

# practicus

odborný časopis praktických lékařů | číslo 3 | ročník 2

www.practicus.cz



**Alergie**

**Osteoartróza**

**Přehled hypolipidemik**

**Idiopatické střevní záněty**

**Rizikové faktory nemocných s demencí**

**Informační stránky SVL ČLS JEP**







Vážení kolegyně a kolegové,

do informačních stránek uprostřed tohoto čísla jsme zařadili nabídku vzdělávacích akcí, které Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP (dále SVL) ve spolupráci s Českou asociací sester pořádá pro sestry praktických lékařů. Tato iniciativa vznikla z důvodu potřeby nabídnout vzdělávání cílené pro sestry praktických lékařů tak, aby čas uvolněný na vzdělávací aktivity byl co nejlépe využit zaměřením na problematiku práce v ordinaci PL a vedl ke zlepšení a zefektivnění práce ve Vašich ordinacích.

Nejenže již brzy bude zavedena povinná registrace sester s povinným plněním kontinuálního vzdělávání (v roce 2003 má vejít v platnost nový zákon o nelékařských zdravotnických povoláních, jehož součástí bude i povinná registrace sester), ale stoupá i potřeba přesunovat na sestru část úkolů, které nejsou nezbytně vázány na profesi lékaře. Vzdělaná a motivovaná sestra může významně uspořit lékaři čas, který potřebuje k řešení závažných případů. Sestra může velmi pomoci v oblasti péče o chronické rány, v edukaci pacientů, při jejich přípravě k vyšetření, při řešení sociálních otázek apod.

Podle účasti na dosavadních několika málo akcích organizovaných pro sestry PL je vidět velký zájem sester o vzdělávání. SVL proto i v tomto roce nabízí sestrám další vzdělávací semináře. Vzdělávání zatím není celoplošné, místa jsou vybírána podle poptávky. Pokud to jde, akce se konají paralelně se vzdělávacími semináři pro lékaře tak, aby čas, kdy ordinace z důvodu nepřítomnosti lékaře nemůže fungovat, byl pro oba efektivně využit. Dále viz informační dvojstrana SVL.

**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.**  
Diagnostické centrum MEDISCAN, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.**  
Pracoviště klinické farmakologie  
Centra diabetologie IKEM, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.**  
Konzultant Psychiatrické léčebny  
v Bohnicích, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Ludmila Vyhnanáková, CSc.**  
ORL, FN Motol, Praha

## Najdete v příštím čísle...



- ▶ **Alergická rýma**
- ▶ **Amlodipin v praxi**
- ▶ **Metabolický syndrom X**
- ▶ **Refluxní ezofagitida**

## Obsah

<b>▶ Alergie</b>	
Doc. MUDr. Vít Petrá, CSc. ....	<b>5</b>
<b>▶ Idiopatické střevní záněty</b>	
MUDr. Vladimír Zbořil, CSc. ....	<b>9</b>
<b>▶ Pohled do historie</b>	
Kontrola porodnosti .....	<b>13</b>
<b>▶ Intervence diabetu pomocí léčby hypertenze</b>	
MUDr. Otto Mayer jr., CSc. ....	<b>14</b>
<b>▶ Kazuistika</b>	
Defekt septa síní typu secundum .....	<b>17</b>
<b>▶ Přehled hypolipidemik v ČR</b>	
Doc. MUDr. Richard Češka, DrSc. ....	<b>18</b>
<b>▶ SVL informuje</b> .....	<b>21</b>
<b>▶ Příčiny, diferenciální diagnostika a léčba kašle</b>	
Doc. MUDr. Miloslav Marel, CSc. ....	<b>30</b>
<b>▶ Informace pro pacienty</b>	
Co je zdravá váha a jak ji udržet .....	<b>35</b>
<b>▶ Léčebné ovlivnění RF u nemocných s demencí</b>	
As. MUDr. Věra Peterová, CSc., As. MUDr. Roman Jiráček, CSc. ....	<b>36</b>
<b>▶ Acne vulgaris</b>	
Doc. MUDr. Olga Vohradníková, CSc. ....	<b>39</b>
<b>▶ Ze zahraničního odborného tisku</b>	
Proč pacienti opouštějí své lékaře .....	<b>41</b>
<b>▶ Terapie osteoartrózy</b>	
MUDr. Šárka Forejťová .....	<b>42</b>



## 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

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

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

## Sponzoři tohoto čísla...

- ▶ **Abbott**
- ▶ **Aliud Pharma CZ**
- ▶ **Berlin-Chemie**
- ▶ **Eli Lilly**
- ▶ **KRKA**
- ▶ **Lékařské informační centrum**
- ▶ **Medimport**
- ▶ **Merck**
- ▶ **PRO.MED.CS**
- ▶ **Richter Gedeon**

# Alergie v ordinaci PL

**Doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.**

Subkatedra alergologie a klinické imunologie IPVZ, Nemocnice Na Homolce, Praha

## Souhrn:

**Alergická onemocnění jsou díky své neustále narůstající prevalenci velmi často zastoupena ve výčtu diagnóz, se kterými se praktický lékař téměř denně setkává. Jejich diagnostika většinou nepůsobí problémy, přesto zvláště některé rané formy astmatu a lehké formy alergické rýmy nejsou včas rozpoznány a správně léčeny. V článku je uveden přehled současných diagnostických i léčebných postupů se zvláštním zaměřením na otázky každodenní terénní praxe.**

## Klíčová slova:

**alergie, atopie, astma, alergická rýma, atopický ekzém, alergenová imunoterapie**

## Úvod

### do problematiky

Díky neustále narůstající prevalenci alergických onemocnění v populaci se stalo řešení této problematiky každodenním „chlebem“ praktického lékaře. Alergie vzniká v dětství. Proto především praktický lékař pro děti a dorost je tou osobou, která má možnost rozpoznat jako první symptomy alergie, sledovat jejich rozvoj a má také odpovědnost za včasnou diagnostiku, správnou terapii i důslednou prevenci. Ale příznaky alergie se mohou vyskytnout kdykoliv v průběhu lidského života s tím, že směrem ke stáří je toto riziko vzniku nových projevů stále menší a menší (obr. č. 1).

**Termínem „alergie“ označujeme klinické projevy přecitlivělosti, navozené imunologickými mechanismy.** Alergická reakce, která je podstatou alergie, a která je navozena opakovaným kontaktem s alergenem, může být zprostředkována protilátkami (nejčastěji IgE) nebo buňkami (T-lymfocyty). Výsledkem je vznik alergického zánětu, který je příčinou hyperreakivity tkání (kůže, bronchů, sliznic) a také iniciátorem vzniku klinických projevů. Alergikem je tedy ten pacient, který má symptomy onemocnění. Ty se vyskytují buď intermitentně nebo jsou perzistující, trvalé. V populaci je asi 20 procent alergiků. Na rozdíl od toho **termínem „atopie“ vyjadřujeme sklon k alergii.** Atopik může být zcela bez sym-

ptomů nemoci. Má genetickou predispozici alergicky reagovat, tvoří ve zvýšené míře protilátku IgE a má pozitivní reakci v kožních testech s některými alergeny. Přitom se u něho nikdy v životě projevy alergie nemusí vyskytnout. Dědičnost alergických chorob je polygenní a multifaktoriální, proto také nelze přesně stanovit typ dědičnosti ani vyslovit genetickou predikci u vyvíjejícího se plodu. Atopiků v populaci je 35 až 40 procent.

## Klinické symptomy alergií

I když s alergeny se vyvíjející jedinec poprvé může setkat již v děloze své matky, novorozenec se rodí bez zjevných symptomů nemoci. Přitom fetus je schopen plné imunologické odpovědi vedoucí k tvorbě specifických IgE protilátek od 11. týdne. Alergeny je možno prokázat v amniové tekutině a plod senzibilizují kontaktem s jeho kůží, dýchacím traktem a střevem (tekutina je plodem vdechována i polykána). Znamená to, že již intrauterinně dochází k polarizaci cytokinové produkce směrem k převaze odpovědi Th2, jejímž důsledkem je hyperprodukce protilátek typu IgE. Sled událostí, ke kterým dochází, je nazýván termínem „alergický pochod“: genetická predispozice – senzibilizace –

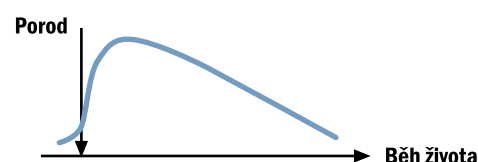
rozvoj alergického zánětu – klinická manifestace symptomů. Je třeba si uvědomit, že alergie je systémové onemocnění (obr. 2). Může se projevit na kůži, na očích, v horních i dolních dýchacích cestách, v zažívacím traktu i v dalších orgánech a tkáních. Někdy probíhá izolovaně na jednom orgánu (ekzém, rýma, astma), jindy multiorgánově (polinóza, anafykatický šok), akutně nebo chronicky. Prvním raným projevem alergie bývá **atopický ekzém** (postihuje kolem 10 procent populace). Často se rozvíjí na podkladě potravinové alergie, kdy kojeneček nebo batole reaguje na bílkoviny kravského mléka, vajec, lepku. Tento ekzém může být zvláště v raném věku akutní a generalizovaný, často se sklonek k impetiginizaci. S postupným vývojem dítěte se může změnit ve formy ložiskové s výskytem v typických predilekčních místech, mívá charakter subakutní nebo chronický. Asi u 50 procent dětí ekzém směrem k dospělosti vymizí, ale u poměrně vysokého procenta bývalých ekzematiků (udává se až 50 procent) se časem vyvíjí astma.

**Asthma bronchiale** postihuje 5 až 10 procent lidí, v dětství se jedná v mnoha případech o astma alergické. Může mít průběh intermitentní nebo perzistující. Eozinofilní (alergický) zánět v dýchacích cestách způsobuje jejich přestavbu a vede k hyperreaktivě, obstrukci a ke klinickým projevům nemoci. Často se zvláště v raném věku vyvíjí na podkladě

obr. č. 1

## Alergie v běhu života

- ▶ začíná v těhotenství
- ▶ v dětství je vyznačena nejvíce
- ▶ postupně oslabuje
- ▶ ve stáří vyhasíná



opakovaných obstrukčních („sípavých“) bronchitid. Pro dětský věk je typická přítomnost pozátěžového bronchospazmu. Dětské astma může s věkem vymizet a přejít v projevy alergického postižení horních dýchacích cest. U dospělých se naopak častěji setkáváme s astmatem vyvolaným užíváním aspirinu a dalších nesteroidních antirevmatik, mohou vznikat případy profesionálního onemocnění, přibývá chronických ireverzibilních změn. **Alergická rýma a rinokonjunktivitida** je

### Diagnostika alergií

Alergii diagnostikujeme dle symptomů, které bývají většinou typické a dosti charakteristické. Velmi důležitý je podrobný anamnestický rozbor předchorobí včetně získání údajů o výskytu alergóz v rodině a nejbližším příbuzenstvu. Význam má i anamnéza pracovní, zjištění bytových poměrů (chov zvířat, kuřáctví, uspořádání a vytápění, vlhkost apod.). Poté, co praktický lékař pacienta prohlédne a vysloví podezření na alergickou etiologii, je nutné aby poslal nemocného k odbornému lékaři (odbornost 207 – alergolog a klinický imunolog), který toto podezření prokáže nebo vyloučí. **Provedení kožních prick (bodovacích) testů** je stále metodou nejdůležitější a nejspolehlivější, standardizovanou, rychlou a bezpečnou. Platí to především pro průkaz alergie I. typu (zprostředkované IgE protilátkami), vyvolané alergeny inhalovanými (pyly, roztoči domácího prachu, vzdušné plísně, zvířecí srst). Vyšetření průkazu **specifického IgE** v séru má svá opodstatnění ale i omezení. Měl by je vždy **indikovat odborný lékař**. On je ten, který dovede lépe vybrat z velikého spektra nabí-

a levnější laboratorní metody jsou méně spolehlivé.

Novější laboratorní metodou, která slouží k průkazu aktivity alergického zánětu je **vyšetření eozinofilního kationického proteinu (ECP)**. Jeho hladina nad 15–20 ng/ml svědčí o patologii. Může být pomocníkem při diferenciaci diagnostické rozvaze mezi např. obstrukční bronchitidou a astmatem. Zvýšení nacházíme nejen u bronchiálního astmatu, ale i u alergické rýmy a atopického ekzému. Dle dynamiky získaných výsledků můžeme soudit na efekt léčby.

### Léčba alergií

Rozlišujeme léčbu nefarmakologickou a farmakologickou. Obě dvě skupiny mají v terapii alergických chorob své nezastupitelné místo. V rámci komplexního léčebného přístupu, pokud je to možné, je zapotřebí tyto postupy navzájem kombinovat.

#### 1. Nefarmakologická léčba alergií

**Alergenová imunoterapie** je spolu s alergenovou eliminací základním a jediným kauzálním opatřením. Její účinnost je prokázána u alergie na pyly, hmyz, roztoče, zvířecí srst a některé druhy plísní. Musí být zahájena včas, trvat kontinuálně alespoň 3 až 5 let a být prováděna kvalitními (standardizovanými) alergeny. Její mechanismy jsou dnes v zásadě známy. V oblasti protilátkové vede ke snížení tvorby celkových i specifických IgE protilátek a ke zvýšení tvorby protilátek blokujících (IgG<sub>4</sub>). V oblasti buněčné dochází k normalizaci poměru cytokinové produkce Th<sub>1</sub> a Th<sub>2</sub> lymfocytů. Imunoterapie také tlumí uvolňování histaminu z žírných buněk a snižuje tvorbu prozánětlivých mediátorů. Efekt léčby klesá, pokud již došlo k rozvoji chronických ireverzibilních změn, které jsou důsledkem perzistence alergického zánětu. Tato terapie je plně indikována u nemocných s anafylaktickou reakcí po hmyzím bodnutí (vosa, včela), u sezónní i celoroční alergické rýmy a konjunktivitidy, u některých forem astmatu. Problematická je její účinnost u alergie lékové, potravinové a atopického ekzému. Klinický efekt alergenové imunoterapie se projeví poklesem aktivity nemoci a rizika vzniku akutních projevů, zmírněním pozitivit kožních testů, snížením bronchiální hyperreaktivity u astmatiků a pacientů s alergickou rýmou a zmenšením rizika

obr. č. 2

### Alergie jako systémové onemocnění



nerozšířenějším alergickým onemocněním, trpí jí 10 až 25 procent lidí na světě. Má průběh sezónní nebo celoroční, intermitentní nebo perzistující. Může se z astmatu vyvinout, ale často tomu bývá naopak, takže je označována jako preastmatické onemocnění. Jedná se vlastně o rozdílný projev stejné příčiny onemocnění. Třicet procent rinitiků má současně astma a šedesát procent astmatiků má rýmu. Je prokázáno, že léčba alergické rýmy zlepšuje symptomy astmatu.

**Anafylaktický šok** je nejakutnější a život ohrožujícím projevem alergické reakce. Jeho vyvolavatelem bývá alergie potravinová, léková nebo hmyzí. Mírnějšími formami alergické reakce na výše zmíněné alergeny je **angioneurotický edém (Quincke), urtikárie, alergický exantém**. Alergickou etiologii mohou mít i migréna, mesotitis a tubotympanický katar, bolesti břicha, zvracení či průjem, event. i další symptomy nemocí.

zených možností ty nejlepší a dovede také získaný výsledek správně interpretovat. Jedná se o metodu drahou, často v terénu prováděnou zbytečně a nadbytečně. Je třeba si uvědomit, že takto prokazujeme pouze cirkulující protilátky, ale získaný výsledek nám nic neříká o množství těch, které jsou navázány na příslušných receptorech. Jejich vyšetření je namístě u malých kojenců a batolat, kde provedení kožních testů není z technických důvodů možné, u těhotných žen, v případě údaje o anafylaktické reakci na kožní testy v minulosti, při terapii léky snižujícími kožní reaktivitu (pokud je není možno vysadit), u těžkých generalizovaných kožních projevů alergie, u podezření na alergii hmyzí, potravinovou a lékovou, kde naopak testy kožní mohou být nebezpečné nebo falešně negativní. Je známo, že např. po odeznění anafylaktického šoku po hmyzím bodnutí může přetrvávat negativita hladin specifického IgE několik dní až týdnů. Záleží také na metodice vyšetření, některé orientační



vzniku dalších forem alergie.

V rukou školeného lékaře se jedná o léčbu bezpečnou, zvláště dnes, kdy jsou užívány především alergeny depotní s minimálním rizikem vedlejších reakcí. U kapkových forem byla prokázána účinnost pouze u aplikační formy sublinguální. Ze standardizovaných léčebných alergenů jsou tč. na našem trhu k dispozici preparáty Alutard SQ (ALK), Phostal, Staloral, (Stallergenes), Pollinex (Bencard) a některé pylové alergeny H-AL pollens (Sevapharma).

#### Eliminace alergenů a další opatření

Jedná se o nedílnou součást anti-alergické terapie. Je snadněji proveditelná v případě alergie na peří nebo zvířecí srst, event. na léky či některé složky potravin. Obtížněji u alergie roztočové a v případech přecitlivělosti na pyly a vzdušné plísně. Důležité je i vytvoření zdravého domácího prostředí, pravidelné větrání a úklid, užívání čističek vzduchu. Klimatická léčba je nezanedbatelným doplňkem. Patří sem aeroterapie, helio-terapie, spánek na vzduchu a další. Tyto postupy jsou realizovány např. při pobytech v ozdravovnách a lázeňských léčebnách, v jeskyních (speleoterapie) a u moře (thalassoterapie). Spolu s některými dalšími (léčba gastroezofageálního refluxu, rehabilitace, akupunktura, psychoterapie apod.) dotvářejí komplex léčebných anti-alergických opatření.

## 2. Farmakoterapie alergií

Základními skupinami léků používaných k v terapii alergóz jsou antihistaminika, anticholinergika, antileukotrieny, kortikosteroidy, kromony, metylxantiny a sympatomimetika.

**Antihistaminika** mají v léčbě alergií nezastupitelné místo, z nich především **blokátory H<sub>1</sub> receptorů** (antihistaminika II. generace), která nepůsobí sedativně. Azelastin (Allergodil), cetirizin (Alerid, Letizen, Zodac, Zyrtec), levokabastin (Livostin), loratadin (Claritin, Flonidan, Loratadin-SL) a terfenadin (Lotanax) patří mezi nejčastěji užívaná. Jejich indikací jsou především alergické rinokonjunktivitidy, sinusitidy a kožní projevy alergie. V současnosti jsou u nás také k dispozici aktivní izomer cetirizinu, levocetirizin (Xyzal) a aktivní metabolit loratadinu, desloratadin (Aerius). Tato, dnes nejmodernější antihistaminika, mají dvakrát vyšší afinitu k H<sub>1</sub> receptorům. Po orálním podání jsou absorbována rychleji a účin-

obr. č. 3

### Prevence alergie a astmatu



něji při polovičním dávkování. Pro svůj imunomodulační a protizánětlivý účinek jsou některými autory řazeny mezi antihistaminika III. generace.

Z antihistaminik I. generace bývá ordinován např. bisulepin (Dithiaden), dime-tinden (Fenistil), fenergan (Prothazin) a další. Někdy se záměrně využívá jejich tlumivého působení při podání na noc u pruritu různé etiologie.

**Anticholinergika** inhibují působení acetylcholinu na muskarinové receptory, tlumí takto vyvolanou bronchokonstrikci a snižují vagový tonus. V terapii astmatu se užívají jako doplněk léčby v akutním stavu nebo tam, kde je léčba sympatomimetiky kontraindikována. V nazální aplikaci výborně ovlivňují „tekoucí nos“ u alergické rýmy. U nás je k dispozici ipratropium bromid (Atrovent). V kombinaci s fenoterolem (Berodual) či salbutamolem (Combivent) dobře a rychle uvolňují bronchiální obstrukci a jsou vhodná při léčbě akutní dušnosti.

**Antileukotrieny** reprezentují relativně novou a moderní skupinu farmak. Jsou používány k profylaxi lehkých až středně těžkých forem perzistujícího astmatu, astmatu aspirinového a provokovaného námahou. Účinné jsou ale i při terapii alergické sezónní rýmy či urtikarie. Existují dvě skupiny těchto léků. Jednak inhibitory 5-lipoxygenázy, bránící tvorbě leukotrienů, a jednak antagonisté cysteinylových leukotrienových receptorů, tlumících jejich vazbu na příslušné receptory. Leukotrieny hrají klíčovou roli v zánětlivých procesech u astmatu a podílejí se na všech mechanismech, zodpovědných za jeho hlavní klinické projevy (obstrukce, zánětlivá exsudace, hyperreaktivita dýchacích cest). Působí jako silné bronchokonstriktory (silnější než histamin), zvyšují mikrovaskulární

permeabilitu a kromě jiného se podílejí i na nežádoucí remodelaci dýchacích cest včetně hyperplazie hladkého svalstva a přestavby epitelu bronchů. U nás se používají pouze antagonisté cysteinyl-ových receptorů, a to montelukast (Singulair) a zafirlukast (Accolate). Výhodou je perorální aplikace, montelukast stačí podávat jednou denně, nezávisle na jídle a je možno jej ordinovat dětem již od 3 let věku. Zafirlukast se užívá dvakrát denně, před jídlem, může alterovat jaterní funkce.

**Kortikosteroidy** mají ze všech farmak zde zmiňovaných největší protizánětlivý účinek. Snižují infiltraci tkáně eozinofily, snižují exsudaci plasmy a sekreci hlenu. Velmi účinná a relativně bezpečná je aplikace lokální (kožní, nazální, inhalační). Mají své významné místo v terapii kožních alergóz, alergické rýmy a bronchiálního astmatu. Nástup jejich účinku je pomalý, přesto v systémové aplikaci se používají i k terapii akutních stavů (anafylaktické reakce, asthma bronchiale, těžké generalizované formy urtikarie a angioedému, alergického exantému či atopického ekzému).

U bronchiálního astmatu však zcela v popředí stojí léčba inhalační, profylaktická, u perzistujících forem nemoci. V denních dávkách do 200 – 400 µg nemají žádné vedlejší systémové účinky, dávky 800 µg/den a více mohou při dlouhodobé aplikaci zpomalit růst u dětí, ovlivnit funkci osy hypothalamus–hypofýza–nadledvina a kostní denzitu. Tento účinek však bývá přechodný a po snížení dávek se stav většinou opět normalizuje ad integrum. Z uvedených lékových forem je u nás k dispozici beklometazon (Aldecin, Beclomet, Beclomet aqua nasal, Becodisks, Becotide, Ecobec), budesonid (Inflammid, Miflonid, Pulmi-

cort, Rhinocort), flunisolid (Syntaris), flutikazon (Flixotide, Flixonase), mometazon (Nasonex) a další.

Velkým pokrokem jsou **kombinované preparáty**, určené pro inhalační léčbu perzistujících forem astmatu, kde v jednom podání je současně inhalován steroid a dlouhodobě účinné beta-2 sympatomimetikum. Na našem trhu existuje flutikazon + salmeterol (Seretide) a budesonid + formoterol (Symbicort). Tato kombinace se ukázala jako velmi výhodná, protože zajišťuje stejný léčebný účinek při menším dávkování inhalačního steroidu, obě dvě komponenty působí navzájem zkříženě lepší afinitu příslušných tkáňových receptorů a ani při dlouhodobém podávání tohoto typu beta-2 sympatomimetika nevzniká steroidní re-

perfúzi myokardu. Mají i mírný účinek protizánětlivý a imunomodulační. Povolují tonus dolního jícnového svěrače a mohou navodit vznik gastroezofageálního refluxu. Jejich význam v léčbě astmatu je dnes malý, přednostní užití mají **retardované formy**, určené pro preventivní terapii těžkých typů astmatu (teofylin – Afonilum, Theo-Dur, Theoplus, nebo aminofylin – Euphyllin CR N, Aminophyllin).

**Sympatomimetika** jsou nepostradatelná především v terapii akutních alergických stavů. Adrenalin je lékem první volby při anafylaktických reakcích. V terapii bronchiálního astmatu je zdůrazňován význam beta-2 sympatomimetik. Jedná se o léky, které stimulují beta receptory sympatiku a tím působí bronchodilataci.

nické organizace (WHO) a Světové alergologické organizace (WAW), který zdůrazňuje význam prevence vzniku alergií. Rozlišuje prevenci primární, sekundární a terciární (obr. č. 3). Primární prevence je určena všem a má zabránit vzniku senzibilizace. Sekundární prevence se týká rizikových jedinců, atopiků, má zabránit u lidí již senzibilizovaných rozvoji onemocnění. Prevence terciární je směřována na nemocné. Snaží se zastavit další vývoj jejich alergie a vznik nových klinických forem.

## Závěr

Komplexní program boje s neustále rostoucím výskytem alergických chorob sestává z včasné a kvalitní diagnostiky, terapie i prevence. Bez kontinuálního vzdělávání lékařů prvního kontaktu i specialistů v této problematice a jejich vzájemné spolupráce nemůže být úspěšný. To také bylo důvodem a smyslem vzniku tohoto článku.

**Komplexní program boje s neustále rostoucím výskytem alergických chorob sestává z včasné a kvalitní diagnostiky, terapie i prevence. Bez kontinuálního vzdělávání lékařů prvního kontaktu i specialistů v této problematice a jejich vzájemné spolupráce nemůže být úspěšný.**

zistence, pozorovaná v případech dlouhodobé pravidelné léčby obdobnými léky s krátkým účinkem.

**Kromony** stabilizují membrány žírných buněk, bazofilů a eozinofilů, ovlivňují tok kalciových i chloridových iontů těmito membránami a inhibují uvolnění mediátorů. Jejich protizánětlivý účinek je však ve srovnání se steroidy slabší. Užívají se k preventivní léčbě astmatu, (více u dětí než u dospělých a především u lehčích forem), alergické rýmy a konjunktivitidy. Nutné je opakované podávání, nejlépe 4x denně. Disodium cromoglykát je zastoupen např. preparáty Allergocrom, Cromobene, Cromogen, Cromohexal, Cromolyn, DNCG AL, Intal, event. v kombinaci s beta-2 sympatomimetikem jako Ditec nebo Intal plus. Perorální forma (Nalcrom) je vhodná k prevenci potravinové alergie tam, kde se jedná o alergii polyvalentní a důslednou eliminaci potravin z výživy nelze provést. Nedokromil sodný je vyráběn pod názvem Tilade či Tilade Mint a je účinný i při léčbě perzistujícího kašle.

**Metylxantiny** inhibují fosfodiesterázu a tím zvyšují koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu. Působí bronchodilataci, stimulaci bránice i dechového centra, snižují cévní plicní rezistenci a zvyšují

Snižují cholinergní reflexy a exsudaci plasmy, zvyšují mukociliární clearance, stabilizují membrány žírných buněk.

**Krátkodobě účinná beta-2 sympatomimetika** jsou dostupná v inhalačních, perorálních a injekčních formách. Aplikují se většinou nepravidelně, dle potřeby, při dušnosti. Nejúčinnější je inhalační podání, u aerosolových forem nejlépe pomocí nástavců. Patří sem salbutamol (Buventol, Ecosal, Ventolin N, Ventodisks,) fenoterol (Berotec), terbutalin (Bricanyl). Novinkou v této skupině jsou **dlouhodobě účinná beta-2 sympatomimetika**. Existují v inhalačních a perorálních formách a jsou vhodná pro léčbu nočního astmatu nebo jako doplněk protizánětlivé preventivní terapie těžších typů nemoci. Z inhalačních preparátů má rychlejší nástup účinku formoterol (Foradil, Oxis) než salmeterol (Serevent). Perorálně se podává clenbuterol (Contra-spasmin, Spiropent) a procaterol (Lontermin).

