

practicus

odborný časopis praktických lékařů | číslo 4 | ročník 2

www.practicus.cz



Alergická rýma

Depresivní pacient

Refluxní choroba jícnu

Metabolický syndrom X

Benigní prostatická hyperplazie

Informační stránky SVL ČLS JEP



Prozac



Vážení kolegové,

zdá se to až neuvěřitelné, že se blíží druhé výročí uvolnění statinů pro praktické lékaře v sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. Je to tedy druhé výročí, kdy jsme prolomili bariéru a posunuli moderní léčbu k většímu počtu pacientů. Prostě ten čas letí a my máme možnost se ohlédnout díky Projektu S - Card, který mj. sledoval, zda rozhodnutí zrušit preskripční omezení bylo správné. Že bylo správné se dočtete uvnitř listu. Praktičtí lékaři zvládli aplikaci statinů, pacienti bezesporu profitovali z léčby, systém to nepoložilo, takže se může zdát, že je vyhráno. Ale ono není. Jsou tu další etapy, např. jejich aplikace v primární prevenci nebo preskripční omezení při léčbě hypertenze atd.

Něco už se povedlo. Praktik může předepisovat inhibitory protonové pumpy, dokonce jsme dostali důvěru a smíme předepisovat při léčbě hypertenze všechny blokátory kalciových kanálů. Otevřela se nám zcela racionálně paleta léků při terapii bronchiálního astmatu. Jistě se mnou souhlasíte, že bylo jistě velice moudré umožnit přístup pacientům k moderní léčbě inhalačními kortikoidy přes své praktické doktory.

Ale jsou i preparáty, které nám resp. našim pacientům administrativa upírá preskripčními omezeními. Otázku nootropik snad ani nebudu komentovat. To je ukázka ryze byrokratického zásahu do kompetencí svobodného umění, kterým bezesporu praktická medicína je. Jak si vysvětlit, že erudovaný praktik nesmí nootropikum předepsat, ale pacient laik si ho může běžně koupit ve volnoobchodě v každé lékárně?! A tak bych mohl pokračovat v popisu známé džungle preskripčních omezení a narazím na coxiby, antikoagulancia, některá kortikoidní externa a at je to cokoli budu narážet na písmena „Z“, „L“, „P“.

Co vlastně symbolizují? Jsou výrazem ochrany odbornosti či specializace? Nebo ekonomiky? Nebo nedůvěry v naše kvality? Na druhé straně se setkáváme s důvěrou, která je nám dána např. moderním přístupem k léčbě srdečního selhání v praxi apod. Potenciál Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP je neustále připraven pro edukaci praktiků a pro zavádění nových kompetencí do oboru. Osobně se domnívám, že zpětná vazba, kterou máme např. prostřednictvím výsledků zmíněného projektu S - Card může hovořit v náš prospěch. Kauzální a racionální aplikaci statinů jsme valnou část sledované populace přiměli k doporučeným hodnotám lipidogramu. A bylo by tomu tak, kdybychom se před dvěma lety smířili s citovanými omezeními a dodnes odesílali pacienty ke specialistům? Takže se zdá, že přes všechna úskalí schopnosti a kompetence praktického lékaře rostou. A co kdybychom v tlaku na zdravotnické legislativce pokračovali např. v otázce moderní terapie hypertenze. Aniž bych chtěl přeceňovat ambice praktické medicíny, myslím si, že terapie hypertenze patří skutečně do terénu. Moderní praktik jistě postupuje podle doporučených postupů a dosahuje odpovídajících výsledků. Ale přece, jsou zde preparáty, resp. skupina léků, které mohou přinést pacientům další profit. Jenomže ...omezení... a to nejen pro praktického lékaře, ale tentokrát i pro specialistu. Pozorný čtenář jistě ví, že mírím na sartany. A proč s nimi neléčit? Prakticky není žádný klinický důvod, který by nás měl omezit. Takže uvidíme jak to dopadne, protože diskuze na téma uvolnění sartanů pro běžné použití v léčbě hypertenze již začala. Tak jako jsme obstáli při léčbě dyslipidemií statiny, věřím, že budeme úspěšní i u hypertenze při léčbě sartany...

