

practicus

odborný časopis praktických lékařů | číslo 1 | ročník 2

www.practicus.cz



Hyperlipidémie

Respirační infekce

Revmatoidní artritida

Vředová choroba gastroduodena

Aktuální pohled na léčbu bolesti

Informační stránky SVL ČLS JEP



Yamanouchi - Forcid



Vážení, kolegyně a kolegové,

dovolte, abych Vám nejprve za náš časopis Practicus popřála do nového roku hodně pracovních úspěchů a osobní spokojenosti. Časopisu samotnému pak přeji, aby byl čten a naplňoval svůj základní cíl, tj. postupně krystalizoval do podoby odborného časopisu utvářeného praktickými lékaři pro praktické lékaře.

V roce 2003 bude Practicus i nadále zaslán zdarma všem praktickým lékařům v České republice, ovšem již s měsíční periodicitou. Obsah časopisu bude rozšířen o aktivní komentáře a kazuistiky praktických lékařů k odborným článkům specialistů, s cílem prezentovat skutečnou praxi a definovat problémy v terénu. V časopise bude nově vyhrazen prostor pro informace, zprávy, odborné texty, znalostní testy apod. vybírané z odborných seminářů pořádaných pro praktické lékaře Společností všeobecného lékařství ČLS JEP. Všeobecné informace o vzdělávacím programu SVL ČLS JEP a jeho celoroční přehled najdete uvnitř tohoto čísla.

Při příležitosti uvedení nového ročníku časopisu Practicus bych chtěla znovu požádat a povzbudit všechny potenciální přispěvatele k aktivní spolupráci na tvorbě časopisu. Příspěvky mohou mít formu kazuistik, vlastních přehledných článků, studií, komentářů nebo dotazů na autory článků.

Příspěvky posílejte prosím na adresu:

MUDr. Jaroslava Laňková
SVL ČLS JEP
U Hranic 16/3221
100 00 Praha 10
e-mail: lankova@svl.cz
fax: 267 184 041

MUDr. Jaroslava Laňková
 Předsedkyně redakční rady

Redakční rada

- ▶ **MUDr. Jaroslava Laňková**
Předsedkyně redakční rady
 Praktická lékařka, Praha

- ▶ **MUDr. Otto Herber**
Odborný poradce
 Místopředseda SVL ČLS JEP

- ▶ **MUDr. Věra Adámková, CSc.**
 IKEM Pracoviště preventivní kardiologie, Praha
- ▶ **MUDr. Marcela Bradáčová**
 Praktická lékařka, Brno
- ▶ **MUDr. Ján Dindoš**
 Praktický lékař a plicní 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. Tomáš Sechser, CSc.**
 Pracoviště klinické farmakologie
 Centra diabetologie IKEM, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Oldřich Vlnař, DrSc.**
 Konzultant Psychiatrické léčebny
 v Bohnicích, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Ludmila Vyhánková, CSc.**
 ORL, FN Motol, Praha

Najdete v příštím čísle...



- ▶ **ATB léčba ORL infekcí**
- ▶ **Možnosti v léčbě erektilní dysfunkce**
- ▶ **Ateroskleróza**
- ▶ **Antihistaminika**

Obsah

- ▶ **Klinická farmakologie cefalosporinových a makrolidových ATB**
Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc. 5
- ▶ **Aktuální pohled na léčbu bolesti**
Prim. MUDr. Jiří Kozák 8
- ▶ **Léčba poruch spánku u duševně nemocných**
MUDr. Anežka Ticháčková 13
- ▶ **Pohled do historie**
Vzteklina 15
- ▶ **Hyperlipidémie v ordinaci praktického lékaře**
Doc. MUDr. Aleš Žák, DrSc. 16
- ▶ **SVL informuje**
Informace o vzdělávacím programu SVL ČLS JEP na rok 2003 21
- ▶ **Alzheimerova demence a zkušenosti s léčbou**
Doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc. 16
- ▶ **Ze zahraničního odborného tisku**
Celiakie: běžnější problém, než si myslíme 28
- ▶ **Vředová choroba gastroduodena**
Doc. MUDr. Jitka Zelenková, CSc. 29
- ▶ **Respirační infekce**
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. 33
- ▶ **Informace pro pacienty**
Jak na chřipku 38
- ▶ **Revmatoidní artritida**
Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. 39



practicus

odborný časopis praktických lékařů

Redakce a inzerce:

Branická 141, 147 00 Praha 4
tel.: +420 244 467 641
fax: +420 244 462 959
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

Distribován 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...

- ▶ **Aliud Pharma CZ**
- ▶ **Biochemie**
- ▶ **KRKA**
- ▶ **LEK**
- ▶ **Medimport**
- ▶ **PRO.MED.CS**
- ▶ **Richter Gedeon**
- ▶ **S&D Pharma CZ**
- ▶ **Yamanouchi**

Klinická farmakologie cefalosporinových a makrolidových antibiotik pro léčbu respiračních infekcí

Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.

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

Souhrn:

Cefalosporinová a makrolidová antibiotika jsou vedle penicilinových antibiotik nejdůležitějšími farmakoterapeutickými prostředky v léčbě ambulantních respiračních infekcí. Jejich používání však musí být racionální a vycházet z integrovaných informací zahrnujících nejnovější poznatky o jejich antimikrobiální účinnosti (nejlépe v daném regionu), klinické efektivitě, epidemiologické bezpečnosti, ale také o jejich farmakokineticko-farmakodynamických vztazích. V současnosti publikovaná nebo vznikající konsensuální stanoviska zainteresovaných odborníků jsou významným aktuálním trendem při prosazování racionální farmakoterapie při zvládnání nejdůležitějších infekcí v současných podmínkách. Tento multidisciplinární přístup vede k optimalizaci farmakoterapie se svými pozitivními důsledky jak z hlediska účinnosti, bezpečnosti, ale také z hlediska možného snižování nákladů při nezbytném soustavném zlepšování kvality zdravotní péče.

Klíčová slova:

cefalosporinová antibiotika, makrolidová antibiotika, ambulantní respirační infekce, klinická farmakologie, farmakokinetika, farmakodynamika

Úvod

V léčbě ambulantních respiračních infekcí jsou vedle penicilinových antibiotik často používána i cefalosporinová a makrolidová antibiotika. Používání betalaktamových antibiotik se opírá o jejich dobrou účinnost a snášenlivost – s výjimkou alergických reakcí u malé části populace – a proto je třeba jejich preskripci podporovat. Naproti tomu makrolidová antibiotika svým spíše alternativním postavením u populace alergické na peniciliny, ale především svými nepříznivými dopady na stav rezistence důležitých patogenů v důsledku neúčelné preskripce, vyžadují při preskripci zvýšenou rozvahu. U obou skupin antibiotik je **naléhavý požadavek na maximálně účelnou, racionální léčbu**: indikace těchto antibiotik musí vycházet z nejnovějších poznatků o jejich **antimikrobiální účinnosti** (nejlépe v daném regionu), **klinické efektivitě** i **epidemiologické bezpečnosti**, ale také o jejich **farmakokineticko-farmakodynamických vztazích**. Implementace klinicko-farmakologických poznatků do roz-

hodovacích procesů v rámci konsensuálních stanovisek pro racionální farmakoterapie vytváří předpoklady pro optimalizaci dávkovacích režimů.

Klinicko-farmakologické vlastnosti cefalosporinových antibiotik

Klinicko-farmakologické vlastnosti cefalosporinových antibiotik – stejně jako penicilinových antibiotik – jsou součástí komplexní informace nezbytné pro racionální preskripci antibiotik (1,2,7). Lékař předepisující cefalosporinové antibiotikum má k dispozici údaje poskytované mikrobiologem a infekcionista: antimikrobní spektrum, mechanismus účinku, stav rezistence předpokládaných původců infekce v daném regionu (6). U komunitních respiračních infekcí je stanovení správné diagnózy na základě klinického, případně i laboratorní vyšetření nemocného výchozím bodem léčby (5). **Klinická farmakologie** antibiotika doplňuje informaci o údaje nezbytné pro optimální dávkování a způsob podávání (1,4,7):

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). Tyto parametry jsou také nástroji při případném upravování dávkování s ohledem na sníženou clearanci antibiotika, např. při nedostatečné funkci ledvin, které jsou u cefalosporinů hlavní cestou eliminace. Přehled cefalosporinových antibiotik, používaných k léčbě komunitních respiračních infekcí je uveden tabulce č. 1. Cefalosporiny se spolu s peniciliny řadí do skupiny betalaktamových antibiotik, protože jejich základní chemickou strukturou je betalaktamový kruh (3).

Společný je i jejich mechanismus účinku:

spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny bakterií zásahem do syntézy peptidoglykanu, který poskytuje mechanickou stabilitu buněčné stěně mikroba. V důsledku oslabení bakteriální stěny bakterie zbobtná a posléze praskne. Celá rozsáhlá skupina cefalosporinů se obvykle rozděluje do čtyř generací jednak podle uvedení do klinické praxe, ale i podle určujících vlastností (tab. č. 2). Tyto vlastnosti zahrnují antimikrobiální účinnost, odolnost, odolnost vůči betalaktamázám a velikost a rychlost průniku cefalosporinových molekul buněčnou stěnou bakterií. Navíc ještě v rámci jednotlivých generací cefalosporinů se jednotlivé látky liší svými farmakokinetickými vlastnostmi.

Farmakokinetika cefalosporinů a ji popisující farmakokinetické parametry perorálních cefalosporinů jsou uvedeny v tabulce č. 2. Obecně jsou cefalosporiny charakterizovány poměrně dobrým průnikem do biologických tekutin, avšak malým průnikem do buněk. Distribuční objem je relativně malý. Některé cefalosporiny se významně metabolizují

tabulka č. 1

Cefalosporinová antibiotika pro léčbu respiračních infekcí

Cefalosporiny 1. generace	p.o.	cefalexin cefadroxil
	parent.	cefalotin cefazolin cefapirin
Cefalosporiny 2. generace	p.o.	cefuroxim-axetil cefaklor cefprozil
	parent.	cefamandol cefuroxim
Cefalosporiny 3. generace	p.o.	cefixim ceftibuten cefetamet-pivoxil cefpodoxim-proxetil
Cefalosporiny 3. generace	parent.	cefotaxim ceftizoxim ceftriaxon cefmenoxim ceftazidim cefoperazon

(např. cefalotin), většina se však vylučuje močí. Biologický poločas cefalosporinů je relativně krátký, většinou 0,5–3 hodiny, výjimkou je ceftriaxon, jehož biologický poločas eliminace je až 8 hodin. Farmakodynamicky patří cefalosporiny – podobně jako peniciliny – mezi antibiotika z účinkem nezávislým na koncentraci, cílem dávkování je dostatečně dlouhé udržování účinných (na plasmatické bílkoviny nevázaných) koncentrací nad minimálními inhibičními koncentracemi citlivých patogenů alespoň po dobu 50% dávkovacího intervalu – podrobnosti jsou uvedeny v článku věnovaném klinické farmakologii penicilinů (7). V ambulantní léčbě dominují cefalosporiny pro perorální podání. Pokud však jde o respirační onemocnění se závažným průběhem (pneumonie), zahájení léčby vyžaduje parenterální podání. Pro vlastní antimikrobiální léčbu je třeba poznamenat o recentní antimikrobní účinnosti antibiotika (2,4,5) 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 (3,4,6,7).

Vzhledem k **vynikajícímu bezpečnostnímu profilu cefalosporinů** představuje léčba komunitních respiračních infekcí, především cefalosporiny 2. generace (cefuroxim, cefprozil) **účinný a bezpečný způsob zvládnutí akutních sinusitid, otitid a komunitních pneumonií způsobených beta-**

laktámu produkujícími kmeny *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*.

Klinicko-farmakologické vlastnosti makrolidových antibiotik

Makrolidová antibiotika jsou bakteriostatická antibiotika středně širokého antimikrobního spektra, jejichž těžiště spočívá v **ambulantní léčbě** (8).

Přehled v současnosti používaných makrolidových antibiotik je uveden v tabulce č.3. Nejstarší z nich, erythromycin, je používán již více než 50 let, v 70. letech minulého století tato skupina antibiotik prošla určitou „renesancí“, jejímž výsledkem byla sku-

pina makrolidů tzv. 2.generace: **roxitromycin, clarithromycin, diritromycin a mezi azalidy řazený azithromycin.** Tato skupina novějších makrolidových antibiotik má oproti původnímu erythromycinu především **výrazně lepší gastrointestinální toleranci.** Navíc tato antibiotika jsou charakterizována do různého stupně vyjádřenou tkáňově orientovanou farmakokinetikou, s **vynikajícím průnikem do leukocytů, makrofágů a fibroblastů a tedy klinickým použitím především u intracelulárních infekcí** (tabulka č. 4). Tkáňové koncentrace těchto antibiotik jsou až o několik řádů vyšší než koncentrace v krvi. Nejvýrazněji se tato tkáňově orientovaná farmakokinetika projevuje u azalidu azithromycinu.

Farmakokinetické vlastnosti erythromycinu a jeho esterů závisí na konkrétní lékové formě. Erythromycin v perorálních formách je obvykle báze erythromycinu, erythromycin estolát, etylsukcinát, laktobionát nebo stearát. Tekuté perorální formy obsahují erythromycin ethylsukcinát nebo erythromycin estolát. Parenterální formy obsahují erythromycin laktobionát a erythromycin glucohepatát. Erythromycin je rovněž používán místně jako 2% roztok erythromycinu. Farmakokinetické parametry charakterizující pohyb antibiotik v organismu jsou uvedeny v tab. č. 4.

Společnými farmakokinetickými vlastnostmi je rychlé, ale nespolehlivé vstřebávání a dobrý průnik do tělních tekutin s výjimkou cerebrospinální tekutiny. Vazba na plasmatické bílkoviny ukazuje, jaký je podíl volné látky, která je farmakologicky účinná a přechází přes membrány. Tato vazba je nejnižší u klaritromycinu a azitromycinu. Distribuční objem odráží průnik antibiotika

tabulka č. 2

Farmakokinetické parametry cefalosporinových antibiotik pro perorální podání

	Vazba na bílkoviny (%)	Distribuční objem (l/kg)	Frakce vyloučená do moči (%/24 h)	Biologický poločas (h)
Cefalosporiny 1. generace				
cefalexin	5-15	0,3	90	1,0
cefadroxil	20	0,4	70-90	1,5
Cefalosporiny 2. generace				
cefuroxim-axetil	50	0,25	53	1,1
cefaklor	22-25	0,5	95	0,6
cefprozil	45	?		1,3
Cefalosporiny 3. generace				
cefixim	70	0,24	50	3,5
ceftibuten	?85-95	?0,1-0,2	30-65	2,5
cefetamet-pivoxil	77	0,4	85	1,0

do tkáně: největší distribuční objem. Erythromycin má distribuční objem nejmenší, největší distribuční prostor je uváděn pro josamycin a azitromycin. Frakce vyloučená do moči je u makrolidů poměrně nízká, protože se makrolidová

tabulka č. 3

Makrolidová antibiotika pro léčbu respiračních infekcí

Makrolidy	Erythromycin Spiramycin Josamycin Roxithromycin Clarithromycin
Azalidy	Azithromycin

antibiotika významně metabolisují v játrech, proto současné podávání s hepatotoxickými xenobiotiky není vhodné.

Biologický poločas je důležitým údajem, poskytujícím představu o době vytvoření ustáleného stavu (po uplynutí 4–5 biologických poločasů) a poskytuje určitou představu o dávkovacích intervalech.

U látek s vysokým průnikem do tkání není konstrukce dávkovacích režimů vycházejících z „klasického“ pojetí farmakokinetiky jednoduchá.

Z hlediska farmakodynamických vlastností patří makrolidová antibiotika (erythromycin, klarithromycin) – podobně jako betalaktamová antibiotika a clindamycin – mezi **antibiotika z účinkem nezávislým na koncentraci**, cílem dávkování je dostatečně dlouhé udržování účinných (na plasmatické bílkoviny nevázaných) koncentrací nad minimálními inhibičními koncentracemi citlivých patogenů alespoň po dobu 50% dávkovacího intervalu. Toto pravidlo však neplatí u azalidu azithromycinu, jehož farmakodynamické parametry jsou odlišné od makrolidů včetně clarithromycinu.

Klinicky významné jsou četné interakce erythromycinu, který vede k inhibici metabolismu řady látek interferencí s cytochromem P450 (izoforma cytochromu 450 CYP3A4).

Současné podávání solí erythromycinu s teofylinem per os může zvyšovat hladiny teofylinu a tím vyžadovat úpravu dávkování s monitorováním sérových koncentrací teofylinu. Při intravenózní aplikaci interakce popisovány nejsou. Erythromycin může prodloužit protrombinový čas nepřímých antikoagulancií (warfarin) s projevy krváčení. Biotransformace karbamazepinu může být ovlivněna erythromycinem do té míry,

že je třeba snížit dávkování karbamazepinu na polovinu. Asi 10% nemocných léčených digoxinem dochází k inhibici metabolismu digoxinu ve střevě na kardioaktivní metabolity, takže může docházet ke zvyšování hladin digoxinu až o 100%. Současné podávání s cyklosporinem může vést k projevům toxicity tohoto imunopresiva v důsledku příliš vysokých hladin cyklosporinu v krvi. Z důvodu inhibice metabolismu erythromycinem není vhodné současné podávání s antiarytmiky I. třídy (disopyramid, chinidin, prokainamid). Současné podávání s terfenadinem je provázeno inhibicí metabolismu terfenadinu se zvýšením jeho plazmatických koncentrací, prodloužením intervalu QT a rizikem vzniku arytmie „torsade de pointes“. Riziko interakcí erythromycinu bylo popsáno při současném podávání s ergotaminem, vinblastinem, alfentanilem, astemizolem, bromocriptinem, midazolamem a triazolamem. Popisuje se i zvýšení rizika ototoxicity při současném podávání s ototoxickými látkami, nebo zvýšení hepatotoxicity u hepatotoxických látek. Klinicky důležitá je absence interakcí u josamycinu a azitromycinu.

V současnosti vypracováván konsensus o používání makrolidových antibiotik v ambulantní praxi vychází z objektivně doloženého nárůstu rezistentních kmenů, především streptokoků.

Podíl nízkých hladin azithromycinu a makrolidových antibiotik na současném trendu stavu rezistence je třeba nadále hodnotit, nicméně snahy prosadit racionální preskripci těchto antibiotik v ambulantní praxi jsou naprosto oprávněné a v souladu s mezinárodně prosazovanými principy podstatně více odpovědného používání antibiotik. Úsilí o využívání klinicko-farmakologických poznatků při dávkování jsou jejich nedílnou součástí.

Závěr

Klinicko-farmakologické poznatky přispívají k více racionální preskripci i u cefalosporinových a makrolidových antibiotik při léčbě ambulantních respiračních infekcí. Léčba těchto infekcí se stále více opírá o publikované či připravované konsensuální postupy. Tyto postupy jsou obvykle kolektivním dílem skupiny odborníků, jejichž stanoviska jsou vyjádřena ve formě doporučeného postupu popisujícího základní vlastnosti antibiotik i jejich postavení ve farmakoterapii jednotlivých nosologických jednotek. Tento přístup podstatně obohacuje preskripční informace poskytované Souhrny údajů o přípravcích a texty Příbalových informací, jimiž se rovněž řídí předepisující lékař. Proszazování integrovaných informací potřebných pro preskripci ve formě konsensuální postupů je třeba považovat za prakticky významný a užitečný trend současnosti, jehož cílem je ve svých důsledcích systematické zlepšování kvality zdravotní péče.

Literatura:

1. 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.
2. Hoza J., Jindrák V., Marešová V. et al. Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika *Praktický lékař (Praha)*, 82, 2002, č. 5, s. 247-306
3. Karchmer A.W.: Chapter 19 Cephalosporins. In: Mandell G.L., Benner J.E., Dolin R.: *Principles and practice of infectious disease*, 5th edition, Churchill Livingstone, 200.
4. 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.
5. Marešová V., Urbásková P., Jindrák V.: Aktuální pohled na léčbu respiračních infekcí. *Practicus* 2002;1 (1):5-10.
6. McNulty, C.A.M.: Optimising antibiotic prescribing in primary care. *Intern J Antimicrob. Ag* 18, 2001, č.3: 329-333
7. Sechser T.: Klinická farmakologie penicilinových antibiotik pro léčbu respiračních infekcí. *Practicus* 2002;1 (2):29-31
8. Steigbigel N.H.: Chapter 27 Macrolides and clindamycin In: Mandell G.L., Benner J.E., Dolin R.: *Principles and practice of infectious disease*, 5th edition, Churchill Livingstone, 200.

tabulka č. 4

Farmakokinetické parametry makrolidových antibiotik

	Vazba na bílkoviny (%)	Distribuční objem (l/kg)	Frakce vyloučená do moči (%/24 h)	Biologický poločas (h)
Makrolidy				
Erythromycin	73	0,5-1,0	10-15	1,3-2,4
Spiramycin	20	5,0	15	5-8
Josamycin	15	30	15	1,5
Roxithromycin	96	3,6	7,5	10,5-13,8
Clarithromycin	1	3,7	18	2,7-5,9
Azalidy				
Azithromycin	7	24	6	60

Aktuální pohled na léčbu bolesti

Prim. MUDr. Jiří Kozák

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů, FN v Motole, Praha

Souhrn:

Problematika bolesti se dostává do popředí zájmu v mnoha klinických oborech. Zejména chronická bolest má významné psycho-socio-ekonomické dopady na celou společnost. Pro správné léčení chronických bolestivých stavů je nezbytné rozpoznání patofyziologických souvislostí a znalostí používaných farmakologických i nefarmakologických terapeutických postupů. U chronických bolestivých stavů je většinou potřeba využívat i škály adjuvantní terapie.

Klíčová slova:

akutní bolest, chronická bolest, multidisciplinární pracoviště, analgetika, antipyretika, nesteroidní antiflogistika, opioidní analgetika, adjuvantní analgetika

Léčba bolestivých stavů v ordinacích praktických lékařů (PL) i specialistů je součástí každodenní praxe. Přesto není vždy správně prováděna, analgetika jsou často podávána schématicky bez patřičného ohledu na etiologii a patofyziologii bolestivého stavu. Při úvaze a rozboru bolestivého stavu je nezbytné dodržovat základní schémata, která nám napoví, jak správně vést cíleovou analgetickou terapii.

Bolest je považována za nepříjemný smyslový a pocitový zážitek ve spojení se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně a nebo pojmy takové poškození popisující. Bolest je vždy subjektivní, je prožívána jako fenomén tělesný, není tedy důsledkem pouhého procesu senzorického vnímání.

Rozdílně přistupujeme k bolesti **akutní** a **chronické**.

Akutní bolest je fyziologickou odpovědí organismu na noxu – poškození, má varovný význam a u člověka vyvolává mechanismy, které směřují k únikové a obranné reakci organismu. Navozuje komplexní vegetativně humorální odezvu, orientovanou na sympatickou reakci. Na akutní reakci se podílí i systém imunitní, psychická reakce a celý komplex fyziologických reakcí souvisejících s akutním stresem. Akutní bolest, následující trauma nebo chirurgický výkon, vytváří informaci pro mozek o přítomnosti bolestivé stimulace nebo tkáňového poškození. Tento signál o akutní bolesti je užitečný a slouží též k adaptaci, varování jedince o nebezpečí, nutnosti úniku či hledání pomoci. Akutní bolest je tedy přímým násled-

kem bolestivé události a je správně definována jako **symptom** vzniklý na podkladě tkáňového poškození či nemoci. Nicméně u mnoha pacientů bolest pokračuje dlouho potom, co působila užitečně jako varovný signál a dlouho po vyléčení tkáňového poškození. Chronická bolest u těchto pacientů nebývá v přímé souvislosti s úvodním poškozením či nemocí, spíše je následkem sekundárních změn i takových, které vznikají při systémové bolestivé reakci.

Chronická bolest je ve své podstatě odlišná od bolesti akutní, a to nejen ve sféře patofyziologické, ale i v terapeutickém přístupu k pacientovi. Dle definice chronická bolest je bolestivý stav, který trvá 3–6 měsíců. Je však známo, že chronifikace stavu záleží na primární konstituci pacienta, jeho sociálním postavení v zaměstnání a rodině a na celkovém psychickém stavu. Některý pacient má příznaky katastrofizace, negativizmu, deprese již po velmi krátkém období několika dnů či týdnů, u jiného pacienta se projevují příznaky chronického bolestivého stavu a „bolestivého chování“ až po mnoha letech utrpení nebo se dokonce neprojeví vůbec, i když somatické známky poškození jsou nepochybné a bolest je zřejmá. Chronická bolest se projevuje veskrze negativními dopady na organismus. Souvisí s ní na rozdíl od bolesti akutní deprese, poruchy imunity, snížení celkového výkonu, nelze ani opomenout výrazné sociální dopady v zaměstnání a rodině. Dle Evropské deklarace o chronické bolesti jsou jejími nejčastějšími projevy:

1. Poruchy hybnosti a následné postižení svalů, kloubů
2. Postižení imunitního systému a stoupající vnímavost k nemoci
3. Narušení spánku
4. Ztráta chuti k jídlu a poruchy výživy
5. Závislost na lécích
6. Nadměrná fixace na rodinné příslušníky a ošetřující personál
7. Nadužívání a zneužívání zdravotnického systému
8. Snížení pracovní výkonnosti nebo pracovní neschopnost, invalidita
9. Izolace od společnosti a rodiny, duševní poruchy
10. Úzkost, strach
11. Nevůle, frustrace, deprese, sebevražednost

Loeser a Cousins v roce 1982 publikovali konceptuální model bolesti, který umožňuje sestavit terapeutický program intervence. Model rozlišuje čtyři komponenty: **nocicepci, bolest, utrpení a bolestivé chování**. Nocicepce je zde definována jako senzorický vjem. Bolest, jak je zřejmé z její definice, může být přítomna i bez nocicepce. Takovými typy bolestí jsou např. thalamické centrální nebo deafferentační. Utrpení je psychickou reakcí na bolest, souvisí úzce s dlouhodobou alterací osobnosti, negativními emocemi. Bolestivé chování je často jediný objektivně hodnotitelný projev bolestivého stavu – grimasování, účelové a forrenzní chování, vydírání okolí, trestání rodiny... K zvládnutí psychosociální patologie se používají nejčastěji kognitivně-behaviorální psychotherapeutické metody.

S tím souvisí i další podstatné dělení bolesti na bolest převážně **somatickou** či **psychickou**. Tato diferenciací podvědomě probíhá u každého lékaře, je velmi důležité si specifikovat převažující komponentu na bolestivém stavu. Neměli bychom se setkávat s lékaři, kteří apriori bolestivý stav pacienta znevažují, např., slovy „to mám také“ či jinými slogany, které spíše zapadají do filmových komedií. Prvním přístupem lékaře k pacientovi trpícímu chronickou bolestí by měla být víra v jeho obtíže. Až v druhé fázi začínáme s diferenciací, vyšetřováním a po-

souzením zda převažuje složka somatická či psychická nebo účelová. Této úvaze by měla předcházet komplexní diagnostika při klinickém vyšetření pacienta, které je zaměřené na rozbor bolestivého stavu.

Při úvaze o správném výběru analgetické terapie je nezbytná i detailnější představa o **patofyziologickém původu bolesti**. Nejjednodušší dělení je na bolest nociceptorového původu (nocisenzitivní) a na bolest původu neurogenního (neuropatickou). Bolest nociceptorová je také někdy nazývána periferní a jsou za ni odpovědné zejména postižené tkáně a složité mechanismy zánětlivé reakce. Neuropatická bolest je způsobena poškozením nervového systému, s ohledem na topické poškození je odlišována bolest neuropatická periferní (periferní nervy) a centrální (centrální nervový systém – CNS). Toto orientační dělení je nezbytné k nasazení správné analgetické medikace. Jednotlivé druhy bolesti mohou reagovat na odlišné medikamenty, a proto paušálně jedno předepsované analgetikum na posttherpetickou neuralgii (bolest neuropatická) či bolest kloubů (bolest nociceptorová) nemusí v obou případech přinést kýžený efekt.