## Prevence alergií

Díky neustále narůstající prevalenci alergických chorob byl před několika lety vytvořen společný projekt Světové zdravot-

### Literatura

1. Alergická rýma a její vliv na astma (ARIA). Kapesní průvodce pro lékaře a sestry, ČIPA, Praha, 2002
2. Boushey HA. Effects of inhaled corticosteroids on the consequences of asthma. *J Allergol Clin Immunol*, 102: S5-S16, 1998
3. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ et al. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy*, 1: 69-73, 2000
4. Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM. *Difficult asthma*. Martin Dunitz Ltd, 1999
5. Kašák V, Špičák V. Globální strategie léčby a prevence astmatu – GINA – vydání 2002. *Alergie*, 4, Suppl. 2:9-14, 2002
6. Moller CH, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT- Study). *J Allergol Clin Immunol*. 2:251-256, 2002
7. Morton RL, Eddy ME, Yandel B et al. Specialty care improves outcome in childhood asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 13:149-154, 1999
8. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW et al.: Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*, 55:16-33, 2000
9. Szeffler SJ. Leukotriene modifiers: What is their position in asthma therapy? *J Allergol Clin Immunol*, 102:170-172, 1998
10. Špičák V. Léčba dětského astmatu v prvních letech života. *Alergie*, 2:281-286, 2000
11. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 104:1162-1167, 1999



# Idiopatické střevní záněty

**MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.**

Interní - gastroenterologická klinika, FN Brno - Bohunice

## Souhrn:

Zánětlivá reakce v trávicím traktu může proběhnout jako fyziologická – obranný zánět či patologická – poškozující zánět, což odpovídá dvojímu typu zánětlivé odpovědi ve sliznici a stěně střeva a trávicí trubice obecně. Zatímco fyziologického rázu jsou především záněty akutní, chronické záněty patří ke druhé skupině. V ní pak dominuje klinická problematika idiopatických střevních zánětů – ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci. Etiopatogeneza obou nemocí je patrně multifaktoriální, přičemž ulcerózní kolitida bývá řazena k tzv. orgánově nespecifickým autoimunním chorobám. Diagnostika se tradičně opírá o morfologické metody endoskopické, radiologické a histopatologii. Poslední desetiletí přináší v léčbě obou chorob nové možnosti terapie konzervativní, zejména v oblasti imunosuprese a léčby anticytokiny, stejně jako nové miniinvazivní chirurgické postupy.

## Klíčová slova

idiopatické střevní záněty - IBD (Inflammatory Bowel Disease),  
ulcerózní kolitida - UC (Ulcerative Colitis),  
Crohnova choroba - CD (Crohn's Disease)

## Patofyziologie střevních zánětů a jejich diferenciální diagnostika

Tkáně kryté epitelii, tedy také sliznice trávicího traktu, především sliznice střevní, představují místo kontaktu mezi zev-

ním a vnitřním prostředím a jsou neustále vystaveny toku velkého množství antigenních a mitogenních podnětů. Imunitní systém sliznice střevní zajišťuje tři základní úkoly:

1. bariéru proti patogenním mikroorganismům

2. bariéru proti proniknutí imunogennů přijatých cestou trávicího traktu
3. nereaktivnost organismu vůči těm složkám potravy, které do organismu pronikly v imunogenní podobě.

Z našich současných znalostí o imunitním systému sliznic vyplývá patogeneticky **dvojí zánětlivá odpověď** (3,13):

1. obranná zánětlivá odpověď
  2. poškozující zánětlivá odpověď
- Jakkoli je zánět považován za patologický projev, je nepochybné, že se jedná o fylogeneticky nejstarší obranný mechanismus složený ze čtyř fází:

► akutní cévní odpověď: její vznik je otázkou sekund a trvá minuty až několik hodin. Podkladem je zvýšená permeabilita a vazodilatace.

► akutní buněčná odpověď: vyvíjí se během hodin při leukocytární zánětlivé exudaci.

► chronická buněčná odpověď: může se vyvinout během několika dnů a neměla by mít fyziologicky delší než týdenní trvání, přičemž ji provází exudace lymfocytů a makrofágů.

► reparace tkáně: trvá týdny a obnovuje se při ní architektura zdravé tkáně. Pokud se nezdaří destruovat a odstranit

všechny projevy zánětu, hrozí obalení ložiska granulomatozní tkání.

Tato charakteristika podává jasnou hranici mezi zánětem účelným a zánětem s převahou chronicity a poruchami reparace – tedy zánětem poškozujícím. Klinicky záněty střevní stěny probíhají jako akutní a chronické. Mezi akutní záněty patří záněty infekční, postradiační, chemické a zánětlivé reakce na antigenní složky potravy. Infekční záněty mohou

- ▶ amyloidová kolitida
- ▶ urémická kolitida
- ▶ kolitidy při AIDS, imunodeficiencích, po transplantacích kostní dřevě
- ▶ kolitida při Hirsprungově nemoci
- ▶ diverzní kolitida
- ▶ přechodná kolitida (self limited acute colitis)

Colitis cystica profunda je benigní, nepříliš časté onemocnění, kdy v submukóze kolon jsou cysty naplněné hlenem

**Mezi chronické záněty střevní patří rozsáhlá skupina nemocí s různou genezí. Jako příklad může sloužit divertikulitida, která začíná jako akutní zánětlivá odezva fyziologického typu, posléze však opakovanými dysmikrobiemi a vznikem anatomických změn stěny postiženého úseku trávicí trubice přechází v typický zánět chronický. Do této skupiny náleží také klinicky nejzávažnější idiopatické střevní záněty.**

být způsobeny nejen patogeny, ale také oportunními mikroorganismy a dysmikrobií neboli porušením homeostázy mikrobiálního systému trávicího traktu (6). Oportunní infekce je infekce za fyziologických podmínek kontrolovanou skupinou bakterií v rámci mikroekosystému trávicího traktu, jejíž nepatogenní množství nepřesahuje 0,001 promile střevní flory (*Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *klebsielly*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *candidy*). Mezi chronické záněty střevní patří rozsáhlá skupina nemocí s různou genezí. Jako příklad může sloužit divertikulitida, která začíná jako akutní zánětlivá odezva fyziologického typu, posléze však opakovanými dysmikrobiemi a vznikem anatomických změn stěny postiženého úseku trávicí trubice přechází v typický zánět chronický. Do této skupiny náleží také klinicky nejzávažnější **idiopatické střevní záněty**. Rozsah celé skupiny chronických zánětlivých onemocnění střevní stěny je značný a představuje z hlediska **diferenciální diagnostiky** nemalý problém. Proto zde uvádíme přehledný výčet chronických zánětů střevních:

- ▶ ischemické kolitidy a enteritidy
- ▶ enteritidy a kolitidy při autoimunních chorobách
- ▶ kolitidy při séronegativní spondylarthritisidě
- ▶ Behcetův syndrom
- ▶ colitis cystica profunda
- ▶ alergické entero–kolitidy
- ▶ divertikulitidy
- ▶ vředové léze tenkého střeva při celiakii
- ▶ neutropenní kolitidy a eosinofilní kolitidy

s okolní zánětlivou reakcí. Onemocnění bývá často spojeno se solitárním vředem a prolapsem rekta. Eosinofilní kolitida bývá u mužů kolem 30.–60. roku věku, přičemž symptomy zahrnují průjmy, enterorrhagie, horečky a bolesti břicha s eosinofilií. Diverzní kolitidy vznikají ve vyřazeném úseku střeva.

## IBD – definice a epidemiologie

**Crohnova choroba** byla poprvé popsána Crohnem, Ginzbergem a Oppenheimerem v roce 1932. Jedná se o nespecifický zánět jícnu, žaludku, tenkého a tlustého střeva typický transmuralitou postižení stěny střevní (1,4,5). Choroba má celosvětovou incidenci 4–9 pacientů/100 000 obyvatel/rok, nejvyšší je přitom v USA, u nás dosahuje 1,6–2,0 pacientů/100 000 obyvatel/rok. Maximum postižených je mezi 15–30 lety věku, u obou pohlaví stejnoměrně.

**Ulcerózní kolitida** byla pozorována již v minulém století Američanem Wilksem, u nás první práce o této nemoci vyšla již v roce 1948 z pera Mařatky (7). U tohoto onemocnění vzniká nespecifický zánět tlustého střeva v úrovni sliznice se vzácnou možností přestupu na hlubší struktury stěny střevní. Incidence choroby činí 6–10 pacientů/100 000 obyvatel/rok celosvětově, u nás v přibližně stejných hodnotách. Ženy jsou nepatrně častěji postiženy než muži, maximum výskytu je mezi 20.–40. rokem.

## IBD – etiopatogeneza

Přestože jsou IBD známy tak dlouho,

etiologie vyjasněna není. Byla vytvořena řada teorií, z nichž mnohé byly opuštěny, aby se zájem o ně znovu aktualizoval. Souhrně lze hovořit o těchto teoriích:

1. infekčologické
2. alimentární
3. psychosomatické–neuropsychické
4. cévní
5. imunologické
6. zvířecích modelech vzniku IBD

V oblasti infekčologie byla pozornost při CD věnována atypickým mykobakteriím (*Mycobacterium Linda* – paratuberkulóza dependentní) a viru spalniček. Zdá se však, že pouze jediný infekční původce nemocí nebude nalezen, daleko významnější je komplex vztahů mezi fyziologickou mikroflórou trávicího traktu, oportunní infekcí, superinfekcí a dysmikrobií. Cévní teorie se objevila díky českému gastroenterologovi a internistovi prof. Polčákovi, který objevil tzv. P–fenomén (8), když prokázal v séru kolitiků vasospastickou substanci. Většina autorů dnes považuje IBD za choroby imunologicky mediované, někteří počítají UC mezi orgánově nespecifická autoimunní onemocnění. V roce 1988 McDermott definoval dosud obecně uznávanou imunopatogenetickou teorii IBD (1).

## IBD – klasifikace

CD může postihnout celou trávicí trubici, ovšem nejčastěji je lokalizována do oblasti ileocaeca (40–60%) – odtud synonymum ileitis terminalis. Asi ve 20–40% je postiženo anorektum, kolem 20% trpí multisegmentární lokalizací na kolon a výjimečně bývá zachvácen žaludek (1–2%) nebo jícen (0,3–0,5%). Naproti raritní může být miliární postižení trávicího traktu. UC může postihovat různý rozsah tračnicku, podle čeho rozlišujeme:

1. Distální tvary (proktitidu, proktosigmoiditidu)
2. Levostranný tvar
3. Extenzivní tvar (postižení rekta, sigmatu, descendens, transversa popřípadě orální zbytek kolon – tzv. pankolitida).

## IBD – průběh a klinický obraz

CD se obvykle vyskytuje ve dvou podobách. Tzv. typ A DeDombalovy klasifikace (2) je charakterizován vysokou agresivitou nemoci, častými atakami zhoršení, nutností opakované chirurgické intervence a sklonem k tvorbě abscesů a píštělí. Typ B je klinicky mírnější, období zhoršení jsou méně frekventní, ale průběh je komplikován sklonem ke stenozování po-

stižených úseků trávicí trubice. Podobné rozdělení provedl Greenstein (typ agresivní-perforující a typ indolentní). UC je podle průběhu nemoci rozlišitelná na chronicky remitující (méně než jedna ataka ročně), intermitující (více než jedna ataka ročně) a chronicky perzistující (kontinuální aktivita). Nejzávažnější je průběh fulminantní hrozící vznikem až fatální komplikace – toxického megakolon (5).

V terminologii kliniky se užívá pojmů:

- ▶ remise (klidová fáze nemoci s minimální aktivitou)
- ▶ relaps (akutní zhoršení nemoci s vysokou aktivitou)
- ▶ recidiva (objevení se choroby v dosud nepostiženém úseku)
- ▶ reaktivace (znovuzplanutí nemoci v již dříve postižené a vyhojené lokalizaci)
- ▶ rekurence CD (výskyt objektivních morfologických známek CD bez klinické symptomatologie)

Klinická symptomatologie do značné míry závisí na lokalizaci zánětlivého postižení. Je-li zánětem zachváčeno rektum a/nebo levý tračník, dominují tenesmy, průjmy s krví a hleny (11) popř. tzv. rektální syndrom (imperativní, bolestivé nutkání k defekaci s minimálním, obvykle patologickým obsahem). Orálnější lokalizace IBD mohou mít příznaky s převahou křečí, meteorismu či pasážívacích obtíží. Bohužel někdy může být abdominální symptomatologie velmi chudá a dominantní jsou mimostřevní projevy jako nechutenství, váhový úbytek, nejasné subfebrilie a febrilie. Zavadějící mohou být jako první projevy IBD mimostřevní příznaky např. kožní či kloubní nebo komplikace typu perianální píštěle. V pediatrii má ovšem onemocnění IBD řadu specifíků jako např. poruchy růstu a pohlavního zrání (10). Průběh IBD může být provázen extenzí nemoci (rozšířením rozsahu postižení), komplikacemi a mimostřevními příznaky.

## QUAMATEL

### Komplikace IBD

1. masivní krvácení (UC,CD)
2. perforace střevní (UC,CD)
3. striktury (UC,CD)
4. toxické megakolon (UC,CD)
5. nádorová přeměna (UC,CD)
6. abscesy a píštěle (CD, UC naprosto výjimečně)
7. tzv. metastatická CD

Perforace, masivní krvácení a toxické megakolon představují závažné akutní stavy, směřující s velkou pravděpodobností k akutní chirurgické intervenci. Nádorová přeměna představuje nedořešený problém u IBD, předpokládá se, že riziko stoupá s dobou onemocnění (3–5% po 15–letém trvání, až 30% po 30–letém průběhu nemoci).

### Mimostřevní příznaky IBD

1. kožní (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, ekzemy, psoriáza, Sweetův syndrom)
  2. slizniční (afity, pyostomatitis vegetans, fisury ústní)
  3. kloubní (artralgie, artritidy, paličkové prsty, sakroileitida, revmatoidní artritida)
  4. oční (konjunktivitidy, keratitidy, iridocyklitidy, uveitidy)
  5. cévní (flebotrombozy, vaskulopatie)
  6. jaterní (primární sklerozující cholangitida, granulomatozní hepatitida)
  7. relativně vzácné: perikarditidy, nefritidy, amyloidosa aj.
- Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, artritidy a oční záněty signalizují vysokou aktivitu IBD a vyžadují léčbu jako akutní vzplanutí CD a UC. Primární sklerozující cholangitida patří

k nejzávažnějším chronickým komplikacím, nejčastěji UC, neboť nezávisle na terapii je provázána vznikem jaterní cirhózy po 10–15 letech trvání. Navíc je tato diagnóza spojena s vyšším výskytem cholangiokarcinomu.

#### IBD – diagnostika se opírá o:

1. anamnézu
2. morfoloická vyšetření (ultrasonografie střev, enteroklyza, irrigoskopie–grafie, koloskopie, rektoskopie, virtuální koloskopie, computerová tomografie, nukleární magnetická rezonance, histomorfologie tkáně)
3. laboratorní vyšetření sloužící hlavně k hodnocení aktivity (C–reaktivní protein, orosomukoid). ANCA protilátky mohou mít diferenciatně diagnostický význam mezi UC a CD, protože zejména ve spojení UC s primární sklerozující cholangitidou bývají často pozitivní. Komplexní diagnostika má vyústit v klasifikaci IBD, jak byla výše uvedena a zhodnocení aktivity a tíže nemoci. Aktivita je velmi obtížně zachytitelná objektivně a proto ze široké škály tzv. indexů aktivity se ujaly spíše v rámci lékových studií CAI (Colitis Activity Index) podle Rachmilewiteze a CDAI (Crohn's Disease Activity Index) podle Besta a spol.(4).

#### IBD – terapie

IBD musí být s ohledem na klinický průběh komplexně se střídáním různých mo-

dalit v pořadí důležitosti podle stavu a vývoje choroby.

1. terapie chirurgická dnes mimo klasických resekcí výkonů dnes nabízí strikturoplastiky při CD a tzv. pouch u nemocných s UC. Při něm po subtotální kolektomii je z kličky ilea vytvořen náhradní vak, plnící funkci „náhradního rekta“, čímž je zachována i plná kontinence a přijatelný počet defekací (5–7/24hodin). Ovšem i pouch může být provázen komplikujícími záněty – tzv. pouchitidou. Indikace k chirurgickým výkonům mohou být absolutní (masivní, konzervativně nevládnutelné krvácení, toxické megakolon, perforace střevní, ileozní stav komplikující symptomatickou stenózou), elektivní (píštěle, chronická aktivita, recidivující poruchy digestivní pasáže) a zvláštní (karcinom v terénu IBD).

2. terapie konzervativní je medikamentózní, endoskopická, nutriční a psychosociální. **Endoskopickou léčbu** představují dilatační výkony, **nutriční intervence** se dnes soustředí na problematiku využití parenterální a enterální výživy a volbě výživových doplňků. Parenterální výživa je namístě při fulminantní kolitidě a toxickém megakolon. Spolu s enterální výživou se uplatňuje v terapii hyponutrice a v léčbě komplikujících píštělí. **Medikamentózní léčba** dnes poskytuje škálu základních léčiv: aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, nově pak cytokiny a anticyto-

kiny. Léčiva je možno používat vedle orální a parenterální formy také lokálně jako čípky, nálevy a pěny u lokalizací zánětu v distálním kolon. Účinná terapie IBD musí v akutní fázi trvat 7–12 týdnů s možností přechodu na tzv. léčbu udržovací.

**Aminosalicyláty** představují základní lékovou skupinu. Dnes se pro své vedlejší účinky jen minimálně uplatňuje původní sulfasalazopyridin, který nahradil mesalazin (mesalamin, 5-aminosalicylová kyselina – ASA). Na našem trhu jsou k dispozici preparáty Asacol, Salofalk, Pentasa, nejsou dosud zastoupeny olsalazin a balsalazid. Pentasa s ohledem na uvolňování nezávisle na pH střevním je lékem volby při CD lokalizované orálně od terminálního ilea. Doporučované dávky v akutní fázi nemoci jsou 3–4 g/den, ve fázi remise kolem 2 g/den.

**Kortikosteroidy** byly obohaceny v posledním desetiletí o skupinu tzv. topických steroidů (16), které různým mechanismem biodegradace dosahují vysoké účinnosti lokální a minimálních systémových účinků vedlejších. U nás je na trhu budesonid (Entocort, Budenofalk), který vyniká tzv. first pass effectem. Po jeho vstřebání totiž při prvním průchodu játry vzniká z 90% podaného množství metabolit nezpůsobující systémové kortikosteroidní účinky. V tabletové formě je indikován pro středně aktivní CD v lokalizaci terminálního ilea. Systé-

## PROSULPIN



mové kortikosteroidy mohou být podle závažnosti klinického stavu použity parenterálně či v orální formě. Pro těžké ataky UC a CD existující sestupná dávkovací schémata vycházející obvykle z účinné dávky kolem 1mg/kg/den.

**Imusupresiva** byla vedle dnes již klasického azathioprinu obohacena o metotrexát a u nás zatím pro IBD hůře dostupný, nicméně ve světě frekventovaný cyklosporin (14). Perspektivní jsou také takrolimus, mykofenolát aj.

**Látky interferující s mediátory zánětu** tedy cytokiny a anticytokiny představují zatím vrchol snahy a jemný, selektivní zásah do inflamačního mechanismu IBD. První do klinické praxe dospěl anti-TNF (12), u nás již registrovaný od ledna 2001 pro fistulující a klinicky nezvladatelné formy CD. Otevřené jsou otázky jiných imunomodulačních postupů, zatím v úrovni klinických experimentů (9,14).

#### Literatura:

- Allan RN et al: *Inflammatory Bowel Disease*. Churchill Livingstone 1997:475-483.
- De Dombal FT, Burton I, Golinger JC: *Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery*. *Gut* 12,1971:519-527.
- Ferenčík M, Lokaj J, Dlabač V, Stančíková M, Kačáni L, Rossman P, Šírová M: *Obranný a poškozdující zápal. Fórum imunologie* 6,1994:193-198.
- Lukáš K et al: *Idiopatické střevní záněty*. Triton 1999, 2.vydání:34.
- Lukáš M et al.: *Idiopatické střevní záněty. Nejistoty, současné znalosti a klinický přístup*. Galén 1998:205-220.
- MacFarlane GT, MacFarlane S: *Human Colon Microbiota. Ecology, Physiology and Metabolic Potential of Intestinal bacteria*. *Scan J Gastroent*, Vol 32, Suppl 222: 1-9
- Mařatka Z: *Colitis ulcerosa*. Česká grafická unie a.s.Praha, 1948
- Polčák J, Vacek L, Skálová M: *The reactivity of mesenteric vessels of rats with the sers of ulcerative colitis patients*. *Am J Proct* 1967,18:402-405.
- Prokopová L, Zbořil V, Pokorný A, Kuklínek P, Hertlová M, Dítě P: *Immunodeficiency in inflammatory bowel disease - diagnosis, treatment, prognosis*. *Abstract II*, P-2332. 10th World Congress of Gastroenterology, Los Angeles,1994
- Prokopová L: *Kortikosteroidy v dětském věku a těhotenství*. Kapitola v monografii: Zbořil V et al: *Kortikosteroidy v léčbě nespecifických střevních zánětů*. Galén Praha,2001:50-53.
- Prokopová L: *Průjem jako příznak*. *Interní medicína pro praxi*, 2/2000,9: 416-420.
- Stack W, Mann S, Roy A, Health P et al.: *The effects of CDP571, an engineered human IgCD4 antiTNF-alpha antibody in Crohn's disease*. *Gut*,38,Suppl 1,1996:T107.
- Tlaskalová-Hogenová H: *Imunita na sliznicích*. *Fórum imunologie* 1,1994:13-17.
- Zbořil V, Šiškeová J, Kleinová J et al.: *Zkušenosti s použitím plazmaferézy v terapii nespecifických zánětů střevních*. *Čs.gastroenterol.Výz*.45,1991,5:265.
- Zbořil V, Prokopová L, Pokorný A, Hertlová M, Dítě P: *Cyklosporin A v léčbě chronicky aktivních nespecifických zánětů střevních*. *Čsl. Gastroentrol.Výz*.1,2001: 5-10.
- Zbořil V: *Topické kortikosteroidy*. Galén 2001: 56-58. Kapitola v monografii Zbořil V et al: *Kortikosteroidy v léčbě nespecifických střevních zánětů*. Galén 2001.



## pohled do historie...

### Kontrola porodnosti

Coitus interruptus, biblické „vylítí semene“, bylo asi nejstarším aktivním způsobem antikoncepce. S postupem času a se změnami ve společnosti rostla také potřeba dokonalejší potřeby kontroly porodnosti.

Přinejmenším od 3. tisíciletí před Kristem si egyptské ženy zaváděly do pochvy pesary z medu a krokodýlího trusu, arabské ženy ke stejnému účelu používaly směs rozdrčených granátových jablek, kuchyňské soli a kamence. Podle Aristotela je dobrá směs kadidla, cedrového a olivového oleje. Všechny tyto metody skutečně nějaký účinek měly - zvyšovaly totiž kyselost poševní dutiny. Koncem středověku udělala antikoncepce krok zpět; nejvíce rozšířenou, i když neúčinnou, metodou bylo pití odvarů z bylin. Pokrok přinesl až v 16. století anatom Gabriel Fallopio, který vynalezl kondom z impregnované lněné látky. Chtěl ale především chránit jiné muže před zhoubnými následky syfilidy a po čtyři další století byl kondom spojován hlavně s prostitucí a nákazou.

Japonci si údajně navlékali jakési „chrániče“ vyrobené z kůže, rohoviny nebo želvoviny, v Evropě byl ale tento nový vynález zhotovován z chemicky upravených, změkčených a vysušených ovčích střev. Je zvláštní, že v každé zemi, kde se kondom rozšířil, dostal lidový název svědčící o cizím původu. Ve Francii byl například znám pod jménem „anglická čepice“ a italský sexuální dobrodruh z 18. století Casanova mu říkal „anglický kabát“.

I když v Anglii získaly přezdívku „francouzský dopis“, balíčky gumových (a později latexových) kondomů byly koncem 19. století ozdobeny portrétem královny Viktorie (matky devíti dětí).



Pojízdná klinika pro kontrolu porodnosti Marie Stopesové v Londýně 20. let přinášela rady o antikoncepci přímo veřejnosti.

První „gumovou pomůckou“ pro ženy byly cervikální čepičky, které v roce 1838 začal vyrábět Němec Frederick Adolphe Wilde. Z vosku vyrobil odlitek čípku a konečný produkt z latexu přesně nasedal na děložní hrdlo, odstraňoval se pouze při menstruaci. V roce 1882 pak vynalezl německý lékař Hesse dodnes užívaný membránový pesar.

V 19. století byly tehdy dostupné antikoncepční prostředky pro mnoho lidí temnou, ne zcela přijatelnou záležitostí, o které se nemluví. Když se lékař z Nové Anglie Charles Knowlton pokusil vnést do věci jasno a publikoval (anonymně) knihu *Plody filozofie* neboli soukromý průvodce mladých manželů, byl pokutován a uvězněn „za šíření špíny“. Poté co v roce 1877 připravili volnomyšlenkáři v Anglii její druhé vydání, byli rovněž zatčeni pro šíření obscénní literatury. Ovšem během tří měsíců se prodalo na 125 tisíc výtisků!

Tou dobou ale byla otázka kontroly porodnosti přijímána již i v lepší společnosti. Způsobila to především obava tehdejších ekonomů, že pro rostoucí světovou populaci nebude brzy dostatek potravin.

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



# Intervence diabetu pomocí léčby hypertenze a dalších rizikových faktorů

**MUDr. Otto Mayer jr., CSc.**

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika FN a LF UK, Plzeň

## Souhrn:

**Diabetes mellitus a jeho kardiovaskulární komplikace představují dnes jednu z největších zátěží zdravotnického systému. Protože prevalence diabetu má v poslední dekádě tendenci k nárůstu, lze předpokládat, že se tato zátěž bude ještě stupňovat. Diabetici představují zároveň jednu z nejvíce rizikových skupin. V americké populaci, kde při desetiletém sledování populace nediabetiků kardiovaskulární mortalita klesla o 36,4% u mužů a o 27% u žen, u diabetiků za stejné období klesla u mužů pouze o 13%, zatímco u žen dokonce o 23% narostla (1). Diabetici by tedy měli být cílovou skupinou obzvláště intenzivního léčebného a preventivního přístupu.**

## Klíčová slova:

diabetes mellitus, ICHS, hypertenze, hyperglykémie, TK

Přestože diabetes mellitus je tradičně pokládán za metabolickou chorobu, těžiště jeho klinického významu se pohybuje v oblasti kardiovaskulárních chorob. Již Framinghamská studie prokázala (2), že pacienti s diabetem mají až 5x vyšší riziko některé manifestace **ischemické choroby srdeční** (ICHS). Celá řada epidemiologických studií později tento výsledek potvrdila (3–5). Poněkud zjednodušeně lze tedy říci, že diabetes je podstatě „kardiovaskulární choroba provázená hyperglykemií“. Bylo zjištěno, že pacient s diabetem (a to nejen II., ale i I. typu) má daleko vyšší riziko kardiovaskulární příhody, než závažné komplikace základní choroby. Kardiovaskulární příhody představují asi 65% všech úmrtí u diabetických pacientů (6). Pacienti s diabetem, ale ještě bez manifestní ICHS, mají již totožné koronární riziko jako manifestní kardiaci bez diabetu (5). Podobně kardiaci s diabetem mají výrazně vyšší riziko re-infarktu či úmrtí než kardiaci-nediabetici (7,8).

**Prospektivní studie UKPDS** byla terapeuticky zaměřená metabolický aspekt diabetu a hodnotila kromě celkové mortality, také endpointy (t.j. sledované výstupy, předem definované cílové ukazatele či parametry) zaměřené jak na diabetes, tak i na kardiovaskulární systém (9). Nepodařilo se prokázat, že by intenzivní kontrola glykemie (hodnocena pomocí změn

hladiny glykovaného hemoglobinu) signifikantně ovlivňovala celkovou mortalitu. Skupina s intenzivní kontrolou glykemie sice vykazovala asi 25% signifikantní redukci rizika mikrovaskulárních komplikací, avšak další endpointy se vztahem k diabetu zůstaly neovlivněny. Určitý benefit léčby zaměřené na kontrolu glykemie byl zachycen pouze v případě použití **metforminu**. Pravděpodobným důvodem je to, že toto antidiabetikum působí mechanismem snížení insulinové resistance, což zřejmě vede k příznivému ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů, spojených s tímto stavem.

Otevřenou otázkou je nová řada antidiabetik ovlivňujících insulinovou resistenci, thiazolidindiony, čili tzv. glitazony (troglitazon, rosiglitazon a pioglitazon), působících jako agonisté PPAR $\gamma$ . U těchto preparátů byl prokázán velmi příznivý účinek na kardiovaskulární rizikové faktory spojené s insulinovou resistencí, jako pokles **krevního tlaku (TK)**, **korekce diabetické dyslipidemie** (vysoké triglyceridy, nízké HDL), **příznivý účinek na velikost LDL částic a zvýšení fibrinolytické aktivity**. Glitazony působí protizánětlivě (ovlivněním cytokinů TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), ovlivňují syntézu oxidu dusného (indukcí enzymu iNOS); zlepšují poměr intima/medie v karotických tepnách a v experimentu i ovlivňovaly remodelaci levé komory po infarktu myokardu (10). Problémem těchto

preparátů jsou však jejich nežádoucí účinky, rovněž doposud neexistuje důkaz o jejich dlouhodobém příznivém účinku, zejména na mortalitu či morbiditu. Souhrnně lze tedy říci, že snaha prodloužit délku života diabetiků (ale již nikoliv jeho kvalitu) ovlivněním metabolické komponenty (tj. intenzivní kontrolou glykemie) prozatím selhala.