A stejně nám dost omezení zbude, takže když nepolevíme a budeme o jejich zrušení bojovat, bude stále co slavit, nebo že by mohla naše preskripční omezení zmizet při vstupu EU?

MUDr. Otto Herber
místopředseda SVL ČLS JEP, praktický lékař

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, Neratovice

► **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 Vlnař, DrSc.**

Konzultant Psychiatrické léčebny
v Bohnicích, Praha

► **Doc. MUDr. Ludmila Vyhnanáková, CSc.**

ORL, FN Motol, Praha

Najdete v příštím čísle...



► **Moderní léčba hypertenze**

► **Helicobacter pylori**

► **Astma bronchiale**

► **Léčba bolesti**

Obsah

▶ Depresivní pacient v ordinaci praktického lékaře	
Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.	5
▶ Refluxní choroba jícnu	
Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.	9
▶ Pohled do historie	
1984: Helicobacter - příčina peptických vředů	13
▶ S-CARD - statiny v rukou lékařů 1. linie	
MUDr. Otto Herber a kol.	16
▶ Amlodipin	
MUDr. Jaroslav Skopal	20
▶ SVL informuje	23
▶ Benigní prostatická hyperplazie	
MUDr. Petr Boris, prim. MUDr. Arne Rovný	27
▶ Alergická rýma	
MUDr. Ondřej Rybníček	32
▶ Informace pro pacienty	
Hormonální antikoncepce a žilní trombóza.....	36
▶ Léčba akutních mozkových cévních příhod	
MUDr. Věra Peterová, MUDr. Pavel Kalvach	38
▶ Kazuistika	
Kazuistiky z praxe praktického lékaře	41
▶ Metabolický syndrom X	
MUDr. Petr Wohl a kol.	42
▶ Ze zahraničního odborného tisku	
Osteoporóza u mužů	46



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
- ▶ České občanské sdružení
proti CHOPN
- ▶ Eli Lilly
- ▶ Green Swan Pharmaceuticals
- ▶ KRKA
- ▶ Medimport
- ▶ Richter Gedeon
- ▶ Slovakofarma

Depresivní pacient v ordinaci praktického lékaře

Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.

Psychiatrická léčebna, Praha 8 - Bohnice

Souhrn:

Co do četnosti jsou depresivní nemocní v klientele praktického lékaře na druhém místě za nemocnými respiračními nemocemi. Poněvadž pacient většinou skrývá depresivní příznaky za somatickými, rozezná depresi praktický lékař sotva u poloviny nemocných a správně z nich léčí zase jen sotva polovinu. Deprese je v psychice analogií bolesti v somatické symptomatice. Častá je komorbidita deprese se somatickými nemocemi, jejichž prognosu výrazně zhoršuje. Léčit je pak třeba obě nemoci. Citlivý psychoterapeutický přístup je předpokladem úspěšné medikamentózní léčby, která sama o sobě je snadná a kde dnes dominují antidepresiva typu SSRI. Lze jimi léčit i úzkostné poruchy, fobie a premenstruální dysforickou poruchu. U žen v menopauze je třeba kombinovat SSRI s hormonální substitucí.

Klíčová slova

deprese, depresivní porucha, bipolární afektivní porucha, antidepresiva, premenstruální dysforická porucha, hormonální substituce v menopauze

Úvod

Deprese je dnes tak populární, že bourá stigma duševních poruch. Mít depresi přestává být hanba, kterou je třeba tajit a za kterou se stydí rodina nemocného. **K tomuto procesu začínají významně přispívat i praktičtí lékaři, kteří stále častěji už dnes depresi léčí.** Ve veřejnosti se tak upevňuje vědomí, že duševní zdraví je nedílnou součástí zdraví vůbec. Praktičtí lékaři a ostatní lékaři kromě psychiatrů však zatím dovedou depresi rozpoznat přibližně jen u poloviny nemocných a sotva polovinu z nich dovedou správně léčit. Jde o onemocnění, které přináší tak nesnesitelné utrpení, že 15% nemocných dožene k sebevraždě. Deprese může být pojímána jako symptom, kterému zpravidla lidé rozumí tak, že jde o špatnou náladu. Mít „depku“ se pokládá za důsledek chvatu doby a vysokých nároků, který dnes doba na člověka klade. Podobná „depka“ je však zpravidla jen několik hodin nebo i dní trvající

