člen SVL ČLS JEP	Nečlen SVL ČLS JEP
do 15.9. 2002	<b>600 Kč</b>	<b>800 Kč</b>
od 16.9. 2002 a na místě	<b>700 Kč</b>	<b>900 Kč</b>
doprovázející osoby	<b>400 Kč</b>	

### ► Informace o registraci:

Kateřina Marhoulová

GSM: 777 87 10 57, e-mail: target.md@wo.cz

### ► Způsob platby:

bank. převodem na účet TARGET-MD s.r.o.

číslo účtu: **51 - 2251120217**, kód banky: **0100**

variabilní symbol: **evidenční číslo uvedené na**

**Průkazu člena SVL ČLS JEP**, u nečlenů **rodné číslo**

### ► Informace o ubytování:

Jana Sehnalová

GSM: 723 473 448, e-mail: jana@akita.cz

www.akita.cz/svl

Předseda SVL ČLS JEP: MUDr. Otto Herber, Prezidentka Konference: MUDr. Alena Šimurdová

Organizační výbor: MUDr. Jana Hajnová, MUDr. Otto Herber, MUDr. Jaroslava Laňková, MUDr. Zuzana Miškovská, MUDr. Bohumil Seifert

## Kontinuální vzdělávání

Vážení kolegyně a kolegové,

vzhledem k nové situaci po povodních, která mění místní priority a dochází k přesunu finančních prostředků, jsme byli nuceni zrušit některé semináře, zejména tam, kde očekáváme nízkou účast - viz následující přehled.

5.10.	Brno	Poruchy muskuloskeletárního systému	seminář zůstává
5.10.	České Budějovice	Endokrinologie v ordinaci PL	<b>seminář se ruší</b>
12.10.	Praha	Poruchy muskuloskeletárního systému <b>místo konání: Lékařský dům, Praha 2</b>	<b>přesouvá se na 26.10.</b>
19.10.	Plzeň	Endokrinologie v ordinaci PL	<b>seminář se ruší</b>
3.11.	Ostrava	Endokrinologie v ordinaci PL	seminář zůstává
16.11.	Ústí nad Labem	Endokrinologie v ordinaci PL	<b>seminář se ruší</b>
23.11.	Olomouc	Endokrinologie v ordinaci PL	<b>seminář se ruší</b>
23.11.	Znojmo	Endokrinologie v ordinaci PL	seminář zůstává
30.11.	Hradec Králové	Endokrinologie v ordinaci PL	seminář zůstává
7.12.	Jihlava	Endokrinologie v ordinaci PL	<b>seminář se ruší</b>

### Přihlášky a informace:

GALÉN- SYMPOSION, s.r.o., U Zvonařky 14, 120 00 Praha 2, kontaktní osoba: Mgr. Hana Středová

tel.: 222 520 843, 222 513 053, fax: 222 516 013, mobil: 602 318 049, e-mail: h.stredova@ok.cz

Věřím, že v roce 2003 se nám podaří tyto ztráty vynahradiť.

**MUDr. Jaroslava Laňková**

**www.svl.cz**

Na internetových stránkách Společnosti všeobecného lékařství můžete mimo jiné najít i aktuální informace o konaných vzdělávacích akcích .



Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

U Hranic 10, 110 00 Praha 10

Tel. 267 184 042, 64

Fax: 267 184 041

e-mail: svl@cls.cz, www.svl.cz

# Role a význam ACE inhibitorů v klinické praxi

Prim. MUDr. Ivo Jekl, MUDr. Jaroslav Skopal

I. interní oddělení, Nemocnice Na Františku s Poliklinikou, Praha

**Souhrn:** Inhibitory angiotenzin–konvertujícího enzymu (ACE) se vyznačují jedinečnými kardioprotektivními vlastnostmi, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo dysfunkcí levé komory (tradiční indikace pro léčbu ACE inhibitory). ACE inhibitory zlepšují endoteliální funkci a zmenšují jak hypertrofii levé komory srdeční, tak i arteriální masu lépe než jiná antihypertenziva, která ve stejné míře snižují hodnotu krevního tlaku. Léky této skupiny podporují rozvoj kolaterálního oběhu a zlepšují prognózu u pacientů, kteří podstoupili revaskularizační zákrok (PTCA nebo aortokoronární bypass).

Fenomen inzulinové rezistence, který je přítomen nejen u diabetiků 2. typu, ale i u pacientů s arteriální hypertenzí, nebo ischemickou chorobou srdeční (ICHS), nebo obojího postižení, zvyšuje citlivost cévní stěny na trofické účinky angiotenzinu II a aldosteronu. Blokáda tvorby angiotenzinu II ACE inhibitorem pak může vysvětlit zlepšení prognózy pacientů s aterosklerózou, nebo diabetem mellitem 2. typu. Rozsáhlé randomizované studie prokázaly snížení incidence diabetu mellitu 2. typu při terapii ACE inhibitory, bohužel ne zcela jasnými mechanismy. ACE inhibitory jsou bezpečné, dobře snášené a dostupné léky. Je prokázáno, že většina pacientů s prokázanou aterosklerózou jsou kandidáty terapie ACE inhibitory, pokud nejsou intolerantní ACE inhibitoru, nebo nemají systolický krevní tlak trvale nižší než 100 mm Hg. Pacienti s prokázanou inzulinovou rezistencí (s, nebo bez průkazu diabetu mellitu 2. typu) jsou též potencionálními kandidáty léčby ACE inhibitory.

**Klíčová slova:** inhibitor angotenzin–konvertujícího enzymu, inzulinová rezistence, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze.

ACE inhibitory jsou známy mnoho let jako léky arteriální hypertenze a srdečního selhání. V nedávné době byly podány důkazy o tom, že léčba těmito léky oddálí riziko nežádoucí kardiovaskulární příhody, pokud je indikovaná pacientům s aterosklerotickým kardiovaskulárním postižením bez arteriální hypertenze a bez dysfunkce levé komory srdeční. ACE inhibitory se vyznačují protektivitou před nežádoucí kardiovaskulární příhodou u pacientů s 2. typem diabetu mellitu a inzulinovou rezistencí. Inzulinová rezistence zvyšuje citlivost kardiovaskulární-

ho systému k nežádoucím účinkům angiotenzinu II a aldosteronu. Tento efekt se podílí na zvýšené prevalenci arteriální hypertenze u pacientů s inzulinovou rezistencí, stejně tak je častější nález hypertrofie levé komory srdeční a difuzního ztlustění arteriální intimy u pacientů s inzulinovou rezistencí při normálních nebo hraničních hodnotách krevního tlaku. ACE inhibitory blokádou renin–angiotenzinového systému zabraňují progresi aterosklerózy, mají příznivý vliv na remodelaci levé komory a arterií a zlepšují prognózu pacientů s aterosklerózou. Roz-

sáhlá randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s více než 9 000 pacienty s aterosklerotickým postižením prokázala vliv ramiprilu na snížení mortality, výskytu akutního infarktu myokardu, cerebrovaskulární příhody a výskyt nově vzniklého diabetu mellitu (1). ACE inhibitory jsou bezpečné, dobře snášené a dostupné léky.

**Mají být všichni pacienti s diabetem mellitem a/ nebo inzulinovou rezistencí léčeni ACE inhibitory před manifestací aterosklerotického postižení? Jak a proč ACE inhibitory zlepšují prognózu ICHS? Které ACE inhibitory jsou nejlepší v této indikaci?**

Toto jsou důležité otázky s dalekosáhlými důsledky, které si kladou kliničtí pracovníci ve světle nových poznatků.

## Vliv ACE inhibitorů na výskyt kardiovaskulárních příhod

Metaanalýza více než 9 000 pacientů léčených ACE inhibitory se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční a známkami srdečního selhávání prokázala 23 % snížení rizika výskytu akutního infarktu myokardu u pacientů, kteří dostávali aktivní terapii (2). Toto snížení nevykazovalo souvislost s poklesem hodnoty krevního tlaku, přítomností, či nepřítomností diabetu mellitu, užívání jiné chronické medikace, etiologií srdečního selhání a ejekční frakcí levé komory. Za účelem tohoto neočekávaného zjištění byly provedeny další rozsáhlé randomizované studie.

## Studie HOPE

The Heart Outcomes Prevention Evaluation study (1) hodnotila účinek ramiprilu u 9297 pacientů, kteří měli buď:

**1) prokázané aterosklerotické postižení** (80% pacientů mělo prokázanou ICHS, 43% aterosklerotické postižení periferních tepen, 11% pacientů mělo anamnezu prodělané cerebrovaskulární příhody, nebo transitorní ischemické ataky), nebo **2) diabetes mellitus s alespoň jedním z rizikových faktorů** (arteriální hypertenze,

**TRITACE**

zvýšená hladina celkového cholesterolu, snížená hladina HDL cholesterolu, kouření nebo mikroalbuminurie). 38% pacientů zařazených do studie bylo diabetiků. Vyloučení ze studie byly pacienti s anamnézou srdečního selhání, nebo ejekční frakcí pod 40%. Ačkoli hypertenze byla přítomna u 47% pacientů, krevní tlak byl kontrolován před vstupem do studie jinou medikací než ACE inhibitory. Pacienti užívali 10 mg ramiprilu nebo placebo jednou denně. Studie byla ukončena předčasně za 4 1/2 roku při zjištění 22% snížení (p méně než 0,001) primárního endpointu – kombinovaný endpoint definovaný jako akutní infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda, nebo smrt z kardiovaskulárních příčin. Ve skupině léčené ramiprilem byla snížena celková mortalita o 16%, výskyt akutního infarktu myokardu byl snížen o 20%, výskyt cerebrovaskulární příhody byl snížen o 32%, výskyt srdeční zástavy byl snížen o 37% a nutnost revaskularizace poklesla o 15% oproti skupině placebové. Počet nově diagnostikovaných diabetiků byl o 34% nižší ve skupině léčené ramiprilem oproti placebo.

Příznivý účinek ramiprilu ve studii HOPE byl pozorován ve všech podskupinách, ve skupině diabetiků i nediabetiků, hypertenzních i normotenzních, starších i mladších než 65 let, s ICHS i bez ICHS. Snížení rizika nebylo závislé na snížení hodnoty krevního tlaku. Na začátku studie byla ve všech skupinách průměrná hodnota krevního tlaku 139/79 mm Hg. Na konci studie byla průměrná hodnota systolického krevního tlaku v ramiprilové skupině 136 mm Hg, oproti 139 mm Hg ve skupině placebové. Snížení počtu kardiovaskulárních příhod bylo patrné již v prvním roce sledování a dále pokračovalo v dalším průběhu studie. Zisk z léčby ramiprilem ve studii HOPE je přesvědčivý navzdory faktu, že 21% pacientů v ramiprilové skupině na konci studie neužívalo ACE inhibitor a 12% pacientů ve skupině placebové jej užívalo.

### Role ACE inhibitorů v terapii akutního infarktu myokardu

V randomizovaných studiích hodnotících efekt inhibitorů ACE během a bezprostředně po akutním infarktu myokardu bylo sledováno více než 120 000 pacientů. Metaanalýza těchto studií prokázala 7% snížení 30 denní mortality u pacientů léčených ACE inhibitory. Nejvíce z léčby

profitovali pacienti vysoce rizikováni, se srdečním selháním Killip II–III, pacienti tachykardičtí, s tepovou frekvencí nad 100 tepů/min., předním infarktem myokardu a diabetem.

### Podávání ACE inhibitorů po revaskularizačních zákrocích

Do studie QUO VADIS (effects of QUnapril On Vascular ACE and Determinants of ISchemia) bylo zařazeno 149 pacientů, kteří podstoupili elektivní aortokoronární bypass a byli randomizováni do skupiny léčené 40 mg quinaprilu denně, nebo do skupiny s placebem alespoň 2 týdny před chirurgickým zákrokem (3). Léčba trvala 1 rok. Stejně jako studie HOPE i studie QUO VADIS postrádá tradiční indikace pro léčbu inhibitory ACE (hodnoty krevního tlaku byly v pásmu normotenze, funkce levé komory byla normální). Během 12 měsíčního sledování bylo zřa-

tu akutního infarktu myokardu a srdečního selhání oproti placebové skupině.