**Daleko úspěšnější se ukázalo ovlivňovat „kardiovaskulární“ charakter diabetu intervencí kardiovaskulárních rizikových faktorů.** Bohužel, praxe zde značně „pokulhává“ za teorií a překvapivě značné procento diabetiků vykazuje nedostatečně kontrolované základní rizikové faktory. V českém souboru **studie EUROASPIRE II**, která sledovala úroveň intervence rizikového profilu u kardiaků, přesahovalo doporučené hodnoty TK 68% diabetiků, oproti 38% nediabetiků (11). Diabetici vykazovali oproti nediabetikům rovněž signifikantně vyšší hodnoty body mass indexu, celkového cholesterolu a triglyceridů. V jiné studii ve Spojených státech, pouze 42% diabetiků splňovalo doporučené hodnoty krevního tlaku a pouze 40% doporučené hodnoty LDL (12). O příčinách tohoto jevu můžeme pouze spekulovat. Kromě nepochybného faktu, že diabetici mají nepříznivější vstupní rizikový profil, se zde pravděpodobně v přístupu pacienta i ošetřujícího lékaře projevuje tzv. „skimming“. Jedná se stav, kdy jsou na straně pacienta i ošetřujícího lékaře určitá fakta považována za organickou součást choroby a tudíž paradoxně podceňována. Jak pacient, tak někdy i lékař jsou např. zaměřeni na hladinu glukózy a současný výskyt vyššího TK považují za „normální u diabetika“, „méně podstatný“ či „neovlivnitelný“.

Intervence kardiovaskulárních rizikových faktorů u diabetiků se řídí v podstatě podle stejných principů jako u nediabetické populace, pouze v některých oblastech existují určitá specifika. Řada studií prokázala, že léčba acetylsalicylovou kyselinou (ASA, aspirin) v dávce 75–375 mg je vhodná již v primární prevenci diabetiků starších 30 let, kteří mají přítomen minimálně jeden kardiovaskulární rizikový faktor, dále pak u dospělých diabetiků s manifestní makrovaskulární komplikací (13). Momentálně nemáme k dispozici žádnou studii, která by byla zaměřena výhradně na intervenci hyperlipidemie u diabetiků. Ana-

lýzy obvykle početných podskupin diabetiků existujících studií však prokázaly, že léčba **statiny** je spojena u diabetiků s přinejmenším stejným benefitem, jako u nediabetiků, a to jak v sekundární, tak i v primární prevenci ICHS (14,15). Cílové hodnoty celkového a LDL cholesterolu jsou u diabetiků stejné jako u nediabetiků, tj. pod 5mmol/l pro celkový cholesterol a pod 3 mmol/l pro LDL. Hypertriglyceridemie (či typická dyslipidemie charakteru hypertriglyceridemie se současně nízkým HDL) se u diabetiků vyskytuje častěji než obecné populaci. Výsledky některých studií nás opravňují použít také **fibráty**, a to jako lék první volby v případě hladiny triglyceridů na lačno > 5,6 mmol/l či v kombinaci v případě pokud triglyceridy po léčbě přesahují hodnotu 2,3 mmol/l (16–18). **Intervence hypertenze (či léčba antihypertenziv) je u diabetiků nejúčinnějším primárním či sekundárně preventivním zásahem.** Často se zde projevuje je známý paradox, že čím vyšší je riziko, tím větší je také benefit z jeho intervence. Prevalence hypertenze u diabetiků je vyšší než v obecné populaci, až 2/3 diabetiků má současně hypertenzi. Již mnoho studií prokázalo, že léčba hypertenze u diabetiků signifikantně snižuje výskyt vaskulárních komplikací diabetu, jako ICHS, cerebrovaskulární a periferní vaskulární choroby. Ve studii léčby systolické hypertenze SHEP (19) byla v podskupině diabetiků prokázána 34% redukce sledovaných kardiálních endpointů, podobně jako v podskupině nediabetiků. Výše zmíněný paradox občas způsobuje, že benefit léčby hypertenze je u diabetiků dokonce vyšší než u nediabetické populace. Studie HOT zabývající se optimalizací farmakologické kontroly hypertenze prokázala (20), že kontrola s cílovými hodnotami diastolického tlaku pod 80 mmHg významně snížila riziko sledovaných endpointů (mortalita, mozkové mrtvice, srdeční selhání a mikrovaskulární komplikace) oproti kontrole s cílovými hodnotami DTK 85–89 mmHg pouze u diabetiků, zatímco pro nediabetickou populaci se toto nepodařilo prokázat. Ve studii léčby systolické hypertenze pomocí nitrendipinu Tuomilehto a spoluautoři prokázali 70% redukci rizika endpointů ve skupině diabetiků, při srovnání s 16% redukcí ve skupině nediabetiků (21). Většina doporučení se tedy shoduje v tom že cílová hodnota při léčbě hypertenze by měla být u diabetiků nižší než u nediabetické populace, a to TK méně než 130/80 (či 130/85 podle jiných doporučení) mmHg a dokonce méně než 125/75 mmHg u diabetiků s proteinurií >1g/24 hod. (22,23). Rovněž při volbě vhodného antihypertenziva se dnes již můžeme opřít o celou řadu důkazů. Obecně, **studie STOP 2** (24) rozřešila letité dilema a prokázala, že „nové“ skupiny léků (Ca antagonisté a ACE inhibitory) ovlivňují

mortalitu stejně účinně jako „klasická“ antihypertenziva (pro která byl takovýto důkaz již k dispozici). Odlišnost diabetické populace a různorodost jednotlivých stadií nás přece jenom nutí určitou specifíčnost jednotlivých skupin antihypertenziv hledat. Preferenci **ACE inhibitorů** v léčbě diabetiků potvrdila řada studií. Již delší dobu je známo, že ACE inhibitory by měly být předepisovány u diabetiků s nefropatií jako léčba první linie (25,26). **Studie HOPE** (27) prokázala však i profylaktický účinek na manifestaci diabetu, riziko nové diagnózy diabetu bylo v aktivně léčené skupině o 34% nižší. Příznivý vliv ACE byl zaznamenán v této studii dokonce i u pacientů s normálním krevním tlakem. Ve studii CAPP (28) se léčba **captoprilem** u diabetiků ukázala být účinnější než konvenční léčba diuretikem či betablokátořem. Relativní riziko kardiovaskulárního úmrtí, fatálního či nefatálního IM nebo iktu bylo ve skupině léčené captoprilem o 41% nižší. **Studie FACET** prokázala, že léčba ACE inhibitory je spojena s nižším rizikem infarktu myokardu než léčba Ca antagonisty (29). Léčba fosinopriem byla spojena s významně nižším rizikem kombinovaného endpointu (IM, CMP či hospitalisace pro anginu pectoris), než léčba amlodipinem. Podobné výsledky dala i **studie ABCD** (30); v této studii byla léčba **enalapriem** u diabetiků spojena se signifikantně nižší incidencí fatálních i nefatálních infarktů, než léčba nisoldipinem, přes identický TK. **Betablokátoři** byly dříve pro své méně příznivé metabolické účinky v léčbě diabetiků zavrhovány. Dnes je však můžeme na základě dostupné evidence doporučit v léčbě diabetiků s manifestní ICHS (27), zvýšenou pozornost je však třeba věnovat pacientům se sklonem k hypoglykemiím (nežádoucí metabolické účinky betablokátořů se ale projevují spíše až ve vyšších dávkách). Nejnovější skupinou antihypertenziv, dnes již plně uvedenou do praxe, jsou **antagonisté receptoru angiotensinu II (ATIIA)**, tzv. **sartany**. V loňském roce byly publikovány výsledky tří studií s ATIIA, **studie RENAAL** s losartanem a **studie IRMA II a IDNT** (31–33), které prokázaly potenciál této skupiny v profylaxi a terapii diabetické nefropatie. Studie RENAAL a IDNT prokázaly že **losartan a irbesartan** jsou účinnější než konvenční terapie v profylaxi terminálního renálního selhání u diabetiků s diabetickou nefropatií, zatímco studie IRMA II prokázala, že irbesartan účinně snižoval riziko vývoje diabetické nefropatie u pacientů s mikroalbuminurií. Navíc, losartan se ukázal jako účinnější než konvenční terapie v prevenci kardiovaskulární mortality a morbidity u diabetiků s hypertenzí a hypertrofií levé komory srdeční ve studii LIFE (34). **Souhrnně** lze tedy říci, že ACE inhibitory jsou tou nejvhodnější zahajovací léčbou pro diabe-

**DIROTON**

tiky ve všech stádiích choroby, v primární i sekundární prevenci a dokonce i v její profylaxi. U sartanů (ATIIA) předpokládáme, že mají identický účinek jako ACE inhibitory, dostupná evidence nám však umožňuje jejich preferenci pouze v případě incipientní či manifestní diabetické nefropatie, v léčbě diabetiků s hypertrofií levé komory srdeční či při intoleranci ACE inhibitorů. Betablokátoři se ukázali jako vhodné u pacientů s ICHS a k dalším preparátům přistupujeme v kombinační terapii, pokud se monoterapie ukáže jako neúčinná k dosažení cílových hodnot TK.

Literatura:

1. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999; 281:1291-1297.
2. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-676
3. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Wamet JM, Claude JR, Rosselin GE: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985 (Suppl. 15):41-46
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 16:434-444
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234
6. Geiss LS: *In Diabetes in America*. 2nd ed. Washington DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995, p. 233-257 (NIH publ. no. 95-1468)
7. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemälä M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 21:69-75, 1998
8. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 335:217-225, 1996
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
10. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002, 24: 3126-38
11. Mayer jr O, J. Šimon, H. Rosolová et al. The pursuit of secondary prevention targets in Czech coronary patients. A comparison of EuroAspire I and II surveys. *Centr Eur J Pub Health* 2002, 10: 107-11
12. Grant RW, Cagliero E, Murphy-Sheehy P et al. Comparison of hyperglycemia, hypertension and hypercholesterolemia management in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2002; 112: 603-9
13. American Diabetes Association, *Clinical practice recommendations* 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1): 33-49.
14. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjeldsen S, Faergeman O, Olsson AG, Thorgerisson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-620.
15. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*.1998;279:1615-1622.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
17. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998;21:641-648.
18. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-910.
19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991;265:3255-64
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*.1998;351:1755-1762.
21. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*.1999;340:677-684.
22. G.L. Bakris, M. Williams, L. Dworkin et al., Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661
23. Wood D, De Backer G, Faergeman D, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503
24. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study *Lancet* 1999;354:1751-6
25. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*.1993;118:577-581.
26. Lacourcière Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics: three-year analysis. *Hypertension*. 1993;21:786-794.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
28. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6
29. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FA-CET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603
30. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52
31. Parving H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group and P. Arner, The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8
32. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60
34. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002 ;144:1057-64

# Defekt septa síní typu secundum

MUDr. Libor Staněk, MUDr. Petr Štika

Interní oddělení, NSP, Chomutov

## Úvod

**Autoři prezentují případy dvou pacientek s hemodynamicky významným defektem septa síní typu secundum. Pozornost zasluhuje dobrá tolerance vady v těhotenství.**

Defekt septa síní je nejčastější vrozenou srdeční vadou poprvé diagnostikovanou až v dospělosti, pokud vyloučíme dvojčipou aortální chlopeč a prolaps mitrální chlopně. Vada byla poprvé opsána Rokitským v roce 1875. Defekt septa síní typu secundum (v místě fossa ovalis) tvoří 75% všech septálních defektů. Jde o zkratovou vadu, kde zkrat je na počátku vady typicky levoprávní. Přidruženou anomálií je prolaps mitrální chlopně v 17% (vzniká nejspíše sekundárně změnou geometrie LK) a anomální parciální návrat plicních žil 3–15%. Méně často se vada sdružuje s pulmonální stenózou a cor triatriatum.

Velikost průtoku zkratem závisí na velikosti defektu, poddajnosti levé a pravé komory a na měřu plicní a systémové cévní rezistence. Vada může být dlouhou dobu asymptomatická. Teprve v dospělosti se objevuje plicní hypertenze, stoupá plicní cévní rezistence a zhoršuje se poddajnost hypertrofující pravé komory. Může se rozvinout až obraz Eisenmengerova syndromu.

Hemodynamicky významná vada se definuje jako poměr plicního a systémového průtoku více než 1,5 ( $Q_p/Q_s$  více než 1,5). Prezentuje se nejčastěji námahovou dušností a palpatacemi. Námahová dušnost se objevuje v 30% ve 3. dekádě věku a v 75% v 4. dekádě věku. Příčinou palpatací je nejčastěji fibrilace či flutter síní. S pravostranným oběhovým selháváním se můžeme setkat v 10% ve 4. dekádě života pacienta. Jako cyanotická vada se prezentuje významný ASD po vzniku Eisenmengerova syndromu. Klinicky prvním projevem vady může být cévní mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka vzniklá na podkladě paradoxní embolizace.

Při fyzikálním vyšetření můžeme palpatovat hypertrofickou a dilatovanou pravou komoru na levé straně hrudníku na konci výdechu, či subxifoidálně při hlubokém nádechu. Poslechově diagnostikujeme fixovaný rozštěp II. ozvy se systolickým šelestem nad plicnicí dobře slyšitelný v II. mezížeří parasternálně vlevo. Při dolním okraji sternu pak středně diastolický šelest ze zvýšeného průtoku krve trikuspidálním ústím.

Na EKG můžeme diagnostikovat fibrilaci či flutter síní, sklon el. osy doprava, nekompletní blok pravého Tawarova raménka. RTG obraz tvoří dilatovaná pravá síň a pravá komora, dilatace centrálních žil a malý aortální knoflík.

Klíčovým vyšetřením v diagnostice je transtorakální echokardiografie, která určí typ síňového defektu, velikost průtoku defektem a posoudí možný parciální anomální návrat plicních žil. Určí velikost pravé komory a posoudí známky objemového přetížení pravé komory (paradoxní pohyb septa komor) a dilataci plicnice. Zjistí poměr plicního a systémového průtoku. Z dopplerovské křivky regurgitačního jetu na trikuspidální chlopně odhadne systolický tlak v plicnici. Jícnová echokardiografie by měla navazovat pro upřesnění detailů a k přesnějšímu vyloučení anomálního návratu plicních žil před rozhodnutím o způsobu terapie. Při příznacích předcházející paradoxní embolizace

verifikuje známky pravolevého zkratu při Valsalvově manévru.

Katetrizační vyšetření nálezy doplní o měření pravostranných tlaků, event. měření plicní cévní rezistence. Na základě etážového odběru krevních vzorků potvrdí významný levoprávní zkrat.

Terapie ASD bývala zásadně chirurgická a je indikována při poměru průtoku plicním a systémovým řečištěm větším než 1,5:1. Provádí se na otevřeném srdci za použití mimotělního oběhu a spočívá v sešití okraje defektu nebo našíti záplaty. Od roku 1995 je alternativou katetrizační uzávěr pomocí Amplatzova septálního okludéru. Ke katetrizačnímu vyšetření je indikován ASD s hemodynamicky významným levoprávním zkratem a dále foramen ovale patens spojené s anamnézou paradoxní embolizace. K uzávěru okludérem je vhodný izolovaný defekt velikosti do 36 mm, okraje defektu musí být nejméně 5 mm od plicních žil, koronárního sinu či mitrální chlopně (tzv. „řím“). Kontraindikací katetrizačního uzávěru je spojení ASD s další vrozenou anomálií vyžadující chirurgické řešení, anomální návrat plicních žil, těžká plicní hypertenze, bidirekční či pravolevý zkrat. Mezi kontraindikace katetrizačního uzávěru je perzistující foramen ovale patens absence aneurysmatu ve fossa ovalis, prokázána tromboza pánevních žil, angiograficky nebo dopplerovsky dokumentované onemocnění karotid, embolie se zdrojem v levém srdci a fibrilace síní. K všeobecným kontraindikacím patří tromboza dolní duté žíly, sepse, opakované plicní infekce, malignita s předpokladem přežití pod 3 roky a intrakardiálně prokázána tromboza.

## Kasuistika 1

35 letá pacientka, která věděla o srdeční vadě od dětství, ale přestala docházet do kardioporadny. Bez potíží zvládla 3 těhotenství a 3 fyziologické porody. Při posledním těhotenství v 33 letech byla odeslána k vyšetření do kardioporadny pro šelest, který zjistil její gynekolog. Poslechově byl popsán systolický šelest parasternálně vlevo 2/6, fixovaný rozštěp II. ozvy. Na EKG měla sinusový rytmus, sklon el.osy doprava při inkompletní blokádě pravého Tawarova raménka. Echokardiograficky byla popsána dilatace pravé komory (42 mm), pravé síně (42 mm), defekt síňového septa (30 mm) s levoprávním prouděním, špatně kvantifikačně posouditelná trikuspidální insuficience. Pacientce bylo navrženo další dověštění a řešení vady. Pacientka toto neakceptovala, cítila se zdráva a zcela bez potíží zvládla těhotenství a fyziologický třetí porod. Za dva roky přichází znovu do kardioporadny pro námahovou dušnost, stavy slabosti a občasně palpatace. Fyzikálně bylo patrné zvýraznění systolického šelestu při dolním okraji sternu, EKG obraz se nezměnil, echokardiograficky došlo k progresi dilatace pravé komory (49 mm), mírně dále dilatovala pravá síň (45 mm), byl patrný paradoxní pohyb mezikomorového septa jako známka objemového přetížení pravé komory. Byla popsána významná trikuspidální insuficience. Na RTG byl popsán nezvětšený srdeční stín (KTI 0,45) s prominencí plicnice na levé kontuře, zvýrazněná plicní kresba centrálně. Nyní již pacientka souhlasila s dalším dověštěním v kardiocentru a s eventuál-

ní terapií. Laboratorní nález byl v mezích normy. V kardiocentru bylo vyšetření doplněno o jícnovou echokardiografii, která potvrdila předcházející nálezy, upřesnila velikost defektu septa síní (35x30 mm), potvrdila normální vyústění plicních žil. Indikován byl chirurgický uzávěr defektu septa síní a plastika trikuspidální chlopně. Zárok proběhl bez komplikací, defekt byl uzavřen perikardiální záplatou a byla provedena anuloplastika trikuspidální chlopně dle De Vegy. V dalším průběhu po dobu sledování dvou let je zcela bez potíží, bez trvalé farmakoterapie.

## Kasuistika 2

24 letá pacientka bez anamnézy vážnějšího onemocnění byla odeslána k internímu vyšetření v rámci druhé gravidity a záchytu systolického šelestu parasternálně vlevo praktickým lékařem. Fyzikálně byl popsán fixovaný rozštěp II. ozvy, systolický šelest 2/6 parasternálně vlevo. Laboratorní nález byl bez pozoruhodností. Na EKG byl obraz inkompletního bloku pravého Tawarova raménka. Pacientka byla odeslána k echokardiografickému vyšetření, kde byl popsán defekt septa síní v bazální části větší než 20 mm se známkami levoprávního proudění, dilatace pravé komory (52 mm), dilatace pravé síně (48 mm). Defekt byl hodnocen jako v.s. hemodynamicky významný. Pacientka byla zcela bez potíží, bez potíží proběhl i fyziologický porod. Dále docházela ke kardiologickým kontrolám, a protože byla zcela bez potíží, další dověštění si nepřála. Znovu otěhotněla a zcela bez potíží zvládla těhotenství a fyziologický třetí porod v 26 letech. Rok po porodu udávala jen mírnou dušnost při větší fyzické námaze, bez jiných potíží. Souhlasila s dalším dověštěním v kardiocentru. Jícnovou echokardiografií byl potvrzen defekt septa síní typu secundum 18x22 mm, dilatace pravostranných oddílů, paradoxní pohyb mezikomorového septa, trikuspidální insuficience byla hodnocena jako málo významná, systolický tlak v plicnici byl odhadován na 40 mm Hg. Poměr systémového a plicního průtoku byl při echokardiografii odhadován na 1:3,4. Echokardiografický nález se zdál příznivý k provedení katetrizačního uzávěru Amplatzovým septálním okludérem, nakonec však byl pokus o tento výkon technicky neúspěšný pro chybějící řím u aorty. Proto byla pacientka indikována k operačnímu řešení. Uzávěr defektu byl proveden záplatou z perikardu. Dále je pacientka zcela bez potíží, bez farmakoterapie.

## Závěr

Pacientky s hemodynamicky významným defektem septa síní, který není provázen symptomatologií, bez větších problémů tolerují graviditu a fyziologický porod. Symptomatologie se často projevuje až v třetí dekádě života. Nekomplikovaný defekt septa síní typu secundum je dobře řešitelný chirurgickým zásahem. Pokud jsou příznivé anatomické poměry, je metodou volby uzávěr defektu katetrizačně Amplatzovým septálním okludérem.



# Přehled hypolipidemik v ČR:

## některé otázky současné léčby hyperlipoproteinémií

**Doc. MUDr. Richard Češka, DrSc.**

Centrum preventivní kardiologie III.interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

### Souhrn:

Farmakoterapie hyperlipoproteinémií představuje racionální postup v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Spektrum hypolipidemik na našem trhu je bohaté, zahrnuje statiny, pryskyřice, fibráty, brzy přibude ezetimib a jistě bychom ocenili i dostupnost niacinu. Hypolipidemika podáváme nejen v monoterapii, ale stále častěji i jako součást kombinací. Předložené sdělení se kromě základního přehledu současné hypolipidemické léčby snaží hledat odpověď na některé „horké“ otázky současné léčby poruch tukového metabolismu: Jak vybírat hypolipidemikum u konkrétního nemocného? Existuje obecný návod k léčbě konkrétního nemocného? Jaké bychom měli respektovat cílové hodnoty? Jaké je postavení kombinační léčby dvěma/více hypolipidemiky současně? Má hormonální substituční léčba místo v léčbě HLP u postmenopausálních žen? Kdy zahájit farmakologickou intervenci? Kdy ukončit farmakoterapii HLP? Má smysl podávat hypolipidemika osobám ve vyšším věku? Má smysl podávat hypolipidemika nemocným, kteří nerespektují dietní a režimová opatření, nebo je respektují jen částečně?

### Klíčová slova:

statiny, fibráty, pryskyřice, niacin, kombinační léčba, ezetimib, estrogeny, cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy

Farmakoterapie je nyní považována za racionální přístup v léčbě hyperlipoproteinémií (HLP) a dyslipoproteinémií (DLP) a její význam se stále rozšiřuje. Přesto je třeba uvést, že nezbytným základem komplexní léčby je vždy změna životního stylu, tedy respektování zásad hypolipidemické diety a režimových opatření.

V posledních deseti letech se nejen rozšířila paleta hypolipidemik (a nové skupiny léků právě přicházejí do klinické praxe, další jsou potom ve stadiu klinického ověřování), ale především se zásadně změnil přístup převážné části lékařské veřejnosti k užití této skupiny

léků. V době medicíny založené na důkazu lze jen obtížně najít skupinu léků, pro jejichž podávání přinesly intervenční studie tolik důkazů jako pro hypolipidemika. Přesto zůstávají mnohé otázky, na které je třeba stále hledat odpovědi. Tento článek by se chtěl pokusit, po základním shrnutí současných možností farmakoterapie HLP, probrat alespoň některé z těchto otázek. Je potom přáním autora, aby se případné odpovědi, které si jistě nedělají nárok na obecnou platnost, staly alespoň podnětem k zamyšlení a možná naznačily alespoň určité směry v úvahách o probírané tématice.

### Některé otázky současné farmakoterapie HLP

Jaké jsou hlavní otázky současné farmakoterapie HLP, na které bych se chtěl pokusit hledat odpověď v předloženém článku?

- ▶ Jak vybírat hypolipidemikum u konkrétního nemocného?
- ▶ Existuje obecný návod k léčbě konkrétního nemocného? Jaké bychom měli respektovat cílové hodnoty?
- ▶ Jaké je postavení kombinační léčby dvěma/více hypolipidemiky současně?
- ▶ Má hormonální substituční léčba místo v léčbě HLP u postmenopausálních žen?
- ▶ Kdy zahájit farmakologickou intervenci?
- ▶ Kdy ukončit farmakoterapii HLP?
- ▶ Má smysl podávat hypolipidemika osobám ve vyšším věku?
- ▶ Má smysl podávat hypolipidemika nemocným, kteří nerespektují dietní a režimová opatření, nebo je respektují jen částečně?

Na tyto otázky si postupně dovolím hledat odpovědi. Je však třeba vycházet z určitého přehledu dané problematiky, jakkoli se možná může zdát, že jde o problematiku notoricky známou a mnohokrát již probranou.

### Přehled farmakoterapie hyperlipoproteinémií

Dostupná a v dohledné době pravděpodobně dostupná hypolipidemika a jejich obvyklé dávkování jsou uvedeny v tabulce 1.

### Statiny

Statiny jsou v současné době celosvětově nejužívanějšími hypolipidemiky (což reflektuje jak jejich účinnost, tak samozřejmě i důkazy z intervenčních studií). Prvním statinem v klinické praxi byl **lovastatin** v dávce 20 a 40mg, po něm pak **simvastatin** tbl. 10 a 20 mg, **pravastatin** tbl. 10 a 20mg a **fluvastatin**



tabulka č. 1

### Přehled hypolipidemik a jejich dávkování

Účinná látka (název léku)	Obvyklá dávka/den
<b>Statiny</b>	
lovastatinum (Mevacor, Apo-lovastatin, Holetar, Medostatin,)	20-40 mg
simvastatinum (Zocor, Simgal, Simvacard, Simvor, Vasilip)	20-40 mg
pravastatinum natricum (Lipostat)	20-40 mg
fluvastatinum (Lescol, Lescol 80 XL)	40-80 mg
atorvastatinum (Sortis)	10-40 mg
rosuvastatin (Crestor)	5-40 mg
<b>Blokátor vstřebávání cholesterolu</b>	
ezetimib (Ezetrol)	10 mg
<b>Pryskyřice</b>	
Colestipoli hydrochloridum (Colestid)	10-15 g
cholestyraminum (Questran)	8-12 g
<b>Fibráty</b>	
fenofibratum – mikronizovaná forma (Lipanthyl 200M, Lipirex, Hypolip) (Lipanthyl Supra, Lipanthyl 267 M)	200 mg 160-267 mg
fenofibratum – mikronizovaná forma s prodlouženým uvolňováním (Fenofibrate Pharmavit 250 SR)	250 mg
ciprofibratum (Lipanor)	100 mg
bezafibratum (Regadrin)	400-600 mg
<b>Kyselina nikotinová</b>	
niacin (Niaspan)	v ČR není registrována 750-2000 mg

triglyceridů. Předpokládá se především snížení syntézy VLDL v játrech. Dalším možným mechanismem je zvýšení clearance a odbourávání VLDL cestou LDL receptorů. Jejich počet na povrchu hepatocytů se, jak je uvedeno výše, zvyšuje. Chylomikronové remnanty obsahují totiž stejně jako VLDL apolipoprotein E, který je schopen navázat lipoproteinovou částici na LDL receptor.

#### Indikace léčby statiny

Statiny jsou indikovány především u nemocných s izolovanou hypercholesterolemí včetně heterozygotů familiární hypercholesterolemie. Uplatnění však mohou nalézt i v terapii smíšené hyperlipoproteinémie; účinek léčby statiny je optimální tehdy, jestliže vstupní hodnota triglyceridů nepřesahuje hodnotu 4 mmol/l. Při vyšších hodnotách triglyceridů statiny v monoterapii selhávají a je třeba užít kombinaci s fibráty (niacinem); někteří autoři doporučují vysokou dávku statinu v monoterapii (?). V terapii homozygotů familiární hypercholesterolemie statiny bohužel obvykle selhávají. Pozitivních výsledků bylo dosaženo pouze s vysokou dávkou atorvastatinu. Statiny nepodáváme pouze v monoterapii, ale jsou i důležitou součástí kombinované léčby, především v kombinaci s pryskyřicemi. Další kombinace, především kombinace s fibráty, která nachází své místo v terapii kombinovaných hyperlipidemií, se stále více rozšiřuje.