rozlada, která provází nějaký neúspěch, zklamání (rozčarování ze stavu společnosti: „blbá nálada“), kocovinou po flámu, nevyspaní, často reakci na nějakou tělesnou obtíž. Podobné rozlady zpravidla nevyžadují odbornou lékařskou péči, lidé je ostatně řešívají sami, někdy i užíváním volně prodejných přípravků. Jde-li o samostatnou nosologickou jednotku, pak mluvíme o **depresivní poruše**. Je definována jako soubor určitých příznaků a nikoli doklady o jednotné etiopatogeneze. Je to důsledek radikální reformy psychiatrické nosologické klasifikace, která ve snaze o dobrou spolehlivost diagnostiky opustila členění podle etiologie na jednotky psychogenní (neurózy), endogenní (schizofrenie a manio-depresivita) a organické (demence). Nerozlišujeme tedy psychogenní (reaktivní) depresi od deprese endogenní a neliší se ani jejich léčba. Ztratí-li někdo zaměstnání a vyvolá to depresi, může účinná léčba přispět i k tomu, aby snáze na-

šel nové zaměstnání (Vinař 1999).

Depresivní porucha může být **lehká** (nebo podle jiného překladu „mírná“ (F 32.0), **středně těžká** (F 32.1), **těžká depresivní porucha bez psychotických příznaků** (F 32.2) nebo **těžká depresivní porucha s psychotickými příznaky** (F 32.3). Důležitý je průběh. Zmíněné depresivní poruchy diagnostikujeme tehdy, jestliže jde buď o první depresivní epizodu v životě nemocného, nebo o opakovanou epizodu (pak mluvíme o **rekurentní depresivní poruše**), za podmínky, že nikdy nepředcházela epizoda mánie nebo hypománie. Jestliže ano, pak jde o jinou nemoc, o bipolární afektivní poruchu (F31). Deprese při bipolární poruše léčíme dnes jinak než monopolární a její léčba patří do rukou psychiatrů.

Epidemiologie

V šesti zemích Evropy bylo vyšetřeno 78 463 obyvatel. Šestiměsíční prevalence depresivních příznaků byla 17%. Kritéria deprese vyžadující léčbu dosáhlo 6,9% lidí. **Ženy trpí depresí přibližně dvakrát častěji než muži a prevalence roste až na 20%, jde-li o bezdětné kuřačky a o vdovy** (Lépine et al. 1997). Není jasné, zda depresivních pacientů přibývá. Začátkem minulého století se odhadovala prevalence deprese na 0,5%, dnes je celoživotní prevalence afektivních poruch 19,1%, z nichž deprese činí v různých zemích 10 až 15%. Během století totiž došlo k revoluci v léčbě, a proto dnes vyhledává léčbu mnohem více lidí než dříve. Praktický lékař může očekávat, že v jeho každodenní klientele je 10,4% depresivních pacientů, 7,9% pacientů trpících úzkostnými poruchami a 2,1% pacientů s dystymií. U 4,6% nemocných jde o komorbiditu depresivní a úzkostné poruchy. **Vyšší riziko onemocnět mají rozvedení, chudší vrstvy a zvláště lidé nezaměstnaní.** Deprese je tak co do četnosti na druhém místě za respiračními one-

mocněními. Je před hypertenzí a bolestmi zad. Depresí obzvláště často trpí somaticky nemocní, přičemž deprese výrazně zhoršuje prognózu somatického onemocnění. Počet úmrtí po infarktu myokardu je tím vyšší, čím je vyšší skóre deprese podle jednoduchého Beckova dotazníku (Lespérance et al. 2002). Deprese zvyšuje riziko cévních mozkových příhod a depresí trpí přibližně polovina všech nemocných po takové příhodě (Everson et al. 1998).