Pracoviště léčby bolesti (LB) jsou garantována Společností pro studium a léčbu bolesti (SSLB). Rozlišujeme čtyři druhy pracovišť od nejjednoduššího čtvrtého typu (ambulance LB) až po multidisciplinární pracoviště LB na fakulturních pracovištích (centra bolesti), která mají za úkol provádět zejména superkonziliární činnost. Pro informaci uvádím základní indikační kritéria k vyšetření pacienta na komplexním pracovišti léčby bolesti:

Indikace k vyšetření a léčení pacienta na multidisciplinární pracoviště pro LB:

- ▶ chronický bolestivý stav (trvajícím řádově měsíce)
- ▶ stanovení vhodné a včasné diagnózy a terapie jako prevence chronifikace stavu s následnou léčbou na pracovišti event. s doporučením léčby v místě bydliště
- ▶ specializované výkony antalgické (anesteziologické, neurologické, neurochirurgické...)
- ▶ zdravotnický turismus pacienta trpícího chronickou bolestí
- ▶ bolestivá onemocnění vycházející z více systémů (vertebrogenní a posttherpetická etiologie)
- ▶ méně obvyklé algické stavy (algodystrofie, fantomová bolest...)
- ▶ bolestivé chování v rámci chronifikace stavu

Indikace k přijetí pacienta k hospitalizaci na multidisciplinární pracoviště pro LB:

- ▶ nutnost vyšetření a léčení pacienta, který není schopen z důvodů zdravotních event. obtížného transportu docházet ambulantně
- ▶ zavedení invazivní techniky a stanovení optimální dávky analgetie pro pobyt v domácím prostředí
- ▶ těžký stav vyžadující komplexní reedukační program zaměřený somaticky i psychosomaticky
- ▶ úprava analgetické terapie u abúzu léků, odvykací programy
- ▶ polymorbidní rizikový pacient

Terapeutické postupy v léčbě bolesti

Zahrnují **nefarmakologické postupy**, na kterých se podílí celá řada oborů. V rehabilitačním lékařství se využívají techniky založené na fyzikální léčbě, léčbě manuální a pohybové. Rehabilitační odborník by měl být součástí pracovišť LB vyššího typu. Radioterapeutické postupy se používají zejména u onkologických pacientů, neurochirurgie provádí zásahy na nervových strukturách, které se

RG - Mydocalm

účastní na vnímání bolesti. Mezi nefarmakologické postupy patří však i alternativní medicína, zejména akupunktura, která má významné místo u akutních i chronických bolestivých stavů.

U léčby chronické bolesti jsou nezbytné psychologické a psychiatrické metody, které napomáhají v léčbě a diagnostice komplikovaných chronických stavů, kdy často vidáme psychické nadstavby, somatomorfní bolestivé poruchy i sekundární psychické změny s minimální somatickou patologií.

Anesteziologické postupy invazivní

Představují neprávem opomíjené analgetické postupy, patří mezi ně obstrukce periferní (nervů a nervových pletení, vegetativních ganglií či centrální [epidurální a subarachnoidální techniky]). V LB se mohou uplatnit v bolesti původu onkologického i neonkologického a při správné indikaci tyto techniky mohou zásadně snížit nadužívání celkově působících analgetik. Tyto postupy

hož celosvětová roční produkce je 50 tisíc tun. Má výrazný účinek analgetický a protizánětlivý, ale i celou řadu nežádoucích účinků, hlavně krvácivé projevy, vliv na jaterní a ledvinové funkce. Při podávání je třeba brát v úvahu hlavně ulcerogenní efekt na GIT, preparát neužívat nalačno, používat pufované, effervescentní formy event. preparáty s oxidem hlinitým. Při použití v LB s analgetickými farmaky kyselina acetylsalicylová zesiluje ulcerogenní účinek kortikosteroidů, zvyšuje plasmatické hladiny některých antidepresiv, zpomaluje resorpci indometacinu a opioidů.

Dalším představitelem této skupiny je **paracetamol**, který má výrazné analgetické účinky a méně účinků nežádoucích. V některých zemích je používán již více než kyselina acetylsalicylová, bývá také indikován tam, kde jsou pro analgezií nevhodná nesteroidní antirevmatika nebo je pacient obtížně toleruje. Opatrnosti v podávání je třeba u poruch jaterních a ledvinových funkcí. Je vhodný u pacientů, kde jsou

návykovost a zároveň množství vedlejších příznaků zakázány nebo inovovány. Preparáty typu Novalgín, Algifen jsou považovány za poměrně bezpečné s menším rizikem návyku, pokud jsou používány nárazově.

Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika)

- jsou skupinou látek užívaných dříve hlavně v revmatologické problematice a u zánětlivých onemocnění. Díky svým chemickým vlastnostem jsou schopny se soustředit v místě zánětu a výrazně potlačit syntézu působků zánětu, hlavně prostaglandinů. se používají stále častěji i jako analgetika. Jejich účinek analgetický je rychlejší než účinek protizánětlivý a jejich využití se stále rozšiřuje od bolestí útrobních a pohybového aparátu až k bolestem hlavy a migrénám. Jak již bylo uvedeno, zkoumá se využití těchto farmak i v rámci působení na centrální nervový systém. Z hlediska nežádoucích účinků je největším problémem této skupiny farmak účinek na trávicí systém, proto se nověji vyvíjí léky se současnou ochranou žaludeční sliznice, s postupným vstřebáváním, event. s působením na více úrovních trávicího traktu nebo preparáty s novým mechanismem účinku – přednostní, či specifickou schopností inhibice enzymu cyklooxygenázy II, které jsou šetrnější pro sliznici trávicího traktu. V současnosti jsou na trhu látky, které přednostně inhibují cyklooxygenázu II (COX II), která je indukována v místě zánětu a zodpovídá za tvorbu prostaglandinů. (meloxicam, nimesulid), či preparáty, které působí na cyklooxygenázu II přímo specificky (celecoxib, rofecoxib).

Rozdělení nesteroidních antirevmatik je prováděno tradičně dle jejich základní účinné látky – slabých kyselin. Takto je možno zařadit např. kyselinu salicylovou do skupiny karboxylových kyselin. Druhou velkou skupinou jsou deriváty kyselin enolových, kam patří např. pyroxicam nebo ketofenylbutazon. Ibuprofen patří mezi deriváty kyseliny propionové, diclofenac zase mezi antraniláty. V posledních letech je však nejrozšířenější dělení nesteroidních antirevmatik dle jejich schopnosti inhibice cyklooxygenázy I (COX-1), resp. (COX-2), tak jak je uvedeno výše.

Z praktického hlediska je možné dělit nesteroidní antirevmatika do tří skupin podle délky biologického poločasu:

1. Antirevmatika s krátkým poločasem (do hodiny), k nim patří nepoužívanější léky jako ibuprofen, diclofenac, ketoprofen, kyselina tioprofenová.

Bolest je vždy subjektivní, je prožívána jako fenomén tělesný, není tedy důsledkem pouhého procesu senzorického vnímání.

však patří do rukou zkušených algeziologů, zejména s anesteziologickou kvalifikací. Zvláštní skupinu nefarmakologických analgetických postupů tvoří **neuromodulační techniky**, které jsou využívány u velmi těžkých bolestivých stavů, kde ostatní analgetická terapie selhává. Dělíme je na míšní stimulaci (SCS – Spinal Cord Stimulation), kde je zaváděna elektroda do oblasti epidurální a řízená stimulace působí analgeticky v oblasti drah bolesti (celý systém připomíná všeobecně známou kardiostimulaci). Druhou neuromodulační technikou jsou programovatelné pumpy, které se implantují do podkoží, jsou elektronicky řízené a analgetická směs je dávkována do subarachnoidálního prostoru pomocí katétru.

Postupy farmakologické

Analgetika, antipyretika

- jsou nejběžněji používané léky, které potlačují a snižují vnímání bolesti typicky na periferní úrovni (zánětlivé fokusy, kosti, klouby, útroby) s minimálním ovlivněním vědomí, i když ovlivňují i centrální nervový systém v oblasti thalamu a hypothalamu. Nejznámějším představitelem této skupiny je **kyselina acetylsalicylová**. Jedná se o nepoužívanější analgetikum na světě, je-

kontraindikovány salicyláty. Jeho použití je indikováno u „periferních“ bolestivých stavů nezánnětlivého původu. Častěji je indikováno u dětí i ve výhodné formě čípků, event. formě intravenózní k zvládnutí horečnatých stavů i chirurgické bolesti. Při **předávkování** paracetamolem může dojít k těžkému poškození jater – u dospělých v dávkách nad 7 g, u školních dětí již od 3 g.

Tyto dva preparáty jsou základem pro **kombinovaná analgetika**, u kterých jsou přičleněny další složky k zesílení analgetického efektu, ale je zde často zvýšeno nebezpečí návyku. Jedná se o **kofein, kodein, aminophenazon** (je navíc kritizován pro prokázanou hematotoxicitu, kancerogenní a psychotropní účinek) a další.

Specifickou skupinou jsou tzv. **spasmoanalgetika**, kde je kombinace analgetika spasmolytika. Používají se u bolestivých stavů spojených se stahy hladkého svalstva. Hlavními indikacemi jsou bolesti břicha, migrenosní obtíže, použití má být krátkodobé pro nebezpečí návyku a více nežádoucích účinků. Analgetickou složkou bývá nejčastěji derivát phenazonu, metamizol, kodein, kofein. Spasmolytickou složkou je papaverin, pitofen a další. Některé preparáty z této skupiny byly dokonce pro

2. Antirevmatika se středně dlouhým poločasem (asi 12 hodin), např. naproxen (Naprosyn).

3. Antirevmatika s dlouhým poločasem (nad 30 hodin), což je prakticky jedině pyroxicam. Z tohoto dělení pak vyplývá i denní dávkování nesteroidního antirevmatika. V případě první skupiny může být lék podán vícekrát za den, u třetí skupiny pak podání jedné dávky za den. Samozřejmě jednorázové podání je indikované též u preparátů s retardovaným uvolňováním účinné substance („slow-release“ úprava). Mezi aktuálně nejužívanější preparáty u nás stále patří **diclofenac, ibuprofen** a jeho deriváty. Ze skupiny antirevmatik je nejrizikovější indometacin s možnými závažnými nežádoucími účinky na krvetvorbu, funkci ledvin i luciditu, mimo očekávaných negativních vlivů na GIT. Proto tento preparát indikujeme (ve formě tablet nebo čípků) pro akutní zhoršení stavů, ne pro chronickou medikaci.

Podávání nesteroidních antirevmatik – základní pravidla:

- ▶ **dávkování** dle křivky obtíží pacienta – ranního resp. večerního maxima
- ▶ **znalost** krátkodobě působících preparátů (diclofenac, ibuprofen, indometacin), dlouhodobě působících (naproxen, piroxicam) i preparátů retardovaných ke správnému dávkování
- ▶ **redukce dávek a pravidelné kontroly** u rizikových skupin s onemocněním funkce ledvin, jater, poruchami GIT a hematopoiezy
- ▶ **individualizovat dávkování** vzhledem k rozdílné vnímavosti na **antirevmatika** a **analgetika** před nasazením terapie
- ▶ znát **lékové interakce** zejména s dalšími koanalgetiky, antikoagulancii, antidiabetiky a dalšími farmaky.
- ▶ **diagnostikovat** hlavní oblast nocicepčního dráždění (kloubní pouzdro, synovie, kost, svalové spazmy...) a dle toho zvolit komplexní terapeutický plán
- ▶ používat **správné formy** antirevmatik – tabletové, čípkové, krémové, gelové, náplastové, či injekční formy, s ohledem na žádaný maximální efekt a nežádoucí účinky farmak při celkovém podání

Opioidní analgetika

Opioidy jsou farmaka užívaná k tlumení intenzivních bolestí. Podle původu je můžeme dělit na deriváty opia (morfin, codein) nebo látky polosyntetické (oxykodon) a syntetické (pethidin, bezitramid). Jejich hlavní efekt je zprostředkován přes speciální receptory v centrálním nervovém systému. V organismu se vyskytují také přirozené opioidní látky (endorfiny), které se

váží na stejné receptory a mají podobný účinek jako farmakologické preparáty. Receptory dělíme na mí (vazba morfinu), delta (vazba pentazocinu) umístěné na úrovni mozku, na míšňí úrovní receptory kappa (také morfin, pentazocin, oxykodon) a epsilon (endorfiny, morfin).

Základním představitelem této skupiny je **morfin**, který je zároveň stále nepoužívanějším opioidem. Je důležité neustále bojovat proti zavedenému mýtu škodlivosti podávání opioidů. U terénních lékařů i některých specialistů existuje neopodstatněná obava z návykovosti na tuto skupinu farmak. Je prokázáno, že u pacientů trpících neztížitelnou onkologickou nebo benigní bolestí je tendence k návyku malá a psychická závislost se takřka nevyskytuje.

V posledních letech se dostupnost opioidních preparátů výrazně zvýšila, objevila se řada nových depotních tabletových morfinových preparátů, kde analgetický efekt trvá 12 hodin. Stále více se také používají transdermální opioidy (transdermální fentanyl, buprenorfin) a to zejména tam, kde pacient netoleruje p.o. preparáty, nebo nemůže přijmout farmaka perorální cestou. Ve vývoji jsou preparáty s účinností na 24 i více hodin po podání jedné dávky.

U opioidů běžně používaných v neretardované formě po 4 hodinách odeznívá účinek. Výjimku představuje **buprenorfin, bezitramid a piritramid**, jejichž účinek je delší než u klasického morfinu. U běžných, nedepotních preparátů se proto dříve doporučoval 4hodinový dávkovací interval. Dnes již dominuje podávání SR preparátů s účinkem na 12 hodin a medikace na tzv. průlomovou bolest (rescue medication). Při preskripci morfinu nejsme tedy odkázáni pouze na injekční resp. kapkovou formu. Tolerance na opioidy si vyžaduje zvyšování dávek pro dosažení stejného analgetického účinku, event. i zkrácení dávkovacího intervalu. Toxikomanie ve své pravé podobě s fyzickou a psychickou závislostí se vyskytuje u pacientů s neztížitelnou bolestí ve velmi nízkém procentu (0,03–0,05%), a proto mýtus o návykovosti na opioidy u těchto nemocných je lichý.

Pro léčbu chronické bolesti jsou velmi důležité znalosti preparátů II. stupně dle klasifikace WHO – slabých opioidů. Nejvíce rozšířeným je **kodein**, který je součástí mnoha kombinovaných analgetik (Korylan, Alnagon), je v této formě považován za málo vhodný k chronické medikaci. Retardovaná forma – **dihydrokodein** (DHC continus) je však u chronických bolestí používán často, ovlivňuje především mí receptory a ve větši-

ně případech lze snadno dávky snižovat, či preparát při ústupu bolesti vysadit. Tramadol je velmi rozšířeným generikem v této skupině a jeho účinek je nejen na mí receptorech, ale také ovlivňuje zpětné vstřebávání serotoninu a noradrenalinu, což je třeba vzít v úvahu u pacientů s chronickou medikací psychofarmaky, či u těžkých hypertoniků. Staronovým preparátem na našem trhu je **oxykodon** (Oxycontin), který působí přednostně přes kappa receptory a jeho přítomnost na trhu rozšiřuje možnosti terapeutické „rotace“ opioidů. V této souvislosti je zajímavé, že kappa agonisté, kteří se používají v současnosti v klinické praxi (pentazocin, nalbufin), jsou současně antagonisty mí receptorů a vykazují při analgetickém účinku tzv. „ceiling“ efekt (stropový efekt účinku), který oxykodon nevykazuje. Dalším novějším preparátem na trhu je **morfin sulfát** s okamžitým uvolňováním (Sevredol), v perorální formě, který je přínosem v terapii tzv. průlomových bolestí při chronické terapii retardovanými opioidy. Lze také dobře využít k rychlé titraci optimální dávky opioidů, v premedikaci, či k pooperační analgezií.

K **základním zásadám** v podávání opioidů patří upřednostnění perorální formy a až následně při malém účinku volit formy jiné (čípky, injekce...). Podávání analgetik má být podle hodin, tzn. že jednotlivé dávky jsou podávány v závislosti na trvání účinku a nečeká se na novou ataku bolesti. Je tedy nevhodné podávat léky až na požádání při rozvoji bolesti. Dalším postupem, který je doporučen WHO, je třístupňové schéma dávkování analgetik. Toto schéma je doporučeno pro onkologická onemocnění, ale s výhodou lze doporučit i pro chronické neztížitelné bolesti jiného původu.

Třístupňové schéma farmakoterapie bolesti dle WHO:

1. stupeň

- NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

- ▶ analgetika-antipyretika
 - ▶ nesteroidní antiflogistika
 - ▶ +– adjuvantní léčiva z jiných lékových skupin
- pokud bolest přetrvává nebo zesiluje

2. stupeň

- SLABÁ OPIOIDNÍ ANALGETIKA

- ▶ +– adjuvantní léčiva
 - ▶ +– neopioidní analgetika
- pokud bolest přetrvává nebo zesiluje

3. stupeň

- SILNÁ OPIOIDNÍ ANALGETIKA

- ▶ +– adjuvantní léčiva
- ▶ +– neopioidní analgetika
- ▶ +– slabá opioidní analgetika

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů:

- 1) **GIT obtíže** – především nauzea, vomitus, obstipace, zvýšený tlak v biliárním systému
- 2) **kožní** – alergická reakce, pruritus
- 3) **renální** – při ledvinné nedostatečnosti až příznaky otravy, retence moči
- 4) **kardiorespirační** – hypotenze, dechová deprese zvláště při počátečních dávkách, vyvolání astmatického záchvatu, (metabolit dextropropoxyfenu – norpropoxyfen ve vyšších koncentracích působí kardiotoxicky)
- 5) **CNS** – sedativní, dysforický, častěji však euforizující účinek, (tremor až křeče po metabolitu pethidinu – norpethidinu)

Léčba opioidy se stává v posledních letech velkým otázkem i výzvou pro zdravotnickou veřejnost. Diskuse kolem racionální léčby těmito preparáty se dostávají do popředí díky nárůstu spektra těchto preparátů na trhu a tím i vzetupů možností, rozšíření indikací k jejich použití u chronických bolestivých stavů onkologického i neonkologického původu. Dle světových statistik přibývá pacientů s chronickou nezišitelnou bolestí typu „Low Back Pain“ vzhledem ke stále se zvyšujícímu civilizačnímu stresu obyvatelstva, který se tradičně promítá do vertebrogenních onemocnění i vlivem rostoucího počtu operací páteře s následným syndromem FBSS (Failed Back Surgery Syndrome). **Nedostatečné používání opioidů u nádorových onemocnění je samostatnou neradostnou kapitolou, která svědčí o nedostatečné erudici zdravotníků u nás i ve světě.**

Spotřeba opioidů odráží úroveň algeziologie – léčby bolesti v určitém regionu, proto jsou tato data velmi pečlivě sledována nejen farmaceutickými firmami, ale i oficiálními státními institucemi.

Adjuvantní farmakoterapie

- jedná se o skupinu léků, které se užívají jako doplňkové při základní analgetické medikaci. Některé skupiny se užívají pro svůj výrazný analgetický efekt i samostatně, zejména tam, kde klasická analgetika postrádají výrazný efekt (neuropatická bolest).

1) antidepressiva – patří k nejvíce využívaným adjuvanciím v léčbě chronické bolesti. Před 40ti lety byla vyvinuta tricyklická antidepressiva typu amitriptylinu, clomipraminu, která neustále patří k neúčinnějším v léčbě chronické bolesti i přes známé nežádoucí účinky. Novější druhy antidepressiv typu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) mají sice minimum nežádoucích účinků, ale menší analgetické působení. SNRI (inhibitory zpětného vychy-

távání serotoninu a noradrenalinu) jsou novějšími preparáty ze skupiny antidepressiv, jejich noradrenergní efekt ve spojení s efektem serotoninergním může být příslibem ještě výraznějšího analgetického účinku. Oproti klasickým antidepressivům je rychlý nástup účinku již po pěti dnech podávání, nežádoucí účinky jsou minimální, nejspíše z oblasti GIT a únavnost. Neznámějším zástupcem je venlafaxin. Antidepressiva mají vlastní analgetické působení (serotoninergní, noradrenergní), současně zesilují účinek analgetik. Hlavní indikace je neuropatická bolest, fantomová bolest, bolesti hlavy včetně migrény, centrální bolestivé stavy (thalamická bolest).

2) neuroleptika – se používají jako pomocné léky u bolestivých stavů spojených s neklidem, agitovaností, u těžkých forem nespavosti rezistentních na běžná hypnotika. Zvláštní indikací je použití neuroleptik u „odvykacích kúr“ při lékové polypragmii. Výhodná v adjuvantní terapii je kombinace s antidepressivy, kde se kombinuje účinek sedativní, anxiolytický a antiemetický. Mezi klasické preparáty patří levomepromazin, chlorpromazin a haloperidol. Stále více je využíván k pomocné terapii tiapridal, který je oproti předchozím preparátům bezpečnější, má méně nežádoucích účinků, výhodné je použití u vyšších věkových skupin.

3) anxiolytika – používají se více u krátkodobé bolesti spojené s úzkostí, psychickým napětím u psychosomatických onemocnění a všude tam, kde je přítomna tenzní a spastická složka svalové bolesti. Výhodné je jejich použití u bolestí spojených s insomnií. V léčbě chronické bolesti by měla být používána v kratším časovém úseku pro nebezpečí návyku a porušení mnestic- kých funkcí, zejména u starších nemocných. K nejčastěji používaným zástupcům patří diazepam, alprazolam a oxazepam.

4) antiepileptika – jsou nedílnou součástí analgetické terapie u neuropatické bolesti ať již centrální nebo periferní. Typ bolesti, na které účinkují nejlépe jsou neuralgické lancinující bolesti, záchvatovitě, bodavé a u bolestí typu „décharge électrique“ (elektrický výboj). Určité druhy této skupiny (kyselina valproová) jsou využívány i v preventivní terapii migrén. Často je výhodná kombinace antiepileptik s antidepressivy event. neuroleptiky, vzájemně potencují svůj analgetický účinek. K nejpoužívanějším preparátům z této skupiny patří carbamazepin, clonazepam, phenytoin. Velmi účinný novější preparát z této skupi-

ny je gabapentin, který se většinou podává při malém efektu předchozích farmak.

5) centrální myorelaxantia – jsou farmaka používaná samostatně při bolestivých kontrakturách kosterního svalstva, u centrálních bolestivých stavů se svalovými spasmami, neměla by být používána dlouhodobě a bez komplexního posouzení svalového tonu. Některá mají vyznačený výrazný sedativní i anxiolytický efekt, je nutno počítat s výraznou individuální snášenlivostí preparátu. Nejčastější kombinace je s analgetiky, antipyretiky a nesteroidními antiflogistiky jejichž účinek výrazně potencují. Nejběžněji se používá tizadinin, mephonoxalon, baclofen (lze použít i intratékálně). V léčbě chronické bolesti jsou výhodné benzodiazepinová myorelaxantia typu tetrazepam, který má nejen účinek myorelaxační, ale i vlastní analgetický a současně anxiolytický. Návykovost na tento preparát je menší než u jiných typů benzodiazepinů.

6) kortikosteroidy – diskutovaná farmaka s širokým spektrem terapeutických i nežádoucích účinků. V adjuvantní analgetické terapii mají důležitou úlohu, v léčbě bolesti onkologického i neonkologického původu, tam kde dochází k útlakům v oblasti nervového systému (komprese nervů, rostoucí tumor v CNS...), u rozpínání parenchymatálních orgánů s jejich obaly, osteogenní bolesti s narušením periostu. V podpůrné terapii je výhodný i jejich protizánětlivý, analgetický, antiemetický a antiedematózní efekt. Ve výše uvedených indikacích je výhodný i jejich méně využívaný euforizující efekt. Užití kortikosteroidů jako adjuvans je rozšířené v revmatologických indikacích, ale např. i u rezistentních migrenosních stavů. V invazivních analgetických technikách je používán spolu s lokálními anestetiky k epidurální i subarachnoidální analgezií.

Literatura:

1. Declaration EFIC(European Federation of IASP Chapters)on chronic pain. (Juni 2001)
2. Kozák, J., *Chronická bolest a její léčba*, MZČR s IPVZ, Praha, 2002
3. Loeser J.D. *Concepts of Pain*. In: Stanton-Hicks, M.Boas, eds. *Chronic Low Back Pain*. Rawen Press, New York, 1982: 146s
4. Neradilek F., *Bolest-Supplementum*, TIGIS, Praha, 2000:8-10s
5. Opavský J.,Křišák M., Miloschewsky D., *Bolest-Supplementum*, TIGIS, Praha, 2000 : 3-12s
6. Trnavský K., *Příručka farmakoterapie revmatických chorob*, Praha, Grada Avicenum, 1994
7. Vencovský, J.: *Specifická COX-2 inhibice a cexcoxib*. *Čes. revmatologie 2001: supl. 1*, 36-42s
8. Wall P.D., Melzack R. – *Textbook of Pain - 2nd edition*. Churchill Livingstone Edingburgh, 1989, 21-150s, 590-597s., 724-753s.
9. Zhao Rong Chen, Irvine R.J. et al., *Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites*, *Life Sciences*, 2000, 48, 2165-2171s

Léčba poruch spánku u duševně nemocných pacientů

MUDr. Anežka Ticháčková

Psychiatrická klinika, FN Olomouc

Souhrn:

Duševní poruchy jsou častou příčinou nespavosti, v textu jsou podány krátké charakteristiky duševních onemocnění s poruchami spánku.

Klíčová slova:

nespavost, léčba insomnie, antidepressiva, hypnotika, anxiolytika, antihistaminika

Spánek delší 10 hodin a spánek kratší 4 hodin je považován za poruchu spánku. V psychiatrii se setkáváme jednak s hypersomnií, jednak s insomnií. Tyto poruchy mohou být součástí řady duševních poruch, mohou být rovněž způsobeny užíváním léků. Důsledkem poruch spánku je zřetelný pocit nepohody a horší produktivita práce, častější absence, zhoršení výkonu běžných denních aktivit a více dopravních nehod. Dobrý spánek je základem kvalitního a plnohodnotného života.

Dle etiologie a možné terapie dělíme poruchy spánku z důvodů praktických na primární a sekundární. Hranice mezi primárními a sekundárními poruchami je neostrá.

Dle trvání dělíme poruchy spánku na:

- ▶ přechodné
- ▶ krátkodobé
- ▶ chronické

Na poruchu spánku si stěžuje asi 75% pacientů s akutním psychiatrickým onemocněním a přibližně 33% pacientů má problémy se spánkem i po léčbě trvající 1,5 roku. Typická nespavost se objevuje u deprese, úzkostných a somatoformních poruch, může být projevem poruch příjmu potravy, schizofrenie, demence, drogové nebo alkoholové závislosti nebo závislosti na hypnoticích či jiných psychoaktivních látkách. Narušení spánku má vliv na kvalitu nálady i na chování. Osoby s poruchou spánku udávají zvýšenou úroveň stresu, úzkostí, deprese, interních onemocnění a poruch v mezilidských a pracovních vztazích. Bylo prokázáno že poruchy spánku jsou rizikovým faktorem pro nástup deprese. Pokud je v anamnéze porucha spánku, existuje čtyřnásobné riziko vzniku deprese do tří let po insomnií.