### Jakým mechanismem inhibitory ACE zlepšují prognózu

Účinky ACE inhibitorů na kardiovaskulární systém jsou několikeré, jejich relativní význam je však stále předmětem diskuse. ACE inhibitory jsou účinná antihypertenziva. Již mírné snížení krevního tlaku pozitivně ovlivňuje prognózu. Ve studii HOPE pokles systolického krevního tlaku o 3 mm Hg snížil o 13% výskyt cerebrovaskulárních příhod a o 5% výskyt akutních infarktů myokardu. Z jiných studií vyplývá, že ACE inhibitory snižují výskyt kardiovaskulárních příhod více než jiná antihypertenziva, která působí stejným, nebo větším pokles krevního tlaku (5,6). Jedinečný kardioprotektivní účinek inhibitorů ACE je zjevný u vysoce riziko-

tabulka č. 1

### Terapie ACE inhibitorů

#### Indikace terapie ACE inhibitorů

- ▶ ICHS bez kontraindikací terapie ACE inhibitorů
- ▶ ICHS se systolickým krevním tlakem vyšším nebo rovným 130 mm Hg
- ▶ Diabetes mellitus 2. typu s ICHS
- ▶ Inzulínová rezistence se systolickým krevním tlakem vyšším nebo rovným 130 mm Hg
- ▶ Srdeční selhání a/nebo dysfunkce levé komory srdeční.

#### Kontraindikace terapie ACE inhibitorů

- ▶ Systolický krevní tlak pod 100 mm Hg (zejména u pacientů se symptomatickou hypotenzí)
- ▶ Angioedem způsobený terapií ACE inhibitorů
- ▶ Kašel související s terapií ACE inhibitorů
- ▶ Těhotenství
- ▶ Anamneza bilaterální stenózy ledvinné tepny.

menáno 80% snížení výskytu ischemických příhod (infarktu myokardu, ischemické cerebrovaskulární příhody, tranzitorní mozkové příhody, nebo recurence anginy pectoris) ve skupině léčené quinaprilem oproti placebové skupině. Hodnoty krevního tlaku byly shodné ve skupině léčené ACE inhibitorem i placebové skupině, z čehož jasně vyplývá, že mechanismus kardioprotektivního účinku musí být jiný než antihypertenzní. Studie APRES (The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post REvascularisation Study) hodnotila účinky ramiprilu u 159 pacientů po elektivní PTCA nebo aortokoronárním bypassu u normotenzních pacientů s mírně sníženou ejekční frakcí (30–50%) bez známek srdečního selhávání (4). Ve skupině léčené ramiprilem bylo prokázáno signifikantní 58% snížení výskytu úmrtí z kardiálních příčin, výsky-

vých pacientů, jako jsou pacienti s arteriální hypertenzí a diabetem. Dvě studie, jedna porovnáující fosinopril versus felodipin (5) a druhá enalapril versus nisoldipin (6) u pacientů s diabetem 2. typu a hypertenzí, prokázaly snížení počtu kardiovaskulárních příhod o 50% ve skupině léčené inhibitory ACE, ve srovnání se skupinou léčenou blokátory kalciového kanálu, navzdory ekvivalentnímu snížení krevního tlaku. Hypertenze je obvykle spojena s celou řadou dalších rizikových faktorů. Inhibitory ACE nejen že snižují krevní tlak, současně mají i pozitivní vliv na proces aterosklerózy.

### Vliv ACE inhibitorů na funkci endotelu

Endotelální dysfunkce (*podrobněji viz článek na str. 38, pozn. red.*) hraje klíčovou roli ve vzniku a vývoji celé řady

kardiovaskulárních chorob a je společným důsledkem celé řady rizikových faktorů, které přispívají k rozvoji aterosklerózy a zánětu. Narozdíl od většiny antihypertenziv, ACE inhibitory zlepšují vazodilataci závislou na endotelu. Normální funkce endotelu je výsledkem rovnováhy mezi angiotenzinem II a oxidem dusnatým. Angiotenzin II je potentní vazokonstriktor, který stimuluje mitogenesu, která vyúsťuje v hyperplazii hladkých svalových buněk, proliferaci fibroblastů, depozici kolagenu. Všechny tyto procesy mají za následek zbytnění cévní stěny a snížení poddajnosti levé komory a cévního systému. Angiotenzin II snižuje tvorbu oxidu dusnatého, zvyšuje produkci pro cévu toxických prooxidantů jako jsou peroxynirity, stimuluje uvolňování noradrenalinu a usnadňuje tvorbu endothelinu-1 (silného systémového vazokonstriktoru). Aldosteron je uvolňován v závislosti na zvýšené koncentraci angiotenzinu II, nezávisle působí na proces myokardiální fibrozy, hyperplazii intimy, sympatickou aktivitu a stimuluje retenci sodíku a vody a exkreci draslíku.

Jako protiváha vasokonstrikce, mitogeneze a presorického působení účinkuje oxid dusnatý. Zdravý endotel produkuje oxid dusnatý, který působí vasodilataci a zabraňuje hypertrofii stěny cévní. Současný moderní životní styl a dietní návyky, zejména u geneticky predisponovaných jedinců, často přesouvají tuto rovnováhu ve prospěch angotenzin II – aldosteronové dominance. Tento stav následně vede k hypertenzi, ateroskleróze, akutnímu infarktu myokardu, cerebrovaskulárním příhodám, srdečnímu selhání a jiným nežádoucím kardiovaskulárním příhodám. Inhibitory ACE snižují hladinu angiotenzinu II a zvyšují produkci oxidu dusnatého, obojí přímo i nepřímo blokadou degradace bradykinu, který stimuluje lokální uvolňování oxidu dusnatého, což vede k normalizaci endoteliální funkce. **Ačkoli jiná antihypertenziva snižují hodnotu krevního tlaku rovnocenně, nebo dokonce lépe než ACE inhibitory nepůsobí stejně efektivně jako ACE inhibitory na zlepšení funkce endotelu (7,8,9).**

### Účinek ACE inhibitorů na hypertrofii levé komory a hyperplazii cévní stěny

Hypertrofie levé komory je jeden z nejvýznamnějších nezávislých rizikových faktorů závažných kardiálních příhod, zejména u starší populace. Ve Framinghamské populaci přítomnost hypertrofie levé komory srdeční dle echokardiografických kriterií zvýšila riziko náhlé smrti pětkrát, a koronárních příhod třikrát (10). Hypertrofie levé komory srdeční je též silným prediktorem pro rozvoj srdečního selhání a život ohrožující srdeční arytmie (11). Regrese hypertrofie levé komory tuto rizikovost snižuje. Recentní echokardiografické studie prokázaly u pacientů se signifikantní, antihypertenzivy navozenou regresí hypertrofie levé komory 75% snížení rizika kardiovaskulárních příhod během osmiletého sledování oproti pacientům, u kterých regrese dosaženo nebylo (12). Arteriální hypertenze pouze částečně vysvětluje přítomnost hypertrofie levé komory srdeční. Inzulinová rezistence, prokázaný diabetes mellitus 2. typu a obezita působí synergicky s elevací krevního tlaku (zejména systolického) na rozvoj hypertrofie levé komory. Hyperinzulinemie zvyšuje citlivost kardiovaskulárního systému k trofickému působení angiotenzinu II a aldosteronu. Protože angiotenzin II a aldosteron stimuluje hypertrofii myocytů a zvýšenou tvorbu extracelulární matrix (např. kolagenu), není ničím neočekávaným že ACE inhibitory jsou nejúčinnější anti-

## DIROTON

hypertenzní terapií, která působí na prevenci vzniku a regresi hypertrofie levé komory srdeční. Arteriální hypertenze a inzulínová rezistence podporuje hypertrofii, hyperplazii a zvýšené ukládání kolagenu do cévní stěny. Tento proces vede ke snížení poddajnosti arteriální stěny a endoteliální dysfunkci, tedy momentům, které podporují vznik a progresi aterosklerotického plátu. Inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu obrací tento proces a normalizuje strukturu arteriální stěny a její funkci. (7,8,9). V neposlední řadě inhibitory ACE podporují rozvoj kolaterálního oběhu v srdečním svalu (13). Tomuto jevu je přičítán jeden z pozitivních účinků ACE inhibitorů v prevenci akutního infarktu myokardu.

### Ostatní potenciální efekt inhibitorů ACE

Metabolické působení inhibitorů ACE též hraje úlohu v příznivém působení na kardiovaskulární systém. Inzulínová rezistence je mírně zlepšena inhibicí ACE. Pozoruhodné 34% snížení výskytu nově zjištěného diabetu mellitu ve studii HOPE však nelze vysvětlit pouze tímto efektem (1). Na druhé straně betablokátorů a diuretika inzulínovou rezistenci zhoršují a zvyšují riziko vzniku diabetu mellitu 2. typu. **Lipidové spektrum není ovlivněno, nebo mírně zlepšeno terapií ACE inhibitorů, na rozdíl od diuretik a betablokátorů, které mají nepříznivý vliv na lipidový profil.**

Fibrinolýza je výrazně ovlivňována endoteliální expresí aktivátorem tkáňového plasminogenu (t-PA) inhibitoru plaminogenového aktivátoru (PAI-1). Z epidemiologických údajů vyplývá, že zvýšená hladina PAI-1 a narušená fibrinolýza jsou rizikové faktory trombotických kardiovaskulárních příhod, jako jsou akutní infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhoda (14). Hladiny PAI-1 je obecně zvýšená u pacientů s diabetem, obezních a s inzulínovou rezistencí (14). Angiotenzin konvertující enzym je zásadním mediátorem interakce mezi PAI-1 a t-PA. Bradykinin stimuluje produkci a uvolňování t-PA, zatímco angiotenzin II je stimulatorem endoteliální produkce PAI-1. Z daného vyplývá, že aktivace renin-angiotenzinového systému zvyšuje PAI-1, zatímco ACE inhibice ji snižuje. Angiotenzin II zvyšuje agregaci trombocytů a podporuje oxidativní stres krevních cév, který zvyšuje expresi adhesivních molekul a ty pak zahajují zánětlivou od-

pověď spouštějící aterosklerotický proces. Klinický význam tohoto jevu na cévní trombotické příhody je doposud nejistý.

### Indikace terapie ACE inhibitorů

Mají být ACE inhibitory standardní terapií pro pacienty s aterosklerotickým postižením? **Pro většinu pacientů zní odpověď ano.** Tab. č. 1 uvádí seznam, ze kterého vyplývá, kteří pacienti nejvíce profitují z terapie ACE inhibitory a kontraindikace této léčby.

Arteriální hypertenze je velmi častá mezi pacienty s ICHS nebo jinými projevy aterosklerózy. **Na základě dlouhodobých výsledků je jasné, že buď ACE inhibitory, nebo betablokátorů by měly být léky první volby u pacientů s hypertenzí a ICHS.** Nedávno publikovaná doporučení zdůrazňují naléhavost v dosažení cílových hodnot krevního tlaku (15). Ideální hodnota systolického krevního tlaku je nižší nebo rovna 130 mm Hg. S vědomím tohoto cíle je jednoznačné, že většina pacientů, kteří trpí ICHS, jsou kandidáty farmakologické optimalizace krevního tlaku.

Rutinní užití ACE inhibitorů je též indikováno pro většinu pacientů s diabetem 2. typu, nebo inzulínovou rezistencí, dokonce i když krevní tlak není zvýšen. Studie prokázaly, že pacienti s diabetem mellitem 2. typu bez prokázané ICHS mají kardiovaskulární riziko (infarkt myokardu, náhlá smrt), stejně vysoké, jako pacienti s ICHS a bez diabetu (16). Rozsáhlé údaje podporují prospěch diabetiků z léčby ACE inhibitory. Tento prospěch mají jak diabetici s hypertenzí i bez ní. Studie Hypertension Optimal Treatment (HOT), prokázala nutnost agresivní kontroly krevního tlaku (cílový systolický TK pod 130 mm Hg, diastolický pod 80 mm Hg) u pacientů s diabetem 2. typu (17).

S ICHS jsou často sdruženy ostatní rizikové faktory, jako je arteriální hypertenze, snížená hladina HDL, zvýšená hladina triglyceridů, abdominální obezita a inzulínová rezistence. Často jsou u těchto pacientů hodnoty krevního tlaku na horní hranici normy, nebo pouze mírně zvýšené. Syndrom inzulínové rezistence spouští další mechanismy, které nezávisle zhoršují prognózu těchto rizikových pacientů. Protože hyperinzulinemie podporuje přehnanou odpověď na angiotenzin II a aldosteron, je příčinou hypertrofie levé komory srdeční, endoteliální dysfunkce, progresivního ztlusňování a hyperplazie arteriální stěny,

stejně jako zvýšení hladiny PAI-1. Léčba ACE inhibitory snižuje všechny výše uvedené abnormality. Jedinci s inzulínovou rezistencí jsou v pásmu zvýšeného rizika rozvoje diabetu 2. typu (16), ACE inhibitory toto riziko snižují. Z těchto důvodů se zdá logické terapeutické užití ACE inhibitorů u pacientů s inzulínovou rezistencí (praktický marker inzulínové rezistence je hodnota HDL pod 1,0 mmol/l a hodnota triglyceridů vyšší než 3,9 mmol/l). Pacienti s ICHS léčení z důvodu arteriální hypertenze léky, jako jsou diuretika, blokátorů kalciového kanálu a periferní alfa 1 blokátorů, tj. léky, které nemají prokázán jednoznačný kardioprotektivní účinek a dosažené hodnoty krevního tlaku jsou díky těmto lékům tak nízké, že nedovolují nasazení ACE inhibitoru, pak je na místě tyto léky nahradit ACE inhibitorem.