Pokud jde o čas strávený v neschopnosti ve všech zemích světa, kde jsou údaje k dispozici, vyjádřený indexem DALY (Disability Adjusted Life Years) je dnes unipolární deprese na čtvrtém místě mezi jejími příčinami a projekce do roku 2020 svědčí pro to, že deprese postoupí na druhé místo. Na nejvyšším místě jsou dnes infekce dolních cest dýchacích (112,9 x 106 DALY), následují průjmová onemocnění (99,6 x 106), perinatální choroby (99,6 x 106), unipolární depre-

polární afektivní poruchou. 59% variance při vzniku depresivní poruchy lze vysvětlit hereditou, depresivní epizodou v anamnéze, osobnostním rysem neuroticismu a stresujícími událostmi, zvláště nastaly-li už v dětství. Změny se nalézají na chromozomech 6, 11, 13, 14, 15 a 18. Nejnadějnější je výzkum nalézající změny na genu pro serotoninový transportér. Deficit serotoninové neurotransmise je nejlépe prokázáným článkem patogenezy, potvrzený mj. možností vyvolat recidivu deprese dietou bez tryptofanu, který je prekursorem serotoninu. K uvolnění serotoninu dochází při stresu. Při depresi dochází k poruše zpětnovazebních mechanismů mezi uvolňováním kortikotropin-releasing faktoru (CRF) a serotoninu, což vede posléze k deficitu serotoninu a nadbytku kortizolu. U depresí jsou nadledvinky zvětšeny a kortisolaemie je vysoká (Nemeroff et al. 1984). To je pravděpodobně příčinou morfologických změn mozku, především

Diagnóza

Hlavním příznakem deprese je sklíčená, pokleslá nálada a pesimismus, spojený s pocitem beznaděje a neschopností prožívat radost a na něco se těšit (anhedonie). Hlubší fenomenologická analýza ukazuje, že smutek při depresivní poruše je kvalitativně jiný než smutek, který člověka provází při úmrtí někoho blízkého nebo při jiném velkém neštěstí. Nemocný depresivní poruchou dovede často vysvětlit, že neprožívá „smutek“, ale „čistou psychickou bolest“. Není to náhoda, protože po patofyziologické stránce je chronická bolest velice blízká, ne-li identická s „psychickou bolestí“ depresivního pacienta. Vidíme také ztrátu zájmů, psychomotorickou retardaci, neschopnost rozhodovat se i v maličkostech. Snížená je reakce na zevní podněty (především pozitivní), ztráta chuti k jídlu, klesá hmotnost, nemocný špatně spí, vypadá zestárlé, přestává mu záležet na jeho zevnějšku. Žena se přestává líčit, nezajímá se o módu.

Zhruba dvě třetiny depresivních nemocných trpí také úzkostí a bývá někdy těžké stanovit diferenciální diagnózu mezi úzkostnou a depresivní poruchou. **Z rozpaků pomůže skutečnost, že komorbidita depresivní s úzkostnou poruchou je častá, a že farmakoterapie obou těchto poruch se od sebe jen málo liší.** Úzkost neobvykle zvyšuje utrpení depresivního nemocného a zvyšuje riziko suicidálního chování.

Tento obraz – zvláště v ordinaci praktického lékaře – však jen málokdy má všechny uvedené rysy. K praktickému lékaři přichází depresivní nemocný zpravidla se stesky týkající se tělesných funkcí. Potřebuje somatickou záminku, aby k lékaři přišel. Na prvním místě to bývají bolesti, pocity tíže nebo tísně lokalizované na hrudník, hlavu nebo břicho. Stěžuje si na únavu, tělesnou slabost, snížení nebo ztrátu libida a sexuální potence, častý je pocit dušnosti a bušení srdce (zvláště má-li také úzkost). Nemocný má strach z rakoviny, infarktu myokardu, mozkové mrtvice, Alzheimerovy nemoci nebo z jiných vážných chorob. I když mluví o obavách z některé z těchto nemocí, bývá ve skutečnosti přesvědčen, že tyto nemoci má. Charakteristická bývá monotónnost hypochondrických stížností, nemocný znovu a znovu produkuje své stesky, jakoby neslyšel lékařova vysvětlení ve snaze obavy nemocného vyvrátit. Depresi skrytou za somatickými příznaky

I depresivního nemocného je třeba samozřejmě vyšetřit somaticky včetně orientačního vyšetření neurologického, vyšetření krevního obrazu a biochemie. Čekání na výsledky některých z těchto vyšetření však nesmí odložit začátek antidepressivní terapie.

se je na čtvrtém místě (50,8 x 106), ischemická choroba srdeční je na místě pátém s 46,7 x 106 DALY (Murray et al. 1997).