#### Nežádoucí účinky, tolerance léčby

Statiny jsou velmi dobře tolerovanými léky s minimem nežádoucích účinků. Je ale třeba připomenout situaci ze srpna 2001, kdy vypukla u nás i ve světě „cerivastatinová aféra“ (cerivastatin byl „dobrovole“ stažen výrobcem z trhu na celém světě s výjimkou Japonska vzhledem k výskytu úmrtí na rhabdomyolýzu po kombináční léčbě s gemfibrozilem, ale i po monoterapii vyšší dávkou cerivastatinu). Oficiální stanovisko Evropské kardiologické společnosti, podepsané profesory Simoonsem a Pedersenem, bylo vydáno 20. srpna 2001. Uvádí se v něm: „**Statiny jsou léky, u kterých je prokázáno, že mají schopnost prodloužit život a jsou účinnou prevencí kardiovaskulárních onemocnění, protože účinně snižují koncentrace cholesterolu**“. Pro léky této skupiny, které zůstaly na trhu platí, že riziko komplikací je minimální a užitek z léčby nesoouměřitelně převyšuje potenciální riziko. Samozřejmě je vždy třeba zvažovat interakce

tbl. 20 a 40 mg, nově i tbl. 80 mg. V současné době nejužívanějším přípravkem této skupiny je **atorvastatin** tbl. 10, 20 a 40 mg. Po přechodnou dobu byl i na trhu cerivastatin, který však byl pro výskyt závažných nežádoucích účinků stažen. V některých zemích již je registrován rosuvastatin a ve vývoji je celá řada dalších inhibitorů nitro-buněčné syntézy cholesterolu (nejblíže ke klinickému užítí má v současnosti pitavastatin). Do klinické praxe jsou rovněž zaváděny přípravky se zlepšenými farmakologickými vlastnostmi. I na našem trhu je dostupný **fluvastatin s prodlouženým uvolňováním** (Lescol 80XL), v USA byl vyvinut lovastatin s prodlouženým uvolňováním. Lovastatin ER má významně lepší hypolipidemický účinek ve srovnání s původní mateřskou látkou.

#### Mechanismus účinku

V roce 1976 zjistili Endo a spol., (1) že produkt plísně *Penicillium citricum* snižuje syntézu cholesterolu kompetitivní inhibicí klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu, 3-HMG-CoA reduktázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu 3-HMG-CoA na mevalonát, tedy jeden z prvních kroků biosyntézy cholesterolu. Snížením nitro-buněčné syntézy cholesterolu se buňka dostává do situace deficitu cholesterolu, což vede ke zvýšené expresi LDL receptorů na buněčné membráně všech buněk, především ale hepatocytů. Zvýšená syntéza a zvýšení aktivity LDL receptorů umožňují urychlené vychytávání LDL partikulí z plazmy. Zatímco hypocholesterolemický účinek statinů je poměrně dobře objasněn, není dosud jednoznačně vysvětlen mechanismus, jakým statiny snižují koncentraci

a potenciální kontraindikace léčby. Je třeba zdůraznit, že u více než 30 000 nemocných zařazených do současnosti do studií (2–5) nebyla pozorována ani jedna fatální rhabdomyolýza (v současné době po publikaci dalších studií v roce 2002, především simvastatinové “Heart Protection Study, (6) přesahuje 50 000). Minimální riziko spojené s užitím statinů je jasně zastíněno významným účinkem v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Statiny budou nadále prodlužovat život a zlepšovat jeho kvalitu milionům nemocných na celém světě. Evropská kardiologická společnost považuje za nezbytné, aby nemocní, kteří byli léčeni cerivastatinem, neztratili prospěch z léčby statiny a byli převedeni na jiný statin dostupný na trhu.“ I toto stanovisko je východiskem pro celou řadu úvah, které mají i obecnější platnost, a přináší i některé otázky, které samozřejmě nebyly dosud jednoznačně zodpovězeny.

**Rozdíly v bezpečnosti jednotlivých statinů**

I když je výše zmiňována bezpečnost léčby statiny, stále se můžeme i v literatuře setkat s kasuistikami, popisujícími těžké případy rhabdomyolýzy po hypolipidemické léčbě, kombinaci statinu a fibrátu, ale i po monoterapii fibráty. Hrozivě vyznívající kasuistiky nám však rozhodně nepomohou při úvaze, existuje-li v bezpečnosti mezi statiny, včetně cerivastatinu, významný rozdíl. Podstatně přínosnější je v tomto směru analýza dat hlášených rhabdomyolýz podle amerického úřadu pro kontrolu léčiv a potravi-

no absolutně nejvíce případů rhabdomyolýzy. V absolutních číslech však zejména pro simvastatin situace nevypadá výrazně lépe. Nejnižší počet rhabdomyolýz byl hlášen po podání fluvastatinu. Výsledky uvedené v prvním sloupci jsou sice zajímavé, ale ve skutečnosti zavádějící. Simvastatin doplácí na to, že byl v letech 1995–2000 v USA nejpredepisovanějším statinem, a proto měl i druhý nejvyšší výskyt nežádoucích účinků v absolutních číslech. Daleko objektivnější, pravdivější a pro praktické rozhodování významnější je druhý sloupec tabulky; ten ukazuje výskyt rhabdomyolýzy na jeden milion preskripcí. A zde vyplývá jednoznačně řádově vyšší výskyt rhabdomyolýzy po cerivastatinu ve srovnání se všemi ostatními statiny. Statiny lze klasifikovat podle mnoha hledisek. Někdy se užívá dělení na statiny **I. generace:** lovastatin, simvastatin a pravastatin; **II. generace:** fluvastatin a **III. generace:** atorvastatin a cerivastatin.

Toto dělení odpovídá jejich původu; statiny I. generace jsou produkty plísní, fluvastatin je semisyntetický racemát a atorvastatin s cerivastatinem jsou plně syntetické. Z praktického, možná i klinického hlediska je asi významnější dělení na statiny lipofilní (simvastatin, lovastatin, atorvastatin) a hydrofilní statiny (pravastatin a fluvastatin). Hydro- a lipofilita je někdy dávána do souvislosti s potenciální mytoxicitou statinů. Lipofilní statiny by mohly snáze vstupovat do svalové buňky (?). Z klinického hlediska při úvaze o eventuální interakci s dalšími léky (který kardiologický, ale nejen kardiologický nemocný užívá jen jeden lék?) je zdůrazňován význam jaterní biotransformace statinů cestou izoenzymu cytochromu P 450.

Některé současně podané léky, např. cyklosporin, makrolidová a azalidová antibiotika a také antimykotika itrokonazol nebo ketokonazol odbourávání statinů významně zablokují. Koncentrace statinu se pak může v séru zvýšit až dvacetinásobně s vysokým potenciálním rizikem výskytu nežádoucích účinků, zejména myopatie. Jedná se zejména o kompetitory o izoenzym C3A4. Kromě grapefruitového džusu (často využívaného i v reklamě), se jedná např. o diltiazem, felodipin nebo verapamil, ale též o antikoncepční přípravky s noretisteronem a mnoho dalších. Možnými obtížemi, které se ale při terapii statiny vyskytují jen zřídka, jsou dyspepsie, někdy

zácpa, bolesti hlavy, insomnie, kopřivka, svědění.

Vzhledem k tomu, že cholesterol je prekursorem řady životně důležitých látek a hormonů, byl studován vliv statinů na funkci nadledvin, na funkce testikulární, steroidogenezi a hladinu vitamínu D. Nikdy nebyla prokázána porucha těchto funkcí.

Pokusy u zvířat vedly k obavám ze vzniku opacit v oční čočce, eventuálně vzniku kataraktů. Tento nežádoucí efekt statinů nebyl u žádného z dosud podávaných přípravků této skupiny prokázán.

**Vliv statinů na koncentrace lipidů, lipoproteinů a apolipoproteinů**

Do současnosti byly publikovány stovky a možná dokonce tisíce prací zabývajících se vlivem statinů na parametry tukového metabolismu. Jejich výsledky se samozřejmě liší podle výběru pacientů (typu poruchy tukového metabolismu), podle délky podávání i podle dávky jednotlivých přípravků. Přesto lze jejich výsledky zhruba shrnout a uvést, že léčba statiny snižuje koncentrace celkového cholesterolu o 20–30 %, LDL cholesterolu o 25–40 %, triglyceridů o 5–20 % a současně mírně zvyšuje koncentrace HDL cholesterolu o 5–10 %. Těmto změnám odpovídají i změny ve spektru apolipoproteinů, významný pokles koncentrace apolipoproteinu B a mírný vzestup hladiny apolipoproteinu A-I.

Pokud jde o změnu zastoupení aterogenních „malých denzních LDL částic“ a velkých neaterogenních LDL, donedávna platil názor, že statiny se chovají vesměs neutrálně a poměr těchto částic nemění. Teprve v nedávné době jsme sami prokázali ve studii FAT (fenofibrate versus atorvastatin trial) u nemocných se s smíšenou HLP, podobně jako řada dalších autorů v poslední době snížení výskytu aterogenních částic „small dense LDL“ po léčbě statiny (8,9).

Z obvykle udávaných výsledků terapie statiny vybočují výsledky prvních studií s atorvastatinem. Atorvastatinem dosahované poklesy celkového a LDL cholesterolu odpovídají již při běžně užívaných dávkách (10 mg) vesměs nejvýraznějším změnám uvedeným výše, nebo jsou dokonce ještě výraznější. Při představování tohoto nového léku byla navíc zdůrazňována především jeho velmi vysoká schopnost snižovat koncentrace triglyceridů. Ta je skutečně vyjádřena výrazněji než u ostatních léků této skupiny. Již při obvyklých dávkách dochází k poklesu

**tabulka č. 2**

**Výskyt rhabdomyolýzy po statinech 1995–2000 podle FDA (7)**

	n	n/mil. receptů
cerivastatin	623	88,7
simvastatin	391	3,6
atorvastatin	148	1,4
lovastatin	128	1,2
pravastatin	109	1,2
fluvastatin	22	0,6

nových výrobků FDA (7). Její výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce č. 2. Je zřejmé, že po cerivastatinu bylo popsá-

koncentrace triglyceridů okolo 20 %. Na druhé straně je však třeba upozornit na to, že k poklesu triglyceridů přesahující 40 % došlo klinické praxi prakticky nepoužívanou vysokou dávkou 80 mg atorvastatinu.

#### „Nelipidové“ účinky statinů

Statiny ovlivňují některé na lipidech zcela nezávislé parametry. Tyto účinky jsou označovány za „nelipidové“ nebo „pleiotropní“ (10). Další efekty jsou částečně na lipidech nezávislé, ale zčásti je lze dávat do souvislosti i se změnami koncentrace lipidů, především s poklesem cholesterolu.

Za zcela „nelipidový“ efekt statinů je třeba považovat jejich antiagregační působení, které je nejvíce vyjádřeno u pravastatinu.

Druhým typicky nelipidovým účinkem statinů je inhibice proliferace hladkých svalových buněk ve stěně cévní. Tento účinek je nejvíce vyjádřen u fluvastatinu a simvastatinu, ale i u lovastatinu, naopak u pravastatinu prakticky chybí. Zatímco většina autorů považuje inhibici proliferace myocytů za pozitivní efekt léčby, který působí protiaterogenně, objevují se ale i názory zcela opačné. Ty považují proliferaci myocytů za významný faktor při stabilizaci plátů a pozitivní vliv inhibice proliferace zpochybňují.

Po podání statinů (původní pozorování je popsáno po lovastatinu, posléze byly publikovány práce se všemi statiny v klinické praxi) dochází ke zlepšení endotelální funkce, konkrétně ke zlepšení koronární vazodilatace po stimulačním podnětu (např. po podání acetylcholinu). Tento účinek však může být vysvětlen jistě i jen hypocholesterolemizujícím efektem statinu. I po léčbě LDL aferézou se endotelální funkce zlepšuje.

Po léčbě statiny dochází ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Tento efekt je však opět snadno vysvětlitelný právě snížením cholesterolu.

Velmi diskutovanou otázkou je možný pozitivní účinek statinů na srdeční selhání. Potenciální přínos statinů pro nemocné s chronickým srdečním selháním souvisí velmi pravděpodobně s výše popsanými lipidovými i nelipidovými účinky této skupiny léků (11).

#### ■ Pryskyřice

Sekvestranty žlučových kyselin, nevstřebatelné pryskyřice nebo iontoměničce cholestyramin pulvis (sáčky 4 g) a colestipol pulvis (sáčky 5 g) představují lé-

ky, které se v terapii HLP užívají po desítky let. V USA je nyní dostupná nová pryskyřice, colesvelam, který je účinnější a má méně nežádoucích účinků než starší přípravky této skupiny. Všechny pryskyřice jsou nevstřebatelné ze zažívacího traktu. Místem jejich působení je střevo, ve kterém přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin. V důsledku zvýšené potřeby cholesterolu na jejich novou syntézu se zvyšuje aktivita a počet LDL-receptorů.

Základní indikací pro léčbu pryskyřicemi je **izolovaná hypercholesterolemie**.

Vzhledem k tomu, že jsou nevstřebatelné, a tudíž netoxické, jsou **jedinými hypolipidemiky, která je možno bez rizika podávat dětem i ženám ve fertilním věku**. Bezpečnost je třeba považovat za největší výhodu pryskyřic.

Limitujícím faktorem při podávání pryskyřic je špatná tolerance nemocnými. Nežádoucí účinky udává 30–50 % léčených. Jde především o příznaky ze strany zažívacího ústrojí, kterým dominuje úporná zácpa. Moderním terapeutickým trendem v podávání pryskyřic je podávání nižších dávek (8 g cholestyraminu nebo 10 g colestipolu), ať v monoterapii, nebo v současnosti především v kombinované léčbě. Výskyt nežádoucích účinků je při těchto dávkách skutečně nesrovnatelně nižší. Při podávání pryskyřic je třeba zvážit možnost ovlivnění vstřebávání některých vitaminů (A,D,E,K), které je nutno zejména v dětském věku suplementovat. Dále je třeba myslet na možné ovlivnění vstřebávání současně podávané medikace. Interferenci lze zabránit podáním další medikace buď hodinu před, anebo nejméně 3 hodiny po aplikaci pryskyřice. I když představuje zastoupení pryskyřic mezi hypolipidemiky v klinické praxi v současné době prakticky zanedbatelné procento, neměli bychom na ně zapomínat třeba už proto, že právě studie s cholestyraminem jako první prokázala závislost poklesu kardiovaskulární morbidity na snížení LDL a celkového cholesterolu hypolipidemikem (12).

#### ■ Fibráty

I když jsou fibráty tradičními hypolipidemiky, přesný mechanismus jejich účinku nebyl donedávna přesně objasněn. Asi nejdůležitější je zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy. V důsledku zvýšení aktivity tohoto enzymu dochází k urychlení katabolismu VLDL.

Fibráty snižují syntézu VLDL v játrech.

Současně se snižuje i jaterní syntéza apolipoproteinu B. Konečně pak fibráty snižují syntézu mastných kyselin a současně zvyšují jejich katabolismus cestou beta-oxidace. Podle posledních výzkumů jsou výše uvedené účinky fibrátů zprostředkovány tím, že ovlivňují aktivitu nitrojaderných receptorů, tzv. PPAR (peroxysome proliferator activated receptor) (13).

Nejvýraznější účinek fibrátů můžeme očekávat u kombinovaných hyperlipoproteinémií s vyššími koncentracemi cholesterolu i triglyceridů a u hypertriglyceridémických forem HLP.

Pro fibráty samozřejmě existují intervenční studie, prokazující jejich schopnost ovlivnit nejen lipidy a lipoproteiny, ale především kardiovaskulární morbiditu (30).

Fibráty jsou často podávány nemocným s diabetem a je třeba uvést, že právě diabetické dyslipoproteinémie (vyšší TG, nízký HDL cholesterol a někdy zvýšený celkový cholesterol) jsou jimi dobře ovlivnitelné (14).

Po terapii fibráty se snižuje počet tzv. malých denzních LDL částic, které mají velký aterogenní potenciál.

Po fibrátech byly pozorovány svalové bolesti, někdy provázené i elevací CK. Závažnější myopatie byly pozorovány při kombinované léčbě se statiny (viz též výše kombinace cerivastatin + gemfibrozil).

#### ■ Ezetimib

Nejnovější lékovou skupinou mezi hypolipidemiky, která se právě dostává do klinické praxe jsou inhibitory absorpce cholesterolu. Zatím jediným zástupcem této lékové skupiny je **ezetimib**. Jeho vývoj je ukončen, v USA je již dostupný v klinické praxi (Zetia tbl 10mg), stejně jako čerstvě v první zemi EU a i v České republice lze očekávat jeho registraci v poměrně krátké době (Ezetrol tbl 10mg). Ezetimib blokuje absorpci cholesterolu pravděpodobně přímou blokadou předpokládaného transportéru cholesterolu v kartáčovém lemu buněk intestinální mukózy. V dávkách do 10 mg snižuje LDL cholesterol o 10–20 %.

I když je zjevně méně účinný než statiny, lze předpokládat jeho využití především v kombinaci s těmito léky. Kombinace ezetimibu s 10 mg simvastatinu, ale i základní dávky jakéhokoliv jiného statinu snížila koncentraci LDL cholesterolu o více než 50 %! (15,16).

### Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová je uváděna na jednom z čelných míst prakticky ve všech doporučeních pro terapii hyperlipoproteinémií. Podávání kyseliny nikotinové je rozšířeno v USA a rovněž ve Skandinávii. V ostatní Evropě nebylo její podávání příliš populární.

I když již v roce 1962 bylo popsáno snížení koncentrace volných mastných kyselin v plasmě po terapii niacinem jako důsledek inhibice lipolýzy v tukové tkáni, přesný mechanismus působení kyseliny nikotinové do současnosti nebyl objasněn.

Za základní mechanismus účinku niacinu je považováno snížení syntézy VLDL v játrech a pak i pokles jejich sekrece do oběhu.

Limitací podávání kyseliny nikotinové je četný výskyt nežádoucích účinků, komplikujících léčbu. Faktem však je, že tyto nežádoucí účinky se u nových přípravků s řízeným uvolňováním, alespoň podle dostupných literárních údajů, vyskytují v nižší frekvenci. Někdy se zapomíná na

důležitý fakt, týkající se vztahu niacinu k ICHS. Americká studie „Coronary Drug Project“ prokázala po několikaleté léčbě niacinem nejen signifikantní pokles cholesterolu, ale i snížení výskytu ICHS. Nemocní, zařazení do této studie byli však sledováni dále a po dalším zhodnocení výsledků 15 let po ukončení studie nejenže trval příznivý trend ve výskytu ICHS, ale navíc byl v léčené skupině pozorován významný pokles celkové mortality (17). Kyselina nikotinová tvořila v mnoha intervenčních studiích základ řady kombinací hypolipidemik po kterých bylo popsáno zpomalení progresu nebo dokonce regrese aterosklerózy (18). Nebylo by v žádném případě chybou, kdyby se sortiment hypolipidemik na českém trhu o tento tradiční lék rozšířil.

### Kombinační léčba

Kombinovaná nebo kombinační léčba dvěma nebo více hypolipidemiky představuje jistě **moderní směr ve farmakoterapii HLP**. Mezi výhody kombinované léčby patří zvýšení účinku monoterapie,

tabulka č. 3

### Proč podávat kombinace hypolipidemik?

**Maximální snížení LDL**

**Ovlivnění VLDL**

**Smíšená HLP**

**Minimalizace nežádoucích účinků vyšší dávky monoterapie**

**Léčba nízkého HDL a vysokého LDL současně**

**Umožnění využití pryskyřic a ezetimibu u smíšené HLP**

komplexní ovlivnění lipidového spektra, eliminace nepříznivého vlivu monoterapie na některé parametry a snížení výskytu nežádoucích účinků při nižší dávce jednotlivých léků (19,20). Důvody pro podání kombinace několika hypolipidemik současně jsou shrnuty i v tabulce 3. Nevýhodou jsou především specifické komplikace kombinované léčby (především těžké myopatie až rhabdomyolýza

Pokračování na straně 27 ▼

AFONILUM

## KONTINUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE: INFORMACE Z PRAHY

Čtvrteční odpoledne a večer dne 27.2. bylo v Praze věnováno vzdělávání v oblasti CHOPN. Jako přednášející byli pozváni autoři doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu CHOPN pan profesor MUDr. Vladimír Vondra, DrSc. z plicní a alergologické ambulance v Kartouzské a pan docent MUDr. Jaromír Musil, CSc. z plicní kliniky FN Bulovka, Praha. Rozbor kasuistiky předvedl neratovický praktický lékař a ambulantní pneumolog v jedné osobě MUDr. Ján Dindoš.

Úspěchem přednášejících byla nejen vynikající úroveň jejich sdělení a schopnost po celou dobu zaujmout přítomné, ale i diskuse a množství dotazů, které byly dodatečně písemně vysloveny v rámci závěrečného hodnocení semináře. Vzhledem ke společenské závažnosti CHOPN a velkému zájmu lékařů o tuto problematiku jsem se rozhodla některé z těchto dotazů dodatečně přednášejícím položit:

### 1. Jak velký je význam klimatu na rozvoj CHOPN. Jaké klima je nejméně vhodné pro pobyt bronchitiků? Jaké klima naopak můžeme našim pacientům s CHOPN doporučit?

**Prof. Vondra:** ... Přesnější by bylo hovořit o vlivu prostředí: zevního, pracovního a domácího. Vliv znečištění ovzduší - smog, inverze a také velké změny teploty a vlhkosti často způsobují exacerbace a tím progresi CHOPN. Pracovní znečištění ovzduší lze v současné době výrazně ovlivnit, podobně tak i prostředí domácí. Znečištění vzduchu v bytech se přičítá zhoršení CHOPN u některých žen. Rekreační v neznečištěné přírodě je stále nejlepším klimatem pro nemocné CHOPN.

### 2. Jsou plísňe rizikovým faktorem pro rozvoj CHOPN? Jsou například obyvatelé vlhkých sklepních bytů vystaveni vyššímu riziku rozvoje CHOPN?

**Prof. Vondra:** ... Plísňe nejsou hlavním rizikovým faktorem, ale mohou negativně spolupůsobit.

### 3. Jak moc se máme v diferenciální diagnostice CHOPN zabývat možností deficitu alfa<sub>1</sub> antitrypsinu. Jak časté je toto onemocnění a jaké jsou jeho příznaky?

**Doc. Musil:** Na deficit alfa<sub>1</sub> antitrypsinu bychom měli myslet u mladších nemocných (kolem 40ti let), u kterých zjistíme emfyzém. Těmto nemocným bychom měli vyšetřit sérovou koncentraci alfa<sub>1</sub> antitrypsinu. Vrozený deficit je ale poměrně vzácný, prevalence v ČR stanovena nebyla, v populaci na severu Evropy, kde je častější, se udává prevalence 0,05%.

### 4. Pane profesore, výborně jste při přednášce prakticky předvedl inhalační techniky a jejich nácvik. Lékaři se potom písemně dotazovali, zda-li existují i placebo typy inhalátorů, tak aby sami mohli co nejlépe pacientovi techniku inhalace předvést.

**Prof. Vondra:** ... Většina výrobců ručních inhalátorů vyrábí omezené množství takových, které obsahují placebo nebo jsou i bez placeba.

### 5. Jaký je Váš názor na užívání inhalačních kortikoidů u pacientů s CHOPN?

**Prof. Vondra, doc. Musil:** ... Použití doporučuji jenom v případech, kdy dvou až tříměsíční inhalační léčba způsobí zvýšení FEV1 o 15%, tj. jestliže dilatační test je pozitivní. O dlouhodobé léčbě inhalačními kortikoidy by měl rozhodnout pneumolog.

### 6. V jakých indikacích doporučujete u CHOPN systémové nasazení kortikoidů a jak dlouho by měla tato léčba trvat?

**Prof. Vondra:** ... Orální nebo injekční kortikoidy se doporučují u akutních exacerbací po dobu 10ti až 14ti dnů.

### 7. Jakou podpůrnou imunizační léčbu u pacientů s CHOPN nejčastěji doporučujete? Kromě očkování proti chřipce se někdy doporučuje aplikace pneumokokové vakcíny, různé perorální imunomodulační léky jako Broncho-Vaxom, Luivac, Ribomunyl, Biostim - jaký je Váš názor na jejich využití u pacientů s CHOPN?

**Prof. Vondra:** ... Jinou než protichřipkovou vakcinoterapii by měl určit pneumolog, neboť výběr možností je veliký, ale indikace mnohdy úzce cílené a navíc léčba drahá.

### 8. Má lázeňská léčba u bronchitiků stále opodstatnění? Pokud ano, ve kterém stádiu onemocnění je indikovaná a jak často by se měla opakovat? Která lázeňská místa jsou z Vašeho pohledu pro léčbu bronchitiků nejvhodnější?

**Prof. Vondra:** ... Lázeňská léčba je účinná ke stabilizaci CHOPN, ideální je jestliže trvá alespoň 3 týdny v roce a opakuje se nejméně 2 až 3 krát. Lázně Luhačovice a.s. mají široký rozsah léčebných možností včetně rehabilitace a balneoterapie. Karlova Studánka je také vhodná.



**9. Mnohé zahraniční prameny zdůrazňují pozitivní vliv dechové rehabilitace u nemocných s CHOPN. Jak se realizuje dechová rehabilitace v našem českém prostředí? Existují nějaké vhodné příručky pro pacienty a jejich ošetřující lékaře o tom, jak provádět domácí cvičení a posilovat svou dechovou kondici?**

**Prof. Vondra:** ... Dechové rehabilitaci dlužíme všeobecně u CHOPN i astmatu všichni lékaři. Musíme stimulovat rehabilitační pracovníky, aby považovali dýchací systém za stejně důležitý, jako lokomoční. Jestliže se při hospitalizaci nemocní naučí základům reedukace dýchání a kondiční cvičení, je nezbytné, aby v nich každodenně pokračovali 10 - 15 minut.

**10. Kouření patří mezi hlavní rizikové faktory CHOPN. Nedávno se na trhu objevila novinka v léčbě diagnózy F17 (tabáková závislost) - antidepressivum bupropion (ZYBAN, WELLBUTRIN SR). Jaké máte s touto léčbou zkušenosti?**

**MUDr. Dindoš:** Jedná se oficiálně o antidepressivum, známe skôr pod názvom ZYBAN, ale tento stojí cca 2700 Kč, preto prišlo GlaxoSmithKline na náš trh s preparátom Welbutrin SR a 150 mg po 60 tabletách, ktorý sa dáva prvú tri dni 1x1 a pak 2x1, pritom stojí v lekárni cca 920 Kč, bohužiaľ málokedy stačí 1 balenie, doporučené sú 2 balenia. Kontraindikáciou sú len chronický návyk na alkohol a epilepsia. Pomáha vlastne riešiť aj abstinenčné príznaky, títo bývalí kuřáci sa dostávajú do depresie a tak je to vlastne pre nich i pomocný liek. Oficiálne sa udáva vo svetovej literatúre po roku liečby 30% úspešnosť, ale myslím si, že bude časom vyššia. Záleží na tom, či sa jedná o motivovaného pacienta v tom zmysle, že už by sám chcel prestať, že vidí, že má zdravotné problémy, ktoré mu komplikujú život... My sme mali vyššiu efektívnosť, v súbore 20 pacientov, to bolo až 75%, ale hodnotili sme to po dobratí lieku, po 2 mesiacoch. Myslím si, že praktik by mal takému vážavému a nerozhodnému pacientovi poradiť, aby mu to kúpili príbuzní, ako darček k jeho sviatku, pretože argument, že prefajčí podstatne viac, je na nich slabý, ale je ho nutné v prvej fáze pohovoru použiť...

Děkuji Vám za ochotné zodpovězení dotazů a těším se na setkání s Vámi při příležitosti uvedení Vaší novelizované publikace „CHOPN - Moderní směry v diagnostice a léčbě“ v květnu v Praze na Žofíně.