Přes výše uvedená fakta mnoho lidí s poruchou spánku nevyhledá včas lékařskou pomoc a uchyluje se k různým léčebným prostředkům, jako jsou volně prodejné léky a alkohol. Tyto látky však mohou problémy se spánkem ještě více komplikovat. Obavy z mož-

né psychiatrické stigmatizace vedou pacienty k tomu, že mnohdy neuvedou další symptomy psychického onemocnění a upozorňují jen na problémy týkající se kvality spánku. Také lékaři různých medicínských odvětví nemají zkušenosti s diagnostikou a léčbou poruch spánku, nepátrají po příčinách poruch spánku a léčí tyto poruchy pouze symptomaticky. Je důležité osvojit si určité praktické postupy jak se vypořádat s poruchou spánku a jakou zvolit terapii pro zvládnutí poruchy spánku. Zásah lékaře začíná podrobnou anamnézou pacientových spánkových potíží, zvyklostí a ostatních okolností, které mohou mít vztah ke kvalitě spánku. Anamnéza spolu s výčtem symptomů pomůže rozhodnout o závažnosti poruchy a volbě terapie.

Nejčastější příčiny poruch spánku

- ▶ cestování, jet lag syndrom
- ▶ směnný a jinak nepravidelný provoz
- ▶ narušení cirkadiánní rytmicity
- ▶ nadměrná psychická a fyzická zátěž, excitace
- ▶ špatná postel, špatné prostředí ke spaní
- ▶ nikotin, alkohol, kofein a jiná stimulantia
- ▶ menstruační cyklus, menopauza, gravidita
- ▶ věk
- ▶ spánek během dne
- ▶ onemocnění štítné žlázy
- ▶ chronická respirační insuficience
- ▶ přítomnost dalších chorob (prostatitida, cystitida, artritida, diabetická polyneuropatie, pyroza, pruritus atd.)
- ▶ vedlejší účinky léků (antihistaminika, anti-hypertenziva, beta blokátory, kontraceptiva, antiastmatika, léky obsahující kofein, steroidy, antidepressiva, opiáty atd.)
- ▶ vysazení medikace zejm. hypnotik, sedativ
- ▶ deprese, úzkostné stavy
- ▶ odvykací stav po psychoaktivních látkách

Depresivní porucha

Pro depresivní poruchu je charakteristická

smutná nálada nebo podrážděnost po většinu dne, ztráta zájmu a obvyklých aktivit, změna váhy, anergie, psychomotorické zpomalení/zrychlení (agítace), pocity viny, problémy s koncentrací, zapomínání, nerozhodnost, pesimistické myšlenky, myšlenky na sebevraždu. Pacienti s poruchou nálady si skoro všichni stěžují na poruchy spánku, prodloužené usínání, předčasné probouzení, bývá narušena kontinuita spánku. Přibližně 15 – 20% pacientů s depresí si naopak stěžuje na hypersomnií. V průběhu dne jsou pacienti unavení a malátní. Porucha spánku může být provokována a posilována změnou chování. Jako kompenzaci nekvalitního spánku vidíme u nemocných polehávání v posteli přes den, zdřímnutí si v průběhu dne, užívání různých psychoaktivních látek – hlavně alkoholu a nikotinu, provádění různých činností v posteli – sledování televize, povídání si apod. Někteří pacienti si stěžují na těžkou insomnií, přitom jde o chybné vnímání spánku, čímž se rozumí diskrepance mezi subjektivním a objektivním hodnocením spánku. Hovoříme o **pseudo-insomnií**.

Z polysomnografických abnormit se projevuje nejčastěji zkrácení REM latence (čas od nástupu spánku do prvního REM spánku), je prodlouženo trvání I. REM periody i procento REM spánku za noc je větší, zvyšuje se množství očních pohybů během REM spánku, je prodlouženo trvání I. stadia NREM spánku, naopak množství pomalovlnného spánku (3. a 4. stadium) se snižuje. U depresivních pacientů zjišťujeme vyšší aktivitu v gyrus cinguli, která se při klinickém zlepšování normalizuje. Vyšší aktivita v limbickém systému může vysvětlovat fragmentovaný a povrchní spánek.

Léčba

- ▶ psychoterapie
- ▶ antidepressiva

Nejrozšířenější a nejosvědčenější je podávání antidepressiv v kombinaci s psychoterapií.

U lehčích forem deprese může pomoci samotná psychoterapie.

U deprese s insomnií je doporučován mianserin (Lerivon), mirtazapin (Remeron) a další antidepressiva se sedativním účinkem, jako je amitriptylin (Amitriptylin), dosulepin (Prothiaden), maprotilin (Ludimil). Protože je nespavost

tabulka č. 1

Polysomnografické charakteristiky poruch spánku

Dg.	Kontinuita spánku	REM %	REM density	REM latence	δ spánek %
Deprese	↓	↑	↑	↓	↓
Schizofrenie	↓	↓ →	→	→ ↓	↓
Úzkostná porucha	↓	→	→ ↓	→	→
Primární insomnie	↓	→	→	→	↓

Buijsse 1997

vost typickým příznakem deprese, nemůžeme očekávat její vymizení ihned po podání léku. Účinek antidepresiv se objevuje během 3–6 týdnů léčby. Spánek se upravuje již po 2–3 týdnech léčby. Antidepresiva ze skupiny SSRI-selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jsou přes počáteční zhoršení poruch spánku velmi účinná, zde ke zlepšování spánku dochází již po několika dnech. Patří sem citalopram (Seropram), fluoxetin (Prozac, Deprex), fluvoxamin (Fevarin), paroxetin (Seroxat), sertralin (Zoloft).

- ▶ anxiolytika s hypnosedativním účinkem na počátku antidepresivní medikace
- ▶ hypnotika

Podávání hypnotik u deprese s nespavostí by mělo být časově limitováno (maximálně 4 týdny). Doporučují se hypnotika 3. generace – zolpidem (Hypnogen, Stilnox), zopiclon (Imovane), zaleplon (Sonata). Hypnotika prodlužují celkovou dobu spánku, snižují spánkovou latenci a snižují četnost nočních probouzení.

- ▶ kombinace antidepresiva a neuroleptika
- U těžkých forem depresí s úpornou insomnií ordinujeme tiaprid (Tiapridal) a levopromazin (Tiserцин).

Sezonní afektivní porucha (SAD)

Jako příklad sekundární depresivní poruchy způsobené primární poruchou v cirkadiánním systému se uvádí SAD. Depresivní nálada, úbytek energie, zhoršení výkonnosti a nadměrná únava se vyskytují pravidelně v podzimních a zimních měsících. Typická je hypersomnie a problémy s probouzením. Nicméně délka spánku koreluje slabě se závažností psychického onemocnění. Vyskytuje se kolem 25. roku, druhý vrchol jejího výskytu je kolem 55. roku. Pozorujeme ji častěji u žen než u mužů. Poměr zastoupení je 4:1. Tato porucha je označována jako „zimní deprese“. Polysomnografie prokazuje vyšší denzitu REM než u jiných forem depresí, není redukce REM latence v I. NREM. Úspěšná léčba světlem významně neovlivňuje eeg parametry spánku, i když pacienti sami sdělují, že jsou méně spaví.

Léčba

- ▶ fototerapie
- ▶ antidepresiva

Manie/hypomanie

Charakteristická je hyperaktivita, zrychlené psychomotorické tempo, expanzivní nálada, zrychlená řeč, familiárnost, zhoršené usínání, zhoršená kvalita spánku. Pacienti nespavost vítají, protože mají dojem, že toho více stihnou. Spánek trvá často jen 2–3 hodiny, ale pacienti jsou následný den svěží a plní energie.

Léčba

- ▶ thymostabilizéry (lithium/valproát)
- ▶ benzodiazepinová anxiolytika k navození sedace
- ▶ atypická neuroleptika u psychotických forem: olanzapin (Zyprexa), risperidon (Risperdal)

S úpravou základního onemocnění se zlepšují i parametry spánku.

Dystymie

Jde o méně intenzivní depresi, která má chronický průběh. Je spojena s výskytem chronické insomnie (70%) s denními následky nevyspaní, jako je únava, podrážděnost, nesoustředěnost, úzkost, nespokojenost. V popředí je strach z nevyspaní (naučená insomnie), který sám o sobě prohlubuje úzkost a špatnou náladu, čímž se udržuje nespavost. Jedinci s dystymní poruchou jsou značnými konzumenty léků a somatické lékařské péče. Mezi nejčastější polysomnografické záznamy patří snížená latence REM, zvýšená denzita REM, redukce pomalovlnného spánku a zhoršená kontinuita spánku.

Léčba

- ▶ psychoterapie

Úzkostná porucha

Pacienti mají pocit, že úzkost je nekontrolovatelná, jsou unavení, dekoncentrování, neklidní, nedokáží relaxovat, prožívají řadu nepříjemných tělesných obtíží. Mají problémy s usínáním, často se v noci budí. V průběhu noci se mohou vyskytovat parasomnie jako jsou noční děsy a noční můry. Mezi polysomnografické nálezy patří redukce delta

spánku a redukce REM spánku. Není zkrácená latence REM.

Léčba

- ▶ nefarmakologická léčba
- ▶ antidepresiva: paroxetin (Seroxat), citalopram (Seropram), fluvoxamin (Fevarin), tianeptin (Coaxil)
- ▶ anxiolytika: alprazolam (NeuroI, Xanax), clonazepam (Rivotril), hydroxyzin (Atarax)
- ▶ antihistaminika: promethazin hydrochlorid (Prothazin)

Reakce na stres a poruchy přízpůsobení

U těchto poruch se setkáváme s přechodnou a krátkodobou insomnií. Příčina insomnie je jasná. Může se jednat o přehnanou reakci na vnější fyzickou nebo duševní zátěž s výskytem depresivní symptomatologie, emoční labilitou nebo s behaviorálními symptomy (záškoláctví, vandalismus, rváčství atd.). Insomnie většinou ustupují spontánně, či po úpravě časového režimu, event. životního stylu.

Léčba

- ▶ psychoterapie, edukace pacienta
- ▶ anxiolytika s hypnosedativním účinkem
- ▶ antidepresiva

Schizofrenie

Při tomto závažném onemocnění se vyskytují bludy, halucinace, inkoherenční myšlení a jednání, jsou přítomny afektivní poruchy a kognitivní dysfunkce. Poruchy spánku jsou četné. V akutním stadiu jsou problémy s usínáním, spánek je nekvalitní, nepřináší pocit osvěžení, v průběhu dne je ospalost. Vlivem psychofarmak může dojít i k narušení cirkadiánního rytmu event. spánkové inverzi. Z polysomnografických abnormit je přítomna redukce delta spánku v prvním spánkovém cyklu, REM latence je normální, zkrácená nebo prodloužená, celkový počet REM spánku je menší. Insomnie může být jednak vedlejším nežádoucím účinkem psychofarmaka, může se objevit po vysazení antipsychotika (rebound insomnie) spolu s anxiétou, agitací, dyskinezami, ale je pozorována také při mnohaletém užívání antipsychotik.

S léčbou základního onemocnění se upravuje i porucha spánku.

- ▶ atypická neuroleptika
- ▶ benzodiazepiny na počátku léčby

Závislost na alkoholu

Alkohol způsobuje insomnií, hypersomnií i poruchu cirkadiánního rytmu. Hypersomnie bývá spojena s abuzem alkoholu a může ukončovat období abstinenčních příznaků. Během odvykacího stavu je spánek celkově kratší, mělčí, s opakovaným probouzením. Chybí 4. spánkové stádium NREM spánku. Poruchy spánku přetrvávají i při dlouhodobé abstinenci a mohou být příčinou opětovného

porušení abstinence. Rovněž v období abstinence se setkáváme s poruchami cirkadiánní rytmicity.

Léčba poruch spánku při abstinčním syndromu

► benzodiazepiny – clomethiazol (Heminevrin)

Léčba poruch spánku pro období abstinence

► antidepresiva – tianeptin (Coaxil)

Demence

Poruchy spánku ve vyšším věku vznikají jako reakce na stres (hospitalizace, změna životního stylu) nebo jde o prolongovanou depresi. Prodlužuje se lehký spánek, déle se usíná, spánek je fragmentovanější, zkracuje se celková doba spánku. Spánek nastupuje večer dříve a během dne se setkáváme s podřimováním. V noci jsou přítomny stavy zmatenosti, často je spánková inverze. Dle polysomnografie je REM spánek zhruba stejný, REM latence je normální.

Léčba

- hypnotika – zolpidem (Stilnox), zopiclon (Imovane)
- neuroleptika v hypnotických indikacích se podávají pouze na noc – tiaprid (Tiapridal) 100–200 mg na noc, melperon (Buronil) 50 mg na noc, risperidon (Risperdal) 0,5–1 mg
- anxiolytika – clomethiazol (Heminevrin) 300–600 mg – tlumí neklid a přidružené delirantní stavy. Je dobře tolerován. Clomethiazol však nelze kombinovat s jinými tlumivými látkami.
- antihistaminika bez anticholinergního účinku
- antidepresiva při současné depresi – fluvoxamin (Fevarin), fluoxetin (Deprex, Prozac), sertralín (Zoloft), citalopram (Citalec, Seropram), tianeptin (Coaxil)
- chloralhydrát

Literatura:

1. Nevšimalová S., Šonka K.: *Poruchy spánku a bdění*. Maxdorf, 1997
2. Tomori Z., Redhammer R., Donič V. a kol.: *Základy spánkové medicíny*. Vojenská letecká akademie gen.M.R.Štefánika v Košiciach, 1999
3. Smolík P.: *Duševní a behaviorální poruchy*. Maxdorf, 1996
4. Švestka J.: *Psychofarmaka v klinické praxi*. Grada Publishing, 1995
5. Jiráček R.: *Farmakoterapie poruch spánku ve stáří a u pacientů s organickým psychosyndromem*. Remedía 4, 1994, s. 238–240
6. Smolík P.: *Poruchy spánku*. Trendy v medicíně, 2001, s. 19–28
7. Peterová V., Šonka K., Seidl Z.: *Poruchy spánku*. Lege artis 6, 2001, s. 5–6
8. Prusiński A.: *Nespavost a jiné poruchy spánku*. Maxdorf, 1993
9. Buysse D.: *Psychiatric Disorders Associated with Disturbed Sleep and Circadian Rhythms*. International Workshop, Palm Springs, Dec. 6.–9./1997



pohled do historie...

Vzteklina

„Nejodpornější nemoc, při které je nemocný současně trápen žízní a strachem z vody a při které naděje je mizivá.“

Takto charakterizoval chorobu, která provází lidstvo již od nejstarších dob, římský encyklopedista Cornelius Celsus.

Předpokládá se, že v řecké mytologii jsou vzteklí psi symbolizováni psy, kteří pronásledovali a roztrhali Akteona, když zahlédl bohyni Dianu při koupeli.

Celsus doporučoval hodit nemocné bez varování do vody a držet je pod hladinou tak dlouho, dokud nebudou nuceni vodu polykat. Kromě amputace pokousané končetiny bylo dále doporučováno buď spolknout chlup vzteklého psa, nebo ho položit na ránu. Proto se dodnes říká v Anglii malé dávce alkoholu jako prostředku proti kocovině „chlup psa, který tě pokousal“.

První známá epizootie (obdoba epidemie u zvířat) byla zaznamenána v Německu v roce 1271. V 18. století byla už vzteklina rozšířena po celé Evropě i v severoamerických koloniích. Když se nemoc objevila v roce 1752 v Londýně, vláda vydala příkaz střílet všechny psy.

Závažný výskyt vztekliny ve francouzské části pohoří Jura trval v letech 1803 až 1835. V roce 1822 se tam narodil Louis Pasteur - jeho pozdější úsilí na přípravě vakcíny proti vzteklině tak mohlo být ovlivněno zážitkem z dětství, kdy byl svědkem paniky a utrpení, které způsobilo řádění vzteklého vlka v jeho rodné vesnici.

Výzkum začal v roce 1880 hledáním vyvolávajícího mikroorganismu. Přestože potvrdil, že vzteklina postihuje CNS, a vyvodil z toho, že ať je příčinou cokoli, musí to být přítomno ve slinách i v centrálním nervstvu, nepodařilo se mu identifikovat správného mikroba. (Není to příliš překvapující, neboť virus vztekliny je viditelný pouze elektronovým mikroskopem.)



Prostorový model viru vztekliny.

Z tohoto důvodu Pasteur nemohl splnit Henleovy-Kochovy postuláty a musel zvolit jiný přístup. Začal vstříkovat králíkům



do mozku materiál nakažený vzteklinou (většinou nervovou tkáň). U celé řady z nich pak opakovaně pozoroval inkubační dobu okolo šesti dnů, mnohem kratší než za normálních okolností. Virus s těmito vlastnostmi nazval „fixovaný virus“ - zdálo se, že byl oslabený. Po naočkování psů u některých vzteklinu nevyvolal. Pak se rozhodl připravit celkem 14 vakcín o různé síle - ta závisela na době sušení míchy ze zvířat infikovaných fixovaným virem. Po vakcinaci byli všichni psi vystaveni viru vztekliny. Z 19 kontrolních psů pošlo 13, z očkových psů žádný. Později Pasteur také prokázal, že vzhledem k dlouhé inkubační době je očkování účinné i u psů již nějakou dobu infikovaných.

Pasteur se dlouho nemohl odhodlat k očkování lidí, ačkoliv vážně uvažoval o tom, že bude imunizovat sám sebe. Osud nakonec rozhodl za něj.

Dne 6. června 1885 se u Pasteura objevil devítiletý chlapec Joseph Meister pokousaný vzteklým psem. Pasteur se trápil pochybnostmi, ale nakonec se rozhodl dát v sázku svoji pověst. Připravil opět sérii 14 vakcín se stoupající virulencí a ve spolupráci s prof. Grancherem (jelikož sám nebyl lékařem a tedy podle zákona nemohl provádět zákroky na lidech, navíc byl následkem mrtvice již částečně ochrnutý) malého Josepha očkoval. V polovině série injekcí se u chlapce objevily bolesti hlavy a Pasteura děsila představa, že jsou to příznaky onemocnění. Obtíže ale nakonec ustaly a hoch zůstal zdravý.

Podle některých informací Joseph Meister nikdy nezapomněl na to, že mu Pasteur zachránil život - po dosažení dospělosti se stal v pařížském Pasteurově stavu vrátným.

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

Hyperlipidémie v ordinaci praktického lékaře

Doc. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

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

Souhrn:

Nejčastější příčinu morbidity a mortality představují v průmyslově vyspělých zemích kardiovaskulární choroby – ischemická choroba srdeční (ICHS) a cévní onemocnění mozku (COM). Jsou spjaty s řadou rizikových faktorů (RF), mezi nimiž na čelném místě stojí poruchy lipidového metabolismu. Hyperlipoproteinémie, resp. hyperlipidémie jsou v současné době považovány za kauzální RF a základní složky prevence a léčby ICHS i dalších klinických komplikací aterosklerozy (ATS).

Klíčová slova:

hyperlipidémie, hyperlipoproteinémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, hypolipidémika

Hyperlipoproteinémie (HLP) je definována jako stav spojený se zvýšením jedné nebo více lipoproteinových (LP) tříd. Podle klasifikace Fredricksona a spol. (1967) se HLP rozdělovaly do 5 resp. 6 tříd. Z hlediska současných názorů fenotyp HLP zrcadlí aktuální metabolický stav lipidů a LP.

Hyperlipidémie je definována jako zvýšení koncentrace lipidů (celkového cholesterolu (total cholesterol, TC), triglyceridů (TG), případně kombinace těchto stavů. Protože TC i TG jsou transportovány ve formě LP, každá hyperlipidémie je také nutně spojena se vzestupem jedné nebo více LP tříd. Při zvýšení koncentrace TC mluvíme o **hypercholesterolémii**, při vzestupu TG o **hypertriglyceridémii**. Smíšená hyperlipidémie je charakterizována vzestupem koncentrace TC i TG (tab. č. 1). Dyslipidémie je definována jako pokles koncentrace cholesterolu v HDL (HDL-C). Ta může být snížena samostatně [< 0.90 (resp. 1.10) mmol/l u mužů (resp. žen)] nebo v kombinaci se zvýšením koncentrace jedné nebo více aterogenních LP tříd.

Jako hypercholesterolémii nebo hypertriglyceridémii pak označujeme takové koncentrace TC a TG, které jsou prospektivně asociovány se zvýšenou incidencí makrovaskulárních komplikací

[ICHS, COM a ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), případně dalších chorob [např. diabetes mellitus (DM)]. Koncentrace plazmatických lipidů jsou úměrné riziku ATS, které narůstá výrazně zejména při koncentracích TC > 5.0 mmol/l, LDL-C > 3.50 mmol/l a HDL-C < 0.90 mmol/l, či vzestupu TG v pásmu od 1.70 do 4.50 mmol/l.

Hyperlipidémie se rozděluje na **primární** a **sekundární**.

Sekundární hyperlipidémie jsou důsledkem některých známých chorob či stavů, nebo jsou asociovány s podáváním určitých látek (resp. léků), které významně ovlivňují metabolismus lipidů a LP. Před stanovením primární HLP je nutné vyloučit nejčastější příčiny jejich sekundárních forem (tab. č. 2).

Novější klasifikace HLP je založena na rozpoznání základních genetických defektů a jejich interakci s negenetickými činiteli, které vedou k fenotypické manifestaci HLP.

V tab. č. 1 jsou přehledně uvedeny nejčastější primární poruchy metabolismu lipidů a LP i jejich stručná laboratorní a klinická charakteristika.

Pro diagnózu a léčbu hyperlipidémie ne-

stačí samotné laboratorní vyšetření. Klinické vyšetření a určení celkového rizika vzniku ICHS je prvním krokem v preventivní péči, která umožní zařazení (stratifikaci) nemocného do jedné ze tří skupin, určí terapeutické cíle léčby, rozsah dietních opatření, potřebu a intenzitu farmakologické léčby hyperlipidémie i dalších RF. Klinické vyšetření má být zaměřeno na osobní anamnézu kardiovaskulárních onemocnění (klinicky prokázané formy ATS či DM). Pozitivní nález zařazuje jedince do skupiny s nejvyšším rizikem a výrazně mění význam dalších současně přítomných RF. **Pozitivní rodinná anamnéza ICHS, iktu, ICHDK nebo postižení jiných tepen velkého oběhu u příbuzných prvního stupně (muži < 55 let, ženy < 65 let) je významným RF.** Nutné jsou informace o množství a trvání abusu cigaret či jiných forem tabakismu. U žen jsou důležité údaje o nástupu menopauzy a hormonální substituční léčbě (či o hormonální antikoncepci).

V klinickém vyšetření je třeba zjistit výšku, váhu a vypočítat BMI. Důležitým údajem je poměr pas/boky. Patologické hodnoty představuje poměr > 0.85 (resp. 1.00) u žen (resp. u mužů), či obvod pasu > 94 (resp. 80) cm u mužů (resp. žen). Intraabdominální akumulace tuku je asociována se vzestupem TG, poklesem HDL-C, DM 2. typu, arteriální hypertenzí i zvýšeným rizikem ATS komplikací. Výše TK je úměrná riziku COM i ICHS. Vyšetření kardiovaskulárního systému je orientováno na přítomnost šelestů dostupných tepen či chybění periferních tepenných pulsací. Přítomnost arcus lipoides cornae, xantelasmat a různé formy xantomů mohou být patognomonické pro určité formy HLP.

Základní laboratorní vyšetření indikované při HLP zahrnuje analýzu TC, TG, HDL-C (které jsou měřeny přímo) a LDL-C (který může být vypočten nebo měřen přímo). Odběry krve se provádějí po celonočním lačnění. Další laborator-

ní vyšetření by měla cílena na přítomnost sdružených onemocnění (DM 2. typu), vyloučení sekundárních forem HLP a komplikace poruch lipidového metabolismu. Genealogickým vyšetřením je vhodné zjistit laboratorní nález u pokrevních příbuzných. Nezbytná je analýza glykémie nalačno i postprandiálně, případně vyšetření orálního glukózového tolerančního testu a urikémie. Koncentrace HbA_{1c} slouží k odhadu střednědobé úrovně kompenzace DM.

V prvé řadě by měly být laboratorně vyšetřeny osoby ve věku 20 – 75 let, u kterých nebylo zjištěno žádné závažné život limitující onemocnění. Vyšetření je třeba odložit, pokud je zjištěno akutní interkurtní onemocnění, nebo došlo-li v poslední době k výrazné změně životního stylu (dietní návyky, pohybová aktivita, kouření, hormonální léčba apod.). V případě zjištění manifestní ICHS nebo jiných klinických projevů ATS, kompenzovaného DM (HbA_{1c} < 7%), nebo souběhu dvou a více RF (věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, LDL-C, HDL-C, systolický TK, přítomnost DM, kouření), či odhadu absolutního rizika (podle tabulek, či výpočtem)

ICHS \geq 10%/10 let, provede se základní vyšetření lipidů, které se zopakuje s odstupem 6 – 8 týdnů.

Základním principem léčby osob s HLP je úprava režimových opatření a stravovacích návyků nemocného. Prvořadým cílem léčby je dlouhodobé snížení celkového rizika ICHS. **V současné době existují tři způsoby určení globálního (celkového) rizika rozvoje ICHS** – postup doporučený Národním cholesterolovým výukovým programem (National Cholesterol Education Program, NCEP), postup navržený pracovní skupinou Mezinárodní společnosti pro studium aterosklerózy (International Atherosclerosis Society –Task Force) a společné doporučení evropských odborných společností. **Všechny způsoby umožní stratiřkací pacientů do skupin s odpovídajícím režimovým doporučením, případně farmakologickou léčbou.**

Předností evropského doporučení je jeho relativní nenáročnost při zjištění mnohonásobného rizika. Je relativně snadné si zapamatovat léčebné cíle i náležitě hodnoty v populaci (TC < 5.0 mmol/l, LDL-C < 3.0 mmol/l, TG < 2.0 mmol/l a HDL-C > 1.0 mmol/l.). Pro svoji jednoduchost a přehlednost se toto doporučení stalo také

základem pro společné doporučení „Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku“ českých odborných společností (Česká kardiologická společnost, Česká společnost pro aterosklerózu, Česká společnost pro hypertenzi, Česká internistická společnost ČLS JEP, Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP) (tab. č. 3).

Léčba osob s vysokým rizikem (> 20%/10 let) spočívá v režimových opatřeních a farmakoterapii. Nezbytným předpokladem je zanechání kouření a úprava hmotnosti s cílem dosáhnout BMI 21 – 25 kg/m². Doporučuje se dieta NCEP–Americké kardiologické společnosti (AHA) úroveň II; vhodné je aerobní cvičení (30 – 60 min) 3 až 4 krát týdně. Nutná je kontrola TK, jehož hodnoty u nediabetiků mají být pod 140/90 mm Hg, u diabetiků pod 130/85 mm Hg. Nezbytné je rovněž dosažení hodnot LDL-C pod 2.6 (resp. 3.0) mmol/l, pro které je v naprosté většině nutná farmakoterapie statiny. Kompenzaci DM je možné monitorovat pomocí koncentrace HbA_{1c} (doporučené hodnoty < 7.0%). Pokud není kontraindikována, doporučuje se antiagregační léčba (100 mg kys. acetylsalicylové denně).