#### Literatura:

- 1) The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 2) Lonn, Yusuf, Jha et al. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
- 3) Oostergera M, Voors, Veeger et al. QUO VADIS (effect of Quinapril on Vascular ACE and Dereminants of ISchemia). *Circulation* 1998;98 Supl I:1-636.
- 4) Kjoller-Hansen, Steffensen, Grande. The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularisation Study. (APRES). *J AM Coll Cardiol* 2000;35:881-8.
- 5) Tatti, Pahor, Byington et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:598-603.
- 6) Estacio, Jeffer, Hiatt, Biggesteff, Gifford, Schrier. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
- 7) Higashi, Sasaki, Nakagawa et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, Beta blockers and diuretics agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:284-91.
- 8) Schiffrin, Deng. Comparison of effect of angiotensin I converting enzyme inhibition and beta blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:669-703.
- 9) Anderson, Elstein, Haber, Charbonneau. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism and calcium-channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60-6.
- 10) Moser, D Agostino, Silbershatz et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999;340:1221-7.
- 11) Messerli. Hypertension and sudden Cardiac death. *Am J Hypertension* 1999;12:181S-8S.
- 12) Verdecchia, Schillaci, Borgioni et al. Prognostic significance of left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
- 13) Fabre, Rivard, Magner et al. Tissue inhibition of angiotensin-converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation* 1999;99:3043-9.
- 14) Sobel. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol* 1999;84:37J.
- 15) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report. *Arch Intern Med* 1997;157:2413.
- 16) O'Keefe, Miles, Harris, Moe, McCallister. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc* 1999;74:171-80.
- 17) Hansson, Zanchetti, Caruthers et al. for HOT Study Group. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.

# Intrakoronární ultrazvuk a zátěžová scintigrafie myokardu: příspěvek k přesnější diagnostice a léčbě koronární nemoci

**Doc. MUDr. Josef Veselka, CSc.**

Oddělení srdeční chirurgie FN v Motole, Praha

**MUDr. Jaromír Schee**

Ambulance kardiologie, Poliklinika Karlovy Vary

**MUDr. Jan Lamí**

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice Karlovy Vary

## Úvod

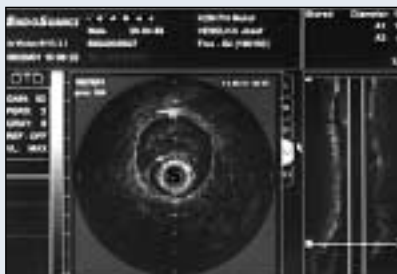
Za posledních deset let se počet výkonů, které se provádějí v rámci invazivní a inter-venční kardiologie v České republice, více než zdesetinásobil. Do rutinní praxe pronikly především stenty a řada látek ovlivňujících funkci krevních destiček. Kromě toho jsou však poslední léta charakterizována i zaváděním přesnějších metod do rutinní diagnostiky, především pak používáním intravaskulárního (intrakoronárního) ultrazvuku (IVUS). Toto vyšetření považujeme za zlatý standard v posouzení morfologie věnčitých tepen. V klinické praxi nyní objevujeme případy, které bychom bez možnosti provedení ultrazvukového vyšetření věnčitých tepen a zároveň i jejich funkčního vyšetření nebyly v minulosti schopni správně diagnostikovat, ani léčit.

## Popis případu

46-letý nemocný s anamnézou několik let trvajících bolestí na hrudi charakteru steno-



Obr. č. 1 - Selektivní koronarografie levé věnčité tepny bez zřejmé stenózy v oblasti proximálního RIA (viz šipky).

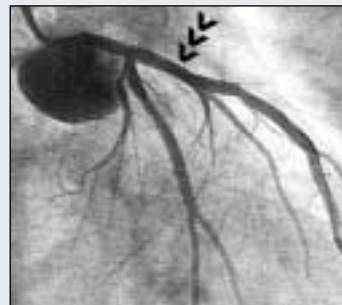


Obr. č. 2 - IVUS proximálního segmentu RIA s významnou fibrózní stenózou. Zobrazení tepny se stenózou v příčném řezu. S = ultrazvuková sonda.

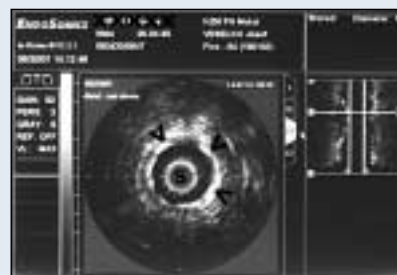
kardie byl indikován k provedení koronarografického vyšetření. Před samotnou katetrizací byla provedena zátěžová scintigrafie myokardu, která odhalila přítomnost zátěžové ischemie myokardu v oblasti přední stěny a hrotu. Selektivní koronarografie byla provedena standardním způsobem. Ani přes provedení řady projekcí k optimálnímu zobrazení proximálního úseku ramus interventricularis anterior (RIA) nebyla na této tepně zásobující přední stěnu a hrot nalezena významná stenóza (obr. 1). Na základě typické anamnézy námahové anginy a pozitivního funkčního testu bylo provedeno intravaskulární ultrazvukové vyšetření RIA, které odhalilo těsnou stenózu proximálního RIA (obr. 2). Léze proximálního segmentu RIA byla ošetřena přímou implantací koronárního stentu. Výsledek koronární intervence byl zkontrolován pomocí IVUS a na základě tohoto vyšetření ještě optimalizován opakovanou dilatací stentu balonkovým katetrem většího průměru. Výsledný angiografický i ultrazvukový nálezn byl příznivý (obr. 3, 4). Po výkonu byl pacient bez potíží a po třech týdnech provedená zátěžová scintigrafie myokardu již nedetekovala přítomnost zátěžové ischemie.

## Diskuze

Selektivní koronarografie je na celém světě uznávanou a rutinní metodou k invazivní diagnostice koronární nemoci. Není však novinkou, že určité typy stenóz není prostá angiografie schopna dobře posoudit. Tento deficit lze do určité míry odstranit právě díky IVUS. Miniaturizované ultrazvukové sondy s průměrem kolem 1 mm zavádíme po vodiči do vyšetřované tepny a pomocí tohoto vyšetření nejen přesněji změříme průsvit tepen, ale jsme schopni zhodnotit i kvalitu cévní stěny, což má dopad i na volbu správné strategie léčby. Ultrazvukové vyšetření je velice efektivní, avšak jeho cena i způsob provedení ho zatím odkazují pro pečlivě vybrané pacienty. Neinvazivní detekce ischemie myokardu byla v minulosti především doménou bicyklové ergometrie. Její



Obr. č. 3 - Selektivní koronarografie levé věnčité tepny po implantaci stentu do léze v proximálním segmentu RIA (viz šipky).



Obr. č. 4 - IVUS proximálního segmentu RIA po intervenci s implantací stentu (viz šipky). Zobrazení tepny v příčném řezu. S = ultrazvuková sonda.

význam je i v dnešní době zcela nepopíratelný. Je však vhodné uvědomit si i její limity, které jsou dány především nižší senzitivitou při onemocnění pouze jedné věnčité tepny, nižší specificitou při vyšetřování žen nebo omezeními spojenými s nálezem některých elektrokardiografických abnormalit. Pomocí ergometrie rovněž nejsme schopni lokalizovat detekovanou ischemii. Při těchto omezeních je v řadě případů vhodnější provádět buď izotopová nebo ultrazvuková zátěžová vyšetření, které jsou s vyšší senzitivitou i specificitou schopna ischemii nejen detekovat, ale i lokalizovat. V námi uvedeném případě demonstrujeme nemocného, u kterého by v minulosti bez kombinace přesné ultrazvukové (tedy invazivní) i scintigrafické (neinvazivní) diagnostiky byla přítomnost významné koronární nemoci na základě selektivní koronarografie zřejmě vyloučena. Současně nám intravaskulární ultrazvukové vyšetření dovolilo zvolit správnou strategii léčby a zkontrolovat i optimalizovat její výsledek.

Literatura u autora.

# Obezita a přidružené choroby

**Doc. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**

III. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice

**Souhrn: Na pojem komplikací obezity je třeba dnes pohlížet kriticky a je třeba spíše hovořit o přidružených onemocněních. Tato onemocnění mají s obezitou společnou patogenezi a je obtížné říci, co je příčina a co následek. Do této skupiny patří zejména všechny složky metabolického syndromu od diabetu 2. typu a hypertenze až po výskyt některých nádorů u obézních. Pro významné ovlivnění těchto metabolických „komplikací obezity“ stačí pokles o 5–10% hmotnosti. Léčba mechanických komplikací obezity (zejména kloubní obtíže, dušnost a spánková apnoe) vyžaduje větší redukci hmotnosti. Mnoho pacientů lze redukovat za použití moderních léků na léčbu obezity orlistatu a sibutraminu. Často přitom není důležitý absolutní pokles hmotnosti, ale komplexní ovlivnění přidružených onemocnění.**

**Klíčová slova: obezita, metabolický syndrom, redukce hmotnosti**

## Úvod

Dříve se velmi často říkávalo, že obezita má řadu komplikací. Skutečně se řada chorob vyskytuje s obezitou společně. To platí pro hypertenzi, cukrovku 2. typu, hyperlipoproteinemii a mnoho dalších onemocnění. Společný výskyt těchto nemocí lze doložit epidemiologickými a statistickými metodami.

Stručně lze postaru říci, že tzv. komplikace obezity lze dělit na **mechanické** a **metabolické** (4,7). Zejména o těch metabolických lze dnes tvrdit, že nejsou pravou komplikací obezity. Lépe se pro tuto skupinu osob hodí pojem **přidružená onemocnění**. Mají s obezitou společnou patogenezi a patofyziologii a obtížně lze určit, co je příčina a následek. Více méně pak platí obě tvrzení: Obézní pacient částečně nemůže za to, že tloustne, protože v sobě má genetický základ pro celou řadu metabolických onemocnění. Zároveň však platí, že kdo zredukuje hmotnost zlepšuje výskyt dalších přidružených „komplikací“ obezity. Tedy z hlediska obezity to skutečně vypadá, jako bychom redukcí hmotnosti odstraňovali komplikace obezity.

## Pojem metabolický syndrom

Po řadě starších názvů, které se snažily postihnout vztahy mezi skupinou metabolických onemocnění, použil Reaven nový název a definoval v roce 1988 tzv. **metabolický syndrom X**. (podrobněji v 7, 8).

Zahrnul pod tento pojem 5 jevů:

- ▶ inzulínorezistenci (vyjádřenou zejména ve svalech)
- ▶ poruchu glukózové tolerance resp. diabetes
- ▶ zvýšené lipoproteiny VLDL
- ▶ snížený HDL cholesterol
- ▶ esenciální hypertenzi

Za základní příčinu je dnes stále považována **inzulínorezistence**. Přestože moderní věda dokázala popsat nejen inzulínový receptor, ale i další intracelulární i membránové jevy na receptor vázané, nevíme stále, co je hlavní příčinou inzulínorezistence. Určitý stupeň inzulínorezistence provází výskyt téměř všech forem obezity.

Hlavní komplikací metabolického syndromu je rozvoj **aterosklerózy**. Do těchto komplikací patří i další onemocnění

např. výskyt nádorů, sterilita či psychická onemocnění.

Takzvaný metabolický syndrom je onemocnění s velmi vysokým výskytem. V našich podmínkách může postihovat ve vyšším věku až přes 60 % populace.

## Jevy sdružené s obezitou v rámci metabolického syndromu

Dnes patří do popisu složek metabolického syndromu více než 50 jevů, které lze rozdělit do 7 okruhů:

**1. Glykoregulační poruchy** (cukrovka, porušená glukózová tolerance a zvyšující se glykémie na lačno). Toxicita glykémie přitom začíná podle nových prací již od 4 mmol/l (1). Během života androidně obézního jedince pak typicky diabetická porucha nastupuje plíživě a vrcholí selháním sekrece inzulínu (2,5)

**2. Esenciální hypertenze** s typickou centrální složkou – vystupňovanou sympatikotonií, která souvisí s inzulínovou rezistencí (6) i s kvantem podkožního tuku (8).

**3. Hyperlipoproteinemie** s typickým zvýšením triglyceridů a malých oxidovaných LDL částic a snížením HDL cholesterolu (8).

**4. Koagulační odchylky** – typické je zvýšení PAI-1 inhibitoru, změny destičkových funkcí a vyšší fibrinogen. Jde tedy o prokauglační stav a poruchu fibrinolýzy (8).

**5. Hormonální odchylky** – klasický je výskyt sterility, hirsutismu (3), polycystických ovaríí a hormonálně dependentních nádorů (8).