Jaroslava Laňková

## CHOPN - znalostní testík

### 1. FEV1 je:

- a) forsírovaná vitálná kapacita plic - 1. měření
- b) forsírovaný expirační objem za 1 sekundu
- c) vteřinová vitální kapacita

- c) erytromycin nebo jiné makrolidy (clarothromycin, azitromycin)
- d) cefalosporiny (cefaclor, cefuroxim)
- e) tetracykliny (doxycyclin)

### 2. Pro obstrukční typ poruchy ventilace svědčí:

- a) FEV1/FVC ≤ 70%
- b) FEV1/FVC ≤ 60%
- c) FEV1/FVC ≤ 80%

### 7. Systémové kortikosteroidy u akutní exacerbace CHOPN:

- a) nepodáváme nikdy
- b) při poklesu FEV1 < 50% se doporučuje zvážit podání 30 - 40 mg prednisolonu denně v perorální nebo injekční formě po dobu 10 - 14 dnů
- c) užíváme pouze inhalační kortikosteroidy

### 3. FEV1 je patologický je-li jeho hodnota:

- a) ≤ 70% náležitých hodnot
- b) ≤ 90% náležitých hodnot
- c) ≤ 80% náležitých hodnot

### 4. Naměřené hodnoty: FEV1/FVC < 70%

#### a FEV1 > 80% n.h. svědčí pro:

- a) rizikové stadium CHOPN
- b) lehké stadium CHOPN - stupeň 1
- c) střední stadium CHOPN - stupeň 2

### 8. Mezi bronchodilatancia se řadí:

- a) beta2 agonisté
- b) anticholinergika
- c) metylxantiny
- d) kortikoidy

### 5. Nejúčinnější bronchodilatační léčba je:

- a) perorální
- b) inhalační
- c) parenterální (injekční)

### 9. Bupropion je:

- a) bronchodilatans
- b) antidepressivum
- c) anticholinergikum

### 6. Antibiotická léčba exacerbace CHOPN empiricky jako lék první volby podáváme:

- a) aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin)
- b) amoxicilin + kys. klavulanová

### 10. Kuřáci oproti nekuřákům potřebují pro zachování stejného účinku léku

- a) vyšší dávky metylxantinů
- b) nižší dávky metylxantinů
- c) kouření nemá vliv na účinnost metylxantinů

Správné odpovědi: 1 b, 2 a, 3 c, 4 b, 5 b, 6 b, c, d, e, 7 b, 8 a, b, c, 9 b, 10 a

# AKTUALIZOVANÝ PŘEHLED VZDĚLÁVACÍCH SEMINÁŘŮ SVL: DOPORUČENÉ POSTUPY V PRAXI PL

## 2. ČTVRTLETÍ 2003

datum	den	čas	místo	téma
3.4.	Čtvrtek	16-20	Ústí nad Labem	Myoskeletální medicína (bolesti v LS, deformity páteře, vertebroviscerální syndromy)
3.4.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Alergologie (aler. rhinitis, anafylaktická reakce, alergie na bílkovinu kravského mléka)
9.4.	Středa	16.30-20	Brno	Dermatologie (kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
12.4.	Sobota	10-14	Praha	Dermatologie (kontaktní ekzém, dermatitidy, urtikárie, mykózy)
12.4.	Sobota	9-13	K.Vary	Infekce (erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
12.4.	Sobota	9-13	Znojmo	Infekce (erysipel, herpes simplex a herpes zoster infekce)
14.4.	Pondělí	17-20	Zlín	Kardiologie (akutní koronární syndrom, Stav po IM)
16.4.	Středa	17-20	Jihlava	Angiologie (akutní žilní trombóza, tromboflebitida)
17.4.	Čtvrtek	16-20	Č. Budějovice	Urologie II (hematurie, renální kolika, lithiáza)
19.4.	Sobota	11-15	Ostrava	Diabetes mellitus (diétní léčba, tělesná zátěž, diabetická noha)
24.4.	Čtvrtek	16-20	Praha	Chirurgie (kýly, infekční a neinfekční perianální afekce)
24.4.	Čtvrtek	16-20	Hradec Králové	ORL (bolest ucha, tinnitus, sinusitis)
26.4.	Sobota	9-13	Olomouc	Angiologie (akut. žilní trombóza, tromboflebitida)
10.5.	Sobota	9-13	K.Vary	ARO/Psychiatrie (předávkování a otrava drogami, akut. intox. po požití léků, závislosti)
12.5.	Pondělí	17-20	Zlín	Dermatologie (kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
14.5.	Středa	17-20	Jihlava	Alergologie (aler. rhinitis, anafylaktická reakce, alergie na bílkovinu kravského mléka)
<b>14.5.</b>	<b>Středa</b>	<b>16-20</b>	<b>Pardubice</b>	<b>Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymská borelióza) - akce přesunuta na 22.3.</b>
14.5.	Středa	17-21	Ostrava	Systémová enzymoterapie
15.5.	Čtvrtek	16-20	Č. Budějovice	Gastroenterologie/Infekce (virové hepatitidy, AI hepatitis, ikterus dif.dg.)
15.5.	Čtvrtek	17-21	Olomouc	Systémová enzymoterapie
17.5.	Sobota	10-14	Plzeň	Gastroenterologie/Infekce (virové hepatitidy, AI hepatitis, ikterus dif.dg.)
17.5.	Sobota	9 - 13.30	Brno	Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymská borelióza)
22.5.	Čtvrtek	16-20	Praha	Dermatologie (kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
22.5.	Čtvrtek	16-20	Hradec Králové	Gastroenterologie (cholelithiáza, ikterus, chron. pankreatitis)
24.5.	Sobota	9-13	Olomouc	Gastroenterologie (cholelithiáza, ikterus, chron. pankreatitis)
5.6.	Čtvrtek	16-20	Ústí nad Labem	Alergologie (aler. rhinitis, anafylaktická reakce, alergie na bílkovinu kravského mléka)
<b>5.6.</b>	<b>Čtvrtek</b>	<b>16-20</b>	<b>Ostrava</b>	<b>Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymská borelióza) - přesun akce z 19.6.</b>
5.6.	Čtvrtek	16-20	Liberec	Psychiatrie I (anorexia, bulimia nervosa, úzkostné stavy, deprese)
9.6.	Pondělí	17-20	Zlín	ARO/Psychiatrie (předávkování a otrava drogami, akut. intox. po požití léků, závislost)
11.6.	Středa	16-20	Pardubice	Infekce (parazitární nemoci, cestovní medicína)
11.6.	Středa	16.30-20	Brno	Urologie (infekce močových cest, mikrobiologická diagnostika, léč. Budějovicea)
14.6.	Sobota	9-13	K.Vary	Ortopedie (plochá noha, pes equinovarus, statické deformity přednoží)
<b>19.6.</b>	<b>Čtvrtek</b>	<b>16-20</b>	<b>Ostrava</b>	<b>Infekce (CMV, infekční mononukleóza, lymská borelióza) - akce přesunuta na 5.6.</b>
19.6.	Čtvrtek	16-20	Č. Budějovice	Neurologie (primární a sekundární bolesti hlavy, cefalgia myoskelet. etio)
21.6.	Sobota	10-14	Plzeň	ORL (bolest ucha, tinnitus, sinusitis)
21.6.	Sobota	9-13	Olomouc	Dermatologie (kožní prekancerózy, MM, névy, nádory kůže)
26.6.	Čtvrtek	16-20	Praha	Kardiologie (akutní koronární sy, st.p. IM)
26.6.	Čtvrtek	16-20	Hradec Králové	Kardiologie (chronické srdeční selhání, dg. a léčba)

### Adresy míst:

(neplatí pro přednášky ze systémové enzymoterapie)

- ▶ Plzeň: Posluchárna LF UK Plzeň, Šafránkův pavilon, Alej svobody 31
- ▶ Liberec: Hotel v Klášterní, Klášterní ulice 131/14
- ▶ Ústí nad Labem: Vzdělávací centrum Masarykovy nemocnice, Sociální péče 12a
- ▶ Brno: Velká posluchárna LF Masarykovy university, Komenského 2
- ▶ Praha: Lékařský dům, Sokolská 31
- ▶ Znojmo: Hotel Dukla, Vídeňská ul.

- ▶ Karlovy Vary: Hotel Poštovní dvůr, Slovenská 12
- ▶ Jihlava: hotel Gustav Mahler, Křížová 4
- ▶ České Budějovice: Sál Medipont, Poliklinika Jih, M. Školské 17
- ▶ Ostrava: Hotel Imperiál
- ▶ Hradec Králové: Restaurace Duran
- ▶ Olomouc: Posluchárna TU, LF university Palackého, Hněvotínská 3
- ▶ Zlín: Aula střední zdravotnické školy, Bartošova čtvrt

# VZDĚLÁVÁNÍ PRO SESTRY PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ

## leden - červen 2003

Datum	Místo	Téma	Poznámka
6.3.	Ústí nad Labem	Zásah sestry v akutních stavech	Paralelně se seminářem pro PL
19.4.	Ostrava	Syndrom diabetické nohy	Paralelně se seminářem pro PL
23.4.	Pardubice	Místní léčba chronických ran	Paralelně se seminářem pro PL
17.5.	Plzeň	Syndrom diabetické nohy	Paralelně se seminářem pro PL
21.5.	Brno	Paliativní medicína	-
22.5.	Praha	Místní léčba chronických ran	Paralelně se seminářem pro PL

### ► PŘIHLÁŠKY:

Pozvánky na semináře jsou zasílány do ordinací praktických lékařů.

Žádoucí je potvrzení účasti odesláním přiložené návratky.

V případě, že neobdržíte pozvánku, obraťte se prosím na příslušného krajského konzultanta SVL nebo na obecnou kontaktní adresu:

Irena Pejznochová, tel. 602 766 197, fax: 47 520 92 60, e-mail: pejznochova@hartmann-online.de

### ► HODNOCENÍ SEMINÁŘŮ:

Jeden seminář je hodnocen 3 kredity ČAS (České asociace sester)

### ► INFORMACE Z REGISTRAČNÍHO CENTRA ČAS (České asociace sester):

Registrace sester zatím není povinná.

Povinnost registrace ale vyjde v platnost spolu s připravovaným zákonem o nelékařských povoláních (mělo by se tak stát v průběhu roku 2003).

Nepovinná registrace sester však již probíhá.

Registrační centrum je pro veřejnost otevřeno každou středu od 8 - 15 hodin.

Telefonní číslo je: 222 510 106 linka 241 nebo [www.cnaa.cz/registrace](http://www.cnaa.cz/registrace)

### Ceny za registraci v roce 2003:

Řádná registrace: 300 Kč pro členy ČAS, 500 Kč pro nečleny ČAS.

Termín vyřízení registrace je do 60 dnů (z důvodu složitosti výroby členských karet).

**Pravidelně aktualizované informace o vzdělávacím programu najdete na**  
**[www.svl.cz](http://www.svl.cz)**

▼ Pokračování ze strany 22

s akutním selháním ledvin, popsaná byt raritně při současném podání statinu s niacinem nebo statinu s fibrátem) – opět je třeba poukázat na výše uvedené případy fatální rhabdomyolýzy po kombinaci cerivastatinu s gemfibrozilem. Někdo považuje za nevýhodu kombinace ekonomickou náročnost. O té lze na jedné straně samozřejmě diskutovat, protože často se dostáváme i do finančně příznivější situace při podání nižší dávky dvou léků než při podání vysoké dávky monoterapie. Jestli je jindy kombinační léčba dražší, měli bychom uvažovat o tom, jak intenzivně a za jakou cenu léčíme komplikace HLP (aterosklerózy) a je-li racionální diskutovat o tom, za jakou cenu těmto komplikacím předcházíme.

### **Kombinační léčba HLP může mít svůj předobraz v historii terapie hypertenze.**

V roce 1977 byly podávány vysoké dávky diuretik. V roce 1984 přišly do praxe léčby hypertenze betablokátory, v roce 1988 ACEI a blokátory kalciových kanálů, v roce 1993 alfa blokátory. S příchodem dalších antihypertenziv byl od roku 1997 zdůrazněn individuální přístup. Od roku 2001 je doporučována kombinace nižších dávek několika antihypertenziv v kombinaci. Jaká je historie terapie HLP? Po letech terapie nedobře tolerovanými pryskyřicemi a niacinem ve vyšších dávkách a určité skepsi k monoterapii fibráty u izolované hypercholesterolemie přišly do klinické praxe v 90tých letech statiny. Koncem 20. století byla doporučována monoterapie statiny ve vysoké dávce (např. i při hypertriglyceridémii a smíšené HLP). Nyní se opět přikláníme ke kombinační léčbě. U izolované hypercholesterolemie bude optimální kombinací statin + ezetimib, event. statin + pryskyřice. U smíšené HLP je ideální kombinací statin + fibrát (niacin), samozřejmě s nutnou opatrností a monitorováním možných nežádoucích účinků. U nemocných s těžkou hypertriglyceridemií je možno použít kombinace fibrátu s niacinem, event. s přípravky s obsahem rybího oleje.

### **Fixní kombinace hypolipidemik**

I když zatím nejsou na našem trhu, měli bychom zmínit i to, že již jsou vyvinuty a v některých zemích (především v USA) dostupné fixní kombinace hypolipidemik. Kombinace lovastatinu s niacinem (20 mg + 500–1000 mg) dostupná pod

názvem Advicor je podle prvních studií optimálním lékem u nemocných se smíšenou hyperlipidemií. Kombinace simvastatinu s ezetimibem (10 mg + 10 mg) v jedné tbl denně, která nemá daleko k zavedení do klinické praxe, přináší pokles hladiny LDL o více než 50% u nemocných s izolovanou hypercholesterolemii.

### **Jaké hypolipidemikum vybrat?**

#### **Volba hypolipidemika podle typu HLP**

Při izolované hypercholesterolemii jsou lékem volby statiny a pryskyřice. Ke známému lovastatinu a simvastatinu přibýly na našem trhu postupně fluvastatin, pravastatin a atorvastatin. Z pryskyřic můžeme použít colestipol, stejně jako další přípravky cholestyramin. Tyto dvě skupiny léků lze při těžší poruše s výhodou kombinovat, podáváme ráno a v poledne pryskyřici, večer statin, abychom zabránili možnému ovlivnění vstřebávání statinu. Lze předpokládat, že u izolované hypercholesterolemie, kde nedosáhneme cílové hodnoty LDL-cholesterolu při monoterapii základní dávkou statinu, budeme v brzké budoucnosti využívat konceptu **duální inhibice**, společné terapie ezetimibem spolu se statinem. Tato kombinace bude účinná i u smíšených HLP, kde převažující metabolickou odchylkou bude zvýšení LDL-cholesterolu a triglyceridy budou zvýšeny jen mírně. Při kombinované (smíšené) HLP se při výběru hypolipidemika rozhodujeme podle převažující metabolické odchylky. Dominuje-li elevace LDL-CH a triglyceridy jsou zvýšeny jen mírně, podáme **statin**. Jsou-li naopak výrazněji zvýšeny triglyceridy současně se snížením HDL-CH a LDL-CH je zvýšen jen mírně, zvolíme **fibrát**. Při těžší poruše stále častěji volíme od počátku kombinovanou léčbu statinem a fibrátem, s vědomím možných, ale ve skutečnosti poměrně málo častých komplikací, jako je myopatie apod. Místo fibrátu by zejména američtí autoři někdy doporučili niacin, který však není t.č. dostupný na našem trhu. O dovozu přípravků niacinu jak v základní, tak v retardované formě se však jedná. Acipimox (derivát kyseliny nikotiné), který byl dříve na našem trhu, měl sice méně nežádoucích efektů, ukázal se však být výrazně méně účinným než originální látka.

Při hypertriglyceridémii je třeba především zdůraznit nutnost respektování die-

ty. Z medikamentů jsou opět lékem volby fibráty, eventuálně kyselina nikotinová. Nelze nezmínit, že hypertriglyceridémie často provází dekompenzaci diabetes mellitus. Zlepšení kompenzace cukrovky pak často významně zlepší i lipidový profil.

#### **Doporučení terapie**

##### **pro konkrétního nemocného**

Z praktického hlediska je důležité určit hodnoty lipidů, při kterých zahájíme dietní nebo farmakologickou intervenci. Vždy si uvědomujeme, že neléčíme cholesterol nebo triglyceridy, ale pacienta. U vysoce rizikových nemocných, nebo dokonce u pacientů s ICHS jsme v terapii nejagresivnější, naproti tomu v primární prevenci se spokojíme s mírnějším kritériem pro zahájení léčby. I když u každého nemocného postupujeme individuálně, je jistě velkou výhodou, můžeme-li se opřít ve svém rozhodnutí o obecně akceptované doporučení „autorit“, odborných společností nebo skupin odborníků doma i v zahraničí.

#### **Současné evropské doporučení a doporučení 9 českých odborných společností (21)**

Zatím je stále platným doporučením u nás doma a je třeba na něm ocenit tři hlavní přínosy:

##### **1. Jednoduchost stanovení cílových hodnot (v mmol/l):**

cholesterol: 5

LDL-CH: 3

##### **a rizikových hodnot:**

triglyceridy: 2

HDL-CH: 1

##### **2. Vytvoření snadno použitelného postupu pro odhad celkového rizika nemocného. Nesmírně důležitý je princip posouzení celkového rizika jako základního ukazatele pro terapeutický postup. (Všichni známe tabulky pro odhad rizika).**

##### **3. Zdůraznění rizikovosti nemocných s diabetes mellitus.**

Na druhé straně bychom měli vědět, že v současné době jsou již uzavřeny práce na přepracovaném doporučení, které bude ještě lépe a komplexněji reflektovat současné znalosti i výsledky studií z poslední doby.

##### **NCEP III (2001) (22)**

Nejmodernějším doporučením v léčbě HLP a prevenci kardiovaskulárních onemocnění je nesporně poslední verze Národního cholesterolového programu –NCEP. Zohledňuje samozřejmě nejen intervenční studie, ale i pokrok v oblasti

výzkumu. Srovnáme-li NCEP III s doporučením evropským, za jeho největší výhodu je třeba považovat právě to, že je prostě nejnovější!

#### **Co přináší NCEP III nového?**

Zmiňme jen heslovitě:

1. Základní je odhad absolutního rizika. Nemohu si v tomto kontextu odpustit malou poznámku z Evropy. Američané konečně doporučují to, co v evropském doporučení již dávno máme! Důležité jestě není, že konstrukce odhadu rizika je od našich guidelines technicky poněkud odlišná.
2. Kromě samozřejmého základního vodítka mezi lipidy, LDL-CH, je kladen důraz na nízký HDL-CH jako významný rizikový faktor.
3. Zvláštní pozornost je věnována metabolickému syndromu (jako u nás diabetu II. typu!), v cíli pro hladinu triglyceridů jsou Američané přísnější a doporučují (správně) jako cílovou hladinu 1,7 mmol/l.
4. I nemocní ve vyšším věku mohou být kandidáty hypolipidemické léčby.
5. Postmenopauzální ženy v sekundární prevenci ICHS neprofitují z hormonální substituční léčby, z léčby hypolipidemiky ano!

**Terapeutický plán u konkrétního nemocného** bude vždy záležet na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který jediný komplexně uváží rizika a celkový stav pacienta. Za zcela zásadní je třeba považovat rizikovitost nemocného z hlediska manifestace koronární příhody v nejbližších letech.

Zjistíme-li u nemocného poruchu tukového metabolismu, musíme již v anamnéze začít pátrat po přítomnosti rizikových faktorů. Zejména na rodinnou anamnézu se velmi často zapomíná, jindy se naopak chybuje v její interpretaci.

Pro další rozhodování o léčbě je za zcela zásadní považován odhad rizika ICHS nebo jejich komplikací v nejbližší době. Za nejrizikovější jsou samozřejmě považováni především ti jedinci, kteří již ICHS nebo jinou cévní komplikaci aterosklerózy mají. Za vysoce rizikové je třeba považovat ty nemocné, kteří sice ještě nemají manifestní ICHS ani jinou manifestaci aterosklerózy, u nichž jsou však kromě HLP přítomny ještě nejméně 2 významné rizikové faktory. V nejvyšším riziku jsou rovněž nemocní s diabetes mellitus. Při odhadu rizika nám může pomoci tabulka „Coronary Risk Chart“, jak ji připravily ve svém doporučení Evropské společnosti.

#### **Kdy zahájit léčbu HLP?**

Důležité je rozhodnout, zda podat hypolipidemikum ihned po zjištění diagnózy HLP. V primární prevenci je situace poměrně jednoznačná. Farmakoterapie je zahájena teprve po neúspěchu 3–6měsíční nefarmakologické terapie. Sekundární prevence přináší četné otázky. Dosud platné doporučení o postupu stejném jako v prevenci primární nachází stále více oponentů. Profit z časného zahájení hypolipidemické léčby v sekundární prevenci ICHS má oporu zejména ve dvou hlediscích. Z hlediska patofyziologie a etiopatogeneze aterosklerotické léze se nabízí především možnost stabilizace aterosklerotického plátu a také zlepšení endoteliální dysfunkce přímo v období akutního koronárního syndromu. Nelze nezmínit ani zvažované další nelipidové účinky hypolipidemik, jako je protizánětlivé působení, antiagregační efekt nebo snížení koncentrace fibrinogenu. Důsledkem může být zlepšení průběhu ICHS dokonce již v akutní fázi onemocnění.

První publikovanou studií zabývající se touto problematikou je studie MIRACL (23). V té vedla 16týdenní léčba atorvastatinem v dávce 80 mg/den, zahájena 24–96 hodin po akutním koronárním syndromu, ke snížení relativního rizika komplikace ICHS o 16 %. Největší profit byl dosažen ve snížení recidivy symptomatické ischemie vyžadující hospitalizaci. Zajímavá data pocházejí z analýzy registru nemocných po IM ve Švédsku. Více než 14 000 nemocných nedostalo před propuštěním statiny, u 5 528 byla léčba statinem zahájena. Sledování mortality rok po IM prokázalo snížení mortality o 25 % u skupiny, ve které byla hypolipidemická léčba zahájena „časně“, tedy ještě za hospitalizace (24). I když jsou výsledky uvedených dvou studií velmi slibné, definitivní odpověď na otázku profitu časné léčby hypolipidemikem dosud jednoznačně neznáme. Navíc je třeba uvést, že např. analýza studie SYMPHONY neprokázala profit z akutně zahájené léčby (25). Co můžeme v současné době považovat za prokázané, je fakt, že léčba nasazená ihned v nemocnici bude užívána ve výrazně vyšším procentu, než bude-li rozhodnutí ponecháno na fázi ambulantní, posthospitalizační. Například francouzská studie PREVENIR prokázala výrazný rozdíl v dodržování léčby u nemocných s nestabilní AP po 6 měsících v závislosti

na tom, zda byla léčba zahájena již na koronární jednotce, nebo bylo rozhodnutí ponecháno na pohospitalizační fázi. Rozdíl byl dramatický: 95 % proti 13 %!

**Základní doporučení pro nemocné s ICHS je: Zahajte léčbu ihned!, nejspíše před propuštěním nemocného z nemocnice (26).**

#### **Kdy ukončit**

#### **farmakologickou léčbu HLP?**

Je třeba si uvědomit, že rozhodnutí o zahájení farmakologické léčby HLP je velmi odpovědné. Jde totiž prakticky vždy o rozhodnutí na celý život pacienta. Je-li hypolipidemická léčba nasazena, neměla by být vysazena po normalizaci biochemických nálezů. V současné době nedoporučujeme ani krátkodobé přerušování léčby, které jsme dříve někdy používali, např. v letním období s představou vyšší fyzické aktivity i „lepší“ diety. To, že nemocní mají největší užitek právě z dlouhodobé léčby, dokazují následné analýzy, kdy po ukončení placebem kontrolované studie pokračují v aktivní léčbě všichni pacienti. A jak v pokračování studie 4S, tak i studie LIPID přetrvával i po dalších letech, kdy již byli všichni léčeni stejně výrazný pozitivní účinek dlouhodobě léčené skupiny proti skupině, léčené původně placebem (27,28).

#### **Lze užít estrogenu (hormonální substituční léčbu) jako hypolipidemikum v prevenci kardiiovaskulárních onemocnění?**

Estrogenu jistě neřadíme mezi hypolipidemika, ale jejich podávání bylo v posledních letech stále častěji doporučováno jako substituční terapie u postmenopauzálních žen. Je prokázán příznivý vliv na osteoporózu, klimakterický syndrom a další. Prokázán byl i příznivý vliv léčby estrogenu na koncentraci plazmatických lipidů. Estrogenu snižují koncentraci LDL tím, že zvyšují clearance LDL částic z plazmy. Po podání estrogenu se zvyšuje počet LDL receptorů v hepatocytech, stoupá koncentrace HDL cholesterolu a apo A-I. Za významný nepříznivý efekt estrogenu (pokud není současně podáván gestagen nebo – samozřejmě – pokud nejde o nemocnou po hysterektomii) je považováno zvýšení rizika karcinomu endometria a prsu. Snížení tohoto rizika vyžaduje pravidelné gynekologické sledování, stejně jako prevence tumorů prsu.

Z kardiologického hlediska je však významný výsledek mnoha intervenčních studií v prevenci kardiiovaskulárních one-



mocnění u žen s manifestní ICHS. Řada prací (jako první rozsáhlá studie HERS) přináší varování pro užívání estrogenů u postmenopauzálních žen s ICHS. V aktivně léčené skupině nejen že nedošlo k poklesu výskytu ICHS, ale dokonce se zvýšila mortalita. Podobné výsledky byly zjištěny při sledování možnosti ovlivnit výskyt cévních mozkových příhod. Hormonální substituční léčba rovněž nedokázala navodit regresi či alespoň zpomalit progresi aterosklerózy v angiograficky dokumentovaných studiích. Asi největší skepsi pak přinesl výsledek megastudie WHI, která zahrnovala osoby v primární prevenci, osoby vysoce rizikové a i osoby v sekundární prevenci. Podávání HRT není proto z hlediska primární ani sekundární prevence ICHS, ale ani centrální mozkové příhody, indikováno. tento závěr je obsažen v doporučeních Národního cholesterolového programu v USA i v recentně připraveném dokumentu International Atherosclerosis Society. Zdůrazňují to proto, že z oblastí mimo kardiologii a vnitřní lékařství se stály ozývají hlasy, zdůrazňující význam HRT nejen v jednoznačné indikaci jakou je postklimatecký syndrom, ale odvolávající se stále na staré, nyní vyvrácené názory o kardioprotektivním efektu této léčby. Někteří dokonce zpochybňují význam hypolipidemické léčby u postmenopauzálních žen a doporučují HRT! Proti těmto názorům je třeba trvale a intenzivně bojovat.

### **Máme léčit nemocné ve vyšším věku?**

Po dlouhou dobu byly vedeny diskuse o vhodnosti léčby HLP u nemocných ve vyšším věku (nad 65 let). Jejich podkladem byl především nedostatek důkazů z intervenčních studií. Nikdy jsem nebyl puritářským zastáncem medicíny založené na důkazech a možná právě proto jsem podporoval léčbu i ve vyšším věku především s představou akceptace výsledků výzkumu a především pak s projekcí výsledků intervenčních studií do skupiny nemocných, kteří jsou ve výrazně vyšším riziku. V roce 2002 pak byly publikovány výsledky dvou studií, které představitel o léčbě nemocných s HLP ve vyšším věku jednoznačně podporují. **Heart Protection Study, největší studie s hypolipidemiky, zahrnovala několik tisíc nemocných nad 65 let a výsledek u této skupiny pacientů byl nejméně tak dobrý, jako u všech nemocných bez ohledu na věk (6).** Studií, zaměřenou selektivně na nemocné ve vyšším věku

byla studie PROSPER (29), která také jednoznačně prokázala snížení kardiovaskulárního rizika po léčbě pravastatinem. V každodenní praxi se domnívám, že je nezbytné léčit nemocné bez ohledu na věk, starší nemocní mohou mít dokonce větší užitek z léčby než mladí pacienti. Rozhodující je daleko více věk biologický, než věk kalendářní.

### **Máme léčit nemocné, kteří nedodržují základní režimová opatření?**

Na tuto otázku hledám často odpověď při diskusích s kolegy na seminářích a kongresech. Sám se domnívám, že odpověď je velmi jednoduchá. I když nejsem (snad) dogmatik a fundamentalista, dovoluji si použít paralelu. Najde se lékař, který odmítne podání inzulínu u nemocného s rozvíjející se ketoacidózou a hrozcím komatem s odůvodněním, že nemocný byl opakovaně poučen o dietě, režimu a zjevně má 20 kg nadváhu? Jen těžko si dovedu představit jak RZP odjíždí s nepořízenou z koronární jednotky po odmítnuté akutní angioplastice u nemocného s infarktem myokardu s odůvodněním, že jde o kuřáka s nadváhou, o kterém je známo, že nedodržuje doporučený režim. Hypolipidemika jednoznačně prodlužují nemocným život a zlepšují jeho kvalitu. Odpovězme si tedy na výše položenou otázku sami.