Do skupiny se **středním rizikem ICHS** patří nemocní, jejichž celkové riziko se pohybuje mezi 10 – 20%/10 let. U těchto osob je důležitou podmínkou, aby všechny kategorie RF byly adekvátně kontrolovány lékařem. Prioritou je zanechání kouření a úprava TK. Doporučuje se dále střední fyzická aktivita (aerobní cvičení) po dobu 30 – 60 minut 3 – 4 krát týdně. Vedle diety (NCEP/AHA úroveň II) může být vhodným dietním doplňkem sitosterol nebo sitostanol (ve formě potravin zvláštního určení, či potravních doplňků). Cílem léčby osob se středním rizikem jsou koncentrace LDL-C pod 3.40 mmol/l. V případě hypertriglyceridémie (TG > 2.30 mmol/l) a poklesu HDL-C (< 0.9 mmol/l) je nutné zvážit redukci hmotnosti na úroveň BMI 21.0 – 25.0 kg/m². Pokud nedejde po 3 – 6 měsících režimových opatření k dosažení cílových koncentrací LDL-C, zvažuje se rovněž farmakoterapie statiny.

Pacienti zařazení do skupiny s **nízkým rizikem** (přítomnost pouze 1 RF, nebo globální riziko (10%/10 let) mohou být léčeni změnou životního stylu. Podle

RG - Diroton

tabulka č. 1

Zjednodušené schéma a klasifikace primárních hyperlipidemií

Nosologická jednotka	Typ lipidové poruchy	[c] TC	[c] TG	Lipoprotein	Klinické projevy	Komplikace	Prevalence
Polygenní hypercholesterolémie	Hypercholesterolémie	↑	N	LDL	chybí	ICHS +	Dle definice
Familiární hypercholesterolémie	Hypercholesterolémie	↑↑↑	N	LDL	xantelasmata, šlachové a tuberózní xantómy	ICHS +++	1:500 ^a 1:10 ⁶ ^b
Familiární defekt apolipoproteinu B100	Hypercholesterolémie	↑↑↑	N	LDL	xantelasmata, šlachové a tuberózní xantómy	ICHS +++	1:10 ³ ^a
Familiární kombinovaná hyperlipidémie	Smišená hyperlipidémie	↑↑	↑↑	LDL a/ nebo VLDL	xantelasmata, arteriální HTN, PGT (nebo DM), hyperurikémie	ICHS ++	1: 10 ²
Primární dysbetalipoproteinémie	Smišená hyperlipidémie	↑↑↑	↑↑↑	IDL, CM-R	xantoma striatum palmare, tuberózní xantómy, mírná hepatomegalie	ICHS +++ ICHDK +++	1: 10 ³
Familiární hypertriglyceridémie	Hypertriglyceridémie	↑	↑↑↑	VLDL a/ event. CM	eruptivní xantómy, HTN, hepatosplenomegalie, PGT (nebo DM), lipemia retinalis	Akutní pankreatitis ++ ICHS +	1: 10 ³
Familiární hyperchylomikronémie	Hypertriglyceridémie	↑	↑↑↑	CM	eruptivní xantómy, abdominální koliky hepatosplenomegalie, lipemia retinalis	Akutní pankreatitis ++ +++	1: 10 ⁴
Syndrom nízkého HDL	Dyslipidémie	N	N x↑	↓ HDL-C	časté u syndromu inzulinové rezistence ^c	ICHS ++	Dle definice

Zkratky: ICHS - ischemická choroba srdeční, ICHDK - ischemická choroba dolních končetin, HTN - hypertenze, PGT - porušená glukózová tolerance, DM - diabetes mellitus, [c] - koncentrace, ↑ zvýšení, ↓ snížení, N - normální, LDL - lipoprotein o nízké hustotě, VLDL - lipoprotein o velmi nízké hustotě, IDL - lipoprotein o intermediární hustotě, CM-R - remnanty (zbytkové částice) chylomikronů, CM - chylomikrony, HDL - lipoprotein o vysoké hustotě

^{a)} heterozygoti, ^{b)} u homozygoti, ^{c)} syndrom inzulinové rezistence zahrnuje nadváhu (resp. obezitu) s intraabdominální akumulací tuku, arteriální HTN, poruchu glycidového metabolismu (porušenou glukozou nalačno nebo PGT, nebo DM), dyslipidémii (pokles HDL-C, hypertriglyceridémii a vzestup podílu subfrakce malých denzních LDL)

NCEP doporučení je vhodné dosáhnout hodnot LDL-C 4.10 mmol/l. Je doporučována dieta NCEP/AHA úroveň 1, spočívající ve snížení příjmu energie hrazené tuky na 30% (nasycené tuky 10%, vícenenasycené 10%, mononenasycené 10%) a exogenního cholesterolu pod 300 mg denně. Celkový energetický příjem má být vyvážen tak, aby pacient dosáhl ideálního BMI. Obecně lze říci, že cílem preventivních opatření je potlačit riziko vzniku ICHS (a dalších komplikací) pod 5%/10 let u mladších jedinců a pod 10%/10 let u starších osob. Význam nefarmakologických způsobů léčby, tedy diety (včetně velmi důležitého snížení energetického obsahu, pokud je již přítomna nadváha či již obezita) a cvičení by měl být přiměřeně zdůrazněn, neboť samotná dietní intervence (i bez váhové redukce) může snížit koncentrace TC v průměru o 10% a pro sní-

žení koncentrací TG může být ještě významnější. Současná dietní doporučení vycházejí z diet obvyklých v zemích, kde mortalita na ICHS je významně nižší než v průmyslově vyspělých zemích. Hypolipidemická dieta je určena osobám, které konzumují stravu převážně „západního typu“ (kaloricky bohatou, s jídly oplývající tuky, glycidy, minimem nízkokalorických složek s nestavitelnými zbytky, popřípadě i s nadbytkem alkoholu a soli). Cílem je přechod na typ diety, v němž tuky poskytují maximálně 30% energetického příjmu (u redukčních diet méně); saturované, hydrogenované tuky nepřispívají více než 7–10% energetického obsahu, mononenasycené tuky 10–15% a vícenenasycené tuky přes 7–8%. Dieta má vysoký obsah polysacharidů a poskytuje minimálně 25 g vlákniny na den s důrazem na její rozpustné formy. Obsahuje

méně než 300 (resp. 200) mg cholesterolu na den v případě diety AHA úroveň I (resp. úroveň II). Těchto cílů je dosaženo bohatým příjmem celozrnných výrobků, ovoce a zeleniny, odtučněných nebo nízkotučných mlékařenských výrobků, ryb, libového drůbežního masa, středním množstvím libového masa a nenasycených rostlinných olejů jako hlavního zdroje tuku. Preferované metody zpracování potravy zahrnují grilování, dušení, vaření, užívání mikrovlnné trouby a opékání na roštu. U pacientů s hypertriglyceridemií (HTG) je předepisována standardní hypolipidemická dieta se zvláštním důrazem na kontrolu nadváhy a s doporučením snížení nebo vynechání abusu alkoholu a se zvýšením konzumace mořských či sladkovodních ryb. Jako potravní doplňky je možné přidat rybí oleje, bohaté na omega 3 vícenenasycené mastné kyseliny.

ny. Pacientům s těžkou HTG způsobenou přítomností chylomiker (těžká HTG s TG (10.0 mmol/l) je třeba důrazně doporučit zcela minimální příjem volných tuků obsahujících mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. V krajním případě je možné tyto tuky nahradit TG obsahující mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem (medium chain triglycerides, MCT).

Hypolipidemika jsou indikována v závislosti na celkovém riziku pacienta. K monitorování farmakologické léčby je nejoptimálnější použití koncentrace LDL-C. Podle doporučení evropských odborných společností je kritická koncentrace LDL-C 3.0 mmol/l. Podle NCEP-ATP II (resp. IAS Task Force) je kritická koncentrace LDL-C 2.60 mmol/l pro skupinu s vysokým rizikem, 3.40 mmol/l pro skupinu se středním rizikem a 4.10 mmol/l pro skupinu s nízkým rizikem. Pro cílovou triglyceridémii je navrhována koncentrace $\leq 1,7$ mmol/l podle IAS Task Force a evropská doporučení jako hraniční koncentrace TG udávají 2.0 mmol/l.

Farmakoterapie zpravidla není nutná u pacientů s nízkým stupněm rizika [riziko ICHS pod 10%/10 let (evropské doporučení a NCEP-ATP II) a pod 3%/10 let (podle IAS Task Force)]. V této skupině by režimová opatření a konzervativní způsoby léčby (dieta, cvičení) měly být postačující k dosažení uspokojivých hod-

not TC a TG. U pacientů s vysokým stupněm rizika (nad 20%/10 let) je doporučen krátký (asi 2 měsíční) pokus o přísnou dietu, během něhož jsou provedena minimálně 2 měření lipidů. Pokud není dosaženo požadovaných koncentrací LDL-C a TG, je indikováno zahájení farmakoterapie. Současné pokračování v hypolipidemické dietě je nezbytné. Pacienti se středním rizikem ICHS (10 – 20%/10 let) jsou indikováni k dlouhodobějšímu pokusu o konzervativní léčbu s opakovanými kontrolami, po dobu minimálně 6 měsíců. Po jejím neúspěchu je zpravidla indikovaná farmakologická léčba HLP.

V současné době jsou známy čtyři skupiny **hypolipidemických farmak**:

První skupinu představují **inhibitory HMG-CoA reduktázy**, tzv. **statiny** (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin), které efektivně snižují LDL-C i TC. Snižují též TG v pásmu 2.30 – 4.50 mmol/l. V současné době patří k lékům **první volby** při léčbě dyslipidemií v rámci sekundární prevenci ICHS; jsou lékem volby v primární prevenci ICHS u geneticky podmíněných hyperlipidemií. Většina statinů je kontraindikována u dětí a u dospívajících jedinců. Tyto léky nejsou povoleny v graviditě a jejich podávání u žen ve fertilním věku vyžaduje spolehlivou antikoncepci.

RG - Normodipin

tabulka č. 2

Nejčastější příčiny sekundární hyperlipoproteinémie

Stavy a choroby spojené se vzestupem koncentrace celkového cholesterolu

- ▶ Strava bohatá na nasycené tuky
- ▶ Hypothyreóza
- ▶ Nefrotický syndrom, gastroenteropathie se ztrátami bílkovin
- ▶ Primární biliární cirrhóza, cholestáza
- ▶ Dysgamaglobulinémie (monoklonální gamopathie)
- ▶ Cushingův syndrom
- ▶ Anorexia nervosa, bulimia nervosa
- ▶ Akutní intermitentní porfyrie

Stavy a choroby spojené se vzestupem koncentrace triglyceridů

- ▶ Strava bohatá na glycidy (sacharózu, resp. fruktózu)
- ▶ Excesivní konzumace etylalkoholu (> 40 g etanol/den)
- ▶ Obezita a nadváha
- ▶ Gravidita
- ▶ Dekompenzovaný diabetes mellitus (1. i 2. typ)
- ▶ Hypothyreóza
- ▶ Chronická renální insuficience
- ▶ Cushingův syndrom, hyperprolaktinémie, hypersomatotrofismus
- ▶ Akutní intermitentní porfyrie
- ▶ Dysgamaglobulinémie (monoklonální gamopathie), systémový lupus erythematodes
- ▶ Lipodystrofie, glykogenózy
- ▶ Léky: β -blokátory (bez ISA), thiazidová diuretika, glukokortikoidy, estrogény (hormonální antikoncepce, hormonální substituční léčba)

tabulka č. 3

Směrnice pro prevenci komplikací aterosklerózy a léčbu poruch lipidového metabolismu

Určení absolutního rizika ICHS pomocí tabulky koronárního rizika³, nebo výpočtem⁴
Změření koncentrace celkového cholesterolu (TC) a LDL-cholesterolu (LDL-C) v plazmě

A) Absolutní riziko ICHS < 20 %/ 10 let a TC ≥ 5.0 mmol/l



Změna životního stylu² s cílem snížení
TC < 5.0 mmol/l a LDL-C < 3.0 mmol/l
Sledování v minimálních intervalech 5 let

B) Absolutní riziko ICHS ≥ 20 %/ 10 let



Doporučení změny životního stylu, klinická a laboratorní kontrola (TC, TG, HDL-C, LDL-C)

► B1) TC < 5.0 mmol/l a LDL-C < 3.0 mmol/l



Pokračování ve změně životního stylu a kontroly jednou ročně

► B2) TC > 5.0 mmol/l a LDL-C > 3.0 mmol/l



Pokračování ve změně životního stylu (3 - 6 měsíců), poté farmakoterapie (statiny)

C) Cílové koncentrace plazmatických lipidů běžné populace:

TC < 5.0 mmol/l, LDL-C < 3.0 mmol/l, HDL-C > 1.0 mmol/l, TG < 2.0 mmol/l

Literatura: 1) The Joint European Societies (The European Society of Cardiology, the European Atherosclerosis Society, the European Society of Hypertension, 1998) a doporučení českých odborných společností; 2) omezení kouření, racionální stravovací návyky, zvýšení fyzické aktivity, kontrola a snížení TK <140/90, úprava nadváhy; 3) tabulky koronárního rizika je možné nalézt v publikaci Češka R.: Cholesterol a ateroskleróza - Léčba hyperlipidemií. 2. vydání, Praha, Maxdorf - Jesenius 1999, nebo Zima T. et al.: Laboratorní diagnostika, Galén Praha 2002; 4) výpočet koronárního rizika je možný také pomocí interaktivního programu, který je dostupný na adrese <http://www.chd-task-force.com>.

Do druhé skupiny spadají **pryskyřice**, neboli **sekvestranty žlučových kyselin** (colestipol, cholestyramin), které přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin jejich navázáním do nerozpustného komplexu. Dochází k aktivaci jaterních LDL-receptorů a urychlení katabolismu částic LDL. Tímto způsobem se snižuje hladina LDL-C, neboť zvyšují jeho vylučování po transformaci na žlučové kyseliny. Vzhledem k zanedbatelné absorpci nemají tyto léky prakticky žádné nepříznivé systémové účinky. K nežádoucím účinkům patří obstipace, dolní dyspepsie, malabsorpce některých vitaminů a léků podávaných současně s pryskyřicí.

Třetí skupinu léků představují **fibráty** [klofibrát (1. generace), gemfibrozil, bezafibrát (2. generace), fenofibrát, ciprofibrát (3. generace)]. Účinně snižují nejen koncentrace TG, ale zřetelně zvyšují HDL-C a novější preparáty jsou schopny

též snížit TC. Nežádoucí účinky zahrnují dyspepsii, kožní alergii, hepatotoxicitu, cholelithiasu, impotenci, myopatii i rabdomyolysu a zvýšení účinku perorálních antikoagulantů.

Čtvrtou skupinou hypolipidemik reprezentuje **kyselina nikotinová** (niacin) a **její deriváty** (acipimox). Niacin, resp. přípravky jej obsahující v ČR chybí; acipimox vzhledem k nízké úhradě zdravotními pojišťovnami již prakticky není předepisován. Niacin snižuje hladiny TG i TC a výrazně zvyšuje HDL-C. Nežádoucí účinky - flush, pruritus a dyspepsie - jsou relativně časté a omezují spolupráci pacienta. Relativní kontraindikace podávání niacinu představují jaterní léze, dna, DM a nespecifické záněty střevní.

Literatura u autora



aktuality...

Klíšťová encefalitida

Loni bylo v Česku hlášeno 642 případů klíšťové encefalitidy. V hlavním městě zaznamenali lékaři 71 případů.

Klíšťová encefalitida může způsobit vážné neurologické komplikace, v některých případech dokonce končí smrtí. Lidé se však proti tomuto onemocnění mohou chránit očkováním, na rozdíl od lymfscé boreliózy, kterou také klíšata mohou přenášet.

Na českém trhu jsou dvě očkovací látky chránící proti viru, který encefalitidu způsobuje. Jedna z vakcín byla speciálně vyvinuta zvlášť pro děti a zvlášť pro dospělé.

Podle Jiřího Berana z Centra očkování a cestovní medicíny v Hradci Králové speciální vakcína určena pro děti od jednoho do 11 let méně zatěžuje dětský imunitní systém.

Počet onemocnění v posledním desetiletí kolísá, minimum je 415 případů z roku 1997 a nejvíce, 743 případů, bylo hlášeno v roce 1995. Nejvíce infikovaných klíšat je v oblastech kolem řek. Podél Vltavy a Berounky je infikováno pět procent klíšat. První příznaky zánehtu mozku se objevují asi sedm dní po přísátí infikovaného klíšete a bývají často zaměňovány s chřipkou, protože mezi ně patří zvýšená teplota, pobolívání hlavy a kloubů. Řada případů se do statistik ani nedostane, protože při mírném průběhu postižený mnohdy k lékaři nepříjde.

U některých pacientů do týdne nastupuje druhá fáze onemocnění - vysoké horečky, poruchy stability, zvracení. V tomto období může dojít k poškození mozku. U dětí bývá průběh onemocnění mírnější, u starších lidí může být velmi těžký.

V akutní fázi mohou ochrout končetiny, svaly břicha i hrudníku.

Úmrtnost se pohybuje od 0,3 do 3,7 procenta případů. Podle Berana je možné nechat se očkovat po celý rok. Vakcína se aplikuje ve třech dávkách a organismus je proti encefalitidě chráněn od dvou týdnů po aplikaci druhé dávky.

Očkování není hrazeno ze zdravotního pojištění, ale některé pojišťovny je dětem nebo mladým lidem částečně platí.

Vzdělávací program SVL ČLS JEP pro praktické lékaře v roce 2003

I. CYKLUS: DOPORUČENÉ POSTUPY V PRAXI

Cyklus je zaměřený na probírání doporučených klinických postupů, které pro praktické lékaře vydala a garantovala ČLS (www.cls.cz/dp). Program si klade za cíl podpořit implementaci DP do každodenní medicínské praxe. Vybrané DP reflektují na společensky významné poruchy zdraví a na oblasti nejdůležitějších změn medicínskému poznání s cílem sloužit lékařům jako praktická pomůcka v jejich nesnadné úloze orientovat se v příslušnosti nových medicínských, farmakoterapeutických a technických poznatků. Rok 2003 je prvním z několikaletého cyklu věnovaného doporučeným postupům.

Semináře budou strukturovány do úvodních odborných sdělení pozvaných specialistů k dané problematice na které bude navazovat panelová diskuse nad kasuistikami a problémy v praxi. Cyklus je zahrnut do systému KV ČLK a za účast na jednotlivých seminářích budou přidělovány 3 - 4 kredity ČLK podle délky semináře (1 hodina = 1 kredit). Za účast na třech seminářích věnovaných DP bude přiděleno vyšší hodnocení - 1 certifikát.

BRNO

Místo konání: Velká posluchárna LF Masarykovy university, Komenského 2, Brno

18.1.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
15.2.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Ortopedie (Plochá noha, pes equinovarus, statické deformity přednoží)
15.3.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Urologie (Akut. skrotum, varikokéla, poruchy močení u mužů)
9.4.	Středa	16.30-20	Brno	Dermatologie (Kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
17.5.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymfická borelióza)
11.6.	Středa	16.30-20	Brno	Urologie (Infekce močových cest, mikrobiologická diagnostika, léčba)
20.9.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Oftamologie (Oftalmologický pacient)
18.10.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Neurologie/ Imunologie (Progresivní neurogenní a svalová onemocnění)
15.11.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Pneumologie (Hemoptýza, pleurální sy, CHOPN)
10.12.	Středa	16.30-20	Brno	Infekce (Erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)

ČESKÉ BUDĚJOVICE

Místo konání: Sál Meidpont, Poliklinika Jih, M. Školské 17, České Budějovice

16.1.	Čtvrtek	16-20	ČB	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)
20.2.	Čtvrtek	16-20	ČB	Urologie I (Akut. skrotum, varikokéla, poruchy močení u mužů)
20.3.	Čtvrtek	16-20	ČB	Kardiologie I (Akutní koronární sy, st.p. IM)
17.4.	Čtvrtek	16-20	ČB	Urologie II (Hematurie, renální kolika, lithiáza)
15.5.	Čtvrtek	16-20	ČB	Gastroenterologie/Infekce (Virové hepatitidy, AI hepatitis, ikterus dif. dg.)
19.6.	Čtvrtek	16-20	ČB	Neurologie/ Imunologie (Primární a sekundární bolesti hlavy, cefalgie myoskelet. etio)
18.9.	Čtvrtek	16-20	ČB	Neurologie/ Imunologie (Progresivní neurogenní a svalová onemocnění)
16.10.	Čtvrtek	16-20	ČB	Pneumologie (Hemoptýza, pleurální sy, CHOPN)
20.11.	Čtvrtek	16-20	ČB	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
18.12.	Čtvrtek	16-20	ČB	Gastroenterologie I (Peptický vřed, infekce HP, funkční dyspepsie)

HRADEC KRÁLOVÉ

Místo konání: Restaurace Duran, Hradec Králové

23.1.	Čtvrtek	16-20	HK	Kardiologie (Akutní koronární sy, st.p. IM)
27.2.	Čtvrtek	16-20	HK	Infekce (Erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
27.3.	Čtvrtek	16-20	HK	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymfická borelióza)
24.4.	Čtvrtek	16-20	HK	ORL (bolest ucha, tinnitus, sinusitis)
22.5.	Čtvrtek	16-20	HK	Gastroenterologie (Cholelithiáza, ikterus, chron. pankreatitis)
26.6.	Čtvrtek	16-20	HK	Kardiologie (Chron. srdeč. selhání, dg. a léčba)
25.9.	Čtvrtek	16-20	HK	Neurologie (Primární a sekund. bolesti hlavy)
23.10.	Čtvrtek	16-20	HK	ARO/Psychiatrie (Předávkování a otrava drogami, akut. intoxikace po požití léků, závislost)
26.11.	Středa	16-20	HK	Dermatologie (Kontaktní ekzém, dermatitidy, urtikária, mykózy)
17.12.	Středa	16-20	HK	Revmatologie (Revmatoidní artritida, zásady léčby kortikoidy)

JIHLAVA**Místo konání: Hotel Gustav Mahler, Křížová 4, 586 01 Jihlava**

19.2.	Středa	17-20	Jihlava	Hematologie (Anémie, trombofilie, antikoagulační léčba)
19.3.	Středa	17-20	Jihlava	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
16.4.	Středa	17-20	Jihlava	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
14.5.	Středa	17-20	Jihlava	Alergologie (Alergická rhinitis, anafylaktická reakce, alergie na bílkovinu kravského mléka)
17.9.	Středa	17-20	Jihlava	Urologie (Hematurie, renální kolika, lithiáza)
15.10.	Středa	17-20	Jihlava	Gastroenterologie (Peptický vřed, infekce HP, funkční dyspepsie)
12.11.	Středa	17-20	Jihlava	Urologie (Infekce močových cest, mikrobiologická diagnostika, léčba)

KARLOVY VARY**Místo konání: Karlovy Vary, Hotel Poštovní dvůr, Slovenská 2 : 11.1., Hotel Imperiál, U Imperialu 31 : 15.2., další akce nejsou určeny**

11.1.	Sobota	9-13	K.Vary	Hematologie (Anémie, trombofilie, antikoagulační léčba)
15.2.	Sobota	9-13	K.Vary	Urologie (Akut. skrotum, varikokéla, poruchy močení u mužů)
15.3.	Sobota	9-13	K.Vary	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
12.4.	Sobota	9-13	K.Vary	Infekce (Erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
10.5.	Sobota	9-13	K.Vary	ARO/Psychiatrie (Předávkování a otrava drogami, akut. intoxikace po požití léků, závislost)
14.6.	Sobota	9-13	K.Vary	Ortopedie (Plochá noha, pes equinovarus, statické deformity přednoží)
13.9.	Sobota	9-13	K.Vary	Chirurgie (Panaricia a flegmona, ošetření a převaz rány, termický úraz)
11.10.	Sobota	9-13	K.Vary	Kardiologie (Fibrilace síní, SV tachykardie, trvalá kardiostimulace)
15.11.	Sobota	9-13	K.Vary	Chirurgie (Kýly, infekční a neinfekční perianální afekce)
13.12.	Sobota	9-13	K.Vary	Oftalmologie (Oftalmologický pacient)

LIBEREC**Místo konání: Liberec, Knihovna nemocnice, Husova 10**

9.1.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)
6.2.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
6.3.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Dermatovenerologie (Sexuálně přenosné choroby)
3.4.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Alergologie (Alergická rhinitis, anafylaktická reakce, alergie na bílkovinu kravského mléka)
5.6.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Psychiatrie I (Anorexia, bulimia nervosa, úzkostné stavy, deprese)
4.9.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Diabetes mellitus (Dietní léčba, tělesná zátěž, diabetická noha)
2.10.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Neurologie/ Imunologie (Progresivní neurogenní a svalová onemocnění)
6.11.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Chirurgie (Panaricia a flegmona, ošetření a převaz rány, termický úraz)
4.12.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Urologie (Akut. skrotum, varikokéla, poruchy močení u mužů)

OLOMOUČ**Místo konání: Olomouc, Posluchárna TU, LF university Palackého, Hněvotínská 3**

25.1.	Sobota	9-13	Olomouc	Hematologie (Anémie, trombofilie, antikoagulační léčba)
15.2.	Sobota	9-13	Olomouc	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)
22.3.	Sobota	9-13	Olomouc	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
26.4.	Sobota	9-13	Olomouc	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
24.5.	Sobota	9-13	Olomouc	Gastroenterologie (Cholelithiáza, ikterus, chron. pankreatitis)
21.6.	Sobota	9-13	Olomouc	Dermatologie (Kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
20.9.	Sobota	9-13	Olomouc	Neurologie (Primární a sekundární bolesti hlavy)
18.10.	Sobota	9-13	Olomouc	Revmatologie (Revmatoidní artritida, zásady léčby kortikoidy)
22.11.	Sobota	9-13	Olomouc	Chirurgie (Kýly, infekční a neinfekční perianální afekce)

OSTRAVA**Místo konání: Polský dům, Poděbradova 53, Ostrava 1: 15.2., 27.3., 18.10., Hotel Imperiál, Tyršova 6, Ostrava 1: ostatní akce
Odborný garant: MUDr. Alice Havlová, Radova 14, 717 00 Ostrava II, telefon: 596 232 079, 606 685 360, e-mail: alhavlova@volny.cz**

23.1.	Čtvrtek	16-20	Ostrava	Gastroenterologie (Peptický vřed, infekce HP, funkční dyspepsie)
15.2.	Sobota	11-15	Ostrava	Dermatologie (Kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
27.3.	Čtvrtek	16-20	Ostrava	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
19.4.	Sobota	11-15	Ostrava	Diabetes mellitus (Dietní léčba, tělesná zátěž, diabetická noha)
19.6.	Čtvrtek	16-20	Ostrava	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymfická borelióza)
18.10.	Sobota	11-15	Ostrava	Dermatologie (Kontaktní ekzém, dermatitidy, urtikária, mykózy)
29.11.	Sobota	11-15	Ostrava	Neurologie/ Imunologie (Progresivní neurogenní a svalová onemocnění)

PARDUBICE**Místo konání: 12.2.: Zámeček v Pardubicích, 8.3.: Lázně Bohdaneč, 14.5. Litomyšl- zámeček pivovar, dále: není stanoveno**

12.2.	Středa	16-20	Pardub.	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)
8.3.	Sobota	16-20	Pardub.	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)

14.5.	Středa	16-20	Pardub.	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymfická borelióza)
11.6.	Středa	16-20	Pardub.	Infekce (Parazitární nemoci, cestovní medicína)
3.9.	Středa	16-20	Pardub.	Gastroenterologie/Infekce (Virové hepatitidy, AI hepatitis, ikterus dif.dg.)
8.10.	Středa	16-20	Pardub.	Urologie (Hematurie, renální kolika, lithiáza)
5.11.	Středa	16-20	Pardub.	Oftamologie (Oftalmologický pacient)