**6. Antropometrické změny** – klasicky vyšší akumulace viscerálního tuku u androidně obézních a nově dále tzv. *small baby syndrom*, tedy výskyt metabolického syndromu právě u těch jedinců, kteří ve vlastním fetálním vývoji trpěli malnutrií.

**7. Psychické změny** - u nemocných je častější výskyt deprese i schizofrenie, část poruch souvisí s centrální inzulínorezistencí vyjádřenou v mozku (9).

Lze tedy z metabolického hlediska shrnout: Tuková tkáň zejména viscerální je



sekreční orgán, který vylučuje řadu hormonů a působků, které mohou ovlivňovat vyjádření metabolických komplikací obezity. Inzulinorezistence vyjádřená v tukové tkáni je také přítomna v celém těle a podílí se na mnoha metabolických komplikacích obezity. Metabolické riziko lze nejlépe vyjádřit změřením obvodu pasu.

### Mechanické komplikace obezity

Klasifikace na androidní a gynoidní obezitu je nejdůležitější kvalitativní klasifikací v obezitologii. Klasickými mechanickými komplikacemi obezity jsou především – kloubní a vertebrogenní obtíže, syndrom spánkové apnoe, dušnost a hypertrofie srdce.

Zatímco u metabolických komplikací platí, že tzv. mírný váhový úbytek o 5–10% vede k poklesu výskytu komplikací obezity (složek metabolického syndromu) až o 50%, je pro ústup mechanických komplikací obezity třeba pokles hmotnosti o desítky procent.

Klasickým modelem mechanických komplikací obezity je gynoidní obezita – obézni s relativně malou akumulací viscerálního tuku. Čistě gynoidní obezita je však vzácná. Například při již při obezitě 2. stupně je výskyt nejdůležitější metabolické komplikace, tedy cukrovky 2. typu, prakticky 100%. Je možno říci, že každá závažnější obezita má převažující rys androidní obezity.

### Závěr

#### Co lze očekávat od redukce hmotnosti?

Obezitu lze léčit 5 postupy: psychoterapií, dietní léčbou, fyzickou aktivitou, farmakoterapií a chirurgicky. Navíc je třeba uvážit, že další koincidující onemocnění lze dnes léčit pomocí léků, které nezvyšují hmotnost. Sem patří výběr takových hypotenziv, anti-diabetik, psychofarmak, antiastmatik i hormonálních přípravků, které nezvyšují hmotnost.

Za efektivní výsledek léčby obezity lze považovat redukcii hmotnosti o 5–10% a udržení tohoto stavu. To umožňují moderní antiobesitika **orlistat** i **sibutramin** (7,8). Zejména orlistat zasahuje do metabolických komplikací obezity poměrně komplexně a v budoucnu bude zřejmě reklasifikován jako anti-diabetikum. Bylo prokázáno významné snížení inzulinorezistence nezávisle na redukcii hmotnosti a ovlivnění prakticky všech složek synd-

romu X včetně hypertenze. U sibutraminu lze prokázat podobné efekty, ale vedlejší účinky i pozitivní efekty ovlivňuje vznikající vyšší sympatikotonie. Proto je lék kontraindikován u ischemické choroby srdeční, vývoj krevního tlaku je u pacientů velmi individuální.

#### Co lze od léčby obezity očekávat?

Jednoznačně především ústup metabolických komplikací – zlepšení kompenzace diabetu, pokles výskytu cukrovky, pokles výskytu zhoubných nádorů, zlepšení lipidogramu a krevního tlaku. Častá je úprava plodnosti a během redukce hmotnosti se našim pacientkám běžně stává, že otěhotní.

Během redukce hmotnosti se obvykle zhorší psychický stav. Tyto negativní dopady je třeba podpořit vhodnou medicínou moderními antidepresivy, např. fluoxetinem, či vhodnou psychoterapií.

Léčba obezity je moderní efektivní prostředek k snížení mortality i morbidity nemocných. I z tohoto pravidla jsou určité výjimky. Např. u diabetiků se selhávající léčbou cukrovky lze prokázat zlepšení životní prognózy léčbou inzulinem, deriváty sulfonylurey a moderními léky tzv. inzulinovými senzitivizéry. Po těchto způsobech léčby hmotnost obvykle stoupá a přesto se prognóza nemocných zlepšuje. Jde však o určitou podskupinu nemocných se selhávající léčbou diabetu. Prakticky u všech pacientů s metabolickým syndromem bez diabetu a u většiny diabetiků 2. typu vede pokles hmotnosti k významnému zlepšení životní prognózy.

Léčba obezity tedy není boj s hmotností, vyjádřenou v kilogramech. Je to komplexní postup, kde je třeba vždy hodnotit celkový efekt. Efekt na další složky metabolického syndromu může být důležitější než na prostou hmotnost.

#### Literatura:

1. Coutinho J. et al. *The Relationship Between Glucose and Incident Cardiovascular Events*, *Diabetes Care*, 22, 1999, 233–240.
2. Felber J.P., Acheson K.J., Tappy L.: *From obesity to diabetes* Willey, Chichester, 1993.
3. Hrnčiar J. a kol.: *Endokrinné choroby a hormonálne metabolické rizikové faktory ischemickej choroby srdca. (Syndrom X-5H)*. EPP, Žilina, 1997.
4. Koppelman P.G., Stock, M., (eds): *Clinical Obesity* Blackwell Science 1988.
5. Perušičová J. *Diabetes mellitus 2. typu*. Galén 1997
6. Rosolová H.: *Sympatický nervový systém a hypertenze*. Maxdorf, Praha, 2001.
7. Svačina Š.: *Diabetes a obezita*. Maxdorf, Praha, 2000.
8. Svačina Š.: *Metabolický syndrom*. Triton 2001.
9. Svačina Š.: *Obezita a psychofarmaka*. Triton 2002.



aktuality...

### EU razantně proti kouření

Počátkem října se začnou na pultech evropských trafik objevovat cigarety s výraznými nápisy „Kouření zabíjí“, které mohou zabrat až 40 procent plochy krabičky. Začíná totiž platit nová směrnice o výrobě a prodeji tabákových výrobků. Nová balení do konce září 2003 vytlačí klasické krabičky s nenápadným varováním ministerstva zdravotnictví, že kouření škodí zdraví. Do té doby zmizí z balíčků cigaret i označení „mild“ a „light“, která podle Evropské komise vzbuzují mylný dojem, že takové cigarety škodí méně. „Chci přispět ke snížení počtu kuřáků z třetiny evropské populace na méně než pětinu a zejména chci zajistit, aby kouřit nezačínali mladí lidé,“ prohlásil komisař pro zdraví a ochranu spotřebitelů David Byrne. Ještě letos chce Evropská komise schválit pravidla pro potiskování cigaret barevnými fotografiemi s plícemi či zuby kuřáků. Státy EU se budou moci rozhodnout, zda chtějí, aby cigarety prodávané na jejich trhu nesly tak názorný popis následků kouření. Tabákové koncerny musí do konce roku předložit zemím unie seznamy látek používaných při výrobě cigaret a obsažených v nich včetně popisu toxicity. Členské státy pak zpřístupní tyto informace veřejnosti. Od 1. ledna 2004 se pak povinně sníží maximální hladiny dehtu, oxidu uhelnatého a nikotinu v cigaretách na nejvyšší přípustné hodnoty deset miligramů pro dehet a oxid uhelnatý a jeden miligram nikotinu na cigaretu. Žvýkačí tabák zase ponese nápis „Tento tabákový výrobek může poškodit vaše zdraví a vyvolává závislost“. Pro cigarety na vývoz budou nová pravidla platit od roku 2007. Kandidátské země budou muset novou legislativu začít aplikovat po vstupu do Evropské unie.

# Nový pomocník lékařů i pacientů na cestě za ztracenými kilogramy

Obezita je významné onemocnění ze skupiny metabolického syndromu, které zvyšuje mortalitu i morbiditu populací i jedinců. Výskyt obezity přitom stoupá na celém světě a Česká republika se dostala na přibližně třetí místo v Evropě – obézních je více než 20% dospělé populace, v pásmu nadváhy a obezity, tedy s vyšší hmotností než je normální, se nachází kolem 70% dospělé populace. Zdravotní následky obezity populační i individuální a přímé a nepřímé náklady, které obezita přináší, činí z tohoto onemocnění obrovský zdravotně společenský problém.

Obezita je nemoc a jako taková vyžaduje dlouhodobou léčbu se zařazením farmakoterapie stejně jako např. hypertenze či hyperlipoproteinemie. Dnes se prosazuje strategie tzv. mírného váhového úbytku. Bylo prokázáno, že pouhý 5%–10% pokles hmotnosti vede až k 50% snížení výskytu diabetu, ke snížení výskytu nádorových onemocnění, dále asi 20% poklesu mortality a výskytu kardiovaskulárních onemocnění (1).

Rozvoj obezity či nadváhy je nejčastěji spojován s nesprávným složením konzumované potravy a jídelním chováním i nedostatečnou pohybovou aktivitou. Proto snížení hmotnosti a její udržení předpokládá rovněž dlouhodobou a často i trvalou změnu v životním stylu, a to bývá pro pacienta s nadváhou či obezitou tvrdým oříškem. Klíčem k úspěchu je jeho dobrá motivace, vůle a ochota změnit postoj k jídelním zvyklostem a pohybové aktivitě a navození takových změn, které vedou ke snížení hmotnosti a dlouhodobému udržení váhového úbytku.

Pro lékaře je léčba obezity časově velmi náročná, protože nutným předpokladem úspěchu je právě poučení pacienta a jeho spolupráce. Komplexní program snižování hmotnosti „10–20–30“, který je pro pacienty označen Klub Merilinka, po-

máhá lékařům v edukaci pacientů a tím vytváří předpoklady pro dlouhodobou úspěšnost jejich léčby.

## Komplexní program snižování hmotnosti „10–20–30“

Komplexní program snižování hmotnosti „10–20–30“ byl sestaven ve spolupráci s odborníky na dietologii, tělovýchovu, zdravou výživu a psychoterapii, tedy tak, aby léčba zahrnovala všechny aspekty, byla efektivní a přinášela dlouhodobé výsledky.

Je určen pro pacienty, kteří se rozhodnou na doporučení lékaře pro komplexní léčbu obezity, tzn. se zařazením farmakoterapie přípravkem Meridia®. Zahrnuje návod na úpravu jídelníčku a stravovacích návyků založených na principu kognitivně-behaviorální psychoterapie a doporučení vhodné pohybové aktivity. Pacienti po své registraci v Klubu Merilinka obdrží 4 tematicky zaměřené brožurky a po dohodě je jim průběžně poskytován odborný poradenský a informační servis. Pro lékaře a pacienty s přístupem na internet je k dispozici i první internetová nemocnice pod názvem **i-Klinika**. Ta pomáhá lékařům sledovat pacienta při snižování hmotnosti v týdenních intervalech a podle výsledků průběžně zasílaných pacientem, případně upravovat zvolený léčebný režim i v mezidobí mezi jednotlivými kontrolami.

## Jaká je úloha léku Meridia® v komplexním programu snižování hmotnosti „10–20–30“?

Úlohou léku Meridia® je zefektivnit a usnadnit proces snižování hmotnosti a zároveň pomoci dlouhodobě udržet dosažený váhový úbytek. Meridia® působí přirozeně v té části mozku, kde je řízen příjem potravy. Účinkuje dvojnásobně: navozuje pocit sytosti a současně zvyšuje energetický výdej organismu.

V důsledku zvýšeného pocitu sytosti jsou přijímané porce potravy menší a omezuje se i chuť na sladkosti a „mlsání“ mezi jídly. Zvýšený výdej energie pak významně přispívá k dlouhodobému udržení snížené tělesné hmotnosti.

Meridia® je účinný a bezpečný lék i u pacientů s diabetem 2. typu. Pomáhá významně snížit hmotnost, což vede ke klinicky významnému snížení souboru rizikových faktorů metabolického syndromu X a zlepšení metabolické kontroly.

## Posilování motivace pacienta – Klub Merilinka

Koncepce komplexního programu snižování hmotnosti „10–20–30“ je založena na posilování motivace pacienta při snižování jeho hmotnosti. K tomu slouží i Klub Merilinka s odborným poradenským a informačním servisem i připravovaný systém slev ve vybraných zařízeních, která jsou tematicky výhodná z pohledu zdravého životního stylu. Kromě individuálního poradenství prostřednictvím poradny Merilinka (800 116 116), může pacient využít nabídky široké sítě redukčních klubů STOB (Stop Obezitě), kde pod vedením zkušených cvičitelů může využít možnost pohybové aktivity vhodné i pro osoby s nadváhou. Veškeré informace jak postupovat při zařazení pacienta do Komplexního programu snižování hmotnosti „10–20–30“ jsou uvedeny i na internetové adrese: [www.merilinka.cz](http://www.merilinka.cz), dotazy lze adresovat rovněž na [info@merilinka.cz](mailto:info@merilinka.cz) či telefon 800 116 116.