#### Literatura

- 1) Endo A, Kuroda M, Tanarawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML 236A and ML 236 B, fungit metabolites having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976;723: p.323-326.
- 2) Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I. et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *N.Engl.J.Med.*, 1995, 333,1301-1307
- 3) Downs, J.R., Clearfield, M., Weis, S. et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels, *JAMA*, 1998, 279, 1615-1622
- 4) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease The Scandinavian Survival Study (4S), *Lancet*, 1994, 344, 1383-1389
- 5) Simes, J. et al.: Pravastatin reduces mortality in patients with and without CHD, *Eur.Heart. J.*, 2002, 23, 207-215
- 6) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo - controlled trial, *Lancet*, 2002, 360, 7-22
- 7) Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346: p.539-540
- 8) Melenovský, V., Malík, J., Wichterle, D., Šimek, J., Písaříková, A., Škrha, J., Poledne, R., Stávek, P., Češka, R.: Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia, *Am.Heart.J.*, 2002, 144,e6, G1-69
- 9) Malík, J., Melenovský, V., Wichterle, D., Haas, T., Šimek, J.,

- Ceska, R., Hradec, J.: Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidemia (fenofibrate versus atorvastatin trial - FAT), *Cardiovascular Research*, 52, 2001, 290-298
- 10) Corsini A, et al. Non-lipid related effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cardiology* 1996;87: p.458-468.
  - 11) Krum, H., McMurray, J.: Statins and chronic heart failure: Do we need a large-scale outcome trial? *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2002, 39, p. 1567-1573
  - 12) The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease, *JAMA*, 251, 1984, 351-364
  - 13) Bays H, Drehoib M, Rosenblatt S, et al. Low-density cholesterol reduction by SCH 58235 (ezetimibe), a novel inhibitor of intestinal cholesterol absorption in 243 hypercholesterolemic subjects: Results of a dose-response study. *Atherosclerosis* 2000;151: p.135.
  - 14) Van Heek, M., Davis, H.: Pharmacology of ezetimibe, *Eur.Heart J.Suppl.* 2002 4 Suppl.J., 2002, p. J5-J8
  - 15) Torra, J.P., Chinetti, G., Fruchart, J.C.H. et al.: Peroxisome proliferator activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, *Curr.Opin.Lipidol.*, 2001, 12, p.245-254
  - 16) Fruchart, J.C.H., Brewer, H.B., Leitersdorf, E., Češka, R. et al.: Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease, *Am. J.Cardiol.*, 81, 1998, p.912-917
  - 17) Berge, K.G., Canner, P.L.: Coronary drug project: experience with niacin, *Eur.J.Pharmacol.*, 40, Suppl.I, 1991, S49-251
  - 18) Cashin-Hemphill, L. et al.: Beneficial effects of colestipol - niacin on coronary atherosclerosis. A 4 year follow up. *JAMA*, 264, 1990, 3013-3017
  - 19) Stone, N.: Combination therapy: its rationale and the role of ezetimibe, *Eur.Heart J.Suppl.* 2002 4 Suppl.J., 2002, p. J19-J22
  - 20) Ballantyne, C.M.: Evolving concepts and new approach for management of hyperlipidemia, *Eur.Heart J.Suppl.* 2002 4 Suppl.J., 2002, p. J1-J3
  - 21) Wood, D. et al. on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention, *Eur. Heart j.*, 19, 1998, 1434-1503
  - 22) Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III), *JAMA*, 285, 2001, 2486-2497
  - 23) Schwartz, G.C. et al.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study, *JAMA*, 2001, 285, 1711-1718
  - 24) Stenestrand, U., Wallentin, L.: Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival, *JAMA*, 2001, 285, 430-436
  - 25) Michels, K.B., Braunwald, E.: Estimating treatment effects from observational data. Dissonant and resonant notes from the SYMPHONY trial, *JAMA*, 2002, 287, 3130-3132
  - 26) Newby, L.K., Kristinsson, A., Bhopkar, M.V. et al.: Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes, *JAMA*, 2002, 287, 3087-3095
  - 27) Pedersen, T.R., et al.: Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering, *Am.J.Cardiol.*, 2000, 86, 257-262
  - 28) Simes, J. et al.: Benefits of pravastatin in CHD patients sustained over a long time, *Lancet*, 2002, 359, 1379-1387
  - 29) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23;360(9346):1623-1630.
  - 30) Rubins, H.B., Robins, S.J., Collins, D. et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol, *N.Engl.J.Med.*, 1999, 341, 410-418

# Příčiny, diferenciální diagnostika a léčba kašle

**Doc. MUDr. Miloslav Marel, CSc.**

Pneumologická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha

## Souhrn:

**Kašel je fyziologický obranný reflex, jehož hlavním smyslem je ochrana dýchacích cest před vdechnutím jiných substancí než čistého vzduchu. Chrání tedy před aspirací potravy a pomáhá odstraňovat nečistoty event. sekret z dýchacích cest. Je nejčastějším symptomem nemoci dýchacího ústrojí, avšak může doprovázet i nemoci pohrudnice nebo mediastina, event. může být psychogenní.**

## Klíčová slova:

kašel, antitusika, antiastmatika, mukolytika

Kašel vzniká po podráždění sensorických nervových zakončení v hypofaryngu, v oblasti laryngu, v trachey a ve velkých bronších až do úrovně segmentálních průdušek. Receptory reagují na mechanické a chemické podněty. Tusigenní zóny jsou i na pleuře a v dalších místech, kam zasahují větve n. vagus. Při kašli dojde k aktivaci výdechových svalů a po přechodném krátkodobém uzavěru glotis vznikne velký tlakový gradient mezi vzduchem uvnitř dýchacích cest a okolní atmosférou. Po uvolnění glotis člověk kašle, dle velikosti tlakového gradientu různě intenzivně. Receptory reagují silně na akutní, nové podráždění, při chronické iritaci se stávají k podnětům méně citlivé (stáza sekretu u osob s chronickou bronchitidou, věk).

## Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika kašle je velmi široká. V tab. č. 1 jsou uvedeny různé nemoci provázené kašlem. Při diferenciálně diagnostické rozvaze je samozřejmě třeba zvažovat četnost jednotlivých nemocí a nezapomenout na známou Heglinovu větu: „Časté nemoci se vyskytují často a řídké nemoci se vyskytují zřídka“. Je třeba dávat do souvislosti všechny údaje z anamnézy (rodinná zátěž, profesní vlivy, kuřáctví), z klinického vyšetření i z pomocných metod. V anamnéze pátráme kromě jiného po

tom, zda nemocný neužívá ACE inhibitory, zda se vedle kašle neobjevují distanční spastické fenomény, jestli nemá příznaky sinusitidy aj. Z pomocných vyšetření využijeme obvykle skiagram hrudníku, event. CT hrudníku, funkční vyšetření plic nejčastěji pomocí křivky průtok/objem. Do spektra vyšetření patří i fibroskopie s cíleným odběrem na bakteriologii a na cytologii. Poznání exogenních dráždivých látek, ať už v domácím či pracovním prostředí, nečiní většinou obtíže. Vždy je třeba podrobně znát kuřácké zvyky, tedy počet vykouřených cigaret a trvání kuřáctví. **Podle amerických autorů ustal kašel po skončení kouření u 54% osob do 4 týdnů.** Kašel je nejčastěji způsoben akutním nebo chronickým respiračním infektem. Podle současných názorů je u nás asi 14 – 18% chronických bronchitiků, více než 5% astmatiků. Nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí celosvětově trvale přibývá, u nás se uvádí, že jí trpí 7,7% dospělé populace. Přesné údaje o výskytu kašle máme ze západočeské studie provedené v roce 1978. Kašlem trpěli muži ve městě v 32%, na venkově 42%, u žen to bylo 21% resp. 27%. Vykašlávání hlenu udávalo 20% mužů a 10% žen.

Incidence pneumonií se odhaduje na 1000/100 000 obyvatel, počty nemocných tuberkulózou se v posledních 10 letech trvale snižují a v roce 2001 bylo

u nás diagnostikováno 1348 případů (incidence 13/100 000). Při manifestaci obvyklých symptomů respiračních infekcí je diagnóza obvykle snadná. Vždy, pokud se kašel nelepší do 2–3 týdnů, je třeba zvážit, zda se nejedná o jinou nemoc.

**Z vlastních zkušeností vím, že se málo myslí na astma bronchiále při trvajícím suchém dráždivém kašli, u kuřáků nad 45–50 let je třeba prověřit možnost maligního onemocnění plic.** Incidence tohoto nejčastěji smrtícího maligního nádoru je 100/100 000 mužů a 22/100 000 žen. Méně je znám fakt, že kašel může provázet akutní perikarditidu, nemoci pleurálního prostoru a plicní embolii. Psychogenní příčiny kašle jsou někdy projevem hysterické reakce, jindy se jed-

## tabulka č. 1

### Nemoci provázené kašlem

- ▶ exogenní dráždění – tabákový kouř, smog, SO<sub>2</sub>, profesionální škodliviny
- ▶ mechanické dráždění – sekret dýchacích cest, aspirace cizích těles, námaha, aspirace potravy, zvětšené tonsily, velká uvula
- ▶ alergická onemocnění, astma bronchiále, hypereaktivita dýchacích cest, oeflerova pneumonie
- ▶ obstrukce dýchacích cest – chronická bronchitis, emfyzém, cystická fibróza, bronchiektazie
- ▶ restriktivní plicní nemoci – plicní fibróza, pneumokoniózy, městnavá srdeční slabost, kolagenózy, plicní granulomatózy
- ▶ infekce – akutní laryngitis, akutní tracheobronchitis, pneumonie, tuberkulóza, pleuritidy, perikarditis
- ▶ onemocnění plicních cév – plicní embolisace, plicní hypertenze
- ▶ nádorové onemocnění hrtnem počínaje až po dráždění pohrudnice event. dráždění extramurálním útlakem dýchacích cest
- ▶ psychogenní

**BROMHEXIN**

ná o neurotický tik, kašel může být způsoben i intrakraniálním drážděním při onemocněních CNS.

**K určení nemoci vyvolávající kašel může rovněž přispět charakter kašle a množství a kvalita vykašlávaného sputa.**

Náhle vzniklý suchý dráždivý kašel, někdy provázený bolestí na hrudi, může být prvním projevem akutního virového onemocnění. Pokud se později přidá i vykašlávání sputa hlenového nebo hlenohnisavého, lze usuzovat na bakteriální superinfekci.

Pokud je kašel hlasitý, „štěkavý“, může se jednat o postižení laryngu.

Pokud je kašel provázen bodavou, přesně lokalizovatelnou bolestí na některé straně hrudníku, lze s jistotou pomýšlet na existenci pleuritidy.

Někdy bolest postupně mizí, stav se ale nelepší, naopak se přidá dušnost event. cyanóza. V tom případě se může jednat o vznik parapneumonického či paraembolického výpotku.

Suchý kašel a cyanóza někdy provází prchavé infiltráty na skiagramu hrudníku spadající do obrazu revmatických migrujících pneumonií, někdy kašel provází meningitidu či perikarditidu.

Dusivý, zprvu suchý kašel, později s vykašláváním zpěněného sputa je charakteristický pro kardiální levostranné selhání známé někdy jako astma kardiále. Kašel je provázen tachyponí, dušností, cyanózou a tachykardií. Sputum obsahuje větší příměs bílkovin a mnozí nemocní jej charakterizují jako „lepivé“.

Kašel produktivní s expektorací různého množství většinou zbarveného sputa je typickým symptomem infekcí respiračního ústrojí. Je třeba zjistit množství a barvu sputa, jelikož tento údaj může přispět k rozvaze o nasazení léčby. Sputum může být hlenovité (šedé) nebo hnisavé (žluté, zelené). Dosti významný údaj o charakteru vykašlaného sputa někdy udávají astmatici, jejichž sputum je obvykle vazké a jakoby průsvitné bez vzduchových bublinek. Takové sputum vykašlávají nemocní často po skončení astmatického záchvatu. Cytologicky lze v tomto sputu prokázat eosinofily, Charcot Leydenovy krystaly, nebo Curshmanovy spirály.

Kašel s expektorací různě zbarveného sputa je rovněž typický pro nemocné s plicní rakovinou. Udává se, že během průběhu této nemoci kašle více než 90% postižených. Asi u 20–22% se v době diagnózy objevuje příměs krve ke sputu, neboli hemoptýza.

tabulka č. 1

**Hemoptýza dle četnosti**

1. Nespecifické tracheobronchitidy
2. plicní rakovina
3. tuberkulóza
4. plicní embolizace
5. úrazy hrudníku

méně časté:

- aspergilom
- karcinoid
- cizí těleso
- pl. absces
- bronchiektasie
- pl. hemosideróza
- Goodpaster-v sy
- M.Rendy - Osler
- Wegenerova granulomatóza
- endometrióza
- A - V aneurysma
- amoebiáza

Hemoptýza provází i mnoho dalších nemocí, v současnosti je nejčastější u nemocných s nespecifickými zánětlivými procesy, provází rovněž bronchiektasie, bývá u nemocných s cystickou fibrózou nebo u vzácně se vyskytující hemosiderózy. Provází rovněž plicní embolizace a tuberkulózu. Vzácnější příčiny hemoptýzy jsou arteriovenózní malformace, Goodpasterův syndrom, Morbus Rendu-Osler, endometrióza, Wegenerova granulomatóza, amebiáza, inhalace bojových plynů, aspergilom aj. viz tab 2. Putridní sputum s anaerobní florou je snadno poznatelné podle zápachu a zeleného nebo nahnědlého zbarvení. Provází plicní absces, gangrénu plic event. bronchiektasie. Pokud je sputum ve zku-mavce či sklenici, dělí se do tří vrstev. Dolní obsahuje hnis, buněčný detritus a tzv. Dittrichovy čepy, složené z buněk, bakterií a mastných kyselin. Střední vrstva je vodnatá a nad ní je vrstva zpěněného hlenu. Barva sputa může indikovat i bakteriální floru, tak např. při infekci *Pseudomonas aeruginóza* je sputum tmavě zelené.

Komplikací kašle jsou nejčastěji tussigenní synkopy. Krátkodobá ztráta vědomí následuje po hypoperfuzi a hypoxii mozku v důsledku sníženého srdečního výdeje a zvýšení tlaku v cerebrospinálním moku, který je způsoben vysokým nitrohrudním tlakem při záchvatu kašle. Další komplikací objevující se častěji u dětí je intersticiální event. podkožní edém nebo pneumomediastinum. Z kardiovasku-

lárních komplikací se setkáváme nejčastěji s rupturou subkonjunktiválních, nosních či análních žil a bradykardií při nadměrném dráždění nervus vagus. Popsány byly i fraktury žebere a ruptury dýchacích svalů.

**Léčba**

Léčba kašle spočívá především ve správné diagnóze a léčbě základního onemocnění. Dechové cesty jsou vystlány vícevrstvnatým řasinkovým epitelem spočívajícím na basální membráně. Morfologicky v něm lze odlišit 8 druhů buněk, z nichž největší význam pro tvorbu sekretu mají pohárkové buňky. Jejich poměr k buňkám řasinkovým je normálně 3–5:1. Při chronických zánětech se tyto buňky zmnožují stejně jako počet podslizničních žlázek, zvětšuje se objem sekretu, vázne jeho odstraňování. **Málo je znám fakt, že kašlem lze odstranit sekret pouze z velkých dechových cest, v periferii se sekret posunuje proximálním směrem pouze díky pohybu řasinek.** Posun sekretu je ovlivněn jak počtem řasinkových buněk, kterých ubývá při nadměrném zmožení buněk pohárkových, tak při změně rheologických vlastností sekretu samotného. Zde se nejvíce uplatní jeho biochemické složení a poměr prekurzorů mukoproteinů jako je N-acetylneuraminová kyselina, fukóza, sialomucin, enzym glykosyltransferáza a alkalická fosfatáza. Dalším významným faktorem skladby sekretu je transsudace tekutin a průnik krevních elementů do bronchiálního lumina.

Tracheobronchiální sekret se tedy skládá z produktů hlenotvorných žlázek, pohárkových buněk, transsudované tekutiny a migrujících krevních elementů. Jeho tvorba a odstraňování musí být v rovnováze, jinak dochází k jeho hromadění, zahuštění a vzniku tzv. hlenových zátek. Na poruše této rovnováhy se mohou podílet jak chorobné stavy tak nevhodná medicína a dosti často dehydratace. Proto je třeba mít při indikaci mukolytik, expektorans a antitusik na zřeteli výše uvedené patofyziologické poznámky. Např. při nadměrném, dlouhodobém podávání preparátu obsahujícího bromhexin dochází k zmožení pohárkových buněk a tím k úbytku řasinkového epitelu. Podobně omezením pohyblivosti řasinek dojde ke zpomalení mukociliární clearance při dlouhodobé inhalaci suchého vzduchu, kouřením cigaret či při aplikaci mentholu. Řasinky jsou naopak stimulo-

vány acetylcholinem, pilokarpinem či beta-sympatomimetiky. Je třeba si uvědomit, že medikace by se měla měnit dle stadia onemocnění a podle množství a kvality sekretu produkovaného v dechových cestách. Např. v určité fázi akutní bronchitidy provázené chrapotem je vhodné potlačit mukociliární clearance, např. podáním mentolu, jindy ji naopak stimulujeme, např. u nemocných v bezvědomí.

Nejužívanějšími léky k symptomatickému potlačení kašle jsou **antitusika**. Při jejich preskripci je třeba vždy pečlivě zvážit jejich přínos a rizika. Příkladem, kdy podání antitusika může zhoršit stav nemocného, je chronická bronchitida ev. bronchiektasie, kdy utlumení kašle s sebou nese stázu sekretu, jeho zahušťování vedoucí až k nevzdušnosti úseku plic. Podobně pouhým podáním antitusik při zatékání sekretu z nosních dutin do dýchacích cest nezlepší situaci nemocného, který spíše potřebuje antibiotika a nosní dekongestiva. Obdobně nemocní s kašlem při gastroesofageálním refluxu reagují více na antacida než na antitusika. Je dobře známo, že u některých nemocných je kašel jedním z nejvíce obtěžujících symptomů nemoci, jenž přestal plnit své obranné funkce a naopak je součástí bludného kruhu, který nemoc zhoršuje. Tlumit kašel má význam u akutních tracheobronchitid se suchým, neproduktivním dráždivým kašlem, u nemocných s maligními nádory či u nemocných s pleurálním dráždivým vyvolávajícím kašlem. V takovém případě nutno použít některé z dostupných antitusik. Obecně se jedná o deriváty opia s centrálním účinkem na korová centra a na centra v prodloužené míše. Klasickým představitelem této skupiny je **kodein**. Vedle poměrně silného léčebného efektu má i vedlejší účinky jako je zácpa, porucha mikce, možnost návyku morfinového typu. Tyto nevýhody jsou podstatně sníženy v kombinovaných preparátech. Tyto preparáty obsahují vedle kodein resinátu vázaného na iontoměnič i antihistaminika, např. phenyltoloxamin event. emetin, pilokarpin aj. Ve skupině nekodeinových antitusik jsou preparáty s butamirát citrátem či s clobutinol hydrochloridem, jejichž účinek je obecně považován za slabší.

Další skupinou léků, která se uplatňuje při léčbě kašle jsou **antiastmatika**. Je zřejmé, že jejich hlavními indikacemi jsou různé formy astma bronchiále,

avšak v souvislosti s kašlem se o nich nelze nezmínit. Patří sem především teofyliny, beta-2-mimetika, anticholinergika a inhalační kortikosteroidy. U nemocných, v jejichž klinickém obraze dominuje dráždivý kašel, poruchy spánku, občasně pískoty a intermitentní dušnost, musíme vždy pomýšlet na diagnózu astma bronchiále a nasadit adekvátní léčbu. Kašel u nich dobře reaguje zejména na podání inhalačních steroidů či kromoglykátu sodného nebo nedokromilu.

**Mukolytika** jsou léky, které různým mechanismem ovlivňují viskozitu sputa. Základní metodou, jak ovlivnit viskozitu sekretu, je zvlhčování průdušek inhalací vodních par ev. par obsahujících sole. Dle mnohaletých zkušeností, zejména starších kolegů, je toto opatření mnohdy tím nejlepším a nejlevnějším způsobem, jak dosáhnout úlevy u nemocných s chronickou bronchitidou.

Dalším klasickým preparátem je sekretomotoricky působící **kalium jodid**. Mezi expektorancia řadíme léky ovlivňující jak množství sekretu tak jeho viskozitu. Tohoto efektu dosahují různým způsobem, jako např. drážděním žaludeční sliznice a duodena cestou aferentních vago-vých vláken (emetika, saponiny), stimulací sekretorických buněk v bronchiální sliznici či přímým ovlivněním viskozity sekretu chemickým působením na jeho součásti.

Nejdéle známými preparáty majícími obě uvedené schopnosti jsou **deriváty cysteinu** jako je N-acetylcystein event karbocystein. Principem jejich účinku je štěpení disulfidických vazeb mezi glykoproteiny a jinými součástmi hlenu jako je albumin a se-

kreční IgA. Karbocystein navíc ovlivňuje sekret při jeho tvorbě aktivací enzymu sialyltransferázy a neuraminidázy s následným zvýšením fucomycinu a snížením jeho viskozity. Jiná mukolytika např. **bromhexin** působí na zmnožení pohárkových buněk, ovlivňují lysozym ve sputu. Nejčtenějšími vedlejšími účinky je bronchokonstrikce po podání acetylcysteinu. Pěs dlouholeté dobré zkušenosti praktických lékařů i lékařů na klinických pracovištích s podáváním výše uvedených preparátů nebylo objektivními studii prokázáno, že by mukolytika zlepšovala plicní funkce u nemocných s CHOPN či astmatem. U chronických bronchitid bylo v dlouhodobých studiích prokázáno zlepšení symptomů onemocnění a v některých snížení počtu akutních exacerbací.

Dalšími po mnoho let užívanými mukokinetickými léky jsou jodidy. Zlepšují ciliární aktivitu, expektoraci a mají i mukolytický efekt. Nejčastěji se podává kalium jodid. Bylo prokázáno snížení hlenové elasticity a mukolytická schopnost in vitro, doporučená denní dávka je

## AMBROXOL



300 – 600 mg. Rovněž je dlouho znám expektorační účinek quaienesinu (glycerol quaiacolat). Jeho účinkem se snižuje povrchové napětí a viskozita hlenu, dle amerických doporučení jde o bezpečné a efektivní expektorans. Nicméně přes zlepšení mukociliární clearance nebyl prokázán efekt na plicní funkce, doporučená dávka je 200–400 mg à 4 hodiny dospělým, poloviční dávka dětem.

Jiným mechanismem působí amilorid jehož základní indikací je diuretický efekt. Bylo prokázáno, že působí po průniku do ledvinných tubulů tím, že blokuje reabsorpci natria z tubulu a brání exkreci kalia. Podobně je účinný i v dýchacích cestách při inhalačním podání. Na sestavě nemocných s cystickou fibrózou bylo zjištěno, že normalizuje zvýšený transepiteliální potenciál. Tím dochází ke zlepšení mukociliární clearance a zlepšenému odkašlávání. Podkladem tohoto účinku je obdobně jako v ledvinách snížení reabsorpce sodíku ze sekretu dýchacích cest a tím k zvýšené hydrataci hlenu.

U nás jsou dále oblíbené **deriváty bromhexinu**, z nichž se v poslední době nejvíce používá **ambroxol**. Bylo prokázáno že snižuje viskozitu hlenu a příznivě působí na pohyb řasinek. Jeho účinnost je podmíněna dostatečnou hydratací organismu.

V poslední době přibývá informací o látce, která má vedle obvyklých mukolytických vlastností navíc i protizánětlivý a protektivní efekt spočívající ve vychytávání volných kyslíkových radikálů. Dále byla prokázána její schopnost snižovat adhezivitu bakterií k epiteliálním buňkám. Tato látka se nazývá **erdosteín**. Jeho molekula obsahuje dva atomy síry. Po jeho metabolizování vznikají aktivní metabolity mající SH skupiny, které mají schopnost vychytávat kyslíkové radikály a tak snižovat negativní vliv těchto vedlejších produktů zánětlivé reakce.

V randomizované studii (n=200) posuzující výsledky léčby akutní exacerbace chronické bronchitidy ciprofloxacinem spolu s erdosteínem ve srovnání s kontrolní skupinou (ciprofloxacin a placebo) byl prokázán signifikantně lepší efekt u nemocných prvé skupiny. Obdobné výsledky byly prokázány při podávání amoxicilinu spolu s erdosteínem. Lze spekulovat o zlepšené penetraci antibiotika na místo určení díky změně sekretu dýchacích cest.

Změna adhezivních vlastností bakterií se vysvětluje působením metabolitu

I erdosteínu na protein pilin, který obsahuje disulfidické můstky a je obsažen v mikrofibrilách bakteriální stěny. Působením metabolitu erdosteínu dochází k poruše stereochemického uspořádání tohoto proteinu, čímž se zhoršují adhezivní vlastnosti bakterií. V in vitro studiích byl prokázán potenciační efekt erdosteínu na snížení adhezivitu bakterií (*Staphylococcus aureus*) při podání spolu s antibiotikem.

Tento komplex prokázaných vlastností erdosteínu z něj činí vhodný lék pro nemocné s infekčním onemocněním respiračního ústrojí.

Výše uvedené popisy jednotlivých skupin mukolytických preparátů by měly přispět k jejich racionálnější preskripci, která může zlepšit průběh infekcí, ulehčit nemocným od obtíží spojených se změnou sekretu dýchacích cest. V žádném případě však nelze považovat mukolytika za samospasitelné a všeho schopné léky. Jen v komplexním přístupu k nemocným se změnami hlenotvorby (hydratace!) lze hledat klíč k rychlejší úzdavě či k omezení destruktivních následků opakovaných exacerbací zánětu.

Literatura u autora



## odborné akce

**Odborný kurz pro pediatry a začínající otolaryngology, pořádaný Klinikou ušní, nosní a krční UK 2. LF a FN Motol a subkatedrou dětské ORL IPVZ**

### Zajímavé kazuistiky v ORL oblasti u dětí spojené s rozbořením diferenciativní diagnostiky dané problematiky

kód 219201

Termín: **26. 4. 2003**

Začátek: **9.00 hod.**

Místo konání: **malá pravá posluchárna 2. LF, budova ředitelství FN Motol, S1 - první suterén**

**Registrace účastníků: od 8.00 hod. před posluchárnou**

**Účastnický poplatek: 300 Kč**

**Akce bude hodnocena ČLK 5 kredity.**

#### Program:

9.00 - 9.10	Doc. MUDr. L. Vyhnánková: <b>Záhájení odborného kurzu</b>
9.10 - 9.30	MUDr. P. Myška: <b>Kochleární implantace ano či ne</b>
9.30 - 9.50	MUDr. P. Myška: <b>Praktické vyšetřování sluchu</b>
10.00 - 10.30	<b>Přestávka</b> - káva, občerstvení
10.30 - 10.50	Mgr. M. Doubnerová: <b>Uživatel kochleárního implantátu s DMO</b>
10.50 - 11.10	MUDr. P. Janoušek: <b>Zánětlivé afekce zevního krku</b>
11.10 - 11.30	MUDr. D. Vaculíková: <b>Resistence střední čáry obličeje.</b>
11.30 - 11.50	MUDr. D. Groh: <b>Technické možnosti vyšetření sluchu</b>
12.00 - 13.00	<b>Přestávka na oběd</b> - závodní restaurace
13.00 - 13.20	MUDr. M. Jurovčík: <b>BERA, ERA při vyšetřování sluchu</b>
13.20 - 13.40	MUDr. M. Jurovčík: <b>Torticolis congenita</b>
13.40 - 14.00	MUDr. M. Jurovčík, MUDr. P. Janoušek: <b>Nácvik intubace na modelech</b>
	<b>Diskuse</b>
15.00 - 18.00	<b>Prohlídka pracoviště Kliniky ušní, nosní a krční UK 2.LF a FN Motol</b> <b>Individuální konzultace</b>

Zájemci se mohou přihlásit písemně na studijním oddělení IPVZ, u pí. B. Schreiberové, IPVZ, Budějovická 15, 145 00 Praha 4, nebo telefonicky na sekretariátě Kliniky ušní, nosní a krční, 2. LF UK, u pí. D. Procházkové, tel.: 224 432 601.

## CO JE ZDRAVÁ VÁHA A JAK JI UDRŽET

*Jak si zlepšit zdraví? Pohybujte se více a jezte zdravěji.*

**Obezita ve světě již dosáhla rozměru „epidemie“ a je považována za příčinu vzrůstajícího počtu nemocných s cukrovkou a s onemocněním srdce a cév. Další problémy spojené s obezitou jsou artróza kloubů, dna, zvýšený výskyt nádorů, menstruační nepravidelnosti a žlučové kameny.**

### ► Je obezita vrozená?

Kromě případů některých nemocí a genetických abnormalit je tělo vybaveno pozoruhodnou schopností udržovat rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie a dosáhnout přirozeného stavu, ve kterém se příjemně a pohodlně cítí. Zdá se, že máme genetický sklon dosáhnout této tzv. „přirozené“ váhy, která je u některých vyšší nebo nižší a je určitým způsobem ustálena a odolná vůči změnám v krátkých časových úsecích. Jsme také více nebo méně náchylní k hromadění zásob tuku, když máme nadměrný přísun kalorií. V naší rozvinuté civilizaci však méně a méně dovolujeme našemu tělu, aby udržovalo přirozenou energetickou rovnováhu. Na jedné straně se chronicky přejídáme a následkem toho si pěstujeme obezitu, na druhé straně mučíme svá těla přísnými dietami abychom dosáhli „módní“ váhy, která je obvykle velmi vzdálena naší optimální geneticky determinované – přirozené – váze. Avšak i přes důležitost stravovacího chování a stravovacích zvyků, je hlavním problémem, který narušuje energetickou rovnováhu těla, nedostatek fyzické aktivity. Už nepracujeme tak, jako naši předchůdci, denně dlouhé hodiny na polích, nehoníme divou zvěř po lesích, nenosíme své zboží na vzdálené trhy. Dnes máme auta, elektřinu, dálkové ovladače televize, bezdrátové telefony, automatické otvírání garážových dveří a celou plejádu dalších usnadňujících pomůcek. Člověk však není stvořen k nečinnosti. Tělo, které se nepohybuje, nejen nevydává nadbytečnou energii, ale je narušena i kontrola chuti k jídlu a nečinný člověk má „paradoxní“ sklon k přejídání.