Prožitá depresivní epizoda má negativní vliv na kvalitu života a na profesionální kariéru. Do doby onemocnění úspěšný student vzdává studium a spokojuje se se skromnějšími životními vyhlídkami. Tomu naneštěstí napomáhá i ničím nepodložené mínění, že duševní námaha by mohla vést k recidivám deprese, kterou někdy sdílejí s příbuznými i lékaři. Deprese je „nakažlivá“ s velkým dopadem na členy rodiny. Představuje značnou psychickou zátěž pro manželského partnera, děti a rodiče nemocného. Deprese matky vede k narušení vztahu mezi dítětem a matkou s vážnými následky pro utváření osobnosti dítěte, které se mohou projevit až v dospělosti.

Patofyziologie

Trpěl-li jeden z rodičů depresí, je u jeho potomků 16% riziko onemocnět unipolární depresí a 32% riziko onemocnět bi-

atrofie některých oblastí kůry a zvláště hippokampu, což zase souvisí s kognitivním deficitem u depresivních nemocných (Elkis et al. 1995). Tyto změny jsou reverzibilní. Léčba antidepressivy zahájí dlouhý proces, na jehož počátku je zvýšená koncentrace serotoninu a dalších monoaminů v synaptické štěrbině, to vede k změnám stavu receptorů, dále ke změnám na úrovni druhých posílů a posléze k expresi genů pro růstové faktory a k nápravě atrofie. Tento proces trvá nejméně oněch 10 – 20 dní, po které musí nemocný čekat na zlepšení po začátku léčby (Duman et al., 1997, Höschl 1998).

Analogií deprese v somatickém stavu je chronická bolest. Depresivní nemocní často zdůrazňují, že je netrápí ani tak smutek, jako „bolest celé duše“. Mediátorem bolesti ve tkáních je substance P. Není náhodou, že o antagonistovi substance P bylo prokázáno v kontrolovaném klinickém pokusu srovnáním s placebem, že má antidepressivní účinky (Kramer 1998).

nazýváme „maskovaná“. Jednou z příčin rostoucího množství maskovaných depresí lze vidět v alexithymii. Nemocný neumí popsat svůj psychický stav, své emoce, chybí mu k tomu slovník. Je to jako v akčních filmech, kde hrdina nehovoří o svých citech, ale jedná. **Je-li potlačena řeč duše ve slovech a v mimice, pronikají její projevy do somatické sféry.**

Pacient bývá přesvědčen, že všechno, co dosud v životě prožil a udělal, bylo špatné, provinil se jak na rodičích, tak na svých dětech a zasluhuje si trest. Ani v budoucnosti ho nic dobrého nečeká. Nejlepší by bylo, aby nežil. Jednak by tím ulehčil svým blízkým, jednak by se zbavil nesnesitelné trýzně. To jsou východiska k úvahám o suicidii. I depresivního nemocného je třeba samozřejmě vyšetřit somaticky včetně orientačního vyšetření neurologického, vyšetření krevního obrazu a biochemie. **Čekání na výsledky některých z těchto vyšetření však nesmí odložit začátek antidepresivní terapie.**

Ta je totiž zpravidla indikována i při komorbiditě se somatickým onemocněním. Diferenciálně diagnosticky se snažíme odlišit chronický únavový syndrom, depresi při syndromu z odebrání alkoholu nebo drog a u starších osob prodromy Alzheimerovy nemoci.

Lékař vždy musí zvážit riziko suicidia.

Taktně se nemocného zeptá, zda ho jeho trápení nevede k mínění, že život je pro něho takové trýzeň, že by raději nežil. Okamžitě ho pošle k psychiatrovi – nebo přímo do lůžkového psychiatrického zařízení, uvažuje-li nemocný o tom, jakým způsobem by mohl sebevraždu udělat. Ohrožování sebe je důvodem k nedobrovolnému přijetí na uzavřeném psychiatrickém oddělení.

Léčba

Důležité místo má psychoterapie. Každý předpis léku nebo doporučení jiného terapeutického postupu (např. terapie světlem při sezónní depresi) se musí dít v psychoterapeutickém rámci, ve kterém vztah lékař–pacient hraje dominantní úlohu. Tento vztah rozhoduje o dobré compliance. Zanedbání této skutečnosti může vést k tomu, že lékař marně čeká na účinek něčeho, co se nestalo – totiž na účinek léku, který nemocný neužil nebo ho užil v dávce, která nebyla vhodná. **Samotná psychoterapie bývá však účinná jen u velmi mírných depresí a zpravidla i zde se psychoterapeu-**

tické postupy kombinují s medikamentózní léčbou.