**Mgr. Iva Belasová**

odborná konzultantka poradny Merilinka

Literatura:

1) Š. Svačina: Farmakoterapie obezity, *Remedia* 12,4,2002.

**MERIDIA**

# Povodeň, stres a prevence deprese

**Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.**

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha 8

## Na přírodní katastrofu reaguje člověk ve třech stádiích:

**1. akutní stresová reakce**, kterou lze pokládat za více méně normální. Přesto má číslo v MKN: F 43.0. K příznakům patří pocit ochromení, „omráčení“, pocity derealizace, depersonalizace, úzkost nebo naopak netečnost.

Vyrovnat se s ní pomáhá aktivita směřující k nápravě škod nebo jiná užitečná činnost. Je prožívána často i diváky televize a může být motivací pro prospěšné akce záchranářů, včetně posílání peněz na konta organizací poskytujících pomoc.

V kontaktu s postiženými pomáhají projevy účasti, rozhovor, „ventilace“ problémů, ujištění, že postižený nezůstal tváří v tvář neštěstí sám.

Postiženým bývají v tomto stádiu oporou místní autority (starostové, duchovní, učitelé, lékaři), a k citlivému přístupu vyškolení psychologové, kteří přijedou do postižených míst odjinud.

**MEDINFO je občanské sdružení, jehož cílem je snaha o urychlení zavádění vědeckých poznatků do lékařské praxe. Na telefonní lince 800 100 631 lze získat bližší informace.**

## 2. Posttraumatická stresová porucha

(PTSD) F 43.1. Vzniká v průběhu několika měsíců po katastrofě a onemocní jí nejméně třetina obětí povodně.

Má tyto příznaky: vtíravé vzpomínky, neschopnost myslet na něco jiného, úzkosti, fobie, podrážděnost, děsivé sny, „flashbacks“, snížení intelektového výkonu. Lidé se necítí nemocní, příznaky jim připadají „normální“, poněvadž jsou „pochopitelné“, většina z nich nejde k lékaři, nabídky péče často odmítají.

Jde o následek vlivu extrémního stresu a posléze poruchy koordinace uvolňování stresových hormonů a jejich působení na mozek. Dochází k jeho morfologickému poškození, projevujícím se např. atrofií hippokampu v rozsahu 15%. Naštěstí jde o reversibilní poškození, které má svou analogii v atrofických změnách při depresivní poruše, kde je prokázán příznivý terapeutický účinek antidepressiv typu SSRI, event. dalších antidepressiv.

Pokud jde o psychoterapii, je prokázán účinek kognitivně behaviorální terapie, kterou zpravidla poskytují specializovaná pracoviště.

**3. časově oddálené (5 až 15 let) následky PTSD**, ke kterým dochází zase nejméně u třetiny z těch, kteří PTSD trpěli. Jde o závažná psychická onemocnění, především depresivní poruchy (dříve „melancholie“), některé vážné úzkostné poruchy, rozvoj alkoholismu a jiných drogových závislostí a vznik sociopatických rysů osobnosti, odcizení od lidí, kteří povodní zasažení nebyli, tendence reagovat agresivně, často i sklon ke kriminalitě. Tyto poruchy léčí zpravidla psychiatři, a to jak medikamenty, tak psychoterapií.

Často dochází k nedorozumění, pokud jde o alkohol. Jestliže se dnes člověk potýkající se s povodní napije alkoholu, není ještě alkoholik a nepatří to do shora zmíněného 3. stádia. Alkohol mu může přinést rychlou, ale dočasnou psychi-

kou úlevu. Musí však počítat s tím, že po tom, co účinek alkoholu odezní, bude mu ještě hůře než před tím, než se napil. Lidé to znají jako kocovinu. Je riskantní tuto kocovinu zase přepíjet.

Zkušenosti z Moravy z roku 1997 ukázaly, že podle zkušeností psychiatrů lidé léčení včas pro PTSD antidepressivem citalopram po dobu 3 měsíců, onemocněli poruchami patřícími do 3. stadia do tří let po povodni jen v zanedbatelném počtu případů, zatímco neléčení onemocněli depresivní poruchou v 20%, úzkostnými poruchami v 22% a u 7% se rozvíjel alkoholismus.

## Organizace pomoci obětem povodně 2002

V roce 1997 se podařilo zařadit do léčby 710 nemocných, což představovalo sotva 15 % z těch, kdo pravděpodobně PTSD trpěli. Tento malý záchyt pravděpodobně souvisel s tím, že preventivní pro-

gram realizovali psychiatři, na které se lidé stále ještě neradi obracejí.

To jsou důvody, proč, když letos opět česká reprezentace výrobce citalopramu darovala pro oběti povodně tento lék, budou moci tuto léčbu nabídnout svým pacientům praktičtí lékaři díky spolupráci Občanského sdružení MEDINFO se Společností všeobecného lékařství.

Lidem s příznaky PTSD, kteří se obrátí na praktické lékaře, může lékař předepsat **Seropram** (20 mg tbl.) a na recept napsat „Hradí MEDINFO“. Užívá se jedna tableta denně, zpravidla ráno. Menšina pacientů se cítí po Seropramu přechodně unavená anebo ospalá, těm poradíme užívat Seropram na noc. Jakmile si pacient ověří, že Seropram neovlivňuje jeho vigilitu nebo dojde k toleranci na tento vliv, což bývá v průběhu 2 – 3 dní, může řídit auto. Asi 10 % nemocných pociťuje po polknutí první 2 – 3 dny nauzeu, k tomuto nežádoucímu účinku dochází méně často, užije-li pacient lék mezi jídlem, nejlépe např. s jogurtem. Je třeba nemocného upozornit, že k podstatnější úlevě dochází až v průběhu 10 až 20 dní, jinak hrozí, že pacient po 3 – 5 dnech přestane Seropram užívat, poněvadž ho pokládá za neúčinný.

Lékařny budou vydávat Seropram ze zásob, které mají na skladě. Česká reprezentace firmy Lundbeck zajistila přes distributora Phoenix a.s. a Grémium majitelů lékáren, aby 5 000 balení Seropramu bylo účtováno za 1 Kč (počítačové programy nedokážou zpracovat nulovou hodnotu). Jinak je cena jednoho balení v lékárně 518 Kč. Jedno balení vystačí na 4 týdny. Zkušenosti z roku 1997 ukazují, že 5 000 balení bude („naneštěstí“) dostatečné, poněvadž nemocní PTSD všude na světě tvoří tak zv. „zdráhající se populaci nemocných“, pokud jde o ochotu se léčit.

Prevence je určena i pro záchranáře, mají-li příznaky PTSD. K záchranářům patří přirozeně také zdravotníci, kteří si velmi často nechťejí přiznat, že jsou nemocní. Lékaři, kteří předepsali Seropram, ohlásí denně ke konci ordinace doby počet předepsaných balení na bezplatnou telefonní linku MEDINFO 800 100 631. Pro ověření a kontrolu (mimo jiné k ověření toho, zda si pacient lék vyzvedl) učiní to-

těž lékárny. Evidence počtu balení je nutná pro „příznivý“ případ, že by bylo třeba zajistit větší množství balení než 5 000. MEDINFO by takovou situaci řešilo včas žádostí o zvýšení počtu darovaných léků. K léčbě symptomů PTSD je možno užít vedle čistě symptomatické léčby (anxiolytika, hypnotika) kromě Seropramu také ostatní SSRI. Z těch může praktický lékař nebo jiný specialista než psychiatr a neurolog předepisovat na účet zdravotní pojišťovny jen **fluoxetin** (Deprex, Portal, APO-Fluoxetin, Deprenon, Fluoxet, Flumirex, Fluxonil, Framex, Magrilan, atd.). Psychiatři a neurologové mohou předepisovat na účet pojišťovny kromě Seropramu také Citalec, Zoloft, Seroxat a Fevarin, event. antidepresiva jiných generací. Z nich nabízí jeho výrobce pro oběti povodně jako dar na předpis psychiatra určité množství trazodonu (Trittico). Nemocní, kteří odmítají chemické léky, mohou dostat na recept extrakt z třezalky, Jarsin, který je u nás registrován pro léčbu depresí. Kombinace zmíněných antidepresiv s anxiolytiky nebo hypnotiky není inkompatibilní.

**Léčba PTSD anxiolytiky a hypnotiky přináší sice rychlou úlevu, ale je spojena s rizikem vzniku návyku. Léčba SSRI toto riziko nepřináší.** Z hypnotik má toto riziko minimální zolpidem (Hypnogen nebo Stilnox) a zopiclon (Imovane nebo Zopiclon). Určité množství Stilnoxu je také k dispozici jako dar výrobce obětem povodně v lékárně v Praze 2 v Belgické ulici. **Léčba PTSD citalopramem nebo dalšími SSRI je něčím jako „očkování proti depresi“, kde inkubace je 5 – 15 let.**

*MEDINFO je občanské sdružení, jehož cílem je snaha o urychlení zavádění vědeckých poznatků do lékařské praxe. Na telefonní lince 800 100 631 lze získat bližší informace.*

#### Literatura

1. Galea, S., Ahern, J., Resnick, H., Kilpatrick, D., Bucuvalas, M., Gold, J., Vlahov, D.: *Psychological sequelae of the September 11 terrorist attacks in New York City. New England J. Medicine* 2002, 346, 982–987.
2. Nutt, D., Davidson, J.R.T., Zohar, J. (eds.): *Post-traumatic stress disorder. Martin Dunitz, London, 2000 (pp. 260).*
3. Vinař, O.: *Povodeň a duševní zdraví. Prakt.Lék.* 1997, 77, 463–466.
4. Vinař, O.: *An attempt to prevent the sequelae of the posttraumatic stress disorder. Experience from the 1997 flood in Moravia. Homeostasis (Prague)* 1998, 38, 165–168.



aktuality...

## TRAMIS přenos dat ve zdravotnictví

Začátkem října 2002 je po roční přípravě uváděn do zkušebního provozu **TRAMIS**, tedy **TRANsportní Medicínský Informační Systém**, část RECEPTY. Podstata systému spočívá v bezchybném přenosu dat vytištěných na receptu od lékaře do lékárny a následně do zdravotní pojišťovny a to pomocí čárového kódu.

V praxi systém funguje tak, že prostřednictvím lékařského softwaru na svém počítači a s libovolnou tiskárnou tiskne lékař pro svého pacienta recept. Na něm jsou data uvedena otevřenou formou a současně převedena a zakryptována modulem TRAMIS do čárového kódu. V lékárně je čárový kód za pomoci lékárenského softwaru přečten čtečkou čárového kódu a rozkódován TRAMISem. Lékárna si tak všechna data, jež recept obsahuje, přeneše do vlastního počítače elektronicky.

Výhody jsou patrné - lékárník nemusí potřebné údaje přepisovat do svého počítače ručně, čímž dochází k značnému zrychlení při pořízení záznamu a k úplnému odstranění chyb v přenášených datech. Zfalšování takového receptu je prakticky nemožné, kód na každém receptu je jedinečný.

Čárový kód na receptu nese informaci o:

- ▶ IČZ - IČP lékaře
- ▶ rodném čísle pacienta
- ▶ kódu jeho zdravotní pojišťovny
- ▶ prvním léku a počtu balení
- ▶ druhém léku a počtu balení
- ▶ datu vydání receptu.

Lékařské informační centrum ve spolupráci s autory TRAMISu poskytuje kódovací, čtecí a dekódovací modul TRAMIS - RECEPTY všem softwarovým firmám zdarma a stejně tak je TRAMIS poskytován zdarma lékařům i lékárnám. Lékařům, kteří recepty s čárovým kódem tisknou, je za tuto službu Lékařským informačním centrem poskytnut paušální příspěvek.

TRAMIS však nejsou jen recepty. Je to ucelený systém, umožňující přenášet za pomoci kryptovaného čárového kódu:

- ▶ data z žádanky na laboratorní vyšetření, umožňující až 42 libovolných požadavků,
- ▶ zprávu pro lékaře (výměnný list, doporučení k hospitalizaci, propouštěcí zpráva apod.),
- ▶ účet pojištěnce za přímo placené služby následně proplácené pojištěnci jeho zdravotní pojišťovnou,
- ▶ údaje z průkazek zdravotních pojišťoven, kde je vedle identifikace pojištěnce možné doplnit údaje o jeho závažných a trvalých zdravotních postiženích (alergik, hypertonik, kardiak atd.).

Bližší informace o samotném projektu, průběhu zkušebního provozu TRAMIS - recepty, o zúčastněných softwarových firmách, zdravotnických zařízeních a lékárnách je možné najít od začátku října 2002 na internetové adrese **www.tramis.cz**.