### ► Jaká je ideální váha?

Ideální váha je váha zdravá, tj. spojená s nejmenšími zdravotními riziky. Bohužel zatím nemáme žádné přesné měření pro stanovení ideální váhy. Měříme takzvaný index tělesné váhy – BMI (z anglického Body Mass Index), který stanoví poměr váhy k výšce (váha v kg dělena výškou v m<sup>2</sup>). Normální BMI u mužů je mezi 20 – 25, u žen



18,5 – 23,5. BMI mezi 25 – 30 je označováno jako nadváha a BMI nad 30 znamená obezitu. BMI je užitečná orientační hodnota, nebere však ohled na skladbu těla – tj. obsah tělesného tuku, svalové a kostní hmoty. Stejná hodnota BMI může být přítomna jak u obézní, tak zdravé svalnaté osoby stejné výšky. Jinou metodou je měření tukového poměru v těle, který se měří v procentech. Normální hodnota u mužů je 13 – 18%, u žen 18 – 25%. Důležité je také rozložení tuku na těle. Jako zdraví nebezpečná se považuje takzvaná „centrální“ obezita – tj. tuk nahromaděný kolem pasu a na horní polovině těla, a to jak u mužů tak u žen. Obezita „od pasu dolů“ je spojena s nesrovnatelně nižším zdravotním rizikem.

### ► Jak si udržet přirozenou zdravou váhu?

Důležitost pravidelného tělesného cvičení a vyvážené diety pro udržení zdravé váhy je obecně známa. Méně se ví o tom, že dodržování diety samo o sobě vede zřídka k úspěchu. Jestliže je výrazně omezen přísun kalorií, tělo se brání výdeji energie zpomalením a snížením metabolických pochodů. Zjednodušeně řečeno – pokud člověk nejí, hubne pomaleji. Tělesná aktivita je důležitým a nepostradatelným prvkem jak při udržování váhy tak při snižování nadváhy. Dostatečná tělesná činnost je navíc nutným předpokladem k udržení zdraví, mimo jiné například předchází rozvoji metabolických poruch jako je cukrovka druhého typu, rozvoji osteoporózy, zlepšuje prokrvení těla a má vliv i na duševní zdraví a pocit osobní spokojenosti.

### ► Závěrečná poznámka:

Obezita může také být důsledkem hormonálního nebo metabolického onemocnění. Při jakémkoliv pochybě o příčině nadváhy je nejlépe poradit se s lékařem.

**MUDr. Jaroslava Laňková**

# Léčebné ovlivnění rizikových faktorů u nemocných s demencí

**As. MUDr. Věra Peterová, CSc.**

MR oddělení Radiodiagnostické kliniky, 1. LF UK a VFN Praha

**As. MUDr. Roman Jiráček, CSc.**

Psychiatrická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

## Souhrn:

**Práce shrnuje preventivní léčebné ovlivnění jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy pro vznik demence, z nichž se jako nejdůležitější uplatňuje izolovaná systolická arteriální hypertenze. Mezi další patří nadměrné kouření, hyperlipoproteinémie, kardiopatie, diabetes mellitus, předchozí cerebrovaskulární postižení, anestésie apod. Je shrnuta optimální léčba těchto rizikových faktorů u nemocných s demencemi a proveden stručný přehled typů demencí na podkladě jak literárních údajů, tak i vlastních klinických zkušeností.**

## Klíčová slova

**demence, rizikové faktory aterosklerózy, arteriální hypertenze, léčba**

Syndrom demence je progredující organicky podmíněná duševní porucha, jejíž základním rysem je získaný úbytek různých kognitivních funkcí, zejména paměti, intelektu a úsudku. Zahrnuje poruchy intelektu, paměti, orientace, schopnosti abstraktního myšlení, pozornosti i motivace, chápání, fatických i praktických funkcí, emotivity, chování a osobnosti. Současně jsou časté poruchy spánku, úzkost, halucinace, resp. bludy. Demence provází množství mozkových postižení v rámci neurologických a psychiatrických klinických jednotek, bez ohledu na jejich etiologii (1). Velký problém představuje u nemocných s demencí progresivní ztráta paměti, která se může horšit v souvislosti se současně se vyskytujícími jinými chorobami (např. kardiopatie či arteriální hypertenze).

**U nemocných, je nutno pátrat po všech známých rizikových faktorech aterosklerózy a jejich léčba musí být komplexní.** Jednotlivé rizikové faktory se mezi sebou různě potencují podle geneticko-etnické dispozice a účinku zevního prostředí, jak individuálně, tak v populačním měřítku. Rizika se zvyšují s věkem pozorovaných osob. Za nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik aterosklerózy

lze v současnosti považovat zvýšenou hladinu sérových lipidů, **arteriální hypertenzi a nadměrné kouření. Arteriální hypertenze je spojena s největším rizikem pro vznik demence, a to jak vaskulární demence, tak i Alzheimerovy nemoci.** Bylo to objektivně prokázáno v Rotterdamské studii z r. 1997 (2, 3). Hypertenze má ve věku nad 65 let 80% prevalenci a výrazně převládá systolická forma, která je také oproti diastolické formě hypertenze výrazně hůře léčebně ovlivnitelná. U arteriální hypertenze dochází ke zvýšení permeability tepenné stěny pro plasmatické lipoproteiny, a tím dochází k progresivnímu narůstání lipidně fibrózních plátů ve stěně tepen. Onemocnění srdce může malým výkonem levé komory snížit průtok v mozgovém řečišti. Dalším rizikovým faktorem jsou hyperlipoproteinémie. Zvýšené hladiny cholesterolu a zejména LDL lipidů mohou vést k časně ateroskleróze s horšením mozkových funkcí. Za další rizikové faktory aterosklerózy se uznává nadměrné kouření cigaret, obezita a tělesná inaktivita. Diabetes mellitus je často provázen hyperlipoproteinémií, po několikaletém trvání vede k mikroangiopatii, která nadále zhoršuje situaci

v mozkové mikrocirkulaci, prohlubuje tkáňovou hypoxii a zhoršuje podmínky pro vaskulární kompenzaci tepenných uzávěrů. Vliv dědičnosti je u rizikových faktorů překryt rodinnými zvyky, stravovacími návyky a dalšími faktory.

## Rozlišujeme následující typy demencí:

► **1. Alzheimerova nemoc (AN)** byla popsána Aloisem Alzheimerem (1864 – 1915) jako progredující neurodegenerativní proces. Tvoří 4. hlavní příčinu smrti v rozvinutých zemích. Postihuje osoby od 50 let věku, u osob nad 65 let se vyskytuje v 5%, u lidí nad 80 let ve 20%. V Čechách je postiženo AN asi 70 – 90 tisíc osob.

V průběhu nemoci rozlišujeme 3 stadia:  
I. **Mírná forma** – trvá obvykle 2 – 4 roky.  
II. **Středně těžká forma** – trvá obvykle 2 – 10 let.

III. **Těžká forma** – významný rozklad celé osobnosti, je nutná pomoc druhé osoby, obtíže jsou při příjmu jídla, v neschopnosti poznat člena rodiny a přátele, nemocní mají obtíže s chůzí, někdy jsou upoutáni na lůžko, bývá inkontinence moči a/nebo stolice.

Nemoc je spojena s poruchami některých neurotransmiterových systémů, zejména cholinergního, noradrenergního, dopaminergního, serotoninergního (1).

► **2. Vaskulárně – ischemické demence** tvoří 15 – 30% všech demencí.

**Multiinfarktová demence** nejčastěji vzniká na podkladě mnohočetných mozkových infarktů při trombóze či embolii do drobných mozkových tepen, vzniká v 7. – 8. deceniu, většinou náhle. V projevech demence je nejvíce vyjádřena porucha vstřípivosti, poruchy paměti jsou disperzní. Typický je kolísavý průběh se schodovitým zhoršováním paměti.

**Demence na podkladě hypertenzní encefalopatie** se klinicky ani morfoloogicky výrazněji neliší od multiinfarktové demence.

**LUSOPRESS**

**a** aktuality...

**Resumé  
Evropského týdne mozku**

V týdnu od 10. března do 16. března 2003 proběhl Evropský týden mozku. I letos v tomto týdnu informovali neurovědci na celém světě i v České republice veřejnost o své práci, nových poznatcích a dosažených objevech v oblasti výzkumu mozku, o perspektivách a nadějích na jejich praktické využití v medicíně. Za nejvýznamnější objev uplynulých deseti let je považována metoda zobrazování mozku, která umožňuje pozorovat funkci a metabolismus mozku, umožňuje chápat činnost normálního mozku a otevírá nové pohledy na mozek nemocných postižených depresí, Alzheimerovou nebo Parkinsonovou chorobou. Za zvláště významnou oblast byl uváděn výzkum kmenových buněk, potenciální samoopravné schopnosti nervové tkáně a z toho vyplývající poznání, že mozek má mnohem větší reparační schopnost, než jak se předpokládalo dříve. Také dokončení projektu lidského genomu bylo nesmírným úspěchem uplynulé dekády. Identifikace genů přispěla k dalšímu poznání neurodegenerativních chorob a též bude kritickým předpokladem pro vývoj molekulárního pojetí jiných mozkových poruch, jakými jsou např. schizofrenie nebo manicko-depresivní stavy. Velkým úkolem neurovědčů v budoucnosti bude naučit se opravovat poškozený nervový systém, uskutečňovat další vývoj nových genetických modelů nervových chorob, hlubší poznání efektivního stárnutí, zdokonalení zobrazovací techniky, využívání a řízení mozkové plasticity (její schopnosti reorganizovat nervové dráhy podle nově získaných zkušeností) apod. Přednášky našich předních odborníků, které proběhly v týdnu od 10. do 13. března, odpovídaly tématům celoevropským a podávaly přehledově rovněž výsledky poznání uplynulého ročního období. Návštěvníky byli především studenti medicínských oborů a odborná veřejnost. Velký zájem mezi studujícími vzbudilo sdělení o drogové závislosti v širokém kontextu - od biologických základů až po sociální chování a sdělení o problematice schizofrenie. Ve výzkumu duševních poruch, poruch chování a závislosti došlo v roce 2002 k mírnému pokroku, k žádným zásadním objevům však nedošlo.

► **3. Pickova nemoc a jiné frontální demence** jsou dány ohraničenou lokalizovanou korovou atrofií, začíná ve 40 - 65 letech, řadí se mezi presenilní demence (1).

**Ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy u demencí:** doporučujeme dlouhodobé vyloučení živočišných tuků z potravy a nahrazení rostlinnými oleji s obsahem nezbytných mastných kyselin. U osob s tělesnou nadváhou doporučujeme omezovat příjem cukru, dostatek ovoce a zeleniny (vláknina). Nedoporučujeme kouření. U nemocných s arteriální hypertenzí podáváme medikamentózní léčbu, a to **diuretika, beta blokátory, blokátory konvertujícího enzymu, blokátory kalciového kanálu, blokátory α - adrenergických receptorů** (4, 5). Léky, které ovlivňují jednak vlastní kolísání krevního tlaku, jakož i vlastní průběh demence, byly v posledních deseti letech předmětem intenzivního zkoumání. Diuretika u izolované systolické hypertenze předcházejí mozkovým příhodám, infarktu myokardu i městnavému srdečnímu selhání (6). V mezinárodní studii Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) bylo prokázáno (7), že snižuje počet fatálních mozkových příhod celkově o 33% a kardiovaskulární morbiditu o 22%. Léčba thiazidy kombinovanými s atenololem nebo reserpinem posunula tyto výsledky na 36%, resp. 27%. Studie však neprokázala, že by léčba diuretiky snížila výskyt demence. Podobná studie Systolic Hypertension in Europe (Syst - Eur) ověřila (8), že blokátor kalciových kanálů **nitrendipin** může snížit výskyt vaskulární demence s izolovanou systolickou hypertenzí, neočekávaně se snížil současně i výskyt Alzheimerovy nemoci. Aktivní léčba v dávce 20 - 40 mg denně redukovala při dlouhodobém podávání výskyt demence o 50%, tj. ze 7,7 na 3,8 případů/1000 osob/rok. Vzhledem k tomu, že prosté snížení TK nevede ke snížení výskytu demence, vyplývá z toho, že blokátory kalciových kanálů mají neuroprotektivní účinek. Stárnoucí mozek ztrácí svoji schopnost regulovat intracelulární kalcium, což vede ke kaskádě buněčných poškození a nakonec k buněčné smrti. U nemocných s Alzheimerovou nemocí může β - amyloid koncentraci intraneuronálního volného kalcia a tímto mechanismem zvýšit účinek neurotoxinů v mozku, tj. zejména oxidantů (8, 9). Předpokládá se, že nitrendipin, který je lipofilní a proniká hematoencefalickou

bariérou, snižuje obrát monoaminoneurotransmitterů, jenž jsou u degenerativních demencí deficitní. U léčených hypertoniků sledujeme jejich TK, EKG a funkce ledvin, snižujeme příjem soli pod 5 g/den. Hyperlipoproteinémie je nutno normalizovat. Nejprve dietou, při neúspěchu statiny. U diabetiků kontrolujeme hladiny glykemie, sledujeme změny na očním pozadí, měříme tělesnou váhu. Rovněž prevence aterosklerotických změn antitrombotickou léčbou se ukazuje jako významná. Malé dávky kys. acetylosalicylové, ticlopidinu snižují výskyt ischemických komplikací. Preventivní efekt má rovněž tvrdá pitná voda a současně používání kalcia ve stravě. Dále jsou obecně prospěšné nootropika, scavengery volných radikálů, vitamin E, selegilin, vazodilatancia s antiagregačním účinkem (pentoxifylin) (2). Za podstatné považujeme rozpoznání latentní formy aterosklerózy u asymptomatických osob ve smyslu aterosklerotického poškození, ale s demencí. Zde doporučujeme preventivně měřit TK, případně provést EKG a oční pozadí k vyloučení poškození srdce a sítnice, zejména u nemocných s pozitivními rizikovými faktory.

Literatura:

1. Jirák R a spol.: Demence, Ed.: Maxdorf, Praha, 1999, s. 140 - 65.
2. Rigaud AS, Seux ML, Staessen JA, Birkenhäger WH, Forette F: Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000, 14: s. 605 - 16.
3. Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML, Wang JG, Staessen JA: Blood pressure, cognitive functions and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Neurol Med* 2001, 161: s. 152 - 6.
4. The Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/International Society of Hypertension meeting. *Hypertension* 1993, 22: 392 - 403.
5. Zanchetti A. Guidelines for the management of hypertension: the WHO/International Society of Hypertension view. *J Hypertens* 1995, 13 (Suppl.) 119 - 22.
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger Bulpitt CJ, Leeuw PW et al.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997, 350: s. 757 - 64.
7. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR et al.: The prevention of dementia with antihypertensive treatment. *Arch Intern Med* 2002, 162: 2046 - 52.
8. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero - Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999, 15: 365 - 75.
9. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 1999, 53: 1992 - 7.



# Acne vulgaris

## novinky v celkové léčbě

**Doc. MUDr. Olga Vohradníková, CSc.**

Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

### Souhrn:

**K určení nevhodnější léčby akné je nutno respektovat formu a tíži klinických projevů, ale i věk a pohlaví pacienta, citlivost kůže, event. tendenci k jizvení i psychický stav postiženého. Základem je léčba zevní, doplněná o správný způsob čištění pleti. Podrobně jsou rozebrány především možnosti celkové léčby akné, její indikace a kontraindikace a způsob vedení celkové terapie (antibiotika, hormonální terapie, izotretinoin).**

### Klíčová slova:

**acne vulgaris, akné, terapie, cyproteronacetát, izotretinoin**

Pro správné vedení léčby akné je důležité si uvědomit chronicitu průběhu, základní etiopatogenetické momenty, klinickou formu akné a v neposlední řadě i diferenciální diagnózu a faktory zhoršující akné.

**Acne vulgaris** je definováno jako chronické zánětlivé onemocnění mazových žláz a vlasových folikulů multifaktoriální etiopatogeneze. Polygenně vázaná genetická dispozice, zvýšená tvorba mazu stoupající v pubertě vzhledem k nevyrovnaným hormonálním hladinám (seboře stimuluje především androgeny, tlumí estrogeny, vliv má i hladina 5-alfa-reduktázy, SHBG (sex hormon binding protein), ale i citlivost receptorů mazových žláz aj.), a převážně retenční hyperkeratóza v ostiofolikulárním ústí vedou ke vzniku primárního projevu akné, komedonu. Na jeho přeměnu v zánětlivé léze od papulopustul po abscesy mají vliv hlavně saprofytické anaerobní tyčinky *Propionibacterium acnes*, jejichž množství ve folikulech se stoupající tvorbou mazu roste a tím stoupá i produkce jejich enzymů, hlavně lipáz, přeměňujících triglyceridy kožního mazu na volné mastné kyseliny, působící iritačně, další enzymy napomáhají šíření obsahu folikulu do okolní dermis a tím přispívají ke vzniku zánětu. Na jeho chronicitě se zřejmě podílejí i antigeny propionibakterií.

#### Diferenciální diagnóza:

1. Akné ze zevních příčin – chemických: acne oleosa, acne cosmetica, acne picea, acne chlorina, fyzikálních: acne mechanica (čelenky, housle), akné po UV záření (Mallorca acne).
2. Polékové akneiformní erupce po kortikoi-

dech v celkové (i spreje), popř. lokální aplikaci, dále při terapii antiepileptiky, jódem, lithiem, injekcích vitamínů B, některých antibiotikách, PUVA terapií aj.).

3. Jiné dermatózy: rosacea, dermatitis perioralis, folliculitis eczematosa barbae, gram-negativní folikulitida).

### Terapie

Léčba akné má začít v okamžiku výskytu prvních uhříků, jedině tak můžeme zabránit rozvoji těžších forem a případnému jizvení. Hlavní zásadou je vysvětlit pacientovi chronicitu onemocnění a nutnost spolupráce spočívající ve správně prováděném pravidelném čištění pleti. Varujeme před faktory zhoršujícími akné, totožnými s příčinami vyvolávajícími akné ze zevních příčin (volba povolání).

#### Zevní léčba

Zevní terapie je základem léčby akné, důležitá je podrobná instrukce o způsobu ošetření, zejména účinnějšími specialitami s vyšším iritativním potenciálem. Jedná se hlavně o retinoidy – tretinoin (v zahraničí i jeho varianty, adapalene a tazarotene s keratolytickým a komedolytickým účinkem, vhodný zejména u akné s výrazným zastoupením komedonů, a dále o benzoylperoxid s antimikrobiálním účinkem, který redukuje převážně zánětlivé projevy akné. Podrobně účinkují i antibiotika v lokální aplikaci, nejlépe dalacin a erytromycin, ten výhodně v kombinaci se zinkem, potencujícím účinek a zřejmě i redukcí rozvoj bakteriální rezistence propionibakterií vůči erytro-

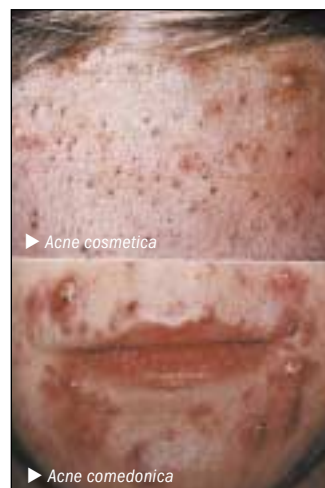
mycinu. Převážně antibakteriálně působí i kyselina azelainová. Ostatní, často kolorované přípravky slouží spíše ke kosmetické kamufláži, intenzita účinku je nízká, používají se k doplnění léčby akné v kombinaci s výše uvedenými preparáty.

#### Celková léčba akné

Není-li účinek zevní léčby dostatečný, nebo je-li postižení akné výrazné, zejména s tvorbou tužších nodulů, infiltrátů, abscesů a také u dospělých žen, je na místě zvážit použití celkové terapie. Její kontraindikací je především gravidita nebo její plánování, hepatopatie či jiná závažnější onemocnění.

#### Antibiotika

Tetracyklinová antibiotika (tetracyklin, klincyklin, minocyklin) nebo erytromycin jsou indikována u výrazněji indurovaných papulopustulózních, event. drobných nodulárních



projevů akné, kde je účinek samotné zevní léčby nedostatečný. Působí bakteriostaticky, ale i mírně sebestaticky a také protizánětlivě snižováním chemotaxe polymorfonukleárních leukocytů. Ke kontraindikacím léčby akné tetracykliny patří též letní období, pro riziko fototoxických či fotoalergických reakcí. Sestupné dávkování od 1–2 g se řídí tíží onemocnění a rychlostí regrese, kúra trvá obvykle více měsíců, často opakovaně v období zimního zhoršování.

**Hormonální léčba** je alternativní možností celkové léčby akné u žen, kde i při mírném postižení na bradě a v nazolabiálních rýhách jsou účinky samotné zevní léčby většinou nedosta-



tečné. Nejjednodušší možností je použití antiandrogenu cyproteronacetátu (2 mg) v kombinaci s ethinylestradiolem ve formě kontraceptivního přípravku *Diane-35*, užívá se od 1. dne menstruace. Cyproteronacetát působí hlavně kompeticí s dihydrotestosteronem na úrovni receptorů mazových žláz, má i gestagenní účinek. Estrogenní komponenta zpětnou vazbou přes gonadotropiny snižuje produkci androgenů, zvyšuje však i hladinu SHBG. Účinek léčby začne být výrazný zhruba po 2–3 cyklech, zlepšování se prohlubuje v průběhu dalších měsíců. V těžších případech je zapotřebí použít vyšší dávkování cyproteronacetátu ve formě *Androcur* tablet, které se užívají současně s *Diane-35* vždy prvních 10 dní menstruačního cyklu, obvykle stačí 10–20 mg/d. Kontraindikace a nežádoucí účinky se prakticky neliší od běžných perorálních kontraceptiv. Vzhledem k depozici cyproteronacetátu v tukové tkáni u obézních žen postačuje aplikovat zvýšenou dávku cyproteronacetátu obvykle jen prvních 8 dnů cyklu. Vzácně lze použít i kontinuální použití vyšší dávky samotného cyproteronacetátu, ovšem bez kontraceptivního účinku. Další možností je trifázické kontraceptivum s obsahem gestagenu *norgestimátu* – *Pramino*, zvyšujícího hladinu SHBG a tím snižujícího hladinu volného testosteronu. Je indikováno spíše u mírnějších forem akné, výhodou je opět dobrá tolerance.

Nově byl vyvinut antiandrogen *drosipironon*, již dostupný např. v USA, opět v kombinaci s estrogenem, jeho předností je významný antiandrogenní účinek při sníženém výskytu nežádoucích účinků.

Méně používanou alternativou, použitelnou spíše při kontraindikacích výše uvedené hormonální léčby, je použití slabě antiandrogenně působícího *spironolaktonu*. Při některých hormonálních abnormitách indikuje

endokrinolog cílenou hormonální léčbu, např. kombinace cyproteronacetátu s estrogenem a minimální dávkou prednisonu večer (2,5–5mg) při nadprodukcii androgenů adrenálního původu.

Jen vzácně, v těžkých případech, volíme u žen léčbu retinoidem izotretinoinem. Vzhledem k jeho teratogenitě obvykle v kombinaci s některým z výše uvedených kontraceptivně působících preparátů. Ty obvykle u dospělých žen nevysazujeme, jak bylo původně doporučováno, již za měsíc po vysazení izotretinoinu, ale ponecháváme je dlouhodobě. Důvodem je skutečnost, že u dospělých žen jsou výše uvedené hormonální dysbalance příčinou relapsů hyperandrogenních projevů po skončení kúry izotretinoinem. Ze stejného důvodu je i samostatná hormonální léčba vždy dlouhodobá, často více let. Důvodem pro její ukončení je pochopitelně plánovaná gravidita.

**Izotretinoin**, 13-cis retinová kyselina, derivát kyseliny vitamínu A (*Roaccutane cps.*) je nejnovějším celkovým lékem akné, který převratným způsobem ovlivnil především léčbu nejtěžších forem – *acne nodulocystica*, *abscedens*, *conglobata*, kde jiné způsoby léčby mají nedostatečný účinek. Účinek izotretinoinu je především sebestatický, dále ovlivňuje diferenciaci folikulárního epitelu a působí také imunomodulačně. Indikací izotretinoinu může být i k předchozí celkové léčbě rezistentní papulopustulozní akné, popř. akné vyžadující opakovaně dlouhé kúry antibiotik v zimním období, a to zejména při výraznější tendenci k jizvení s trvalými následky pro další život pacienta, popř. i nadměrná psychická alterace. Iničiální dávka činí obvykle 0,5–1,0 mg/kg/den, v závislosti na tíži onemocnění. Délka kúry se pohybuje obvykle kolem 3–4 měsíců, výjimečně i více měsíců. Záleží také na celkovém množství izotretinoinu, podaném v průběhu celé kúry. (většinou 100–150mg/kg na celou kúru, u mírnějších, ale např. jizvících forem je možno volit nižší dávkování). Někteří autoři doporučují vysadit izotretinoin až po období 1–2 měsíců bez tvorby nových infiltrátů. Hlavním rizikem izotretinoinu je teratogenita. Proto je u žen nutno vyloučit graviditu a zajistit spolehlivou antikoncepci měsíc před, v průběhu terapie a vzhledem k poločasu vylučování ještě alespoň jeden měsíc po vysazení izotretinoinu. Nejvhodnější je *Diane-35*, neboť potencuje účinek izotretinoinu, popř. nitroděložní antikoncepce. Kontraindikací léčby je hlavně zvýšení lipidů, především triacylglycerolů, dále těžší hepatopatie a nefropatie, hypervitaminóza A. Doporučujeme věk alespoň 16, lépe 18 let, výjimečně v těžkých případech může být indikován i u mladších jedinců. Nutná je vždy dobrá spolupráce pacienta, popř. rodičů. Zdůrazníme užívání společně s jídlem, musíme-li izotretinoin aplikovat v letním období,

doporučíme používání UV filtrů.

Nežádoucí účinky izotretinoinu odpovídají především projevům hypervitaminózy A (suchost kůže a sliznic, epistaxe aj.). Případná přechodná elevace triacylglycerolů může být řešena snížením dávek izotretinoinu a dietním režimem. Výjimečně výraznější rebound fenomén – přechodné zhoršení akné můžeme tlumit přidáním kortikoidů celkově ve středních dávkách (až 1 mg/kg/den). Z interakcí izotretinoinu je třeba zdůraznit nevhodnost kombinace s tetracyklinem pro zvýšené riziko vzniku nitrolební hypertenze. V běžné praxi však vidíme komplikace léčby izotretinoinem kromě časté cheilitidy spíše výjimečně, nebo v mírných formách, benefit pacienta bohatě převyšuje případné reversibilní vedlejší účinky. **Imunoterapie** (levamizol, transfer faktor) je používána zcela výjimečně u nejtěžších, k jiným způsobům celkové léčby rezistentních forem akné, řídí se výsledky laboratorních nálezu. Určitou možností je i autovakcína či standardní vakcína kmeny *Propionibacterium acnes*, spíše však při kontraindikaci celkové léčby, popř. k udržení remise, neboť efekt vakcín není zejména při výraznějších nálezu dostatečný.

#### tabulka č. 1

### Terapie akné

- ▶ Poučení pacienta
- ▶ Čištění pleti
- ▶ Zevní medikamentózní léčba
- ▶ Fyzikální léčba, korektivní dermatologie
- ▶ Celková léčba
- ▶ Klimakoterapie

Z dalších možností léčby akné se uvádí například sulfony, ale i použití akupunktury k ovlivnění osy hypofýzy – nadledvinky. Součástí léčby musí být často i psychoterapie. Metody korektivní dermatologie mají význam především při léčbě jizev, z hlediska dosahovaných výsledků je však třeba zdůraznit prevenci jizvení včasnou a dostatečně účinnou perorální terapií.