PLZEŇ

Místo : Šafránkův pavilon, Alej svobody, Plzeň

18.1.	Sobota	10-14	Plzeň	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)
22.2.	Sobota	10-14	Plzeň	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
22.3.	Sobota	10-14	Plzeň	Diabetes mellitus (Dietní léčba, tělesná zátěž, diabetická noha)
17.5.	Sobota	10-14	Plzeň	Gastroenterologie/Infekce (Virové hepatitidy, AI hepatitis, ikterus dif. dg.)
21.6.	Sobota	10-14	Plzeň	ORL (Bolest ucha, tinnitus, sinusitis)
20.9.	Sobota	10-14	Plzeň	Oftamologie (Oftalmologický pacient)
18.10.	Sobota	10-14	Plzeň	Pneumologie (Hemoptýza, pleurální sy, CHOPN)

PRAHA A STŘEDOČESKÝ KRAJ

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2

23.1.	Čtvrtek	16-20	Praha	Urologie (Infekce močových cest, mikrobiologická diagnostika, léčba)
27.2.	Čtvrtek	16-20	Praha	Pneumologie (Hemoptýza, pleurální sy, CHOPN)
1.3.	Sobota	10-14	Praha	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
27.3.	Čtvrtek	16-20	Praha	Dermatovenerologie (Sexuálně přenosné choroby)
12.4.	Sobota	10-14	Praha	Dermatologie (Kontaktní ekzém, dermatitidy, urtikária, mykózy)
24.4.	Čtvrtek	16-20	Praha	Chirurgie (Kýly, infekční a neinfekční perianální afekce)
22.5.	Čtvrtek	16-20	Praha	Dermatologie (Kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
26.6.	Čtvrtek	16-20	Praha	Kardiologie (Akutní koronární sy, st.p. IM)
25.9.	Čtvrtek	16-20	Praha	Urologie (Akut. skrotum, varikokéla, poruchy močení u mužů)
4.10.	Sobota	10-14	Praha	Infekce (Erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
23.10.	Čtvrtek	16-20	Praha	Infekce (Parazitární nemoci, cestovní medicína)
27.11.	Čtvrtek	16-20	Praha	Revmatologie (Revmatoidní artritida, zásady léčby kortikoidy)
6.12.	Sobota	10-14	Praha	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymfická borelióza)
18.12.	Čtvrtek	16-20	Praha	ARO/Psychiatrie (Předávkování a otrava drogami, akut. intoxikace po požití léků, závislost)

ÚSTÍ NAD LABEM

Místo konání: Vzdělávací centrum Masarykovy nemocnice, Pasteurova 9, Ústí nad Labem

6.2.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Hematologie (Anémie, trombofilie, antikoagulační léčba)
6.3.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Angiologie (Akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
3.4.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
5.6.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Alergologie (Alergická rhinitis, anafylaktická reakce, alergie na bílkovinu kravského mléka)
4.9.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymfická borelióza)
25.9.	Čtvrtek	17-21	ÚnL	Systémová enzymoterapie
2.10.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Ortopedie (Plochá noha, pes equinovarus, statické deformity přednoží)
6.11.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	ARO/Psychiatrie (Předávkování a otrava drogami, akut. intoxikace po požití léků, závislost)
4.12.	Čtvrtek	16-20	ÚnL	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)

ZLÍN

Místo konání: Střední zdravotnická škola - VŠZ, Příluky 372, Zlín

13.1.	Pondělí	17-20	Zlín	Endokrinologie (Nemoci štítné žlázy)
10.2.	Pondělí	17-20	Zlín	Urologie (Akut. skrotum, varikokéla, poruchy močení u mužů)
10.3.	Pondělí	17-20	Zlín	Infekce (Erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
14.4.	Pondělí	17-20	Zlín	Kardiologie (Akutní koronární sy, st. p. IM)
12.5.	Pondělí	17-20	Zlín	Dermatologie (Kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
9.6.	Pondělí	17-20	Zlín	ARO/Psychiatrie (Předávkování a otrava drogami, akut. intoxikace po požití léků, závislost)
8.9.	Pondělí	17-20	Zlín	Dermatologie (Kontaktní ekzém, dermatitidy, urtikária, mykózy)
13.10	Pondělí	17-20	Zlín	Oftamologie (Oftalmologický pacient)
10.11	Pondělí	17-20	Zlín	Myoskeletální medicína (Bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
8.12.	Pondělí	17-20	Zlín	Revmatologie (Revmatoidní artritida, zásady léčby kortikoidy)

ZNOJMO

Místo konání: Hotel Dukla, Vídeňská ul., Znojmo

22.2.	Sobota	9- 13	Znojmo	Urologie (Hematurie, renální kolika, lithiáza)
12.4.	Sobota	9- 13	Znojmo	Infekce (Erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
11.10	Sobota	9- 13	Znojmo	Gastroenterologie/Infekce (Virové hepatitidy, AI hepatitis, ikterus dif. dg.)
13.12	Sobota	9- 13	Znojmo	Chirurgie (Panaricia a flegmona, ošetření a převaz rány, termický úraz)

II . CYKLUS: SYSTÉMOVÁ ENZYMOTERAPIE V PRAXI

Cyklus pořádá sekce enzymoterapie SVL ČLS JEP. Probírány budou otázky a kasuistiky ve vztahu k indikaci a využitelnosti enzymoterapie v léčbě. Semináře budou v délce 4 přednáškových hodin a budou hodnoceny 4 kredity v rámci programu KV ČLK.

datum	den	od - do (hod.)	MÍSTO
29.1.	středa	16 - 20	PARDUBICE, DŮM HUDBY, SUKOVA 1260
30.1.	čtvrtek	17 - 21	JIHLAVA, HOTEL GUSTAV MAHLER, KŘÍŽOVA 4
12.3.	středa	17 - 21	PLZEŇ, ŠAFRÁNKŮV PAVILON LF, ALEJ SVOBODY 31
13.3.	čtvrtek	16 - 20	ČESKÉ BUDĚJOVICE, KONGRESOVÉ CENTRUM GERBERA, MÁNESOVA 3
14.5.	středa	17 - 21	OSTRAVA - adresa není ještě udána
15.5.	čtvrtek	17 - 21	OLOMOUC - adresa není ještě udána
24.9.	středa	16 - 20	KARLOVY VARY - adresa není ještě udána
25.9.	čtvrtek	17 - 21	ÚSTÍ NAD LABEM - adresa není ještě udána
15.10.	středa	16 - 20	HRADEC KRÁLOVÉ - adresa není ještě udána
16.10.	čtvrtek	16 - 20	LIBEREC - adresa není ještě udána

V prvním pololetí roku 2004 budou semináře uvedeny také v Brně, Zlíně a Praze.

III. CYKLUS: VZDĚLÁVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH SESTER V ORDINACÍCH PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

Cyklus workshopů bude věnován styčným problémům v péči o pacienta z pohledu jak lékaře tak jeho zdravotní sestry. Na workshopy budou společně zváni praktičtí lékaři a jejich zdravotní sestry. Probírány budou zejména otázky kolem péče o rány, inkontinence, home care programu, paliativní léčby, screeningu kolorektálního karcinomu. Semináře budou zahrnuty do systému KV lékařů a hodnoceny příslušnými kredity ČLK. Současně budou hodnoceny v systému KV sester a účast sester bude hodnocena kredity České asociace sester. Program tohoto cyklu je ve vývoji a první semináře budou uvedeny v březnu/dubnu 2003. Doufáme, že v příštím čísle budeme moci uvést bližší informace o datu a místech konání.

EVIDENCE ÚČASTI NA SEMINÁŘÍCH SVL

Účast členů SVL ČLS JEP na seminářích bude centrálně evidována Společností všeobecného lékařství a účastníkům bude 1x do roka zasláno souhrnné potvrzení o účasti s výčtem získaných kreditů a certifikátů v systému KV ČLK. Nečlenové SVL ČLS JEP obdrží potvrzení o účasti s počtem získaných kreditů ČLK po každém jednotlivém semináři a to po zaplacení manipulačního poplatku 100,- Kč.

INFORMACE, DOTAZY, PŘIPOMÍNKY

Obracejte se přímo na příslušné regionální odborné garanty SVL ČLS JEP, ev. přímo na sekretariát SVL ČLS JEP.

- ▶ Brno: MUDr. Marcela Bradáčová, IDVPZ, Vinařská 6, 656 02 Brno, tel.: 777 303 709, e-mail: m.bradacovz@volny.cz
- ▶ České Budějovice: MUDr. Jiří Burda, Adresa: Lednická 99, 370 06 České Budějovice, Telefon: 387 718 222, 602 480 625, e-mail: jburda@volny.cz
- ▶ Hradec Králové: Odborný garant: MUDr. Ambrož Homola, Třebešská 1575, 500 00 Hradec Králové, telefon: 737 336 784, e-mail: homola@pmfhk.cz
- ▶ Jihlava: MUDr. Jiří Havránek, Masarykovo nám. 33 - 34, Jihlava, telefon: 603 499 406, e-mail: havranekj.@email.cz
- ▶ Karlovy Vary: MUDr. Alena Šimurdová, Vítězná 51, 360 09 Karlovy Vary, telefon: 353 234 580, 605 425 242, e-mail: simurdova@mybox.cz
- ▶ Liberec: MUDr. Jan Šindelář, Tanvaldská 345, 463 11 Liberec, telefon: 485 240 419, 606 494 849, e-mail: ja.sin@volny.cz
- ▶ Olomouc: MUDr. Helena Štěpánková, SPEA, nám. Hrdinů, 772 00 Olomouc, telefon: 685 505 133, e-mail: stepankova@quick.cz
- ▶ Ostrava: MUDr. Alice Havlová, Radova 14, 717 00 Ostrava II, telefon: 596 232 079, 606 685 360, e-mail: alhavlova@volny.cz
- ▶ Pardubice: MUDr. Alexandra Sochorová, U Pošty 14, 538 51 Chrast u Chrudimi, telefon: 469 666 593, 602 969 321, e-mail: alexandra.sochorova@worldonline.cz
- ▶ Plzeň: MUDr. Jana Hajnová, Heyrovského 52, 301 00 Plzeň, telefon: 377 445 496, 605 240 872, e-mail: jhajnova@volny.cz
- ▶ Praha (čtvrteční semináře): MUDr. Jaroslava Laňková, Jugoslávských partyzánů 18, Praha 6, telefon: 776 31 31 84, e-mail: lankova@svl.cz
- ▶ Středočeský kraj (sobotní semináře v Praze): MUDr. Pavel Brejník, Důl Kladno, Libušín, 273 06 Kladno, e-mail: brejnik@sendmel.cz
- ▶ Ústí nad Labem: MUDr. Anna Nejedlá, U pivovarské zahrady 5, 400 07 Ústí n. L., telefon: 475 501 588, e-mail: anna.nejedla@volny.cz
- ▶ Zlín: MUDr. Jiří Horký, Vodní 105, 760 01 Zlín, telefon: 577 220 076, e-mail: horky.pl@volny.cz
- ▶ Znojmo: MUDr. Miloš Ponižil, Mlýnská 541, 67167 Hrušovany n. Jev. 760 01 Zlín, telefon: 515 229 180, 624 229 180
- ▶ Sekretariát SVL ČLS JEP: U Hranic 16/3221, 100 00 Praha 10, fax: 267184041, tel. 267184064, e-mail: svl@cls.cz

Pravidelně aktualizované informace o vzdělávacím programu najdete na

www.svl.cz

Alzheimerova demence a zkušenosti s léčbou

Doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., Prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc.

Psychiatrická klinika LF UP v Olomouci

Souhrn:

Autoři podávají přehled o diagnostických a terapeutických možnostech léčby Alzheimerovy choroby. Zdůrazňují, že léky první volby při stanovení diagnózy Alzheimerovy demence jsou blokátory acetylcholinesterazy – donepezil, rivastigmin a galantamin. Uvádí i vlastní poznatky s užitím prvních dvou.

Klíčová slova:

Alzheimerova demence, kognitiva, blokátory acetylcholinesterazy, donepezil, rivastigmin, galantamin

Úvod

V 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí je obsáhlá definice, která zdůrazňuje základní body při diagnostice: demence je syndrom, který vznikl následkem onemocnění mozku, obvykle chronického nebo progresivního charakteru, u něhož dochází k narušení vyšších korových funkcí, včetně paměti, myšlení, orientace, schopnosti řeči, učení a úsudku, přitom vědomí není zastřeno. Zhoršení uvedených funkcí je doprovázeno, někdy předcházeno, zhoršením kontroly emocí, sociálního chování nebo motivace. Diagnózu demence lze tedy stanovit na základě klinického obrazu – psychiatrického a psychologického vyšetření. K jejímu určení nestačí pouze patologický nález zobrazovacích technik (CT, SPECT, MRI). Demence se stává celosvětovým problémem, ač se toho času zdá, že se více týká především rozvinutých – tedy bohatších – zemí. Avšak s tím, jak narůstá počet obyvatel Země, roste i počet lidí starších šedesáti let, tedy těch, kteří jsou jejím výskytem ohroženi především. Tím představuje již problém globální. Nárůst množství starších občanů je v relativních číslech dokonce větší, než je tomu u celkového nárůstu populace. Zatímco počet obyvatel Země vzrostl za 20 let o 38%, za stejnou dobu populace starší šedesáti let vzrostla o 57%.

U lidí starších 65 let je riziko nález demence 5%, v 75 letech stoupá na 10%, u lidí osmdesátiletých je 20%, v souboru nad 90 let věku nalezneme 30–50% nemocných demencí.

Demence lze dělit podle několika kritérií, z didaktického hlediska nevhodnější se jeví dělení na tři skupiny:

- 1) Atroficko–degenerativní demence.
- 2) Demence ischemicko–vaskulární
- 3) Sekundární demence

Uvedené tři skupiny se vyskytují nesterjné často. Největší díl tvoří atroficko–degenerativní demence, je jíh přibližně 50 – 60%, nejčastější z nich je pak demence u Alzheimerovy choroby (demence Alzheimerova typu).

Demence vaskulárního typu představují 15 – 20%, z nich nejčastější je multiinfarktová demence. Symptomatické, tedy sekundární demence jsou zastoupeny 10 – 15%. Smíšené formy výše uvedených demencí představují podle některých zdrojů 13 – 17%. Pokud jde o etiologii, pak demence vaskulární je spojena s onemocněním kardiovaskulárního systému, hypertenzí nebo cévní mozkovou příhodou, u atroficko–degenerativních demencí je primární onemocnění vlastní mozkové tkáně.

Sekundární (symptomatické) demence jsou méně sourodou skupinou demencí, na jejichž vzniku se podílí celá řada příčin. Jde o demence v souvislosti s traumatem, tedy posttraumatické demence, dále infekční v nejširším slova smyslu (sem patří i problematika syfilis a AIDS), metabolické při poruchách jater, respiračního systému, ledvin (i při dialýze), demence při karencích vitamínů, dále při endokrinních onemocněních, při tumorech, epilepsii, demence toxického pů-

vodu (jak průmyslové toxiny, tak otázka alkoholu a drog), demence při hydrocefalu, existují i demence farmakogenního původu. Kritéria demence uvádí tabulka č. 1.

Dvě největší skupiny demencí jsou atroficko–degenerativní a vaskulární. Jejich klinický obraz má své jasné odlišnosti, které nám umožní jejich rozlišení. V tabulce č. 2 jsou uvedeny základní klinické rozdíly mezi demencí u Alzheimerovy choroby a vaskulární demencí

Kromě klinického obrazu se obě demence liší svými morfologickými nálezy. Ty jsou bohatší u Alzheimerovy choroby. Kromě difúzní atrofie, která může, ale nemusí být plně vyjádřena, jsou další typická poškození šedé hmoty mozkové, jak ukazuje tabulka č. 3. Alzheimerova choroba se kromě uvedených morfologických nálezu vyznačuje rovněž biochemickými odlišnostmi, které vesměs znamenají úbytek mozkových mediátorů, kde hlavní roli hraje úbytek acetylcholinu, jak ukazuje tabulka č. 4.

Demence u Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba je nejčastěji se vyskytující demencí, je také jednou z nejčastějších příčin smrti. Lze ji dělit na presenilní demenci Alzheimerova typu, která vzniká do 65 let života, a senilní demenci Alzheimerova typu, což je forma se začátkem po 65 letech. První popis této nemoci podal Alois Alzheimer (1864–1915), ředitel psychiatrické nemocnice v Mnichově, v roce 1906 v přednášce „Neobvyklá porucha cerebrálního kortexu“, přednesené na konferenci v Tübingenu v jihozápadním Německu. Demence se vyvíjí většinou většinou plíživě, pomalu a trvale progreduje. Psychické funkce jsou postiženy difúzně, rovnoměrně. Relativně brzy dochází k postižením osobnostních rysů a charakteristik, u nemocných se ztrácejí základní etická a estetická pravidla, návyky a zvyklosti, nemocní se stávají překvapivě nápadnými. Ztrácejí své zájmy, narušují dlouholeté vazby a vztahy, stávají se podezíravými a hašteřivými. Dochází k mnestickým poruchám, s čímž souvisí amnestická dezorientace, kdy ovšem

tabulka č. 1

Kritéria demence

- ▶ zjevné zhoršení krátkodobé a dlouhodobé paměti
- ▶ dále alespoň jeden z faktorů:
 - narušení abstraktního myšlení
 - narušení soudnosti
 - narušení ostatních kognitivních funkcí změny osobnosti
- ▶ tyto poruchy se manifestují v obvyklých pracovních či sociálních procesech ve vztahu k okolí
- ▶ nejde o poruchu vědomí

nejde o kvalitativní poruchu vědomí. Objevují se poruchy dalších korových funkcí, jako je afázie, apraxie, agnozie, výrazně trpí prostorová orientace. Nemocní přestávají zvládat péči o sebe sama, bez pomoci se stávají zanedbanými i po stránce hygieny či odívání. Objevuje se postižení emocí, nejčastější je emoční plochost, avšak hlavně v počátku onemocnění se může objevit deprese, nežádka i mánie. Mohou se objevit paranoidní syndromy, bludy bývají spíše vágní a měnlivé, halucinační symptomy bývají rovněž přechodné a jsou méně časté.

Průběh demence u Alzheimerovy choroby lze dělit do pěti stadií:

- 1) Prodomální fáze: Charakteristickým rysem je zvýraznění zapomnělosti, které někdy nepřevyšuje běžné stařecké zapominání
- 2) Časná fáze: Zapominání je zcela zjevné, kvalitativně nové a odlišné, je porušena plynulost řeči, objevují se emoční změny. Nemocný je nápadný především obtížným vybavováním si jmen, dat a událostí. Prostorová orientace bývá zachována.
- 3) Intermediální fáze: Dochází k výraznému narušení osobnostních rysů, je narušena orientace časová i prostorová, nemocný zapomíná nejen jména a data, ale i tváře, řeč je obsahově chudá, objevují se perseverace, konfabulace a fatické poruchy.
- 4) Pozdní fáze: Nemocný prakticky nekomunikuje s okolím, paměť je výrazně narušena, jsou přítomny dezorientace ve všech kvalitách, echolalie a neologismy, opakovaně se vyskytují deliria. Je zřetelná neurologická symptomatika – poruchy chůze, hybnosti, jsou zvýrazněny axiální reflexy.
- 5) Terminální fáze: Nemocný je zcela imobilní, inkontinentní, paměťové schopnosti jsou zcela narušeny, emočně je zcela plochý, řeč je nesrozumitelná. Postižený umírá většinou na některé přidružené onemocnění, může to být bronchopneumonie či následek i drobného traumatu. Nemoc trvá řádově roky. Průběh několikaměsíční je vzácný, stejně tak přežívání více než 10 let.

Etiologie Alzheimerovy nemoci

Není zcela známá, nejvíce se dnes hovoří o genetickém podmínění Alzheimerovy demence, zvláště u forem presenilních. Zjišťovány jsou abnormality na dlouhém raménku 21. chromozomu, které jsou nejspíše zodpovědné za vznik beta amyloidu. Dále pak jsou popisovány abnormality 19. chromozomu (otázka apolipoproteinu E) a 14. chromozomu (interakce se zevním prostředím včetně problému alumina a zinku).

Morfologické a biochemické nálezy, které napomáhají určit diagnózu, ukazují výše uvedené tabulky. Je třeba zdůraznit, že míra atrofie nemusí zákonitě korespondovat se stupněm demence. Dalším praktickým problémem je, že řadu těchto nálezů lze potvrdit až při histologickém vyšetření.

Terapie

Terapeutické možnosti u demencí představují dva neoddelitelné kroky. Tím prvním jsou behaviorální postupy, což představuje především motivaci a stimulaci nemocného, jeho neustálou aktivizaci, zaměstnání fyzickou a duševní prací během dne, která je adekvátní stavu nemocného. Především v čas-

ných stadiích je třeba se zaměřit na trénink paměti. Bez této péče je samotná pomoc farmakologická zbytečně ochuzována o možnost úspěchu.

Farmakologické kroky shrnuje tabulka č. 5. Jsou zaměřeny jednak na ovlivnění cholinergního systému, který je při výskytu demence nejvíce postižen, druhou skupinu pak tvoří ovlivnění ostatních mediátorových systémů, spolu s podporou nutriční a trofiky CNS.

Kauzální terapie není známa. Současná terapie vychází z poznání některých patogenetických pochodů, které se účastní na rozvoji Alzheimerovy demence. Terapie se ubírá dvěma cestami: jde buď o facilitaci acetylcholinergního systému, druhou cestou je ovlivnění celé řady dalších mechanismů, jak ukazuje tabulka č. 5. Uvedené postupy jsou zaměřeny především na korekci narušených kognitivních funkcí.

Antagonisté cholinesteráz jsou dnes nejúčinnějšími léky při léčbě demence.

Principem jejich účinku je zablokování cholinesterázového metabolismu (buď acetylcholinesterázy samotné [donepezil]) nebo duálním účinkem (acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy [rivastigmin]), což vede ke zvýšení koncentrace acetylcholinu v synaptické štěrbíně.

K dispozici jsou nyní donepezil (Aricept), ri-

tabulka č. 2

Klinické rozdíly mezi demencí u Alzheimerovy choroby a vaskulární demencí

Demence u Alzheimerovy choroby	vaskulární demence
přítomna demence globální a progredientní průběh deteriorace ostrůvková demence nepřítomnost jiných specifických příčin demence	přítomna demence stupňovitě probíhající, fluktuující, přítomny neurologické symptomy a poruchy instrumentální průkaz cerebrovaskulárního onemocnění

tabulka č. 3

Morfologické nálezy u vaskulární demence a demence u Alzheimerovy choroby

Vaskulární demence	demence u Alzheimerovy choroby
Mnohočetné infarkty zvláště v bílé hmotě atrofie, demyelinizace další nálezy svědčící pro postižení kardiovaskulárního systému nebo cévního systému CNS	difúzní atrofie CNS typické postižení šedé hmoty CNS – Alzheimerovy plaky (beta amyloid) – tangles – neurofibrilární košíčky (tau-protein) – amyloidoza mozkových tepen – granulovakuolární degenerace – Hiraniho tělíčka

vastigmin (Exelon), galantamin (Reminyl). U obou prvně jmenovaných preparátů, které jsou na trhu déle, existují rozsáhlé dvojité slepé studie, do nichž byly již zařazeny tisíce nemocných. Na základě výsledků můžeme říci, že největší naděje na úspěch je v časných nebo lehčích středních stádiích nemoci. Výsledkem jejich podávání je zastavení progresse či zlepšení stavu na dobu přibližně jednoho roku. Po uplynutí této doby dochází k postupnému zhošování, to je však podstatně pomalejší, než by tomu bylo bez léčby. Mezi ostatní, méně specifické postupy patří podávání nootropik, která zvyšují využití glukózy a kyslíku, čímž zlepšují celkový metabolismus CNS. Patří sem piracetam (Nootropil, Geratam), dále je možné pokusit se zamezit tvorbě volných kyslíkových a peroxi-

anticholinergních a hypotenzních. Nevhodné je i používání benzodiazepinů pro jejich značně tlumivý a prolongovaný účinek, což vede k narušení paměti. Vedle farmakoterapie je nezbytná i léčba rehabilitační, což znamená především motivaci nemocných, jejich zaměstnání během dne, aktivizaci fyzickou i psychickou. Nesmírně důležitá je spolupráce s rodinou, osvědčuje se systém podpůrných skupin a denních stacionářů v raných stádiích nemoci. V pokročilých fázích pomáhají ošetřovatelské ústavy a gerontopsychiatrická oddělení.

Vlastní zkušenosti s léčbou Alzheimerovy demence

Naše dosavadní zkušenosti zahrnují použití donepezilu (11 nemocných léčených déle než rok) a rivastigminu (18 nemocných léčených déle než rok). U obou léků jsme prokázali zastavení progresse onemocnění, a to na dobu nejméně 46 týdnů, pokud šlo o lehkou a střední demenci. V případech těžší demence již k zastavení progresse nedošlo, lze však předpokládat, že celkové zhoršování stavu bylo pozvolnější, než by tomu bylo bez léčby, jak ukazují rozsáhlé zahraniční studie. Oba léky vyžadovaly titraci, u donepezilu 5 mg po dobu 4 týdnů poté při dobré snášenlivosti zvýšení na 10 mg denně, což je ko-

pozorovali jsme výraznější vedlejší účinky, ty však nebyly problémem při pozvolném zvyšování dávky.

Závěr

Alzheimerova demence je nejčastější demencí, která svým významem přesahuje hranice psychiatrie. Její úspěšná léčba představuje šanci ke zlepšení kvality života jak pro nemocné, tak pro jejich příbuzné. Inhibitory acetylcholinesterázy (kognitiva) jsou t.č. jedinými léky, u nichž je prokázán klinicky významný terapeutický účinek v léčbě Alzheimerovy demence. Tyto závěry podporují i naše výsledky.

Literatura:

1. Burns, A., Craig, S., Lawlor, B.: *Assesment scales in old age psychiatry*. Marin Dunitz, London, 1999, 302 p.
2. Gauthier, S.: *Alzheimer's disease*. Martin Dunitz, London, 2001, 386p.
3. Giacobini, E.: *Cholinesterases and cholinesterase inhibitors*. Martin Dunitz, 2000, 270p.
4. Helmchen, H., Lauter, H.: *Diagnostic problems in geriatric psychiatry*. In: Henn, Sartorius, Helmchen, Lauter: *Contemporary psychiatry*. Springer, New York, 2001, vol 3. pp. 117-128.
5. Jiráček, R. a kol.: *Demence*. Maxdorf, Olomouc, 2000, 226p.
6. de Leon, M.J.: *An atlas of Alzheimer's disease*. The Partheon publishing group, London, 1999, 150p.
7. Muller, W.E., Forstl, H.: *Pharmacological and nonpharmacological approaches to the treatment of dementia*. In: Henn, Sartorius, Helmchen, Lauter: *Contemporary psychiatry*, New York, 2001, vol. 2, pp. 35-46.
8. Pidrman, V.: *Demence a možnosti její léčby*. *Medicina v praxi*, Adore 2000, no.12, pp. 26-28.
9. Shiloh, R., Nutt, D., Weizman, A.: *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*. Martin Dunitz, London, 2000, 236p.
10. Tasman, A., Kay, J., Lieberman, J.A.: *Pocket companion to accompany psychiatry*. Philadelphia, W.B. Saunders comp., 1998, 632 p.

tabulka č. 4

Biochemické nálezy u Alzheimerovy choroby

- ▶ úbytek acetylcholinu neuronů v nucleus Meynerti
- ▶ úbytek acetylcholintransferázy
- ▶ centrální úbytek množství a aktivity
 - somatostatinu
 - noradrenalinu
 - serotoninu a serotoninových receptorů
 - nervového růstového faktoru
 - zvýšení množství a aktivity excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát)

dových radikálů, nebo je likvidovat. Tyto schopnosti se předpokládají u vitaminů E, C, dále také u selegilinu (Sepatrem, Jumex), který navíc tím, že blokuje monoaminoxidázu B, zabraňuje i katabolismu dopaminu a noradrenalinu.