**Dr. Jan Dvořáček, CSc.**  
**Lékařské informační centrum**

# Endoteliální dysfunkce

**MUDr. Zuzana Hlubocká**

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**Souhrn: V posledních letech se prohloubily naše poznatky o zásadní úloze endotelu v regulaci funkcí cévního systému a v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Rizikové faktory, jako jsou hypertenze, hyperlipoproteinémie, diabetes, kouření, svým chronickým působením poškozují fyziologické funkce endotelu a vedou ke vzniku endoteliální dysfunkce. Endoteliální dysfunkcí rozumíme lokalizované či generalizované poškození endotelu charakterizované zvýšením propustnosti cévní stěny a vznikem nerovnováhy mezi vazoaktivními a hemokoagulačními mechanismy. Endoteliální dysfunkce hraje důležitou roli v patogenezi cévní aterosklerózy, arteriální hypertenze, diabetu nebo srdečního selhání. Zlepšení poškozené funkce endotelu úpravou životy a vhodnou léčbou může zabránit vzniku a progresi aterosklerózy a jejích komplikací.**

**Klíčová slova: endotel, endoteliální dysfunkce, ateroskleróza**

## Funkce cévního endotelu

Endotel je největším orgánem v lidském těle, je tvořen jednou vrstvou specializovaných buněk, které mají řadu regulačních funkcí. Endotel reguluje cévní tonus a permeabilitu, ovlivňuje strukturu cévní stěny, udržuje rovnováhu koagulačních procesů a zajišťuje interakci s buňkami v krevním oběhu (tab.č.1).

### 1. Regulace cévního tonu

Endotel udržuje cévní tonus produkcí látek s vazodilatačními a vazokonstrikčními vlastnostmi. Hlavním vazodilatačním působkem je oxid dusnatý (EDRF/NO), dalšími vazodilatačními faktory jsou například prostacyklin (PGI<sub>2</sub>) a bradykinin. Nejsilnějším vazokonstrikčním faktorem je endotelin-1, dalšími důležitými látkami jsou angiotenzin II, acetylcholin nebo tromboxan A<sub>2</sub>. Poškození funkce endotelu se projevuje sníženou tvorbou oxidu dusnatého, zvýšenou produkcí vazokonstrikčních faktorů a narušením vazorelaxačních schopností endotelu.

### 2. Ovlivnění struktury cévní stěny

Endotel ovlivňuje strukturu cévní stěny produkcí látek s růst stimulujícími a růst inhibujícími účinky. Zvýšené mechanické napětí cévní stěny vede k produkci růstových faktorů jako například PDGF (růstový faktor tvořený destičkami) a IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor). Také endotelin-1 a angiotenzin II mají mitogenní účinek na hladké svalové buňky a endotel. Mezi látky inhibující proliferaci buněk cévní stěny patří EDRF/NO, prostacyklin nebo TGF-β.

vých faktorů jako například PDGF (růstový faktor tvořený destičkami) a IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor). Také endotelin-1 a angiotenzin II mají mitogenní účinek na hladké svalové buňky a endotel. Mezi látky inhibující proliferaci buněk cévní stěny patří EDRF/NO, prostacyklin nebo TGF-β.

#### tabulka č. 1

### Funkce cévního endotelu

#### Základní funkce endotelu

regulace cévního tonu  
ovlivnění struktury cévní stěny  
antitrombotické a fibrinolytické působení  
interakce s buňkami v cirkulaci  
regulace permeability cévní stěny

### 3. Antitrombotické a fibrinolytické vlastnosti

Intaktní endotel je dokonalým nesmáčivým povrchem, který udržuje rovnováhu mezi faktory regulujícími trombotické a fibrinolytické procesy. EDRF/NO a prostacyklin brání adhezii a agregaci trombocytů. Antikoagulační aktivita spočívá

ve vytváření bariéry mezi cirkulujícími koagulačními faktory a tkáňovým faktorem a v produkci antikoagulačně působícího heparan sulfátu a trombomodulinu (působícím prostřednictvím aktivace proteinu C). V regulaci fibrinolýzy se endotel účastní tvorbou plazminogenového aktivátoru (tPA) a inhibitorů plazminogenových aktivátorů (PAI-1,2). Endotel produkuje také řadu koagulačních faktorů (faktory V, VII, tkáňový faktor, kininogen) a protrombogenní von Willebrandův faktor.

### 4. Interakce s buňkami v krevním oběhu

Endotel na svém povrchu exprimuje adhezivní molekuly, které zajišťují interakci s buňkami v krevním oběhu. Za fyziologických okolností je na povrchu endotelu jen malé množství adhezivních molekul. Při aktivaci endotelu je zvýšena exprese adhezivních molekul na povrchu endotelu a leukocytů (E-selektinu, imunoglobulinových adhezivních molekul, integrinů), která usnadňuje adhezii a průnik leukocytů do cévní stěny.

### 5. Regulace permeability

Endotel vytváří selektivní bariéru bránící průniku škodlivých látek do cévní stěny. Za patologických situací, při poškození endotelu nebo jeho aktivaci zánětlivými působky či ischemií, se zvyšuje propustnost endotelu pro aterosenní lipidy a monocyty, dochází k jejich akumulaci subendoteliálně a k iniciaci pochodů vedoucích k ateroskleróze.

## Aktivace endotelu a endoteliální dysfunkce

Endotel neustále odpovídá na řadu lokálních a systémových podnětů. Aktivace endotelu těmito podněty vede k různým typům odpovědi – ke změně permeability, vazospastickým reakcím, porušení hemostatických mechanismů, uvolnění růstových faktorů. Aktivace endotelu může být narozdíl od endoteliální dysfunkce přechodnou krátkodobou epizodou, která provází například virovou infekci, nebo krátkodobou expozici aktivními faktory. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou hypertenze, hyperlipidémie, diabetes, kouření, hyperhomo-

# **ACCUZIDE 1**

## **ACCUZIDE 2 - POZVÁNKA**



cysteinémie nebo nedostatek estrogenů, svým chronickým působením poškozují endoteliální funkce vedou ke vzniku endoteliální dysfunkce. **Endoteliální dysfunkci rozumíme lokalizované či generalizované postižení endotelu charakterizované zvýšením propustnosti cévní stěny a vznikem nerovnováhy mezi faktory vazorelaxačními a vazokonstričními, prokoagulačními a antikoagulačními, růst stimulačními a růst inhibujícími.**

Výsledkem je proaterogenní účinek s převahou vazokonstričních, protrombotických a proliferačních pochodů (obr. č. 1).

V současné době je známo, že velká většina kardiovaskulárních onemocnění je spojena s poruchou funkce endotelu. Endoteliální dysfunkce se účastní v patofyziologii aterosklerózy, hypertenze, diabetu, ICHS, srdečního selhání, cévních mozkových příhod, při Raynaudově syndromu nebo plicní hypertenzi.

### Endoteliální dysfunkce a hyperlipoproteinémie

Vystavení endotelu působení aterogenních lipidů je provázáno sníženou aktivitou NO při jeho degradaci tvořenými kyslíkovými radikály, snížená aktivita NO pak vede k uplatnění růstových faktorů, průniku monocytů a LDL částic subendoteliálně a k tvorbě pěnových buněk. Přítomnost lipoproteinu(a) inhibuje fibrinolýzu a přispívá ke vzniku trombotických komplikací.

### Endoteliální dysfunkce a hypertenze

U nemocných s arteriální hypertenzí hraje důležitou roli při poškození endotelu zvýšená aktivita osy renin-angiotenzin-aldosteron a snížená aktivita vazodilatačních působků (EDRF/NO, prostacyklinu). Zvýšená permeabilita endotelu a exprese adhezivních molekul (E-selektin, ICAM-1 – intercelulární buněčná adhezivní molekula, VCAM-1 – vaskulární buněčná adhezivní molekula) umožňují adhezi a průnik zánětlivých buněk do cévní stěny. Dochází ke strukturálním změnám cévní stěny, které se projevují morfologickými změnami endotelií, hypertrofií a hyperplazií hladkých svalových buněk.

### Endoteliální dysfunkce a diabetes mellitus

Hyperglykémie je spojena s glykosylací lipoproteinů, glykací bílkovin a zvýšenou

permeabilitou endotelu pro aterogenní lipidy. Hyperglykémie aktivuje endotel k expresi adhezivních molekul, dochází k průniku monocytů přes endotel. Narušena je také produkce vazodilatačních a koagulačních působků (snížená syntéza prostacyklinu, nižší dostupnost NO, zvýšená sekrece von Willebrandova faktoru a PAI-1).

### Endoteliální dysfunkce a srdeční selhání

Zvýšená aktivita osy renin-angiotenzin-aldosteron se u srdečního selhání podílí na zvýšení periferní cévní rezistence. Zvýšená degradace bradykininu a tím i snížená produkce vazodilatačních faktorů, aktivace syntézy endotelinu a produkce TNF při snížené tkáňové perfuzi dále přispívají k rozvoji endoteliální dysfunkce.

### Endoteliální dysfunkce a ateroskleróza

Poškození funkce endotelu je prvním krokem při vzniku aterosklerózy. V **časné fázi** rozvoje aterosklerózy umožňuje zvýšená permeabilita aktivovaného endotelu průnik aterogenních lipidů a monocytů

subendoteliálně. Zde se fagocytózou oxidovaných LDL částic monocity mění v pěnové buňky a vytvářejí tukové proužky jako první stádium aterosklerózy. Postupnou akumulací krevních buněk a lipoproteinů se vytváří aterosklerotický plát.

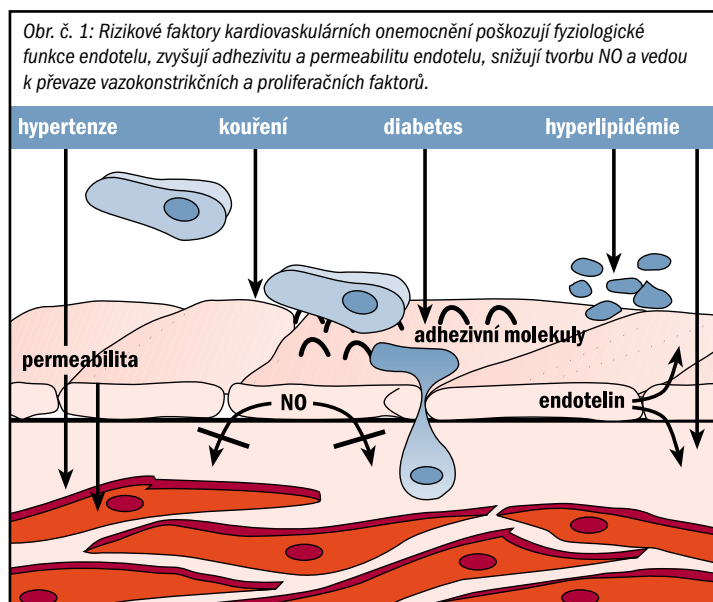
U **pokročilé aterosklerotické léze** zvyšuje endoteliální dysfunkce trombotickou pohotovost a riziko ruptury plátu. Endoteliální dysfunkce se tak podílí na vzniku nestabilních lézí s vysokým obsahem lipidů a makrofágů, které se klinicky mohou manifestovat akutními kardiovaskulárními příhodami.

### Možnosti detekce endoteliální dysfunkce

Nejčastěji se k průkazu endoteliální dysfunkce používá sledování cévní reaktivity na vazoaktivní podněty. Další možností je laboratorní stanovení markerů endoteliální dysfunkce a sledování metabolismu značených prekurzorů.

Ke **sledování cévní reaktivity** se používá průkaz narušené vazorelaxační schopnosti cév na farmakologické podněty (např. průkaz patologické vazokonstrikce po podání acetylcholinu) nebo nefarma-

kologické testy (např. „flow mediated“ dilatace na předloktí po zvýšení průtoku). Výsledek se hodnotí invazivními metodami (angiograficky) nebo neinvazivně pomocí ultrasonografie. Další možností je **laboratorní stanovení látek produkovaných endote-**



Obr. č. 1: Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění poškozují fyziologické funkce endotelu, zvyšují adhezivitu a permeabilitu endotelu, snižují tvorbu NO a vedou k převaze vazokonstričních a proliferačních faktorů.

do cévní stěny. K rozvoji endoteliální dysfunkce přispívá nedostatečná produkce vazodilatačně, antiadhezivně a anti-tromboticky působícího NO a zvýšená syntéza kontraktálních a růst stimulačních faktorů (endotelin, angiotensin II, tromboxan A2, PDGF). Při pohybu leukocytů v blízkosti aktivovaného endotelu dochází k interakci leukocytů s adhezivními molekulami, adhezi a migraci

**lem.** Stanovují se např. hladiny endotelinu-1, EDRF/NO, adhezivních molekul (E a P-selektin, ICAM-1, VCAM-1), hemokoagulačních faktorů (PAI, t-PA, vWf) a zánětlivých mediátorů (CRP).