#### Literatura:

- 1) Cunliffe W.J.: *Acne*. Martin Dunitz Ltd 7–9 Pratt Street, London Nw1 OAE, reprinted 1991,1993, s. 250–251.
- 2) Marks R., Plewig G.: *Acne and related disorders*. Martin Dunitz Ltd 1989.
- 3) Plewig G., Kligman A.M.: *Acne and rosacea*. 2 Completely Revised and Enlarged Edition.
- 4) Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1993, s 221–223.
- 5) Rabe T. et al.: *Treatment of hyperandrogenism in women*. *Gynecol. Endocrinol.* 10, suppl. 3, 1996, s. 1–44.
- 6) Vohradníková O.: *Akné*. Maxdorf Jessenius.

# Proč pacienti opouštějí své lékaře

**Tato zajímavá studie novozélandských autorů- Warrena Nichollse, všeobecného lékaře ve Feilding, NZ a Chrystal Jaye, vysokoškolské učitelky na katedře Všeobecného lékařství university v Otagu, NZ se snaží zjistit nejčastější příčiny, pro které někteří pacienti opouštějí své lékaře, aniž by změnili bydliště.**

Studie potvrzuje, že rostoucí konzumní přístup pacientů k lékařské péči znamená snížení loajality ve vztahu pacient - lékař. Tradiční paternalistický model mezi praktickým lékařem a pacientem, kdy na jedné straně lékař poskytuje nejlepší péči podle svého svědomí a na druhé straně ho pacient ctí a oddaně poslouchá, v poslední době zaznamenává dramatické změny. Pacienti jsou lépe než kdy dříve informováni o nemocech a možnostech léčby a mají i větší výběr poskytovatelů zdravotní péče.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří změnili svého praktického lékaře z důvodů jiných než změny bydliště. 90% těchto pacientů si svého praktického lékaře nevybralo, ale „zdědilo“ jej - jako nesnazší způsob výběru - po svém původním lékaři, který praxi z různých důvodů opustil. Důvody pro pozdější změnu lékaře byly následující:

- ▶ chybná diagnóza, opožděná diagnóza nebo diagnóza nebyla zjištěna vůbec - 40% dotazovaných
- ▶ chování lékaře (paternalistický přístup, neschopnost a/nebo neochota lékaře naslouchat pacientovi, nedostatek respektu k osobě a názoru pacienta, spěch při konzultaci, ponižující poznámky o osobě pacienta v doporučení k jinému lékaři) - 40% dotazovaných
- ▶ chybná léčba - 13% dotazovaných
- ▶ ostatní (nevhodné chování zaměstnanců, nedostupnost lékaře,

když jej pacient potřeboval) - 7% dotazovaných

Častým a pochopitelným důvodem změny lékaře je chybná diagnostika - 40%. Za povšimnutí však stojí signifikantní benevolence pacienta, byl-li chybně léčen -13%. Hůře než špatnou péčí toleruje pacient chování lékaře a má-li dojem, že mu lékař nenaslouchá, opouští jej ve 40% případů.

Pacienti, kteří opustili svého lékaře, vnímali tuto událost jako negativně emocionální záležitost, kdy pociťovali vztek, smutek, strach, hanbu, vinu, zmatek a obavy, mnozí se cítili zrazeni. Rozhodnutí změnit svého praktického lékaře vnímali jako těžké a v některých případech jako traumatizující.

Pouze 6% pacientů sdělilo svému lékaři důvod svého odchodu. Ostatní pacienti přestali se svým lékařem komunikovat ve fázi, kdy se rozhodli jeho praxi opustit. Důvodem byla obava a nedostatek prostoru vyjádřit svou nespokojenost. Přesto mnozí uvedli, že by byli ochotni v péči pokračovat, kdyby se jim lékař omluvil nebo vzniklé problémy prohodil.

Studie se zabývá i tím, co jiného a nového moderní pacient od lékařské péče očekává: Pacient žádá, aby lékař uznal a ctil jeho individualitu a názor na jeho vlastní nemoc. Přeje si mít praktického lékaře jako svého poradce, rádce a advokáta a chce s ním aktivně spolupracovat při léč-

bě své nemoci. Chce, aby lékař měl na něho dostatek času a pozorně mu naslouchal. Očekává, že lékař umí uznat svou chybu a případně se omluvit.

Do studie nebyly zahrnuty průzkumy o tom, jak hodnotí odchod pacienta ze své praxe lékař, a to z důvodů zachování anonymity dotazovaných pacientů. Je dobře známo, že i lékař vnímá odchod svého pacienta negativně, může jej považovat za svůj neúspěch, může se cítit uražen, zahanben, zastrašen nebo zrazen. Také nebylo zkoumáno, zda dotazovaní pacienti neměli podobné těžkosti i u dalších lékařů a zda-li byli vůbec schopni důvěryhodný vztah s lékařem kdy navázat.

Silnějším partnerem ve vztahu lékař-pacient přirozeně zůstává a nadále zůstane lékař. Z tohoto titulu má lékař daleko větší možnosti v ovlivnění vzájemného vztahu s pacientem. Studie potvrzuje, že dobrá komunikace mezi lékařem a pacientem může předejít mnohým problémům a nedorozuměním. Na druhé straně není možno přeceňovat odchod pacienta z praxe, protože tento může být nejlepším řešením nejen pro pacienta, ale i pro jeho lékaře.

**J. L.**

Vybráno z:

Warren Nicholls MBChB MGP, Chrystal Jaye: „Opting out: Why patients change doctors“, *The New Zealand Family Practitioner*, Vol. 29, Number 6, December 2002

# Terapie osteoartrózy

**MUDr. Šárka Forejtová**

Revmatologický ústav, Praha

## Souhrn:

**Osteoartróza je nejčastější kloubní onemocnění, postihující až 50% populace starší než 60 let. Osteoartróza byla dlouho považována za ireverzibilní, terapeuticky prakticky neovlivnitelný stav a možnosti konzervativní terapie byly dlouho omezeny na symptomatickou léčbu bolesti. Poslední desetiletí přineslo řadu nových poznatků o patogenezi tohoto onemocnění. Terapeutická snaha tak nyní usiluje nejen o zmírnění subjektivních potíží, ale i o ovlivnění těch pochodů, které vedou k morfologické progresi osteoartrózy. Léčba osteoartrózy by měla být komplexní, měla by zahrnovat nefarmakologické i farmakologické postupy. Systémově podávané léky na osteoartrózu se rozdělují na tzv. symptomy modifikující léky a tzv. strukturu modifikující léky. Symptomy modifikující léky pak rozdělujeme na léky s rychlým účinkem, kam řadíme analgetika a NSA, a na léky s pomalým účinkem, což jsou tzv. SYSADOA. Při neúčinnosti nefarmakologických a farmakologických postupů v léčbě osteoartrózy přichází na řadu chirurgická léčba.**

## Klíčová slova:

osteoartróza, terapie osteoartrózy, SYSADOA

**Osteoartróza (OA)** je nejčastější kloubní onemocnění. Podle posledních epidemiologických studií postihuje asi 12% populace a až 50% obyvatel starších než 60 let. Konceptně je dnes OA považována za klinický syndrom, kdy etiologické faktory jsou různě zastoupeny, ale výsledný obraz biologický, patologický, rentgenový a klinický je velmi podobný až identický – obrázek č. 1. Patologicko-anatomický obraz je charakterizován fokální destrukcí chrupavky s následnou hypertrofií subchondrální kosti, kostních okrajů a kloubního pouzdra. V klinickém obraze dominuje námahová a startovací bolest, ztráta funkce a vznik invalidity. OA byla dlouho považována za ireverzibilní, terapeuticky prakticky neovlivnitelný stav a možnosti konzervativní terapie tak byly dlouho omezeny



Obr. č. 1: Pokročilá gonartróza s varozitou

pouze na symptomatickou léčbu bolesti. Poslední desetiletí přineslo řadu poznatků o patogenezi tohoto onemocnění, zejména na molekulární úrovni. Terapeutická snaha tak v současné době usiluje nejen o zmírnění subjektivních potíží, ale i o ovlivnění těch pochodů, které vedou k morfologické progresi tohoto onemocnění. Základní podmínkou léčby osteoartrózy je její přesná a časná diagnostika,

klasifikace osteoartrózy, vyloučení eventuálních příčin sekundární osteoartrózy a v případě jejich přítomnosti pak jejich odstranění, pokud je to možné. Dále je třeba vyhodnotit, zda se aktuálně jedná o stadium stabilizované OA nebo o akutní exacerbaci onemocnění, kdy hovoříme o iritaci či dekompenzaci OA. Terapie osteoartrózy by měla být vždy komplexní (tabulka č. 1), tj. měla by zahrnovat farmakologické i nefarmakologické postupy, které by jednak ulevovaly od subjektivních potíží nemocného, ale zabráňovaly by i další progresi onemocnění (1,2,3).

## Nefarmakologická terapie

Prvním krokem v léčbě by měla být **informace pacienta** o podstatě jeho onemocnění, možných alternativách dalšího vývoje, možnostech léčby, i o nutnosti vlastní aktivní role nemocného v tomto procesu. Jde zejména o **úpravu režimu pacienta**, kam zahrnujeme především redukci hmotnosti, pokud má nemocný nadváhu, a dále o úpravu životního stylu, například nošení těžkých břemen, omezení delší chůze po nerovném terénu atd. K režimovým opatřením patří dále například korekce délky končetin, používání opěrných pomůcek, ortéz, ortopedických vložek apod. Nedílnou součástí léčby osteoartrózy by měla být i **pohybová léčba**. Bylo prokázáno, že u OA vede svalová rehabilitace ke zmírnění bolesti, zlepšení funkce postiženého kloubu i zlepšení psychického stavu (4). Například u gonartrózy je často oslabena funkce quadricepsu. V několika studiích bylo prokázáno, že jak isometrické, tak i isotonické posilování tohoto svalu vede k podstatnému funkčnímu zlepšení i ke zmírnění intenzity kloubních bolestí. Stejně tak posi-



lování hýžďového svalstva Cvičení by mělo alespoň ze začátku probíhat pod vedením rehabilitačního pracovníka, mělo by být pravidelné a dlouhodobé. V kontrolováných studiích byl prokázán ústup bolesti postiženého kloubu po aplikaci **akupunktury**. Naopak je zajímavé, že přestože je poměrně široce používaná **diatermie**, a to buď krátkovlnná, nebo v podobě ultrazvuku, kontrolované studie účinnost těchto procedur neprokázaly. Zatím pouze v ojedinělých studiích byla ověřena účinnost **laseroterapie** a **magnetoterapie** při ovlivnění bolesti osteoartrótických kloubů. Také **termoterapie** a **kryoterapie** je často používaná za účelem dosažení krátkodobé analgezie. Zatímco termoterapie je indikována u bolestivého kloubu, který je jinak ve stadiu tzv. stabilizované OA, kryoterapii aplikujeme při zánětlivé dekompenzaci neboli akutním vzplanutí osteoartrózy. Prohřátí kloubu dosahujeme přikládáním vlhkých nebo suchých zábalů, termosáčků, parafinových zábalů, aplikací bahna nebo rašeliny či teplými koupelemi. Chlad se nejčastěji aplikuje pomocí kryosáčků nebo chladných zábalů.

### Farmakologická léčba OA

Podle zkušenosti a klinické praxe, ale i podle oficiálních návodů ACR (American College of Rheumatology), farmakologickou léčbu osteoartrózy zahajujeme až po nedostatečném účinku nefarmakologických postupů (5) – obrázek č. 2. Systémově podávané léky u OA se rozdělují na tzv. symptom – modifikující a tzv. strukturu – modifikující léky.

**Symptom-modifikující léky** se pak rozdělují na skupinu **rychle působících léků** (analgetika a nesteroidní anti-revmatika) a na skupinu **pomalou (dlouhodobě) působících** léků. Dodnes platí, že lékem první volby při léčbě OA by mělo být analgetikum, které je doporučováno hlavně v počátečních stádiích, kdy je přítomna jen intermitentní, námahová bolest. NSA by měla přijít na řadu v podávání až při nedostatečné účinnosti analgetik. Opiátová analgetika se podávají pacientům s OA jen vzácně, vyjma slabších středně silných analgetik. K léčbě bolesti OA jsou v praxi nejčastěji používána **nesteroidní antirevmatika (NSA)**. Jsou nenávyková a mají výrazný analgetický a antiflogistický efekt, který spočívá v inhibici syntézy prostaglandinů, mediátorů zánětu a bolesti. Jejich nevýhodou je však častý výskyt nežádoucích účinků, hlavně v oblasti gastrointestinálního traktu. V posledních letech proto byla vyvinuta NSA s tzv. COX-2 preferenčním (nimesulid, melixikam) a hlavně COX-2 specifickým účinkem (celekoxib, rofekoxib), u nichž bylo prokázáno výrazné snížení výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků (7). Vzhledem k ceně je však předpis koxibů v ČR zatím indikován pouze u osob s vyšším rizikem vzniku gastrointestinálních komplikací, tj. například u pacientů s prodělanou vředo-

### MYDOCALM



tabulka č. 1

## Komplexní terapie osteoartrózy

### I. Nefarmakologická léčba

Edukace pacienta	
Režimová opatření	redukce hmotnosti úprava životního stylu opěrné a jiné protetické pomůcky
Rehabilitace	udržení rozsahu pohybu posilování svalů
Fyzikální terapie	elektroléčba vodoléčba balneoterapie

### II. Medikamentózní léčba

Symptomatické léky	S krátkodobým účinkem	NSA analgetika i.a. steroidy
	S dlouhodobým účinkem	glukosamin sulfát chondroitin sulfát kyselina hyaluronová diacerein

### Strukturu modifikující léčba

#### III. Chirurgická léčba

Ochrana a uchování kloubního povrchu (debridment, abraze atd.)  
Osteotomie  
Parciální či totální náhrada kloubu

Symptomatické léky s dlouhodobým efektem jsou indikovány u symptomatické OA II–III. stádia, léčba by měla být pravidelná a dlouhodobá. Lze je kombinovat s analgetiky či NSA. Termín **strukturu modifikující léky OA** je vyhrazen pro léky, které jsou schopny bránit vzniku OA nebo stabilizovat či zpomalit progresi rozvinuté OA. Tuto vlastnost mají s největší pravděpodobností všechny symptomatické pomalu působící léky, je však velmi obtížné tento efekt vědecky prokázat v klinických studiích, neboť OA je onemocnění s velmi pomalou progresí a tyto studie proto musí trvat několik let (3–5). Také se stále vedou diskuse o nejpřesnějším hodnocení morfologické progresi OA (klasický rtg snímek, artroskopie, MRI atd.). Nicméně výsledky prvních dlouhodobých morfologických studií naznačují, že všechny léky této skupiny pravděpodobně mají schopnost stabilizovat morfologickou progresi onemocnění. V současné době mezi tyto léky řadíme:

glykosamin sulfát, chondroitin sulfát, kyselina hyaluronovou, diacerein a výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU). Všechny preparáty s výjimkou posledního jsou u nás registrovány a jsou dostupné na našem trhu.

**Glukosamin sulfát (GS)** je látka o nízké molekulové hmotnosti. Je to výchozí substrát pro syntézu glykosaminoglykanů, což jsou stavební a funkční jednotky mezibuněčné hmoty chrupavky. Kromě toho bylo in vitro prokázáno, že má řadu protizánětlivých účinků, jako je snižování aktivity proteolytických a lysozomálních enzymů, inhibice tvorby volných kyslíkových radikálů atd. Po perorálním podání se velmi rychle vstřebává, jeho absolutní biologická dostupnost je 62%. Po vstřebání se GS akumuluje v kloubní chrupavce. Glukosamin sulfát vede zřetelně ke zlepšení subjektivních potíží, recentní práce prokázaly i zpomalení rentgenové progresi gonartrózy ve srovnání s kontrolní skupinou (9,10). GS se podává v dávce 1500 mg denně po dobu 2–3 měsíců, a to 2x ročně. Jeho tolerance je velmi dobrá, k nežádoucím účinkům

vou chorobou nebo u těch, kteří současně užívají kortikoidy či léky s anti-koagulačním účinkem. Kromě gastrointestinálních nežádoucích účinků mohou mít NSA negativní vliv i na metabolismus chondrocytů ve smyslu snížení syntézy glykosaminoglykanů. V tomto smyslu je k chondrocytům šetrnější kyselina tiaprofenová, diklofenak, oxikamy a koxiby, naopak negativně působí indometacin, pyrazolidiny a salicyláty.

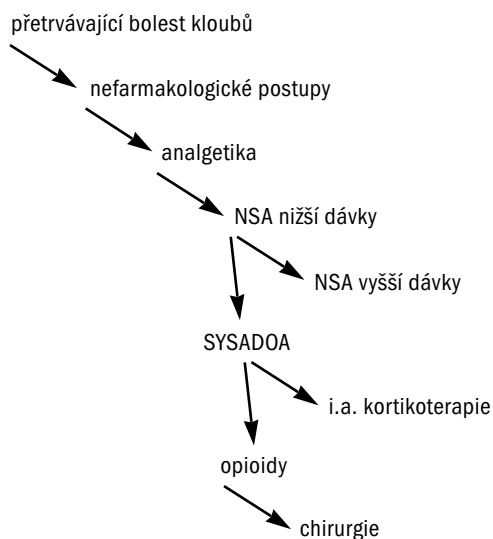
**Pacient by měl být poučen o výhodách a rizicích podávání jakýchkoliv NSA a měl by je vždy používat v režimu „on demand“, tj. dle potřeby, nikoliv zcela pravidelně každodenně a dlouhodobě.**

Čistá analgetika sice postrádají protizánětlivé působení, nedráždí ale v menších dávkách žaludeční sliznici. Používají se především neopiátová analgetika typu paracetamolu či malých dávek salicylátů, event. při neúčinnosti můžeme zkusit kombinaci paracetamolu s malými dávkami NSA. Celosvětově je nyní uznána i indikace

léčby osteoartrózy pro tramadol, což je opiátové analgetikum, které podáváme i u středně silných a silných bolestí, pokud jsou u pacienta kontraindikována NSA. Výhodou tramadolu je, že při jeho podávání nevzniká tolerance a neobjevuje se závislost, nežádoucí účinky jsou méně závažné než po NSA (6). Významným přínosem v léčbě OA jsou tzv. **symptomatické, pomalu působící léky s dlouhodobým účinkem**. Podstatou jejich působení je zásah do metabolismu chrupavky, kdy tyto léky stimulují anabolické pochody, jako je syntéza kolagenu a proteoglykanů a inhibují katabolické děje. Symptomatický efekt u těchto látek nastupuje pozvolna (2–8 týdnů), přetrvává pak delší doby i po jejich vysazení (2–3 měsíce). Některé léky z této skupiny mají i prokazatelně protizánětlivý efekt, který nesouvisí s inhibicí syntézy prostaglandinů. Výhodou všech léků této skupiny je jejich poměrně velmi dobrá tolerance a bezpečnost podávání, neboť závažné nežádoucí účinky u těchto léků nebyly zaznamenány.

obr. č. 2

### Strategie léčby osteoartrózy



Podle Pavěly, Standardy lékařské péče 1999)

patří zřídka mírné zažívací potíže, vzácně kožní reakce.

**Chondroitin sulfát (CS)** je vysokomolekulární látka, která je fyziologickou součástí kloubní chrupavky. Po perorálním vstřebání je CS enzymaticky štěpen na fragmenty o různé molekulární hmotnosti, které se pak akumulují v kloubní chrupavce. CS příznivě ovlivňuje metabolismus chondrocytů, stimuluje syntézu kolagenu typu II a pro-

pracích bylo zjištěno i zpomalení vývoje OA kolenních kloubů a drobných ručních kloubů. Tolerance tohoto léku je velmi dobrá, jen někdy se objevují velmi mírné zažívací potíže. Závažné nežádoucí účinky popsány nebyly.

**Diacerhein** je nový perorální preparát rostlinného původu – jedná se o upravený výtazek z rebarbory. Diacerhein stimuluje syntézu kolagenu a pro-

teoglykanů, inhibuje katabolické působení proteolytických enzymů. Současně má protizánětlivý efekt, která je nezávislý na tvorbě prostaglandinů, neboť ovlivňuje funkce leukocytů, jejich migraci i uvolňování lyzozomálních enzymů. CS se podává v dávce 800 mg denně po dobu 2–3 měsíců 2x ročně. V klinických studiích byl prokázán jeho symptomatický efekt u gonartrózy, koxartrózy a artrózy ru-

teoglykanů, inhibuje tvorbu a uvolňování metaloproteináz a kolagenázy, současně má i protizánětlivé působení. Inhibuje totiž některé prozánětlivé cytokiny (hlavně IL-1), ovlivňuje fagocytózu neutrofilů a tvorbu kyslíkových radikálů. Byly provedeny klinické studie, které potvrdily účinnost diacerheinu v léčbě koxartrózy, kdy pacienti léčení diacerheinem měli pomalejší rentgenovou progresi OA ve srovnání s placebem. Diacerhein se po perorálním podání rychle vstřebává, je metabolizován v játrech a vylučuje se pak ledvinami. Při podávání spolu s jídlem se sice zpomaluje absorpce, ale zrychluje biologická dostupnost diacerheinu. Diacerhein se podává v dávce 100 mg denně alespoň po dobu 2–3 měsíců (11).

**Kyselina hyaluronová (KH)** je fyziologickou součástí synoviální tekutiny, kde podmiňuje její viskoelasticitu. Současně je důležitou součástí mezi-buněčné hmoty chrupavky, ve které se na řetězce KH váží molekuly agrekanu. KH má unikátní biofyzikální a biochemické vlastnosti. Za fyziologických okolností vytváří vysokomolekulární komplexy o molekulové hmotnosti až 5 milionů daltonů. Za některých patologických stavů, mezi něž patří i OA, dochází k depolymerizaci KH, což se

**OLFEN**

**a** aktuality...

**Kofein snižuje účinnost methotrexatu u pacientů s revmatoidní artritidou**

Studie publikovaná v časopise *Arthritis Rheumatology* poukazuje na zjištění, že pití dvou a více šálků kávy denně může snižovat účinnost podávaného methotrexatu u pacientů s revmatoidní artritidou. Studie byla započata terapií methotrexatem u 39 pacientů s příznaky RA. Během následujících tří měsíců každý pacient zaznamenával denní příjem stravy, se zaměřením na pití kávy. Podle množství vypitých šálků, resp. přijatého kofeinu byli pacienti rozděleni do tří skupin - méně než 120 mg/den; 120-180 mg/den; více než 180 mg/den. Zatímco ve skupině s nejvyšším příjmem kofeinu došlo ke zlepšení příznaků RA ve 41,9 %, u pacientů s nejnižším příjmem došlo ke zlepšení v 58,8 % (p = 0,028). Ačkoliv v minulosti byl již tento inhibiční efekt kofeinu prokázán na modelu potkanů s RA, je třeba ještě dalšího výzkumu.

**Užívání aspirinu lidmi s nízkým rizikem onemocnění srdce roste**

Výzkumníci z minnesotské univerzity pod vedením doktora Russella V. Luepka zjistili, že stále více lidí s nízkým rizikem onemocnění srdce užívá pravidelně aspirin jako primární prevenci onemocnění věnčitých cév. Své výsledky přednesli na 43. konferenci srdečních onemocnění a jejich prevence v Miami, pořádanou American Heart Association. Bohužel však v těchto případech výhody této léčby mohou jen stěží převážet riziko krvácení. American Heart Association doporučuje užívání aspirinu pacientům s více než desetiprocentním rizikem onemocnění po dobu deseti let (podle Framingham risk score). Dr. Luepker studii založil na sledování svých pacientů, jejichž základním onemocněním nebylo onemocnění srdce. Data sbíral od roku 1980 do roku 1997 a své pacienty vyšetřoval za tuto dobu čtyřikrát v pětiletých intervalech. Kohorta obsahovala 9 242 mužů a 10 771 žen ve věku od 30 do 74 let. Bylo zjištěno, že užívání aspirinu během doby sledování rostlo. V roce 1997 jej užívalo 31 % sledovaných žen a až 52 % sledovaných mužů. Většina z nich užívala aspirin bez doporučení lékaře. Doktor Luepker oznámil, že pacienti s nízkým rizikem srdečního onemocnění užívající aspirin by měli být poučeni, že zbytečné užívání aspirinu zvyšuje riziko krvácivých příhod.

projev změnou viskozity, elasticity a reologických vlastností synoviální tekutiny. KH po intraartikulární aplikaci vede k úpravě viskozity a reologických vlastností nitrokloubní tekutiny (krátkodobá viskosuplementace). KH perzistuje v kloubu 4-5 dnů a poté je degradována. Její mechanismus působení je však složitější, neboť KH současně prostřednictvím interakcí s buněčnými receptory stimuluje anabolismus chondrocytů, a tím zvyšuje syntézu KH, syntézu a agregaci proteoglykanů a syntézu inhibitorů metaloproteináz (dlouhodobá viskosuplementace). KH má současně i protizánětlivé působení, které spočívá hlavně v ovlivnění funkce leukocytů, kdy inhibuje chemotaxi, fagocytózu a proliferaci leukocytů, současně brání uvolňování k. arachidonové, což je prekurzor prostaglandinů (8). KH je na našem trhu k dostání ve dvou podobách, a to jednak jako kyseлина hyaluronová o molekulové hmotnosti 500-750 tisíc daltonů, kdy se aplikuje v podobě 3-5 injekcí intraartikulárně v týdenních intervalech, v současnosti je u nás dostupný i chemicky modifikovaný hyaluronan (hylan GF-20), což je ve skutečnosti směs více derivátů KH spojených příčnou vazbou, kdy molekulová hmotnost dosahuje 6 milionů daltonů. Udává se, že hylan vykazuje větší elastoviskozitu a setrvává déle v kloubu. Mechanismus účinku je deklarován jako čistě mechanický, založený na principu viskosuplementace. V sérii se aplikují pouze 3 injekce.

U zánětlivých projevů OA je možné provést evakuační punkci synoviální tekutiny a **intraartikulárně** aplikovat depotní **kortikosteroid**. Takto podaný kortikoid působí zpravidla velmi rychle, ale u OA však často jen krátkodobě (obvykle 2-4 týdny). Injekce kortikoidů by se neměly příliš často opakovat, vzhledem ke katabolickému působení kortikoidů na chrupavku by jejich aplikace do jednoho kloubu neměla být častější než 2-3 x ročně. Metodou volby je aplikace kortikosteroidů při léčbě rhizartrózy, kdy jiné farmakologické i nefarmakologické postupy zpravidla selhávají.

Při neúčinnosti nefarmakologických i farmakologických metod při léčbě OA přichází na řadu jednak invazivní postupy, jako je artroskopicky provedená laváž či debridment chrupavky, jednak chirurgická léčba. Cílem chirurgické léčby je zmenšit či odstranit bolest a zlepšit funkci postiženého kloubu. Mezi chirurgické přístupy řadíme jednak přístupy se snahou o zachování nebo restauraci kloubního povrchu (menisektomie, odstranění poškozené chrupavky, abraze subchondrální kosti), dále chirurgické metody, které mění rozložení zátěže (zejména osteotomie) a konečně dnes nejčastěji používaná metoda - náhrada postiženého kloubu.

**Závěrem** lze říci, že léčba osteoartrózy by měla být vždy komplexní, ale musí být především individuálně koncipována. Terapie musí zohledňovat klinický i psychický stav pacienta, spolupráci pacienta a především jeho přidružené choroby. Ve většině případů se nám farmakologickými i nefarmakologickými postupy podaří zmírnit potíže pacienta na snesitelnou míru, na druhé straně neúspěch konzervativní terapie vedené lege artis nás vede k úvaze o nutnosti chirurgické intervence.

*Literatura:*

1. Chard J, Dieppe P. Update: treatment of osteoarthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2002;47:686-690
2. Dieppe P, Chard J, Faulkner A, Lohmander S. Osteoarthritis. In: *Burton S. Clinical evidence*. London: BMJ Publishing Group 2000, s.649-663
3. Pavelka K, Adam A. Osteoartróza. In: *Rheumatologie*. Martin: Osveta 2000, s 447-471
4. Fransen M, Grosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-164
5. Brandt KD. *Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis*. Professional Communications, Inc 2000. Second edition.
6. Pavelková A, Pavelka K. Tramadol v léčbě osteoartrózy. *Čes Revmatol* 2001
7. Juni P, Rutjes AWS, Dieppe P. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-1288
8. Brandt K, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000;43:1192-1203
9. Rejnster JY, Derouisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2001;357:251-256
10. McAlindon TE, La Velley MP, Gulin JP, Felson D. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systemic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-1475
11. Pavelková A, Pavelka K, Diacerhein (Artrodar®) - nový lék ze skupiny SYSADOA v léčbě osteoartrózy. *Čes Revmatol* 2000;2:57-61

**CONDRO**

**VASILIP**