Kromě uvedených, více cílené léčby, je nutná i léčba jasně symptomatická, a to především terapie zmateností, neklidu, případně přidružené deprese. Ke tlumení neklidu jsou vhodná neuroleptika, která nemají výrazné vedlejší, především anticholinergní efekty, jako tiaprid (Tiapridal), melperon (Buronil), popř. haloperidol.

Při léčbě deprese je vhodné použití antidepressiv RIMA – moklobemid (Aurorix), či SSRI – citalopram (Seropram), fluvoxamin (Fevarin) fluoxetin (Deprex, Prozac), sertralín (Zoloft), u nichž kromě antidepressivního efektu lze očekávat i příznivý podpůrný efekt při ovlivnění demence cestou zvýšení nabídky mozkových mediátorů.

Naopak zcela nevhodné je použití tricyklických antidepressiv a fenothiazinových neuroleptik, a to pro vysoký výskyt vedlejších účinků, v daném případě především

nečná (nejvyšší) dávka.

Titrace u donepezilu není složitá, výhodou rovněž je, že se podává v jedné denní dávce. U rivastigminu je titrace náročnější. Správná terapeutická dávka se pohybuje mezi 6 mg až 12 mg pro die. Titrace začíná od 1,5 mg dvakrát denně, po čtyřech týdnech se zvyšuje na 3,0 mg dvakrát denně. Další zvýšení na 2 x 4,5 mg je možné opět po čtyřech týdnech. Cílem je dosažení nejvyšší dobře snášené dávky, přičemž nejlepší terapeutické výsledky jsou v rozmezí 6 až 12 mg denně. Rivastigmin tedy vyžadoval opatrnou titraci a dvě denní dávky. Na druhé straně svým mechanismem účinku by mohl být účinnější u těžších forem demence. K tomuto tvrzení je však třeba ještě rozsáhlých studií. Vedlejší účinky, které jsme pozorovali byly především gastrointestinální, dále se objevilo vertigo, cefalea. Pokud byla titrace rivastigminu příliš rychlá,

tabulka č. 5

Farmakoterapie demencí

1) ovlivnění cholinergního mechanismu

- substituce prekurzorů
- **antagonisté cholinesteráz: donepezil, rivastigmin, galantamin – léky prvního kroku - jediné u těchto léků je signifikantně prokázán terapeutický efekt**
- agonisté muskarinové
- nepřímé ovlivnění uvolňování acetylcholinu

2) ostatní

- nootropika
- pyridoxin, E vitamin
- inhibitory MAO B i MAO A
- alkaloidy
- serotoninergní látky
- nervový růstový faktor
- blokátory kalciových kanálů
- neuroleptika
- alkaloidy
- vazodilatancia
- antihypertenziva
- antikoagulancia
- estrogenery

Celiakie: běžnější problém než si myslíme

Donedávna se celiakie považovala za relativně málo běžné onemocnění. V USA bylo dříve udáváno, že celiakie postihuje jednu z 6 000 osob. Populační studie, které byly v USA publikovány v posledních 4 letech, však dokazují daleko vyšší prevalenci, a to zejména u osob evropského původu. Například v nedávné americké studii byl proveden sérologický screening na celiakii u 2 000 zdravých dárců krve, který odhalil 8 pozitivních případů. Seroprevalence celiakie v tomto případě byla 1 : 250. Studie provedené v Evropě prokázaly seroprevalenci celiakie v počtu jeden případ na 150 (!) – 300 osob. Pravděpodobnost výskytu celiakie se zvyšuje o 10 – 20 % u osob v přímém příbuzenství s postiženými celiakii. Celiakie se také často s celou řadou autoimunitně mediovaných chorob, např. se udává, že 7% pacientů s DM I. typu trpí současně celiakii.

Autor článku apeluje směrem k praktickým lékařům, aby pečlivě zvažovali screeningové serologické vyšetření u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou celiakie, s osobní anamnézou jiného autoimunitního onemocnění zejména diabetu mellitu I. typu, ale i AI thyreopatie, revmatoidní artritidy aj., dále pak u symptomatických pacientů se syndromem dráždivého tračníku, neobjasněnou anémií (zejména u sideropenické formy), chronickými průjmy, únavovým syndromem, poklesem váhy nejasné etiologie, malým vzrůstem, epilepsií, neplodností nebo „idiopatickým“ vzestupem jaterních transamináz. Zvláštní pozornost je věnována výskytu dermatitis herpetiformis – tzv. „celiakie kůže“ u nemocných celiakii. Tento klinicky výrazný symptom se však vyskytuje u dospělých celiaků v méně než v 10 %.

Celiakie – neboli **gluten senzitivní enteropatie** je popsána jako autoimu-

nitní zánětlivé onemocnění tenkého střeva, vyvolané u geneticky predisponovaných osob požitím glutenu (lepku) – komponenty pšeničného proteinu. Jeho štěpením vzniklý alfa – gliadin je zodpovědný za tvorbu enterocytárních epitopů, které jsou následně rozpoznány hostitelskou buněčnou imunitou jako cizí. Plazmatické buňky jsou stimulovány k produkci IgA a IgG protilátek, které reagují s celou řadou hostitelských antigenů včetně transglutaminázy, endomysia, gliadinu a retikulinu. Rozvíjí se intenzivní lokální zánět v oblasti tenkého střeva, který mj. způsobuje atrofii slizničních klků s následným rozvojem malabsorpce.

Diagnóza celiakie spočívá v sérologickém vyšetření a biotickém vyšetření jejunální sliznice. Ze sérologických testů je pro screening a diagnostiku doporučováno sériové vyšetření hladin třech protilátek: IgA anti endomysia, IgA anti gliadinu a IgG anti gliadinu. Nově se zavádí vyšetření IgA anti transglutaminázy, které by mělo nahradit těžkopádnější stanovení IgA anti endomysia. Jakákoliv pozitivita v IgA skupině znamená vysokou pravděpodobnost onemocnění celiakii. V případě negativy v IgA skupině a pozitivity v IgG je nutno vyloučit možnou selektivní IgA deficienci (kvantitativním vyšetřením imunoglobulinového spektra). V případě negativy všech třech testů nelze stoprocentně vyloučit celiakii, a trvá-li klinické podezření, je nutno pacienta indikovat k biotickému vyšetření. Autoři udávají provedení biopsie distálního duodena jako zlatý standard pro diagnózu celiakie a doporučují její provedení u většiny pacientů s podezřením na onemocnění. Střevní biopsii by měl indikovat gastroenterolog zkušený v diagnostice a léčbě celiakie.

Neléčená celiakie se projevuje celou řadou symptomů. Klasická forma onemocnění se typicky manifestuje již v ranném dětství neprospíváním, průjmy, vzedmutím břicha a při pozdním rozpoznání i těžkou život ohrožující malnutricí. Mimo ranné dětství jsou však symptomy celiakie méně dramatické. Dokonce se udává, že celiakie v dospělosti, která je provázená klinicky zřejmými projevy, je jen „vrcholem ledovce“ v celkovém počtu skutečného výskytu onemocnění. **Oligosymptomatické a asymptomatické formy onemocnění jsou bohužel spojeny se stejnými riziky pozdních komplikací jako formy symptomatické.** Mezi chronickými komplikacemi celiakie autor popisuje osteoporózu (důsledek malabsorpce kalcia a vitaminu D), řadu neurologických komplikací (jako důsledek silné afinity protilátek asociovaných s celiakii k neurovaskulární tkáni), dále výskyt T-lymfomu tenkého střeva a zejména u dlouhotrvajícího neléčeného onemocnění riziko rozvoje střevního adenokarcinomu ve všech lokalitách.

Léčba spočívá v dietním vyloučení glutenu a příbuzných proteinů, a to úplným vyloučením produktů obsahujících mouku z pšenice, žita a ječmene. Oves je kontroverzním problémem. Ačkoliv vlastní oves v malém množství je nejspíše netoxický, komerční ovesné produkty jsou měřitelně kontaminované pšeničnými přísadami. Rýže, kukuřice, lněné semeno, tapioka, brambory, ořechy, fazole jsou považovány za bezpečné.

MUDr. Jaroslava Laňková

Vybráno z: David A. Nelsen, JR., M.D., M.S., „Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): More Common Than You Think“, The American Family Physician, Dec 15, 2002.

Vředová choroba gastroduodena: léčba v ordinacích praktických lékařů

Doc. MUDr. Jitka Zelenková, CSc.

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn:

Konzervativní terapie gastroduodenálního vředu zaznamenala v posledních desetiletích výrazný pokrok v souvislosti se zavedením antisekrečních a cytoprotektivních léků do praxe. Pochopení významu patogenetické role *H. pylori* a nezbytnosti jeho eradikace přispělo k dalšímu zefektivnění léčby, minimalizaci recidiv a výraznému omezení operativní léčby.

Klíčová slova:

patogeneza peptického vředu, *Helicobacter pylori*, eradikace *H. pylori*, antisekreční a cytoprotektivní terapie

Úvod

Konzervativní léčba peptického vředu žaludku a duodena zaznamenala v období posledních 25 let výrazný pokrok. Zasloužily se o to nové poznatky o blokátorech H₂ receptorů a jejich následné zavedení do praxe. Příznivý efekt léčby na hojení vředů se projevil v 80% případů. Měl však pouze přechodné trvání.

Za 1 – 2 roky po úspěšné léčbě recidivovalo 80 – 90% vředů, především duodenálních. Podobný problém byl zaznamenán také později, a to v souvislosti s používáním blokátorů protonové pumpy (PPI).

Zmíněné poznatky s antisekrečními léky potvrdily dřívější předpoklady o významu inhibice sekrece HCl pro hojení peptických vředů. Zároveň se ukázalo, že ani intenzivní inhibice sekrece HCl dosažená PPI vzniku recidiv vředů nezabrání.

Patogeneza vředu

Zájem o pochopení uvedeného problému se soustředil na studium novějších aspektů multifaktoriální patogenese peptických vředů, především v souvislosti se znalostmi o *Helicobacter (H.) pylori*. Kolonizuje sliznici žaludečního antra a vyvolává chronickou gastritis. Poněkud zjednodušená hypotéza vzniku duodenálního a žaludečního vředu z tohoto faktu vychází, vysvětlení vývoje jednotlivých typů vředů se však liší (obr. č. 1).

Vznik **duodenálního vředu** souvisí s hypersekrecí kyseliny solné, na které se podílí zmnožení parietálních buněk, hypergastrinémie a snížená produkce somatostatinu. Hypersekrece HCl pak vyvolává žaludeční metaplazii sliznice duodenálního bulbu, na níž po kolonizaci *H. pylori* vzniká bulbitis a následně

duodenální vřed. Výskyt infekce dosahuje 90 – 95%.

Žaludeční vřed se tvoří na terénu závažnější formy chronické gastritidy těla žaludku, významně ovlivňující protektivní schopnosti sliznice. *H. pylori* je při tomto postižení přítomen u 60–80% pacientů. Postavení *H. pylori* v multifaktoriální patogenese peptického gastroduodenálního vředu se připisuje značný význam. Zřetel je třeba brát i na další důležité faktory agresivní a protektivní, z nichž některé jsou infekcí ovlivňovány. Jejich nerovnovážný stav, vyvolaný tímto či jinými vlivy, se pak při vzniku vředu uplatňuje.

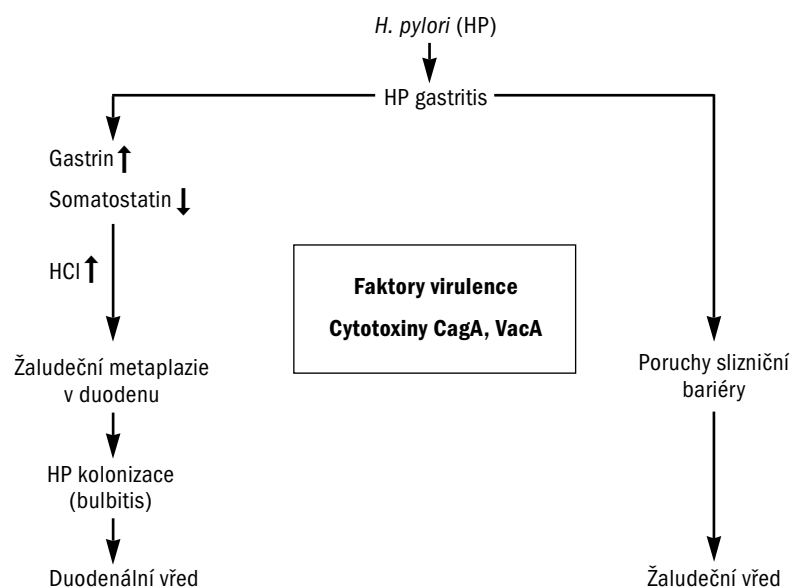
1. Faktory agresivní

- ▶ **kyselina solná** - nezbytná pro vznik peptického vředu
- ▶ **pepsinogen** - autodigestce sliznice
- ▶ duodenální sekret - cytotoxické a detergentní poškození
- ▶ **ulcerogenní léky** - vliv na produkci

obrázek č. 1

Hypotéza účasti *H. Pylori* při vzniku gastroduodenálního vředu

(podle Konturka, 1999)



hlenu a mikrocirkulaci (kys. acetylosalicylová, kortikoidy, nesteroidní anti-revmatika)

- ▶ **kouření** - vliv na sekreci pankreatických bikarbonátů a mikrocirkulaci

2. Faktory protektivní

- ▶ sekrece žaludečního hlenu v přiměřeném množství a kvalitě
- ▶ slizniční mikrocirkulace
- ▶ sekrece bikarbonátu žaludeční sliznicí
- ▶ integrita žaludečního epitelu

Peptický vřed, slizniční leze přesahující muscularis mucosae, se může u disponovaného jedince projevit jednou nebo vícekrát za život. Z klinické praxe jsou známy poměrně časté případy chronických recidivujících duodenálních vředů, *H. pylori* pozitivních, označovaných **vředová choroba duodena**. Toto onemocnění, které v dřívějších dobách postihovalo až 10% populace, jeví v současné době klesající tendenci.

Klinické potíže způsobené peptickým vředem, které přivádějí pacienta k lékaři, mívají sezonní ráz. Vyznačují se známou symptomatologií záviselou na lokalizaci

vředu. Zvláštní pozornosti si zaslouží starší pacienti. Peptický vřed může u nich probíhat asymptomaticky, nebo se projevovat nespecifickými příznaky (nechutenství, váhový úbytek). První manifestací vředu může být komplikace, krvácení nebo perforace, zejména při léčbě tzv. ulcerogenními léky. Při **fyzikálním vyšetření** břicha u nekomplikovaného vředu zjišťujeme palpační bolestivost v epigastriu nebo vpravo od pupku.

Diagnostika

Vychází z anamnézy a fyzikálního vyšetření. Nezbytnou součástí diagnostického postupu je **endoskopie**. Stanoví lokalizaci a velikost vředu, umožní odběr biopsií (6–8) ze spodiny a okrajů vředu k posouzení biologické povahy, odběr 2 biopsií z antra a těla k průkazu *H. pylori*. Endoskopie je přínosná také možností provedení orientačního testu s kongo červenou sloužícího ke zjištění HCl. Ten může přispět v diferenciální diagnostice mezi vředem a karcinomem žaludku.

Žaludeční vředy jsou většinou jednotlivé, vyskytují se podél malé křivky. Nález při velké křivce vždy vzbuzuje podezření na karcinom žaludku. Duodenální vředy jsou obvykle v bulbu, vzácně postbulbární. Bývají solitární i vícečetné, často na terenu bulbitidy. Tyto vředy se běžně nebiopsují, protože riziko jejich maligní povahy je zanedbatelné. Endoskopické vyšetření je pro pacienty diagnosticky významné. V našich podmínkách dobře dostupné a ekonomicky nenáročné.

K provedení **dvojkontrastního rtg** vyšetření žaludku místo endoskopie se přistupuje výjimečně.

Průkaz *H. pylori*

Při rozhodování o optimálním způsobu léčby peptického vředu není jeho lokalizace jediným kritériem terapie. Vzhledem k tomu, že se *H. pylori* významně patogenně uplatňuje u vředů v obou lokalizacích i při vzniku jejich recidiv, jsou informace o jeho přítomnosti nezbytné. Průkaz je dostatečně propracovaný i dobře dostupný. Ke zjištění se používají metody **invazivní**, založené na vyšetření endoskopicky získaných biopsií, nebo **neinvazivní** (obr. č. 2).

U nás se v klinické praxi nejčastěji používá metod invazivních, rychlého ureazového testu a histologického vyšetření. Urea-zovým testem lze získat výsledek během několika hodin, v závislosti na denzitě bakteriálního osídlení. Histologie podává informaci nejen o *H. pylori*, ale také bližší údaje o přítomnosti gastritidy.

Osvědčeným neinvazivním vyšetřením, používaným zejména ke kontrole úspěšnosti eradikační léčby, je dechový test. Ačkoli je i u nás dostupný, k jeho rozšíření zatím z ekonomických důvodů nedošlo. Serologický průkaz *H. pylori*, který je velmi dobře dosažitelný, není ve spojitosti s léčbou vhodným diagnostickým kritériem. Uplatnění nachází spíše v epidemiologických studiích.

Terapie

H. pylori pozitivní vředy

Několikaleté celosvětově ověřené zkušenosti ukazují, že průkaz *H. pylori* u pacientů s duodenálním nebo žaludečním vředem je **indikací** k jeho **eradikaci**.

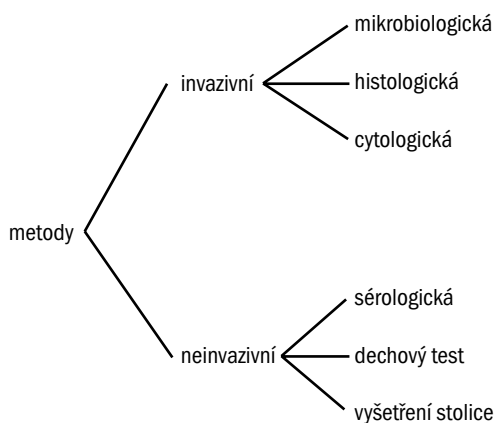
Vhodně volená léčba sestávající z trojkombinace antisekrecčního léku (PPI) a 2 antibiotik přispívá nejen k zahojení vředu, ale i minimalizaci recidiv a tím ke zlepšení kvality života pacienta. Nejčastěji se používá **trojkombinace** ve složení: **omeprazol 2 x 20 mg, amoxicilin 2 x 1000 mg** nebo **metronidazol 2 x 400 mg** a **klaritromycin 2 x 500 mg**, které se podávají po dobu 7 dnů. Terapii je možné ukončit nebo pokračovat v aplikaci omeprazolu v dávce 1 x 20 mg ještě po dobu 21 dnů.

Kontrola léčby se provádí obvykle endoskopicky za 4 týdny po skončení veškeré terapie dvěma testy (rychlý ureazový test, histologie). Úspěšnost eradikace dosahuje 94–96% u duodenálních vředů a 70% u žaludečních. Srovnatelných výsledků bylo dosaženo i při použití novějších PPI (lansoprazol, pantoprazol) místo omeprazolu. Rekurence vředů se tímto postupem

Medimport - Gasec

obrázek č. 2

Diagnostika *H. pylori*



snižuje na 0–10%. Při recidivě vředu je možné přistoupit ke čtyřkombinaci rozšířením trojkombinace o De-Nol nebo zvolit antibiotickou léčbu podle citlivosti *H. pylori*. Taková řešení jsou snadněji uskutečnitelná na gastroenterologickém pracovišti.

H. pylori negativní vředy

Jsou méně časté, nacházejí se v duodenu i v žaludku. Výskyt žaludečních vředů bývá vázán na terapii ulcerogenními léky, případně jde o vředy stresové nebo sekundární při jiných chorobách (jaterní cirроза, CHOPN). K vzácnějším příčinám patří hormonálně podmíněné vředy při hyperparatyreozě a Zollinger–Ellisonově syndromu.

Součástí terapeutického přístupu k těmto lezím je na prvním místě eliminace vyvolávající příčiny (nesteroidní antirevmatika, kortikoidy) nebo léčebné ovlivnění základní choroby. K léčbě vředů volíme

nejčastěji antisekreční preparáty, případně cytoprotektiva a doplňkově antacida.

Antisekreční léky

► **Inhibitory protonové pumpy** způsobují protrahovanou inhibici sekrece HCl blokádou H⁺/K-ATPazy parietální buňky.

K nejrozšířenějším patří omeprazol (Gasec, Helicid, Lomac, Ortanol, Ultop aj.) z novějších pak lansoprazol a pantoprazol (Controloc). Léky se svou účinností zásadně neliší. Obvykle se užívá omeprazol 1–2x denně v dávce 20 mg. Čtyřtýdenní aplikace vede ke zhojení cca 91% duodenálních vředů.

► **Antagonisté H2 receptorů** zaujímaly významné postavení v klinické praxi, jejich uplatnění se omezilo. Používá se ranitidin (Ulcosan, Ranisan, Ranital) v dávce 2 x 150 mg nebo 300 mg na noc a famotidin. Obvyklá dávka je 2 x 20 mg nebo 2 x 40 mg (Famosan, Ulfamid, Quamatel). Přispívají ke zhojení cca 80–90% vředů během 4–6 týdnů aplikace.

Cytoprotektivní látky

Tvoří skupinu preparátů s komplexním účinkem podporujícím protektivní procesy žaludeční sliznice.

► **Sukralfat** je dostupný jako Venter nebo Ulcogant. Podává se v dávce 2 x 2 nebo 4 x 1 g v prevenci akutních vředů

► **Bizmutové soli** tvoří ochrannou vrstvu na povrchu peptické leze, stimulují žalu-

LEK - Ortanol

RG - Quamatel

deční hlen. V praxi se rozšířil především bizmutcitrát, De-Nol, užívaný v léčbě žaludečních a duodenálních vředů v monoterapii nebo hlavně jako součást eradikační léčby čtyřkombinace *H. pylori*. Aplikuje se v dávce 4 x 1 nebo 2 x 2 tbl.

► **Syntetické analogy prostaglandinů** zasahují do tvorby a složení žaludečního hlenu, ovlivňují sekreci bikarbonátu a slizniční mikrocirkulaci. Misoprostol (Cytotec 2 x 2 tbl.) je vhodný k léčbě a prevenci peptických žaludečních vředů indukovaných nesteroidními antirevmatiky. Jeho použitelnost je omezena výskytem průjmů.

Antacida

Uplatňují se jako neutralizační a adsorpční preparáty (Anacid, Gasterin, Maalox). Podávají se 3–4 x denně v úvodu anti-sekreční terapie, později jen při potížích. Pro monoterapii nejsou vhodná.

Konzervativní léčba peptického vředu má komplexní povahu. Kromě rozhodující terapie medikamentózní zahrnuje také opatření režimová a dietní.

► **režimová léčba** - pacientovi se doporučuje relativní tělesný i duševní klid, pravidelný, přiměřeně dlouhý spánek. Postoj k výkonu zaměstnání závisí především na druhu vykonávané práce. Kouření se zakazuje. Vzhledem k obtížnosti dosažení tohoto cíle je nutné alespoň výrazné omezení.

► **dietní léčba** - příkládá se jí menší význam ve srovnání s minulostí. Doporučuje se pravidelný příjem mechanicky dobře upravené stravy s omezením tučných, smažených a kořeněných jídel. Požívání alkoholu, kávy, čaje apod. není vhodné. Z uvedených údajů je zřejmé, že současné možnosti terapie peptického vředu jsou velmi efektivní, výrazně snížily výskyt relapsů a komplikací (krvácení, perforace). Přesto je možné občas se setkat s výskytem **rezistentních vředů**, které se po osmítýdenní terapii nezahojily.

V takových případech je nezbytné nejprve vyloučit jinou povahu ulcerace, např. Zollinger-Ellisonův syndrom, chronický abusus nesteroidních antirevmatik, Crohnovu chorobu, tbc nebo nádor, a pak přistoupit k podávání PPI z jiné skupiny za průběžného sledování hojení vředu. Při neúspěchu léčby, včetně eradikační, přistoupit k chirurgickému zákroku.

Pochopení patogenetických mechanismů vzniku peptického vředu a vředové choroby duodena společně s uplatňováním nových terapeutických prostředků umožnily významný pokrok v konzervativní léčbě tohoto onemocnění. Dostupnost diagnostických metod včetně průkazu *H. pylori* a široké palety léků umožňuje realizaci moderní terapie v terénní praxi. Ve složitějších případech nebo při preskripčním omezení některých preparátů se terapie uskutečňuje ve spolupráci s gastroenterologickými pracovišti.

Práce vznikla s podporou Výzkumného záměru 2. LF UK č.111300003/9.2

Literatura

- 1) Fixa, B., Kotlík, J., Mařatka, Z., Antoš, F.: Peptický vřed a vředová nemoc. In: Mařatka, Z. et al.: Gastroenterologie. Karolinum, 1999, str. 143 – 165
- 2) Gregar, I., Ehrmann, J.: Peptický vřed. Postgrad. Med. 2000, 2, str. 664–670
- 3) Jirásek, V.: Peptický vřed žaludku a duodena. In: Klener, P. et al.: Vnitřní lékařství. Galen, Karolinum, 1999, str. 452–459
- 4) Konturek, P. C., Bielanski, W., Konturek, S. J., Hahn, E. G.: *Helicobacter pylori* associated gastric pathology. J. Physiol. Pharmacol. 1999, 50, 695–710
- 5) Louw, J. A., Marks, I. N.: The medical treatment of peptic ulcer disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2001, 17, 497–502
- 6) Martinek, J., Špičák, J.: Onemocnění žaludku a dvanáctníku. Triton, 2000
- 7) Švestka, T., Mareček, P.: Vředová choroba duodena. In: Trendy v medicíně 2002–gastroenterologie. Triton, 2002 str. 3–18

Respirační infekce: léčba v ordinaci praktických lékařů

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

I. infekční klinika 2. LF UK a Katedra infekčních nemocí IPVZ, FNB, Praha

Souhrn:

V chladných měsících roku jsou infekční onemocnění dýchacích cest nejčastější příčinou nemocnosti. Převážná většina respiračních onemocnění je virové etiologie, u nichž je antibiotická léčba neúčinná a naopak může působit nepříznivě. Navzdory těmto skutečnostem jsou respirační infekce nejčastějším důvodem pro preskripci antibiotik v ambulantní péči. Spotřeba antibiotik narůstá i v ČR. V posledním desetiletí je pozorován celosvětový nárůst rezistence bakteriálních původců komunitních respiračních infekcí. Byla prokázána souvislost s velikostí spotřeby antibiotik a jejich selektivním tlakem jako hlavní příčinou vzestupu rezistence bakterií k antibiotikům. Některé státy již cíleně snižují spotřebu antibiotik omezením preskripce tam, kde z hlediska etiologie je považována za neúčelnou.

Klíčová slova:

komunitní respirační infekce, mikrobiální rezistence, antibiotika, správná antibiotická praxe, primární péče

Úvod

Onemocnění dýchacích cest má velice pestrou etiologii: uplatňují se viry, bakterie, méně často a spíše u imunodeficitních jedinců paraziti a houby. V ambulantní praxi jsou nejčastější příčinou preskripce antibiotik. V primární péči rozhoduje o indikaci terapie především klinický obraz. Antibiotika jsou převážně indikována empiricky, bez ověření etiologického agens. Většinu respiračních infekcí však vyvolávají viry, kde antibiotika nepůsobí, naopak jejich podání může pacienta poškodit. U některých klinických jednotek je bakteriální infekce vysoce nepravděpodobná.

Syndrom infekční rýmy s afebrilním či subfebrilním průběhem, s rinolalií rozhodně není indikací ke specifické antiinfekční léčbě. Nové zobrazovací metody ukázaly, že většina katarů horních cest dýchacích (HCD) virové etiologie postihuje paranasální sinu, projevující se závažným zbytněním sliznice (až v 98%). Tyto změny však nejsou indikací k ATB léčbě.