**Dynamické testy** sledující osud radioizotopem značeného substrátu např. L-argininu se uplatňují méně.

## Léčba endoteliální dysfunkce

Léčba endoteliální dysfunkce může předejít rozvoji aterosklerózy zabráněním přechodu funkčních změn ve změny strukturální a umožňuje stabilizovat již vyvinuté aterosklerotické léze. Léčba onemocnění spojených s endoteliální dysfunkcí by měla směřovat k obnovení fyziologických funkcí endotelu eliminací rizikových faktorů a není-li tato cesta možná, pak vhodnou farmakologickou léčbou stimulující vazodilatační, antiadhezivní a antiagregační vlastnosti endotelu.

### Nefarmakologické možnosti léčby endoteliální dysfunkce

Nejjednodušším opatřením je odstranění působení rizikových faktorů úpravou životosprávy. Vyloučení vlivu **kouření** vede do několika měsíců k normalizaci endo-

tabulka č. 2

### Možnosti léčby endoteliální dysfunkce

nefarmakologická intervence	farmakologická intervence
ukončení kouření	hypolipidemická léčba – statiny
fyzická aktivita	ACE inhibitory
dietní opatření, L-arginin	estrogeny
	Ca <sup>2+</sup> – antagonisté?
	antioxidační látky?

teliálních funkcí. Zlepšení endoteliální dysfunkce bylo dosaženo úpravou glykémie u diabetiků, **fyzickým tréninkem** u nemocných se srdečním selháním, změnou **dietních návyků** u nemocných s hyperlipoproteinémií nebo dietní suplementací **L-argininu**.

### Farmakoterapie endoteliální dysfunkce

#### 1. Hypolipidemická léčba

K úpravě endoteliální dysfunkce byla zkoušena různá hypolipidemika, osvědčily se však především inhibitory HMG-CoA reduktázy – statiny. Statiny snižují LDL a oxidovaný LDL cholesterol, stimulují produkci EDRF/NO, vedou k obnově endotelem zprostředkované vazodilatace. Léčba statiny je spojena s významným poklesem výskytu kardiovaskulárních příhod, na kterém se spíše než regrese aterosklerózy podílí úprava endoteliální dysfunkce.

**2. Inhibitory ACE** – ACE inhibitory snižují konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II

a současně blokují odbourávání bradykininu. Snižování hladiny angiotenzinu II vede komplexním mechanismem k vazodilataci, snížené migraci a proliferaci hladkých svalových buněk, zpomalení inaktivace NO a poklesem aktivace PAI-1 k úpravě fibrinolýzy. Zpomalení degradace bradykininu vede k vazodilataci stimulací NO syntázy. Klinický význam působení inhibitorů ACE na endotel potvrdily např. výsledky studie TREND, která u nemocných s koronární aterosklerózou a zvýšením LDL cholesterolu prokázala úpravu endoteliální dysfunkce při 6 měsíční léčbě quinapilem.

#### 3. Antioxidační látky

Předpokládaným mechanismem účinku antioxidačních látek (vitamin E, kys. askorbová, beta-katoten) na endoteliální dysfunkci je snížení oxidačního stresu vedoucí k nižší inaktivaci NO a stimulaci syntézy prostacyklinu. Výsledky studií zatím nejsou jednoznačné.

#### 4. Estrogeny

Estrogeny zvyšují syntézu NO a prostacyklinu, inhibují syntézu tromboxynu A2 a endotelinu-1, snižují hladinu LDL cholesterolu a mají antioxidační účinky. Estrogeny snižují hladinu fibrinogenu,

ale současně dochází i k poklesu antitrombinu III a zvýšení koagulačních faktorů VII a X. Řada studií prokázala účinnost estrogenové substituce v menopauze na úpravu endoteliální dysfunkce a pokles kardiovaskulární mortality.

#### 5. Blokátory kalciových kanálů

Dalšími látkami ovlivňujícími endoteliální funkce jsou blokátory kalciových kanálů. Amlodipin ovlivňuje endotel stimulací produkce bradykininu a inhibicí oxidace lipidů volnými radikály a tvorby pěnových buněk.

### Závěr

Endotel je endokrinní a parakrinní orgán s řadou regulačních funkcí. Je orgánem, jehož zdraví je nezbytné pro fyziologickou funkci cévního systému. Působení rizikových faktorů jako jsou hypertenze, hyperlipidémie, diabetes, kouření na endotel poškozuje jeho funkce a způsobuje vznik endoteliální dysfunkce. Endoteliální dysfunkce je prvním krokem k roz-

voji aterosklerózy. Úprava poškozených funkcí endotelu úpravou životosprávy a vhodnou farmakologickou léčbou je důležitým terapeutickým cílem při léčbě onemocnění spojených s endoteliální dysfunkcí.

#### Literatura:

- Bell D.M., Johns T.E., Lopez L.M.: Endothelial dysfunction: implications for therapy of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother* 1998, 32(4):459-7.
- Blann A.D., Taberner D.A.: A Reliable Marker of Endothelial Cell Dysfunction: Does It Exist?. *British Journal of Haematology* 1995, 90: 244-248.
- Blann A.D., Waite M.A.: Von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 1996, 7: 143-147.
- Born G.V.R., Schwartz C.J.: *Vascular Endothelium, Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart, Schattauer 1997, 384s.
- Bultas J.: Endoteliální dysfunkce. In: Hořejší J. et al: *Od endoteliální dysfunkce k ischemické chorobě srdeční*, Galén, Praha 1999, 11-45.
- Bultas J., Karetová D.: Endoteliální dysfunkce, ateroskleróza a možnosti farmakologického ovlivnění. *Remedia*, 6, 1998, s.366-380.
- De Caterina R.: Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Current Opinions in Lipidology* 2000, 11:9-23.
- De Caterina R., Basta G., Lazzerini G. et al.: Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 as a Biohumoral Correlate of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, 17: 2646-54.
- De Meyer G.R.Y., Herman A.G.: *Vascular Endothelial Dysfunction. Progress in Cardiovascular Diseases* 1997, Vol XXXIX, No 4: 325-342.
- Ferro Ch.J., Webb D.J.: Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Drugs* 1997, 53, Suppl 1: 30-41.
- Haller H.: Endothelial Function, General Considerations. *Drugs* 1997,53,Suppl 1:1-10.
- Lip G.Y.H., Blann A.D., Zarifis J., Beevers M., Lip P.-L., Beevers G.: Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? A preliminary report. *Journal of Hypertension* 1995, 13: 1674-1678.
- Malik J., Melenovský V., Wichterle D.: *Funkce a dysfunkce endotelu*. Časopis lékařů českých 2000, 7:197-202.
- Marečková Z., Heller S., Horký K.: Endoteliální dysfunkce u arteriální hypertenze. *Vnitřní lékařství*, 1999, 4:232-237.
- Peter K., Nawroth P., Conradt Ch. et al.: Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Correlates With the Extent of Human Atherosclerosis in Contrast to Circulating Intercellular Adhesion Molecule-1, E-Selectin, P-Selectin, and Thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, 17: 505-512.
- Pepine C.J., Drexler H., Dzau V.J.: *Endothelial Function in Cardiovascular Health and Disease*. Office of Continuing Medical Education, College of Medicine, University of Florida, 1998, 4-41.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.
- Libby P, Ridker P.M., Maseri A.: Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143
- Verma S., Anderson T.J.: Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549
- Galen F.-X.: Cell adhesion molecules in hypertension: endothelial markers of vascular injury and predictor of target organ damage? *Journal of Hypertension* 2002; 20; 813-816

**ČESKÁ SPOŘITELNA**

# Klinická farmakologie penicilinových antibiotik pro léčbu respiračních infekcí

**Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.**

Pracoviště klinické farmakologie Centra diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha 4

**Souhrn: Klinicko-farmakologické vlastnosti penicilinových antibiotik jsou důležitou součástí komplexní informace pro racionální použití těchto baktericidních antibiotik široce používaných v ambulantní léčbě respiračních infekcí. Jejich empirická indikace vychází ze správného stanovení diagnózy především na základě klinického obrazu. Optimalizace dávkování penicilinových antibiotik se opírá o nejnovější poznatky o jejich antimikrobiální účinnosti, farmakokinetice, farmakodynamice a jejich klinické i epidemiologické bezpečnosti. Respektování správné indikace, ale i racionálních dávkovacích režimů, je důležitou cestou ke zkvalitnění léčby při současné kontrole antimikrobiální rezistence i nákladů na léčbu. Významným nástrojem pro zkvalitňování použití penicilinových antibiotik v klinické praxi je u nás nedávno publikovaný konsenzus používání těchto antibiotik.**

**Klíčová slova: penicilinová antibiotika, komunitní respirační infekce, farmakokinetika, farmakodynamika, racionální dávkování**

## Úvod

**Penicilinová antibiotika patří mezi nejčastěji předepisovaná antibiotika v léčbě ambulantních respiračních infekcí.**

Indikace antibiotik u respiračních infekcí vychází v ambulantní praxi ze stanovení diagnózy na základě klinického obrazu (6), spíše než z kultivačních výsledků. Ostatně v převážné většině jsou respirační infekce vyvolány viry, a proto je antiinfekční terapie často neúčelná, ba škodlivá. Je proto žádoucí usilovat o **maximálně účinnou přitom však účelnou, racionální léčbu penicilinovými antibiotiky.** Racionální užívání penicilinových antibiotik (nejen u ambulantních respiračních infekcí) vychází z nejnovějších poznatků o jejich antimikrobiální účinnosti, klinické a epidemiologické bezpečnosti, ale také o jejich farmakoki-

netice a farmakodynamice, resp. klinicko-farmakologických vlastnostech.

## Klinicko-farmakologické vlastnosti penicilinových antibiotik

**Klinicko-farmakologické vlastnosti penicilinových antibiotik** jsou součástí komplexní informace, která je východiskem pro racionální indikaci penicilinového antibiotika. Tato integrovaná informace zahrnuje údaje poskytované mikrobiologem a infekcionista: antimikrobní spektrum, mechanismus účinku, stav rezistence předpokládaných původců infekce v daném regionu (3,7). Cílem je stanovení správné diagnózy na základě klinického, případně i laboratorního vyšetření nemocného (6). Klinická farmakologie doplňuje informaci

o údaje nezbytné pro optimální dávkování a způsob podávání: **velikost dávky, dávkovacího intervalu a trvání léčby.**

Konkrétní dávkování pak vychází ze znalosti farmakokineticko-farmakodynamických vztahů antibiotika: vazby antibiotika na plazmatické bílkoviny, na vztahu účinku antibiotika na jeho koncentraci, průniku antibiotika do tkání a parametrů definujících pohyb antibiotika v organismu (distribuční objem, clearance a biologický poločas) (2,5,8,9) Přehled penicilinových antibiotik, používaných k léčbě komunitních respiračních infekcí je uveden v tabulce č.1.

Poznatky o recentní antimikrobní účinnosti antibiotika (3,6) je třeba zkombinovat s farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi antibiotika tak, aby bylo dosaženo cíle antimikrobiální léčby: **vytvořit v místě účinku takovou koncentraci antibiotika a po takovou dobu, aby byly žádoucí účinky co největší a nežádoucí účinky co nejmenší.**

Dávkování antibiotika již dávno není jen otázkou jeho farmakokinetických vlastností, ale také jeho farmakodynamiky (2,4). Nejde tedy jen o výši plazmatických koncentrací antibiotika, ale i o respektování rychlosti nástupu účinku a okolností jeho udržování právě s přihlédnutím k vytvářeným koncentracím antibiotika.

Farmakokinetika popisuje časový průběh koncentrací farmak, tedy i antibiotik, v tělesných tekutinách a tkáních: dokáže predikovat koncentrace antibiotika i v místech, kde tyto koncentrace nelze přímo změřit (ve tkáních, v místě účinku) Základní farmakokinetické parametry antibiotika jsou proto důležitými ukazateli pro vytvoření optimálního dávkovacího režimu.

**Farmakokinetika penicilinových antibiotik** je celkově charakterizována poměrně

tabulka č. 1

### Penicilinová antibiotika pro léčbu respiračních infekcí

<b>Základní peniciliny</b>	- phenoxymethylpenicilin = penicilin V - benzathin phenoxymethylpenicilin - penamecilin - benzylopenicilin = penicilin G - prokain penicilin G - benzathin penicilin G
<b>Peniciliny rezistentní k betalaktamáze</b>	- oxacilin
<b>Širokospektré aminopeniciliny</b>	- amoxicilin - ampicilin
<b>Kombinace aminopenicilinů s inhibitory betalaktamázy</b>	- amoxicilin + kyselina clavulanová - sultamicilin (p.o.)

dobrym průnikem do biologických tekutin, malým průnikem do buněk a převažujícím vylučováním ledvinami, biologický poločas penicilinů je krátký, kolem 1 hodiny. Základní farmakokinetické parametry penicilinových antibiotik pro léčbu respiračních infekcí jsou uvedeny v tabulce č.2.