Nemocného je třeba trpělivě vyslechnout, jeho stesky nesmíme bagatelizovat. Nedáváme paušální rady typu: „Vzchopte se, jděte do kina, na taneční zábavu, změňte prostředí, zvolte méně náročné povolání...“ Místo toho nemocnému vysvětlíme, že jeho deprese je nemoc a ne slabost nebo trest za jeho minulá provinění. Nesmí nás odradit, že při těžších depresích nám nemocný nevěří, stejně jako zpravidla nemá důvěru v to, že mu mohou pomoci léky. Nejtěžší bývá převést nemocného přes období 10 – 20 denní latence před začátkem ústupu deprese po začátku medikamentózní léčby.

Antidepresiva

Antidepresiva dělíme podle mechanismu účinku na thymoleptika (RUI, reuptake inhibitory, inhibitory zpětného vychytávání monoaminů na synaptické membráně), na inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a na některá další.

I. generace RUI (imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin, dosulepin, clomipramin) patří ke klasickým lékům.

U nás jsou dobré zkušenosti hlavně s dosulepinem (Prothiaden), který je k dispozici vedle tablet po 25 mg také v tabletách po 10 mg (vhodné zvl. u dětí nebo při dlouhodobé léčbě úzkosti) a v tabletách po 75 mg, které usnadňují léčbu depresivních nemocných dostatečnými dávkami (např. jedna tableta ráno a dvě tablety večer). Hlavním problémem je u této skupiny antidepresiv vysoká toxicita při předávkování (např. při suicidálním pokusu) a anticholinergní nežádoucí účinky (tachykardie, xerostomie, porucha akomodace zraku a zácpa), se kterými souvisí i kardiotoxicita. Dnes je indikujeme zpravidla jen u mladších somaticky zdravých nemocných, při komorbiditě s chronickým algickým syndromem a tam, kde uznání práce neschopným nevede k větším problémům.

Také **II. generace RUI** (dibenzepin, maprotilin, viloxazin, mianserin, trazodon) dnes ustupuje co do významu do pozadí, i když mají výhodu poněkud menších nežádoucí účinků, než má první generace RUI.

V současné době převládá mezi antidepresivy jejich **III. generace** (Švestka, 1998) podle mechanismu účinku nazývaná **SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors, selektivní inhibitory zpět-**

ného vychytávání serotoninu). Mají jen málo nepřilíš intenzivních nežádoucích účinků, nejsou kontraindikována u somaticky nemocných a nejsou nebezpečně toxická při předávkování.

Jako první z nich byl u nás zaveden **fluvoxamin**, který má lehké sedativní účinky. Opačný vliv na psychomotoriku má **fluoxetin**, který zvláště na začátku léčby poněkud aktivuje. Poněvadž tato aktivace často předchází účinek na vlastní afekt smutku, zvyšuje se u některých nemocných na začátku léčby riziko suicidálního chování. Aktivace je naopak výhodná u nemocných utlumených.

Citalopram nemá na psychomotoriku prakticky žádný vliv, což souvisí s tím, že je nejselektivnější, pokud jde o inhibici zpětného vychytávání serotoninu. Jako jediný je také k dispozici v parenterální formě, což umožňuje léčbu i u nemocných, kteří tablety odmítají. Dobře a rychle působí i u patologického pláče a afektivní lability po cévních mozkových příhodách. Spolehlivé účinky má také **sertralin a paroxetin.**

Prozac

Citalopram (20 mg tabl.) a fluoxetin ve stejné dávce v jedné tabletě se podává zpravidla jedna tableta denně, výjimečně v dávce vyšší. Fluvoxamin a sertralin je často třeba podávat ve flexibilní dávce podle závažnosti příznaků.