Bakteriální komplikace rýmy ve smyslu sinusitidy je uváděna pouze v 0,5 – 2% (1,8,19, 20). O komplikaci ve smyslu bakteriální sinusitidy uvažujeme po 7 – 10 dnech. Měla by být verifikována zobrazovacími metodami.

Podobně **subglotická laryngitida** je virového původu, nejčastějším agens je virus parainfluenzy a influenzy, méně ostatní viry. Anti-

biotická léčba není prospěšná a nezabrání bakteriální superinfekci.

Při opakovaných laryngitidách je nutno uvažovat o alergické, nikoli bakteriální etiologii. Je však důležité jí zvažovat v diferenciální diagnostice s epiglottitidou (14). **Akutní epiglottitida** je život ohrožující, závažné bakteriální onemocnění, u něhož je antibiotická léčba nezbytná. Onemocnění vyžaduje urgentní hospitalizaci a intenzivní péči. V diferenciální diagnostice je nutno odlišit epiglottitidu od akutní laryngitidy, která je virového nebo alergického původu, antibiotická léčba je zde neúčelná a nezabrání bakteriální superinfekci. Akutní laryngitidě obvykle předchází katar HCD a projevuje se často v nočních hodinách. K typickému klinickému obrazu patří hlučný inspiratorní stridor, štěkavý, suchý kašel, chraptot až afonie. Horečka nebývá vysoká. U dospělých se vyskytuje vzácně u kuřáků nebo u osob s větší hlasovou zátěží.

Původcem **akutní tonsilitidy, sinusitidy a otitidy** mohou být bakterie i viry. Výsledky velkých studií prokázaly, že v 60 – 80% jsou příčinou **akutní tonzilofaryngitidy viry**, tedy mnohem častěji, než se předpokládalo dříve (20).

S. pyogenes se uplatňuje zhruba jen u 15 – 20% případů, při epidemii spály u dětí v kolektivních zařízeních může podíl streptokokové

etiologie dosáhnout > 30% (6). K upřesnění diagnózy jsou doporučeny skórovací systémy dle příznaků, či jejich chybění. Pro **streptokokovou tonzilofaryngitidu** svědčí horečka >38 °C, absence kašle, povlak na tonzylách, zvětšené a bolestivé krční uzliny, případně další patognomonické známky: petechie, či enantém na měkkém patře, otoky víček, folikuly a zarudnutí na patrových obloucích a tonzylách.

Při podezření na streptokokovou etiologii by mělo být před zahájením léčby vždy provedeno mikrobiologické vyšetření. K předběžnému průkazu etiologie lze provést některý z rychlých testů pro přímý průkaz *S. pyogenes* ve výtěru z krku pomocí některého z tzv. bed-side testů, definitivní potvrzení bakteriální etiologie poskytne kultivace výtěru z krku, jejíž výsledek je znám za 18 – 24 hodin po odběru.

Exsudativní tonzilofaryngitida je v kojeneckém věku nejčastěji vyvolána adenoviry, streptokoková etiologie je v tomto věku vzácná. Pro **adenovirovou etiologii** je charakteristické současné postižení dýchacích cest (rýma, kašel, zánět spojivek), zatímco tonzilofaryngitida způsobená **EBV** je provázena povšechnou adenopatií a často hepatosplenomegalií. Méně obvyklí bakteriální původci, než je *S. pyogenes* mohou být příčinou tonzilofaryngitidy u pacientů s předchozím pobytem v rizikové oblasti (*Corynebacterium diphtheriae*) nebo u pacientů s rizikovým chováním (*Neisseria gonorrhoeae*). Rozvaha o léčbě podle předpokládaného nebo prokazaného původce je v tabulce 1 a 2.

Streptokokovou angínu či spálu lze léčit prokainem penicilínem G v dávce 600 kIU – 1,2 MIU nitrovalově jednou denně či fenoxymetylpenicilínem (Penicilin V) v dávce 800 kIU – 1 MIU po 8 hodinách po dobu 10 dnů (3,6,12). Terapii lze zkrátit podáním benzatinpenicilinu (Pendeponu). V případě přecitlivělosti vůči betalaktámům se použije erytromycin v dávce 30 – 50 mg/kg / den ve 4 dávkách u dětí, dospělí 2 g / den ve 4 dávkách, případně jiný makrolid. Nejméně vhodný je azitromycin z důvodu vyššího selektivního tlaku vzhledem k dlouho přetrvávajícím subterapeutickým hladinám po skončení léčby (4,5).

tabulka č. 1

Terapie tonzilofaryngitidy

Původce	Léčba 1. volby	Léčba 2. volby*
Adenoviry	symptomatická	-
EBV	symptomatická	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin V	erytromycin
<i>S. pyogenes</i> (peritonzilární absces)	klindamycin	-
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	erytromycin	-
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	antitoxin + penicilin G	erytromycin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ceftriaxon (jednorázově)	ciprofloxacin (jednorázově)

*při přecitlivělosti k beta-laktamovým antibiotikům

tabulka č. 2

Terapie bakteriální akutní tonzilofaryngitidy

	Děti	Dospělí
Lék první volby	V-PNC 50.000 U/kg/den rozdělit na 3 dávky po 8 hod. po dobu 10 dnů	V-PNC 500mg každých 8 hod. po dobu 10 dnů
Lék alternativní Při přecitlivělosti proti penicilinům	Erytromycin 40mg/kg/den ve 4 dávkách po 6 hodinách po dobu 10 dnů	Erytromycin 500mg každých 6 hodin po dobu 10 dnů

K závažným chybám při léčbě tonzilofaryngitid virového původu patří obecně podávání antibiotik, zejména aminopenicilinů u infekce způsobené EBV pro závažné klinické důsledky – výrazný toxoalergický exantém. Tato praxe není neobvyklá, neboť 25% dospělých pacientů, odeslaných pro infekční mononukleózu na Infekční kliniku FN Bulovka bylo léčeno aminopeniciliny.

Zánět středouší je onemocněním především dětského věku a až 50% katarálního zánětu je vyvoláno respiračními viry, u dospělých bývá onemocnění vzácněji, etiologie virová však je také asi ve 30% všech onemocnění (3,6,7). Je prokázáno, že 80 – 90% akutních bakteriálních otitid je vyvoláno *S. pneumoniae* a *H. influenzae* a iniciální léčba je cílená proti těmto dvěma patogenům (viz tabulka 3). Do úvahy je opět nutné brát věkovou distribuci a etiologické agens. Pneumokoky jsou ve většině regionů v ČR citlivé, resp. intermediárně citlivé, umožňující iniciální léčbu amoxicilinem v dávce 50 – 90 mg/kg/den (17). U kojenců je nutné vzít v úvahu i invazivní kmeny hemofilů a pouze v tomto věku zvážit v iniciální léčbě podání chráněných aminopenicilinů, s dostatečně vysokou dávkou amoxicilinu 50 – 90 mg/kg/den ve 3 dávkách, či cefalosporinů stabilních vůči betalaktamázám (tabulka 4). Určitým problémem je v současné době nárůst rezistence *S. pneumoniae* k makrolidům (4,5) u osob s přecitlivělosti k betalaktamům. Diagnostika musí být ověřena otoskopickým vyšetře-

ním a konzultována se specialistou ORL.

Akutní sinusitida je vyvolána stejnými mikrobiálními agens jako otitida. Na rozdíl od otitidy je sinusitida onemocněním všech věkových skupin, mimo kojenců. Etiologické agens lze prokázat pouze z výplachu či punkce dutin, **ne z výteru z nosu a krku**. Nové zobrazovací metody ukázaly, že většina virových katarů HCD postihuje paranasální sinu a projevuje se závažným zbytněním sliznice (8,19). Tyto změny

však nejsou indikací k léčbě antibiotiky. Sinusitida jako klinická jednotka je charakterizována výraznou rýmou s hnisavou sekrecí trvající více než týden, nazální obstrukcí, tlakem až bolestí tváře, bolestmi hlavy, kašlem a teplotou přesahující 38°C (1,3). Při podezření na bakteriální původ je důležitá délka onemocnění, přítomnost horečky, zvýšení zánětlivých parametrů a nutno zvážit také alergický původ nemoci. Lékem volby v iniciální léčbě je opět amoxicilin ve stejné dávce jako u otitid: 50 – 90 mg/kg/ den ve 3 dávkách. V regionech se zvýšeným počtem hemofilů produkujících betalaktamázy pak chráněné aminopeniciliny či cefalosporiny stabilní vůči betalaktamázám. Dávkování antibiotik je stejné jako u otitidy. Alternativními antiinfektivy v případě přecitlivělosti na betalaktamy jsou makrolidy. Pokud se do 48 hodin klinický stav nezlepší, zvažujeme změnu antibiotika na chráněné aminopeniciliny, či cefalosporiny stabilními vůči betalaktamázám, nejlépe po konzultaci s mikrobiologem, který zná regionální rezistenci a specialistou ORL k ověření správnosti klinické diagnózy. Nezbytnou součástí léčby otitidy i sinusitidy je léčba lokální, použití mukolytik, dekonjestant, antihistaminik, případně topických steroidů.

V dolních cestách dýchacích (DCD) přítomnost bakterií za fyziologických podmínek zneumožňuje řasinkový epitel, hlen dýchacích cest a makrofágy. Průkaz etiologických agens je možný pouze ze sputa, u pertuse lze provést nazofaryngeální výter dráženou kličkou. Je však nutné upozornit mikrobiologa před odběrem materiálu, pro kultivaci je třeba připravit specifickou půdu (10). U pneumonií by měl

tabulka č. 3

Etiologie otitis media acuta

- ▶ Viry (rhinoviry, coronaviry, adenoviry, influenza, parainfluenza) – katarální zánět > 30%
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (80 – 90% bakteriálních zánětů)
- ▶ *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes* (10 – 20% bakteriálních zánětů)
- ▶ vzácně *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* (myringitis bullosa)

tabulka č. 4

Terapie bakteriálního zánětu středouší a sinusitidy

	Děti	Dospělí
Lék první volby	Amoxicilin 50-90mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách	Amoxicilin 500 – 1000mg každých 8 hodin
Lék druhé volby	Co-amoxiclav Cefuroxim-axetil	Co-amoxiclav Cefuroxim-axetil
Lék alternativní při přecitlivělosti k β-laktamům	Erytromycin 40mg/kg/den rozděleně ve 4 dávkách	Erytromycin 4x500mg po 6 hodinách

Biochemie - Ospamox

tabulka č. 5

Infekce DCD a jejich etiologie (11)

- ▶ **Tracheitis acuta/ Tracheobronchitis acuta**
 1. **virová:** viry influenzy a další respirační viry
 2. **bakteriální:** *Bordetella pertussis* a *B. parapertussis* u vnímavých jedinců

- ▶ **Bronchitis acuta**
 1. **virová:** viry influenzy a parainfluenzy, adenoviry, RSV (> 80% všech akutních bronchitid je vyvoláno viry)
 2. **bakteriální:** *M. pneumoniae*, *Chlamydia species*, u starých osob *H. influenzae*, *S. pneumoniae*
 3. **neinfekční:** alergie

- ▶ **Akutní exacerbace chronické bronchitidy**
 1. **virová:** respirační viry
 2. **bakteriální:** *Haemophilus species*, *S. pneumoniae*, méně často *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*
 3. **neinfekční:** zevní prostředí, kouření, alergie

- ▶ **Bronchiolitis acuta**
 1. **virová:** RSV- onemocnění kojenců, vzácně seniorů a imunodeficitních

- ▶ **Pneumonia/bronchopneumonia/atypická pneumonie**
Etiologie podle věku
 1. **novorozenci:** *C. trachomatis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, další G bakterie, streptokoky ze skupiny A i B; respirační viry, u nedonošenců vzácně i *Pneumocystis carinii*
 2. **kojenci, batolata, předškolní věk:** do 6 měsíců věku respirační viry, *C. trachomatis*, *S. aureus*, G bakterie, *H. influenzae* (opouzdřené i neopouzdřené kmeny), *S. pneumoniae*
 3. **školní věk a adolescenti:** *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* a *C. psittaci*, u i. v. narkomanů *S. aureus*
 4. **dospělí:**
 - Lobární pneumonie: *S. pneumoniae*, *Haemophilus spp.*, *K. pneumoniae* (senioři)
 - Bronchopneumonia: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* sk. A, *S. aureus* (pochřipková a u i.v.narkomanů)
 - Atypická pneumonie: viry influenzy, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophilla*

být zlatým standardem odběr hemokultury před nasazením antibiotik, v případě podezření na atypickou pneumonii se provádí sérologické vyšetření. Klinické diagnózy DCD a jejich nejčastější původci jsou uvedeny v tabulce 5.

Akutní bronchitida a tracheobronchitida je nejčastěji vyvolána viry a u jinak zdravého dítěte, adolescenta a dospělého není indikací pro preskripci antibiotika (12, 21).

Chřipka je typickým vyvolavatelem zánětu v oblasti bronchů. Antibiotika jsou neúčinná a podáváme je pouze u bakteriálních komplikací. Nová virostatika – inhibitory neuraminidázy: zanamivir a oseltamivir – mohou průběh onemocnění příznivě ovlivnit, je-li léčba zahájena do 36 hodin od začátku onemocnění (1). Z bakteriálních agens připadají v úvahu *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* a *B. pertussis* (tabulka 6). Antibiotická terapie bronchitidy u onemocnění vyvolané „atypickými“ mikroorganismy by měla být uvážlivě indikována pouze u těžších infekcí, podíl *C. pneumoniae* na etiologii bronchitidy, včetně akutní exacerbace je udáván mezi 5 – 10% (16). *M. pneumoniae* je patogenem u širokého spektra respiračních infekcí, uplatňuje se v menších epidemiích v 5 – 7 letých cyklech. Nejvyšší výskyt bývá pak ve starším dětském

věku, či u adolescentů. Může být příčinou pertusoidního syndromu. Z bakteriálních agens bývá opomíjena zejména u dospělých *B. pertussis*.

Další bakteriální agens *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* a *M. catarrhalis* se uplatňují až u **akutní exacerbace chronické bronchitidy**. Klinicky se projevuje kašlem se zvýšenou produkcí sputa s případnou změnou jeho barvy a zhoršením dyspnoe, s větším, či menším poslechoвым nálezem, horečkou, či subfeбриemi. Antibakteriální léčba je zaměřena zejména proti nejčastějším vyvolavatelům *S. pneumoniae* a *H. influenzae*. Standardní léčbou jsou **aminopeniciliny**, **doxycyklin** či **makrolidy** zejména při přecitlivělosti vůči betalaktamům. Protože role bakterií v exacerbaci chronické bronchitidy není zcela jasná, vět-

šina odborníků doporučuje podávat antibiotickou léčbu jen u závažných exacerbací, sdružených s horečkou (1, 3, 20). Podstatnou složkou léčby je léčba podpůrná, dispenzární sledování s funkčním vyšetřením plic, eradikace zevních příčin, zhoršujících průběh onemocnění (např. kouření). Podobně jako u předchozích diagnóz je důležitá znalost epidemiologické situace, incidence agens dle věku a samozřejmě závažnost onemocnění. V diferenciální diagnostice zvažujeme zejména u prolouvaného kašle pneumonii, pertusi (13). Často je příčina neinfekční: GE reflux, astma bronchiale, eosifilní bronchitis, zatékání do faryngu, chronická bronchitis, terapie ACE inhibitory, maligní procesy (19). Pro určení diagnózy bakteriálního původu je vyšetření sputa, což se dosud v praxi téměř nepoužívá. Při podezření na pertusi je nutná spolupráce klinika s mikrobiologem, je možné vyšetřit rinofaryngeální aspirát, běžněji se však používá „nakašlán“ na agarovou plotnu. Sérologická diagnostika určuje diagnózu retrospektivně, má význam epidemiologický, ne však pro terapii (10,13). Lékem volby pertuse je erytromycin, podobně jako u mykoplazmových a chlamydiových infekcí, v případě nesnášenlivosti jiný makrolid. Alternativním lékem u pertuse je amoxicilin, chloramfenikol a cotrimoxazol (1).

Bronchiolitis acuta je onemocněním kojenců a batolat se závažným průběhem, zejména u kojenců nezralých. Vyvolavatelem je RSV. U rizikových osob je jedinou možností profylaxe. Klinicky se onemocnění projevuje jako tachypnoe, dyspnoe, syndrom respirační tísně, s nevýrazným poslechoвым nálezem. Onemocnění u kojenců vyžaduje hospitalizaci. Antibiotická léčba je neúčinná, nezabrání bakteriálním komplikacím. Kromě kojenců mohou onemocnět imunosuprimovaní jedinci a osoby vyššího věku. V profylaxi lze u nedonošenců použít monoklonální humanizovanou protilátku – palivizumab (6).

Záněty plic lze rozdělit jednak dle kliniky, či vyvolavatelů. Nejdůležitější je rozpoznat, že se o tuto klinickou jednotku jedná a odlišit, zda se jedná o typickou bakteriální pneumonii (bronchopneumonie a lobární pneumonie), či tzv. atypickou pneumonii charakterizovanou

tabulka č. 6

Léčba akutní bronchitidy

Původce	Lék první volby	Lék druhé volby
Respirační viry	ATB 0	
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia spp.</i>	erytromycin	doxycyklin
<i>B. pertussis</i> , <i>parapertussis</i>	erytromycin	aminopeniciliny

diskrepancí fyzikálního a rtg nálezu. V ambulantní péči diagnóza nebývá vždy objektivizována rentgenologicky a bývá zaměňována s bronchitidou. Terapeutická rozvaha vychází z klinického obrazu (11).

Nekomplikované pneumonie u imunokompetentních jedinců je možno léčit ambulantně (1,2). V ambulantní, ale i v nemocniční, péči je iniciální léčba empirická. Bakteriální pneumonie má výraznou systémovou symptomatologii. Antibiotická léčba u starších dětí, adolescentů a dospělých je zaměřena proti *S. pneumoniae* a *H. influenzae* (9). U kojenců a batolat a také u seniorů se mohou uplatnit i *E. coli* a *K. pneumoniae* (11). Volba antibiotika bude záviset především na stavu citlivosti v daném regionu. Práce Urbáškové a spol. ukazují, že penicilinová antibiotika jsou u nás stále lékem volby, v iniciální léčbě ambulantního pacienta především **amoxicilin v dávkě 50 – 90mg/kg, u dospělých 3 – 4,5 g** rozdělené ve 3 dávkách (16,17). Významným faktorem pro úspěch léčby je včasné nasazení antibiotické terapie. U kojenců a batolat je vždy nutné zvážit hospitalizaci, podobně i u ostatních pacientů se známkami respirační tísně. Odběr hemokultury u hospitalizovaných by měl být zlatým standardem. Vzácněji se můžeme v komunitě setkat s aspirační pneumonií u etyliků, či úrazu hlavy, nebo u pacientů s intenzivním zvracením (1,2). U nich musíme myslet i na podíl anaerobů a dle toho i cílit antibiotickou léčbu – penicilinová antibiotika případně s inhibitorem beta-laktamázy.

V období chřipkové epidemie se může v etiologii mimo pneumokoka uplatňovat *S. aureus* (10 – 20% případů). Toto agens zjišťujeme i intravenózních narkomanů. Průběh bývá bouřlivý, v komunitě však zatím převažují metilicilin senzitivní stafylokoky (17).

Legionelóza, která se může prezentovat jako typická bakteriální pneumonie se liší obvykle průběhem a anamnézou. Při podezření na tuto etiologii vždy pacienta hospitalizujeme. Jako komunitní pneumonie se naštěstí vyskytuje poměrně vzácně. Lékem volby je **erytromycin**, při systémovém postižení v kombinaci s rifampicinem či fluorochinolony.

Atypické pneumonie se liší od již uvedených klinickou symptomatologií a neměly by dělat diagnostické problémy. Odlišení virové a bakteriální etiologie je klinicky nemožné, mimo zvláštních situací (varicella), kde je indikován acyklovir, je volba antibiotika cílena proti *M. pneumoniae* a *Chlamydia spp.* Ve věkové kategorii starších dětí, adolescentů a mladých dospělých může být v době epidemie *M. pneumoniae* příčinou 30 – 40% komunitních pneumonií. Lékem volby u dětí

jsou makrolidy, u dospělých také doxycyklin. Některé studie o významu antibiotické léčby pochybují a je jisté, že mnoho infekcí vyvolaných mykoplasmaty a chlamydiemi se vyhojí spontánně. Rozhodujícím pro indikaci antibiotické léčby musí být klinický obraz, ne náhodně zjištěna sérologická pozitivita. Problémem zůstává dostupnost a rychlost mikrobiologického ověření právě u atypických pneumonií (15).

Závěr

Onemocnění dýchacích cest si pravděpodobně ještě po dlouhou dobu zachová vysoký podíl na nemocnosti naší populace. Uváživý přístup k indikaci antibiotické léčby znamená udržení příznivého stavu citlivosti k antibiotikům u bakteriálních původců komunitních infekcí. Správná praxe v preskripci antibiotik je dynamický proces, musí vycházet ze surveillance AR a spotřeby antibiotik v daném regionu a na národní úrovni. K dosažení tohoto cíle je nutná spolupráce praktika, klinika a mikrobiologa, znalost epidemiologické situace, správná interpretace výsledků získaných vyšetřeními správně provedených odběrů validních vzorků, trvalá edukace jak lékařů tak laické veřejnosti (4). Doporučené postupy mohou částečně pomoci v orientaci řešení problému léčby, ale bez znalostí lokální situace v rezistenci původců k antibiotikům mohou být zavádějící.

Literatura:

1. Bartlett J. G.: *Management of respiratory tract infections*. 3rd edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2002
2. Bartlett J. G.: *A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia*. *N. Engl. J. Med.* 1997; 275: 134 – 139
3. Brown E.: *Clinician's manual on antibiotic prescribing in the community*. 2000, Science Press, London
4. Bauernfeind, Jungwirth, Eberlein E.: *Comparative Pharmacodynamics of Clarithromycin and Azithromycin against Respiratory Pathogens*, 1995, 23 (5), 316–321
5. Čížman M., Pokorn M., Seme K. et al.: *The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens*. *J. Antimicrobial Chemother.*, 2001, 47, 475–477
6. Committee on Infectious Diseases Ame-

7. Gorbach S. L., Bartlett J. G., Falagas M., Hamer D. H.: *Guidelines for Infectious Diseases in Primary Care*, Williams&Wilkins, USA,
8. Gwaltney J. M. jr: *Acute community-acquired sinusitis*. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23:1209–1215
9. Heffelfinger J. D., Dowell S. F., Jorgensen J. H. et al: *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance*. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1399–1408
10. Jindrák V., Běbrová E.: *Mikrobiologické podklady pro léčbu antibiotiky v ambulantní praxi*. *Klin. mikrob. inf.* 2000;6(9–10): 290–293
11. Marešová V.: *Infekce dýchacích cest v komunitě – diagnostika a léčba*. *Remedia* 2001; 11(3): 192 – 198
12. Nelson J. D., Bradley J. S.: *Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2000
13. Nennig M.E., Shinefield H. R., Edwards K. M. et al.: *Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population*. *JAMA* 1996; 275: 1672– 78
14. Novák I.: *Akutní subglotická laryngitida a akutní epiglottitida*. *Pediatric pro praxi* 2000, 1(3): 126 – 130
15. Tořšová V., Medková Z.: *Mykoplasmata a chlamydie v etiologii respiračních onemocnění*. *Pediatric pro praxi* 2000, 1(3), 118 – 123
16. Urbášková P.: *Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR*. *Pediatric pro praxi* 2000;1(3): 105–107
17. Urbášková P.: *Peniciliny stále aktuální*. *Pediatric pro praxi* 2000 , 1 (2): 63–67
18. Urbášková P., Jindrák V., Marešová V.: *Antibiotická rezistence u hlavních původců bakteriálních infekcí v ČR*. *Lege artis*, 2001; 1(9): 5–7
19. Wald E.R.: *Sinusitis in children: a common or no-so-common problem?* *Pediatric New Suppl. Respiratory Illnesses in Children. Challenges for 2000*. 2000:8–10
20. Vacek V.: *Současné trendy v patogenezi, diagnostice a terapii respiračních infekcí*. *Klin. mikrob. inf. lék.* 2000;6(9–10):271–27

Alliud - Doxycyclin

JAK NA CHŘIPKU

Základní informace o chřipce:

Chřipka je virové horečnaté onemocnění, které primárně napadá sliznice nosu, krku a plic.

Nemoc se šíří kapénkovou cestou (tj. vzduchem při kýchní, kašláni) a předměty kontaminovanými sekrety (nejčastěji neumytými rukama po čištění nosu nebo zakrytí úst při kašli). Inkubační doba, tj. doba od nakažení do vývoje příznaků je krátká, obvykle 18 hodin až 3 dny. Chřipka u zdravých jedinců obvykle proběhne bez komplikací a bez léčby odezní během 1-2 týdnů. U některých disponovaných jedinců však může vést k vážným až život ohrožujícím komplikacím jako je zápal plic. Pro osoby s vysokým rizikem komplikací je doporučena včasná prevence chřipky očkováním.

Jak postižený pozná, že má chřipku?

Někdy je to obtížné, protože příznaky z nachlazení, které jsou způsobeny jinými méně závažnými viry jsou často podobné. Chřipka se vyskytuje v určitých obdobích - obvykle ve dvou vlnách - listopad-prosinec a potom únor-březen. Onemocnění obvykle postihuje velký počet lidí najednou a rychle se šíří - epidemie. Průběh onemocnění chřipkou bývá těžší a příznaky bývají tzv. „suché“ - obvykle zimnice s vysokou horečkou, bolesti hlavy, kloubů, svalů, velká únava, suchý dráždivý kašel. Pravá chřipka typicky probíhá s teplotami kolem 40 °C a celkovou schváceností, vyčerpaný pacient obvykle nevstane z lůžka po dobu 2-4 dnů. Nemoc z nachlazení bývá „vlhčí“ - tj. výtok z nosu, slzení, vykašlávání hlenů. Nachlazení má nižší teploty a kratší průběh, obvykle se nevyskytuje zimnice ani bolesti svalů a kloubů. Záleží také na imunitním stavu postiženého a na infekční dávce, které ovlivňují, jak nakonec organismus zareaguje a proto je leckdy těžké obě onemocnění od sebe rozeznat. Jakkoliv, léčba obou onemocnění, pokud se nekomplikují, je stejná.

Jak probíhá léčba:

Chřipka u jinak zdravých jedinců zpravidla proběhne nekomplikovaně a odezní i bez léčby během 1-2 týdnů. Tito pacienti nepotřebují konzultovat lékaře, vyjma vyzvednutí neschopenky.

Doporučená domácí léčba:

- ▶ Uvést tělo do klidu fyzického i psychického, nejlépe v lůžku a dopřát si hodně spánku
- ▶ Dbát na dostatečný příjem tekutin, protože při horečce, kašli, rychlejším dýchání se ztrácí hodně vody. Vhodné je též požívat řídké polévky a masové vývary, které nejen dodají tělu tekutinu, ale i snadno požitelnou a stravitelnou výživu.
- ▶ Zajistit příjem vitamínu C - nejlépe formou ovoce, dobře se osvědčilo i podávání 500 - 1000 mg vitamínu C v tabletách denně, což je dávka, kterou v ovoci zpravidla nesníme
- ▶ Užít Paralen nebo Ibuprofen při vysoké teplotě a bolestech, nejčastěji bolesti hlavy. (Upozornění: Paralen, přestože je velmi šetrný na žaludek, není zcela neškodný, jak se často věří - při dávce vyšší jak 8 tablet denně může dojít k poškození jater.)