**Biologická dostupnost** je farmakokinetický parametr, který určuje podíl z extravaskulárně podaného léčiva, který se vstřebá a dosáhne systémového oběhu krevního. U nejvíce používaných perorálních penicilinů je biologická dostupnost dobrá: u penicilinu V 60%, u amoxicilinu 75%, po perorálním podání penicilinu G se však vstřebává pouze 20%.

**Vazba na plazmatické bílkoviny** je velmi důležitý parametr, proto jsou její hodnoty u jednotlivých penicilinových antibiotik uvedeny v tabulce č.2. Je totiž velmi důležité pro optimální dávkování brát v úvahu skutečnost, že pouze volný podíl antibiotika, nevázaný na plazmatické bílkoviny, proniká přes membrány a je farmakologicky účinný. Tento volný podíl se účastní na vytváření dynamické rovnováhy na membránách. Proto se při všech úvahách o účinnosti antibiotika mluví o této volné frakci, která je u penicilinu V pouze 20%, protože 80% se váže na plazmatické bílkoviny.

**Distribuční objem** je farmakokinetický parametr daný vztahem mezi podanou dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi. Klinický význam tohoto parametru spočívá v případném určení potřeby nárazové dávky při zahájení léčby. Pokud je distribuční objem farmaka malý, jako je u penicilinových antibiotik (tabulka č.2), není třeba zahajovat léčbu nárazovou dávkou.

**Clearance** je pojem určený vztahem mezi rychlostí eliminace farmaka a jeho koncentrací v krvi. Tento parametr kvantitativně vyjadřuje schopnost organismu eliminovat léčivo. Jeho hodnota určuje dosahovanou koncentraci antibiotika, proto při opakovaném (intermitentním) podávání, typickém pro perorální podávání antibiotik, určuje clearance velikost udržovací dávky.

Clearance je pojem aditivní – dovoluje procentuálně vyjádřit podíl farmaka vylučovaný močí, což je naprosto dominantní cesta pro penicilinová antibiotika.

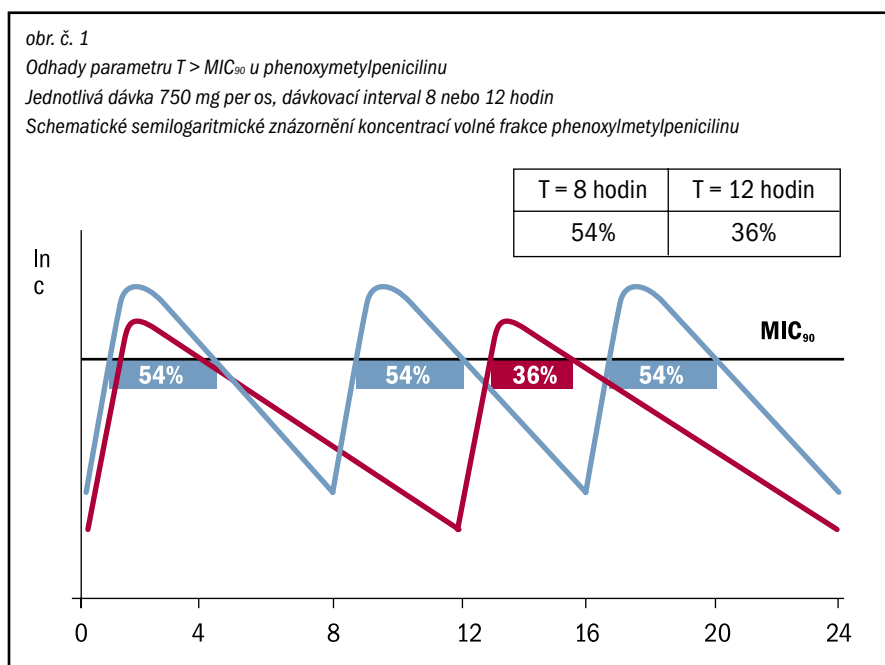
**Biologický poločas eliminace** je farmakokinetický parametr, který určuje dobu, za kterou poklesne množství farmaka v organismu (resp. koncentrace farmaka v krvi) na polovinu. Jeho klinický význam spočívá v tom, že po jednorázovém podání určuje trvání účinku, při opakova-

ném podávání umožňuje odhad doby nezbytné k dosažení ustáleného stavu a velikost dávkovacího intervalu.

**Dávkování antibiotika** je určení rychlosti dávkování, tj. vztahu mezi jednotlivou dávkou a délkou dávkového intervalu, zahrnuje i předpoklad trvání léčebné kúry. Cílem dávkování antibiotika je vytvořit v místě účinku požadované účinné koncentrace, a tyto „účinné“ koncentrace udržovat tak, aby se pohybovaly v terapeutickém rozmezí. To umožňuje vytvoření tzv. v důsledku kumulace. Kumulace není vlastností antibiotika, ale funkcí jeho dávkování: ke kumulaci dochází vždy, když se další dávka podá v době kratší než je 1,5 násobek (přibližně) biologického poločasu. A protože vše řídí farmakokinetika, lze vypočítat, že k vytvoření ustáleného stavu při opakovaném podávání dochází vždy po uplynutí 4–5 biologických poločasů antibiotika. A stejnou dobu trvá, než se vyloučí veškeré antibiotikum při přerušení jeho podávání – jde vlastně o zrcadlový průběh. Při ustáleném stavu pak prodloužení dávkovacího intervalu vede se zvyšováním oscilací, takže vzniká riziko překročení terapeutického rozmezí při příliš vysokých koncentracích (což může vést k projevům toxicity), nebo naopak riziko poddávkování při poklesu koncentrací do oblasti neúčinnosti.

**To je třeba mít na mysli při zvažování prodloužení dávkovacího intervalu u nemocného s cílem zlepšit jeho compliance.**

Dávkování antibiotika není jenom otázkou jeho farmakokinetiky, ale také jeho účin-



nosti. Farmakodynamika antibiotik je výsledkem intenzivního preklinického a klinického výzkumu posledních 20 let (2,4,5,9).

**Farmakodynamika** popisuje nástup a velikost účinku antibiotika ve vztahu k vytvořeným koncentracím antibiotika

nová antibiotika platí, že doba, po kterou musí přesahovat koncentrace volného antibiotika minimální inhibiční koncentraci, je alespoň 40% dávkovacího intervalu. Na obr. 1. jsou schematicky znázorněny simulované koncentrace penicilinu V (volná frakce) po podávání penicilinu V

linů na následujících dávkovacích intervalech: u ampicilinu 6 hodin, u fenoxymetylpenicilinu 6–8 hodin a u amoxicilinu 8 (–12 hodin), při respektování dostatečné velikosti jednotlivých dávek jednotlivých antibiotik. Peniciliny nemají klinicky důležitý postantibiotický účinek, takže nelze na něj u penicilinu spoléhat při prodlužování dávkovacího intervalu. Dominující eliminace penicilinů ledvinami může vyžadovat úpravu dávkování při renální insuficienci, avšak vzhledem v široké terapeutické šíři penicilinů není potřeba monitorovat sérové koncentrace.

**Racionální použití antibiotik je výsledkem multidisciplinárního přístupu získávání, třídění a hodnocení informací o regionální účinnosti a bezpečnosti antibiotické léčby, ale i stavu rezistence i farmakoepidemiologických i farmakoekonomických aspektů léčby, tak jak to v současnosti vyžaduje implementace principů medicíny založené na důkazech.**

v tělesných tekutinách a tkáních. Jde o nástup i velikost účinku antibiotika. Penicilinová antibiotika mají vesměs rychlý nástup účinku. **Z hlediska velikosti účinku patří penicilinová antibiotika (jako ostatní betalaktamová antibiotika) mezi antibiotika s baktericidním účinkem nezávislým na výši koncentrace, ale závislým na čase.** Prakticky to znamená, že se zvyšující se koncentrací penicilinových antibiotik se jejich účinek nezvyšuje (jako např. u aminoglykosidů). Závislost na čase znamená, že důležitá je doba expozice penicilinovému antibioti-

per os v jednotlivých dávkách 750 mg p.o. po 8 a po 12 hodinách. Uvedená MIC<sub>90</sub> platí pro *Strept. pneumoniae* (0,063 mg/l). Koncentrace penicilinu V a MIC<sub>90</sub> vymezují dobu dávkovacího intervalu, kdy koncentrace volné frakce antibiotika přesahují MIC<sub>90</sub>; při vyjádření ve formě procenta dávkovacího intervalu, jsou odhady parametru T>MIC pro jednotlivou dávku 750 mg penicilinu V per os při dávkovacím intervalu 8 hodin 54%, což vyhovuje výše uvedenému kritériu 40%, zatímco při dávkovacím intervalu 12 hodin je odhad parametru 36% dáv-

**Závěr**

Racionální použití antibiotik je výsledkem multidisciplinárního přístupu získávání, třídění a hodnocení informací o regionální účinnosti a bezpečnosti antibiotické léčby, ale i stavu rezistence i farmakoepidemiologických i farmakoekonomických aspektů léčby, tak jak to v současnosti vyžaduje implementace principů medicíny založené na důkazech (1,7,8). Jde o široce založenou spolupráci lékařů i pacientů, mikrobiologů, infekcionistů i klinických farmakologů a farmaceutů, poskytovatelů zdravotní péče i jejich plátců, tvůrců politik, administrátorů, manažerů i všech dalších pracovníků v oblastech edukace i řízení. V této souvislosti je důležitým praktickým krokem u nás letos publikovaný konsenzus užívání penicilinových antibiotik (3), který se stává významným nástrojem pro prosazování racionální farmakoterapie této široké a klinicky i ekonomicky velmi významné skupiny antibiotik.

tabulka č. 2

**Farmakokinetické parametry penicilinových antibiotik**

Penicilinové antibiotikum	Vazba na bílkoviny (%)	Distribuční objem (l/kg)	Frakce vyloučená do moči (%/24h)	Biologický poločas (h)
Fenoxymetylpenicilin (PEN V)	65	0,5	20–40	0,5
Benzylpenicilin (PEN G)	65	0,4	79–85	0,7
Penamecilin	65	0,4	50	2,0
Oxacilin	94	0,4	39–66	0,6
Ampicilin	18	0,3	85	1
Amoxicilin	18	0,4	85	1

ku. Na základě studií na zvířecích modelech i u lidí bylo prokázáno (2,4,5), že u penicilinových antibiotik (podobně jako u cefalosporinů) je základním farmakodynamickým parametrem doba, po kterou koncentrace volné, na plazmatické bílkoviny nevázané frakci, přesahuje minimální inhibiční koncentraci (MIC) mikroba. Tento farmakodynamický parametr se označuje anglicky „T above MIC“, tedy doba nad MIC (T>MIC). Pro penicili-

kovacího intervalu, což je hodnota nevyhovující uvedenému kritériu. Tato studie, provedená na našem pracovišti, dokládá význam respektování doporučených dávkovacích intervalů při zvažování dopadu prodlužování dávkovacího intervalu na účinnost antibiotika (9). Na základě výše implementace farmakokineticko–farmakodynamických vztahů, včetně vazby na bílkoviny, je nutno trvat u perorálně podávaných penici-

**Literatura:**

- Earlam, S., Brecker, N., Vaughan, B: *Cascading evidence. Achieving skills in evidence-based medicine.* Ed G.Mallarkey, Adis International, Auckland, 2000.86 s.
- Drusano, G.L., Craig, W.A.: *Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections.* J. Chemother, 1997; 9, Suppl 3: 38-44.
- Hoza J., Jindrák V., Marešová V. et al. *Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika Praktický lékař (Praha), 82, 2002, č. 5, s. 247-306*
- Liu, P., Müller M., Derendorf H.: *Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations.* Intern J Antimicrob. Ag 19, 2002, č.4: 285-290.
- MacGowan A., Bowker K.: *Developments in PK/PD: optimizing efficacy and prevention of resistance.. A critical review of PK/PD in vitro models.* Intern J Antimicrob. Ag 19, 2002, č.4: 291-298.
- Marešová V., Urbášková P., Jindrák V.: *Aktuální pohled na léčbu respiračních infekcí.* Practicus 2002;1 (1):5-10.
- McNulty, C.A.M.: *Optimising antibiotic prescribing in primary care.* Intern J Antimicrob. Ag 18, 2001, č.3: 329-333
- Sechser T., Suchopár J.: *Farmakoekonomické dávkování antibiotik Remedia 10, č. 3 (2000), str. 222-223 Přehled penicilinů*
- Šedivý J.: *Klinicky aplikovaná farmakokinetika.* Postgrad. Med, 2000; 4 (3):306-310.