Pozor! Teplota je i důležitým imunologickým mechanismem, který jednak přímo ničí viry, a jednak aktivuje základní imunitní mechanismy. Teplotu proto nesnižujeme za každou cenu. Zejména v začátku onemocnění je dobré teplotu do 38,5 °C (event. do 38 °C pro ty, kdož teplotu hůře snášejí) nesnižovat, ale zvýšit příjem tekutin a odpočívat.

- ▶ K zmírnění bolestí při dýchání a suchého kašle může pomoci inhalace horké páry. Větší účinek má inhalace, jestliže do vody přidáme

několik kapek oleje z čajových lístků čajovníku australského nebo ekalyptu. Tyto působí antivirově a často zabrání plnému rozvoji chřipky.

- ▶ Při suchém dráždivém kašli pomáhá zvýšení hrudníku podložením polštáře. Je možno používat také kašel tišící kapky zakoupené v lékárně.
- ▶ Na rýmu a ucpaný nos se užívají nosní spreje a kapky, volně prodejné v lékárně. Vzhledem k dráždivému účinku na sliznice je není vhodné užívat déle než 3-4 dny.
- ▶ Pro zmírnění bolestí v hrdle lze použít cucací pastilky, též volně prodejné v lékárně.

Kdy je třeba konzultovat lékaře:

- ▶ Lékaře by vždy měli konzultovat nemocní starší 65 let věku, chronicky nemocné osoby zejm. s onemocněním srdce, plic a cukrovkou, nemocní s nedostatečnou imunitou a děti.
- ▶ Při rozvoji komplikací: zánět průdušek (vykašlávání zeleného hleny), zánět středního ucha (zejm. u dětí), zánět obličejových dutin (bolesti hlavy, otok obličeje, bolestivý tlak v dutinách), zápal plic (bolest na hrudi, přetrvávající vysoká teplota, záchvaty kašle).

Lékař může předepsat antibiotika, event. v těžších případech pacienta hospitalizovat:

- ▶ Pokud přetrvává vysoká horečka déle než 3 dny.
- ▶ Při objevení se nových příznaků jako kožní vyrážka, bolestivé močení, zvracení, průjem a podobně.
- ▶ V případech že příznaky chřipky přetrvávají déle než 10 dnů, nebo po třech dnech nedochází ke zlepšení.
- ▶ V určitých případech může lékař na chřipku předepsat specifickou léčbu Amantadinem nebo Rimantadinem. Je nutno připomenout, že při nesprávné léčbě vzniká na tyto preparáty rezistence.

Jak se můžeme proti chřipce chránit:

- ▶ Přes všechny své nedostatky je včasné očkování nejlepší prevencí proti chřipce (viz informační materiál o očkování proti chřipce).
- ▶ V době chřipkové epidemie se vyhýbat situacím, kde je hodně lidí pohromadě v blízkém tělesném kontaktu - zejména přeplněné dopravní prostředky. Často a hlavně před jídlem si mýt ruce.
- ▶ Celoročně podporovat svůj imunitní systém - otužováním, pravidelným tělesným cvičením, zdravou vyváženou stravou.
- ▶ Pozor! Alkohol nespaluje chřipkové viry, jak si mnozí myslí.
- ▶ V době výskytu chřipkových onemocnění doporučuji svým pacientům, aby zvýšili příjem vitamínu C - a to v pravidelné konzumaci čersvého ovoce, zejm. citrusů, nebo alespoň denní dávkou 250 - 500 mg vitamínu C v tabletách.

Zásady jak nenakazit své okolí:

- Pacient se bohužel stává infekční záhy po nakažení, a to často ještě před rozvinutím chřipkových příznaků. Nejvíce nakažlivý je však v době, kdy kýchá, kašle a má výtok z nosu. Pacient je nakažlivý obvykle 1. - 4. den onemocnění. Jak omezit přenos svých virů na ostatní?
- ▶ Po smrkání si vždy umýt ruce. Používat papírové kapesníky a po každém použití je vyhodit.
 - ▶ Nezakrývat si při kýchní a kašláni ústa holou rukou (rukama přenášíte viry na všechny věci, kterých se dotknete - klika, telefon...).
 - ▶ Hodně větrat.
 - ▶ Nepřicházet do blízkého kontaktu s ostatními, zejména se vyhnout těm, pro které chřipka znamená ohrožení (zejména staří a nemocní lidé).

MUDr. Jaroslava Laňková
praktická lékařka

Revmatoidní artritida

moderní trendy v diagnostice a léčení

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Souhrn:

Autor se zabývá diagnostikou a moderní léčbou nejčastějšího zánětlivého revmatického onemocnění, revmatoidní artritidy (RA). Zatímco pro diagnostiku RA na úrovni terciálních center, výzkumu a klinických studií se stále používají kritéria ACR, nově byly vypracovány „Návody“ pro praktické lékaře pro časně odeslání pacienta s klinickými symptomy na konzultaci.

Největší pokrok v terapii RA zaznamenala skupina tzv. DMARDs. Zavedení leflunomidu, ale především TNFa blokujících léků (infiximab, etanercept) představuje významný pokrok. DMARDs se v současné době podávají časně, kontinuálně a často v kombinacích. Z klasických DMARDs se nejvíce používá methotrexát, sulfasalazin a antimalarika. Kombinují se jak léky syntetické (např. methotrexát + cyklosporin), tak syntetické s biologickými (methotrexát + infiximab). Agresivnější postupy přinášejí výraznější symptomatický efekt, ale i nepochybně zpomalení (až zastavení) rentgenové progresy RA.

Zavedení COX-2 specifických léků pak přináší bezpečnější alternativu symptomatické léčby bolesti u RA.

Klíčová slova:

revmatoidní artritida, nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy, chorobu modifikující léky RA, blokátory TNFa

Charakteristika

Revmatoidní artritida je chronické, systémové, zánětlivé onemocnění, zatím nejasné etiologie, které postihuje 1% populace, přičemž ženy jsou postiženy 3x častěji než muži. Onemocnění má multifaktoriální příčiny, včetně určité genetické predispozice a zatím nejasných exogenních (infekčních?) faktorů, které vedou k chronickému zánětu synoviální membrány a serózních blan. Uplatňují se četné imunologické mechanismy, které řadí nemoc do skupiny tzv. autoimunitních onemocnění.

Klinicky je v popředí kloubní zánět, který se projevuje jako kloubní bolest, ztuhlost a porušená funkce. Déle trávající zánět vede ke vzniku deformit kloubů (obr. č. 1) a k jejich destrukci či ankyloze (obr. č. 2). Rentgenově se choroba projevuje zúžením kloubní štěrbiny, vznikem erozí a deformit. Kromě kloubních příznaků se vyskytují i projevy **systémové** a **mimokloubní** (tab. č. 1).

RA je nemoc velice heterogenní a jednotlivé případy se velice liší. Klasifikace jednotlivých subtypů je obtížná (tab. č. 2). Podle délky trvání nemoci dělíme RA na **časnou** (< 2 roky) a **pozdní**. Podle stupně aktivity pak na RA aktivity **nizké, střední** a **vysoce**. Část pacientů se může spontánně, či vlivem terapie dostat do remise (trvání několik týdnů až roků) (tab. č. 3).

Průběh RA je variabilní. Většinou se střídají období vyšší a nižší aktivity ve vlnách. Remise jsou vzácné, naopak občas se vyskytují období prudkého zvýšení aktivity (exacerbace, flare). U většiny pacientů je však průběh přes kolísavější aktivitu progresivní, ve smyslu postupujících kloubních destrukcí. Tento stupeň progresy však může být velmi rozdílný. RA můžeme tedy klasifikovat na **rychle a pomalu progredující**, dále podle přítomnosti revmatoidních faktorů na tzv. **seropozitivní** (80 – 90%) a **seronegativní** (10 – 20%). RA se dá dále charakterizovat podle stupně rentgeno-

tabulka č. 1

Mimokloubní příznaky RA

revmatoidní uzly

oční projevy (suchá keratokonjunktivitida, skleritida)

plicní projevy (intersticiální plicní fibróza, pleuritida, Caplanův syndrom, bronchiolitis obliterans)

kardiální projevy (perikarditida, myokarditida, vaskulitida, koronaritida, chlopenní vada)

neurologické (kompresivní syndromy, polyneuropatie, mononeuritis)

hematologické projevy (anémie, trombocytóza, lymfadenopatie, Feltyho syndrom)

vaskulitida

amyloidóza

vého poškození stádiu dle Steinbrockera I-IV. Stupně funkčního poškození se pak hodnotí do tříd A – D (tab. č. 4).

Především funkční hodnocení podle tříd je však příliš hrubé a daleko výhodnější je hodnocení pomocí funkčních dotazníků (např. HAQ) (1). Pro hodnocení rentgenové progresy byly vyvinuty sofistikované systémy např. Sharpem (2).

Pro monitorování aktivity a progresy RA a úspěšnost léčby se doporučuje provádět klinické hodnocení a reaktanty akutní fáze v intervalech z počátku 1 a později 2 měsíců, hodnocení funkce v intervalu 3 – 6 měsíců a hodnocení rentgenové progresy zpočátku každých 6 měsíců, později v intervalech 12 měsíců.

Diagnostika revmatoidní artritidy

Diagnostika časná RA se jeví kriticky důležitou pro další osud pacienta. Bylo prokázáno, že erozivita onemocnění je nejvyšší právě na začátku onemocnění (v prvních 2 letech a zvláště mezi 2 – 6 rokem). Proto je také důležité zahájit léčbu chorobu modifikujícími léky (DMARDs) co nejdříve. (tab. č. 5) Pro diagnostiku RA se používají kritéria ACR dle Arnetta (3). Na rozdíl od starších kritérií již neužívají kategorie RA možná atd. Sensitivita

tabulka č. 2

Možná klasifikace RA

podle délky trvání	časná etablovaná pozdní
podle aktivity	remise
aktivita	- mírná - střední - aktivní - silná refrakterní
podle progresse	neprogredující mírně progredující silně progredující
podle odpovědi na léčbu	reagující na léčbu refrakterní
podle přítomnosti RF	RF pozitivní RF negativní

i specifická Arnettových kritérií je kolem 90%. Někdy bývají i kritizována (např. nehodnotí výskyt erozí na nohou, který může často předcházet ruce). Jsou také vhodnější pro vědeckou práci (epidemiologie, klinické studie), než pro diagnostiku jednotlivého pacienta na úrovni praktického lékaře. Proto jsme také uvítali iniciativu britské skupiny kolem P. Emeryho, která vypracovala na základě analýzy obsáhlého materiálu „Návody“ pro lékaře 1. kontaktu, kteří mají na jejich základě ihned odesílat pacienta ke specialistovi, aby zahájil specifickou léčbu. V těchto „Návodech“ (Guidelines) stojí, že přítomnost každého jednotlivého příznaku z následujících je

tabulka č. 3

Kritéria ACR pro remisi

Musí být přítomno minimálně 5 kritérií podobu nejméně 2 měsíců

1. Ranní ztuhlost nepřesahující 15 minut
2. Žádná únavnost
3. Žádná kloubní bolest
4. Žádná palpační bolest nebo bolest při pasivním pohybu
5. Žádný kloubní ani kolemkloubní otok
6. Sedimentace nepřesahující 30 mm/hod/ženy a 20 mm/hod/muži

Výjimky, které vylučují určení klinické remise

- Klinická manifestace aktivní vaskulitidy
- Perikarditida
- Pleuritida
- Myozitida
- Ztráta na váze nebo teplota nevysvětlitelná jinak než ve vztahu k RA

dostatečným důvodem k odeslání ke speci-
kaci (revmatologovi) (4).

1. tři a více oteklých kloubů
2. postižení metakarpogalangeálních kloubů
3. postižení metatarzofalangeálních kloubů
4. ranní ztuhlost 30 minut a více

Typické laboratorní nálezy u RA

Imunologické nálezy – revmatoidní faktory (RF) se nacházejí asi v 80% případů RA. Pozitivní antinukleární protilátky (ANA) bývají ve 30 – 50% případů. Zvýšené bývají cirkulující imunokomplexy, vyšší jsou imunoglobuliny, především třídy IgG.

Reaktanty akutní fáze – vyšší sedimentace a CRP. Mají vztah k aktivitě nemoci. **Elektroforéza bílkovin** – zpočátku vyšší alfa-2 globuliny, později gamaglobuliny. Snížený bývá albumin a poměr albumin /globuliny.

Krevní obraz – běžně se vyskytuje anémie (normochromní nebo hypochromní), která koreluje s aktivitou choroby. Výrazem aktivity je i trombocytóza a méně často leukocytóza.

Analýza synoviální tekutiny – je důležitým vyšetřením, které se často podceňuje. Synoviální tekutina je typicky zánětlivá – je zakalená a má žlutý, bělavý nebo zelený odstín. Má značně sníženou viskozitu. Počet buněk kolísá od 2000 – 60 000, přičemž převažují polymorfonukleáry.

Zobrazovací metody – i když se začínají prosazovat některé nové techniky (MRI, arthrosonografie) v rutinní praxi, je stále zlatým standardem klasický rentgen. Rutinně snímáme (u všech pacientů s RA) ruce a nohy a dále event. postižené klouby. Nutno si uvědomit, že časná stádia RA jsou rentgenově němá a případné změny jsou nespecifické (ztluštění měkkých tkání, periartikulární osteoporóza). Podle rentgenových změn se RA člení do IV. stadií dle Steinbrockera. Je nutné si ale uvědomit, že stadium určuje nejhůře postižený kloub (takže ankylóza 1 drobného kloubu na ruce může znamenat již IV. st.)

Základy terapie RA

Doporučovaným moderním postupem léčby RA je multidisciplinární přístup. Tento

tabulka č. 4

Funkční hodnocení dle Steinbrockera

A – pacient je schopen vykonávat všechny normální činnosti v běžném životě

B – nemocný je schopen normální aktivity, avšak v důsledku bolesti nebo omezené pohyblivosti s určitými obtížemi

C – činnost nemocného je omezena jak v běžném životě, tak v zaměstnání

D – pacient je odkázán na lůžko nebo na vozík a je schopen postarat se o sebe jen velmi málo nebo vůbec ne

byl dříve vyhrazen pro hospitalizované pacienty, nyní se doporučuje i pro ambulantní. Tým vede a léčbu řídí revmatolog, dále je v něm: praktický lékař, revmatochirurg, fyzioterapeut, optimálně i psychoterapeut, sestra, neurolog, protetik.

Způsobů léčby RA je celá řada, ale globálně je lze rozdělit na postupy **nefarmakologické**,



Obr. č. 1 – Pokročilá revmatoidní artritida

farmakologické a chirurgické (tab. č. 6).

Mezi **nefarmakologické** postupy patří edukace pacienta, metody fyzikální léčby a především dlouhodobá rehabilitace, používání vhodných protetických pomůcek a poskytování sociální podpory nemocnému. Všechny tyto metody sice mají jen pomocný význam, ale jsou velmi důležité a u nás málo využívané. Optimální je, když se pacient sám aktivně zapojí do algoritmu své léčby. Velmi se osvědčují i pacientské organizace (např. Revma-liga).

Farmakologické postupy

Většina pacientů s RA užívá **nesteroidní anti-revmatika NSA**. Je to zpravidla první lék, ale dále ho většinou používají v kombinaci s dalšími léky (např. DMOARDs nebo kortikosteroidy). Zmenšují bolest a ztuhlost nemocných a zlepšují kvalitu jejich života. Do průběhu choroby však nezasahují, tzn. že nepotlačují reaktanty akutní fáze a nebrzdí rentgenovou progresi RA. Mají také poměrně značnou toxicitu, z nichž nejdůležitější je vznik NSA indukovaná gastropatie a její komplikace (vředy, krvácení, perforace). U pacientů s RA

tabulka č. 5

Klasifikační kritéria RA dle Arnetta

Kritéria

1. Ranní ztuhlost
2. Artritida tří nebo více kloubních skupin
3. Artritida kloubů rukou
4. Symetrická artritida
5. Revmatoidní uzle
6. Sérový revmatoidní faktor
7. Rentgenové změny

Definice

- ▶ ranní ztuhlost kolem kloubů trvající nejméně 1 hodinu
- ▶ nejméně 3 ze 14 kloubních oblastí (pravý nebo levý PIP, MCP, RC, loket, koleno, kotník, MTP klouby) má současně otok nebo výpotek pozorovaný lékařem
- ▶ alespoň jedna oblast je oteklá – RC, MCP nebo PIP
- ▶ současně postižení stejných kloubních oblastí na obou půlkách těla
- ▶ podkožní uzle nad kostními prominencemi nebo extenzorovými plochami kolem kloubů pozorované lékařem
- ▶ průkaz jakoukoliv metodou, jejíž výsledky nejsou pozitivní více než v 5% populace
- ▶ rentgenové změny typické pro RA na zadopředním snímku ruky a zápěstí, který musí obsahovat eroze nebo dekalcinace v postižených kloubech nebo blízko nich

Pozn. Pacient má RA, jestliže jsou pozitivní alespoň 4 kritéria, přičemž 1–4 musí trvat nejméně 6 týdnů

kontinuálně léčenými NSA se tato komplikace vyskytuje ve 2% (5). Gastrotoxicitu NSA dále zvyšují často současně podávané kortikosteroidy. Sníženou gastrotoxicitu mají COX-2 preferenční ale zvláště COX-2 specifické inhibitory (6,7). Alternativou může být současné podávání misoprostolu (8) (tab. č. 8).

Chorobu modifikující léky RA – (Disease modifying drugs of OA – DMARDs): Jsou základem léčby RA, protože dlouhodobě snižují aktivitu RA a některé z nich i zpomalují rentgenovou progresi nemoci. Jejich paleta se v poslední době poněkud rozšířila (tab. č. 9). Dají se dělit dle mnoha aspektů, např. na léky **starší** a **nově zavedené, syntetické či biologické, cytostatického charakteru** či



Obr. č. 2 – RA st. IV. ankylóza zápěstí, destrukce a subluxace v MCP skloubení

V ČR přesto panuje o používání MTX určitá nedůvěra (neopodstatněná). MTX se používá pulsně – tzn. 1 x týdně, p.o., s.c. nebo i.m. v dávkách od 7,5 – 30 mg (průměr kolem 15 mg). Jeho toxicitu snižuje současné podávání kyseliny listové. Přečodné elevace jaterních testů jsou časté, ale dávkově závislé a zvládnutelné, trvalé hepatopatie typu cirhózy či fibrózy jsou raritně vzácné. MTX funguje u většiny nemocných a nástup jeho účinku je poměrně rychlý (3 – 4 týdny). Nevýhodou je fakt, že jen zřídka vyvolává remise.

Nověji se paleta DMARDs rozšířila o další preparáty. První z nich je **leflunomid** (Arava®), což je inhibitor syntézy pyrimidinů. Je stejně účinný jako MTX a SAS a má zpomalující efekt na rentgenovou progresi. Používá se jako lék 2. volby pro pacienty, kteří netolerují nebo nemají efekt MTX a SAS. Používá se jako monoterapie nebo v kombinacích s MTX (9). V poslední době byly v ČR zaregistrovány 2 preparáty ze skupiny tzv. **biologických léků**. Působí proti TNF α , což je klíčový cytokin účastný v chro-

necytostatika. Procentuálně se dnes značně zmenšilo používání penicilaminu a solí zlata (důvodem toxicita). Cyklofosfamid, azathioprin a cyklosporin se používají především v situacích mimokloubního postižení (např. vaskulitida, plicní fibróza) a při vysoké aktivitě nevládnutelné jinak. Důvodem je jejich toxicita a při dlouhodobém používání i jejich onkogenní potenciál. Nejrozšířenější DMARDs jsou antimalarika (pro málo aktivní nemoc), sulfasalazin (pro méně a středně aktivní) a methotrexát (pro středně a silně aktivní formy).

Methotrexát se stal vůbec nejrozšířenějším DMARD.

nickém zánětu u RA (10). Prvním preparátem jsou monoklonální protilátky proti TNF α – **infiximab** (Remicade®). V klinických studiích Remicade prokázala schopnost snížit signifikantně aktivitu u pacientů, kteří byli dlouhodobě (6 měsíců) na terapii MTX (v průměru 18 mg týdně) a byli stále aktivní. Navíc docházelo k praktické zástavě rentgenové progresi (11). Druhým preparátem, který působí poněkud jiným mechanismem účinku je **etanercept** (Enbrel®). Etanercept je genetickým inženýrstvím připravený fúzní protein 2 identických řetězců lidského, rekombinantního TNF receptoru p75 spojeného s lidským IgG1, který váže a inaktivuje TNF α . V klinických studiích u pacientů se silně aktivní RA léčených bez úspěchu MTX navodil úspěšnou odpověď až u 71% pacientů (12). Rovněž etanercept výrazně zpomaluje rentgenovou progresi RA. Léčba infiximabem i etanerceptem je velmi účinná, ale i nákladná (30 – 50 tis. měsíčně). Mezinárodní konsensus je zatím doporučuje podávat pouze v případě selhání nejméně 1 (v ČR) ze základních DMARDs.

tabulka č. 6

Terapie revmatoidní artritidy

Nefarmakologické metody

- edukace pacienta
- režimová opatření
- fyzikální léčba
- léčby prací a sociálním kontaktem
- protetické pomůcky

Farmakologická léčba

- | | |
|-----------|--|
| systémová | – NSA a analgetika
– chorobu modifikující léčba
– kortikosteroidy
– adjuvantní léčba
a) léky pro OP
b) vitamíny
c) léky na anémii
d) antidepressiva |
| lokální | – kortikosteroidy
– radioisotopy |

Chirurgická léčba

- | | |
|-------------|--|
| měkké tkáně | – synovektomie
– karpální tunel |
| tvrdé tkáně | – resekční
– artrodéza
– osteotomie
– artroplastiky |

tabulka č. 7

Nová klasifikace NSA

	Příklady
I. Inhibitory COX-1	malé dávky salicylátů
II. Ekvipotentní inhibitory COX-1/COX-2	diclofenac, ibuprofen, tiaprofenová kyselina
III. Preferenční inhibitory COX-2	meloxicam, nimesulid
IV. Specifické inhibitory COX-2	celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib

tabulka č. 8

Chorobu modifikující léky (DMARD)

antimalarika	leflunomid
soli zlata	etanercept
sulfasalazin	infiximab
penicilamin	
methotrexát	
azathioprin	
cyklofosfamid	
cyklosporin	

Strategie podávání DMARDs

Strategie podávání DMARDs se podstatně změnila (tab. č. 9). Dlouho platila tzv. pyramida, tzn. sekvenční podávání DMARDs od těch málo účinných po účinnější. DMARDs se nasazoval až při neúspěchu NSA, např. zlato se podávalo v kúrách. Dnes se DMARDs podávají časně a kontinuálně. Celkově jsou postupy agresivnější, především v začátku onemocnění. Používají se i vyšší dávky DMARDs. Fenomén doby je pak kombinovaná léčba. Kombinují se jak syntetické DMARDs, tak i biologické léky, (13, 14) (tab. č. 10).

Aplikace kortikosteroidů

Kortikosteroidy (KS) se používají v léčbě RA již přes padesát let. Jde o léky velmi účinné, ale které mají při dlouhodobé aplikaci řadu nežádoucích účinků. Aplikaci KS u RA lze rozdělit na **systémovou** a **lokální** (intraartikulární).

Systémově se nejvíce používají tzv. „malé dávky“ KS, čímž označujeme dávky ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně. Symptomatický účinek těchto dávek není velký. Kirwan však prokázal, že zpomalují rentgenovou progresi onemocnění (15). Problémem dlouhodobé léčby malými dávkami KS je především rozvoj osteoporózy. I když se za hranici toxicity pro rozvoj osteoporózy považuje dávka 7,5 mg prednisonu denně, nikdy toto nebylo prokázáno a řada autorů se domnívá, že i nižší dávky vyvolávají OP. Každé podávání KS v dávce vyšší než 7,5 mg po dobu delší

než 6 měsíců je již indikací pro provedení vyšetření DEXA a preventivní podávání kalcia s D vitamínem (16).

K překlenutí vysoké aktivity RA nebo při extraartikulárních komplikacích lze přechodně použít i vyšší dávky v rozmezí 20 – 80 mg prednisonu denně. Alternativou je podání **pulsní léčby** (např. 3x ob den 1000 g prednisonu i.v.) (17).

Lokální intraartikulární léčba KS je doporučována zvláště při přetrvávající vysoké nebo oligoartikulární aktivitě. Synoviortéza – nazývána také nekrvavou synovektomií – se provádí za účelem rychlého potlačení synovitidy při neúspěchu samotné léčby i.a. kortikosteroidy. Z mnoha zkoušených metod se prakticky užívá pouze aplikace Yttria⁹⁰, což je čistý β zářič.

Závěr

Léčba RA prodělal v posledních letech dramatický vývoj. Jsou dostupné mnohem účinnější léky. Léčba se přesouvá od symptomatické (paliativní) k strukturu modifikující (snad i kauzální). Nové postupy jsou však finančně nákladnější. Nutná je i lepší edukace lékařů – specialistů i zúčastněných praktků.

Literatura:

1. Fries J. Measurement of patient outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–145
2. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LS a spol.: Methods scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 24: 706–729.
3. Arnett F, Edworthy S, Block D a spol.: American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 315–324.
4. Emery P, Breedveld F, Dougados M a spol.: Development of an evidence-based referral recommendation for the optimum DMARD treatment of patients with early stage RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: (suppl.1) 163
5. Lichtenstein DR, Jyngal S, Wolfe M.M.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *The double-edged sword. Arthritis Rheum* 1995, 18: 38–43.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A a spol.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med* 2000; 343: 1520–27.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL a spol.:

Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.

8. Silverstein, Graham DY, Semion JR a spol. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAIDs: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–249.

9. Larsen A, Kvien T, Schattenkircher M a spol. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with Leflunomide or Sulfasalazine. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 135–142

10. Fox D. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis. Inhibition of TNF. *Arch Intern Med* 2000; 160: 437–444.

11. Lipsky P, Heide D, Clair EW a spol.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1594–99

12. Jarvis B, Faulds D. Etanercept. A review of its use in RA. *Drugs* 1999; 6: 945–966.

13. Kremer J.: Combination therapy with biologic agents in rheumatoid arthritis: perils and promise. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1548–1551

14. Tegzová D, Pavelka K, Šírová K, Vlasáková V. Kombinovaná terapie silně aktivní revmatoidní artritidy methotrexátem a cyklosporinem A. *Česká revmatologie*, 1999; roč. 7, č.2: 79–84

15. Kirwan JR a spol.: The effect of glucocorticosteroids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142

16. Saag K, Criswell L, Sems K a spol.: Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1818

17. Pavelka K. Kortikosteroidy v léčbě revmatoidní artritidy. *Postgraduální medicína*. 2000, roč.2, č.2, s. 144–154.

tabulka č. 9

Strategie léčby RA

1. Včasné nasazení DMARDs
2. Důsledné kontinuální podávání DMARDs
3. Agresivnější postupy na začátku onemocnění u aktivních forem s neg. prognostickými ukazateli
4. Eskalace dávky (MTX na 20 – 25 mg, SAS 3g, AZA 150 mg)
5. Kombinace DMARDs
6. Přemosťující strategie (bridging)
7. Kortikosteroidy systémově, lokálně
8. U refrakterních forem leflunomid a biologické léky

tabulka č. 10

Kombinace DMARDs v léčbě RA

Prokázaný účinek	MTX + antimalarika
	MTX + SAS + antimalarika
	MTX + cyklosporin
	MTX + SAS
	SAS + cyklosporin
	MTX + etanercept
	MTX + infliximab
	MTX + leflunomid
Pravděpodobně účinné	MTX + inj. zlato
	SAS + antimalarika

Pro.med.cs - Dolgit

KRKA - Enap