SSRI lze dnes pokládat za léky první volby u depresivních nemocných. K jejich indikacím patří vedle deprese také panická úzkostná porucha, fobie, obsedantně-kompulsivní porucha, a bulimie. Mechanismem svého účinku lze k SSRI přiřadit také extrakt z třezalky tečkované obsahující hypericin. U nás je registrovaný Jarsin, který má prokázaný antidepresivní účinek a nachází své příznivce mezi nemocnými, kteří odmítají „chemické léky“. Důležitou indikací je také **premenstruální dysforická porucha**. Přibližně třetina žen v produktivním věku lze výrazně zlepšit kvalitu života podáváním SSRI 5–7 dní před termínem menstruace. Tento rychlý preventivní účinek bez latence je pravděpodobně souvisí s pozitivní interakcí mezi serotoninem a estrogenem. Jde o velmi vděčnou indikaci, kde SSRI pomáhají zlepšit interpersonální atmosféru v rodině a často i na pracovištích. Praktický význam interakce mezi serotoninem a estrogeny je obzvlášť důležitý při léčbě deprese u žen v menopauze a po ní. U depresivních žen s hormonální substitucí lze pozitivní účinek SSRI čekat u více než 80%, zatímco u žen bez této substituce jen u 30% (Vinař 2001). Deprese u těchto žen je tedy často indikací k zahájení hormonální substituční léčby.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Dnes zůstává ještě aktuální **tranylcypromin**, který je ireversibilní a nespecifický inhibitor monoaminoxidázy typu A i B. Má mohutné a poměrně rychle nastupující antidepresivní účinky a je obzvlášť výhodný u nemocných, kteří nereagují na RUI. Nemocný však musí udržovat dietu (nesmí jíst sýry, jogurty, kuřecí játra a nebezpečná jsou i některá vína, atd.). Mezi léčbou RUI a tranylcyprominem musí uplynout aspoň 10–14 dní (po fluoxetinu aspoň 3 týdny) a nesmí se s nimi podávat současně.

Tato omezení platí jen v menší míře pro **moclobemid**. Jde o reversibilní inhibitor aminoxidázy typu A (RIMA), který jiným mechanismem účinku dosahuje stejného efektu jako SSRI: zvýšenou dostupnost serotoninu na jeho receptorech v CNS. Moclobemid má tedy obdobné indikace

jako SSRI a obzvlášť dobře je prokázána jeho účinnost u sociální fobie.

Antidepresiva je třeba podávat 6 měsíců, často však celý rok, má-li se předejít rychlému relapsu deprese, jehož riziko je největší v průběhu prvního roku po vzniku depresivní poruchy. Jde-li o druhou nebo třetí epizodu deprese, prodlužuje se podávání antidepresiv na 3 až 5 let. Nejjednodušší je pokračovat v podávání toho antidepresiva, které vedlo k remisi. Prožití deprese zanechává v nemocném tak trýznivou stopu, že jen málokdy se tak dlouhé medikaci brání, vysvětlí-li jim lékař riziko předčasného vysazení medikace. Problémy v tomto směru vznikají nejčastěji u pacientů, kde po depresi dochází k hypomanické reakci a kde je vhodná konzultace s psychiatrem, zda nejde o bipolární afektivní poruchu. Antidepresiva je vhodné vysazovat pomalým snižováním dávek, v průběhu 10–20 dní. Nebývá to snadné: tablety je často nutné pūlit nebo i čtvrtit. **U fluoxetinu, vzhledem k jeho dlouhému biologickému poločas, je možné dávkovat jednu tabletu obden nebo postupně i v delších intervalech a ověřovat zda nedochází k prodromům relapsu.**

Prakticky významným problémem jsou **sexuální dysfunkce**, které provázejí dlouhodobou medikaci SSRI přibližně u 15 až 30% nemocných. Jde o prodloužení doby před ejakulací nebo orgasmem, někdy i o anorgasmii. Na tuto obtíž je třeba se nemocných aktivně ptát, sami o ní většinou nemluví a trápí se tím, že jde o příznak stáří nebo horšícího se partnerského vztahu. Léčba tohoto nežádoucího účinku SSRI bývá svízelná. Zabránit mu může cyproheptadin podaný asi hodinu před sexuálním stykem, sildenafil (i u žen!), snížení dávky SSRI nebo převedení nemocného na mirtazapin.

Další vývoj

Vezmeme-li v úvahu všechny výhody SSRI ve srovnání se staršími antidepresivy, zůstává hlavním problémem 10 až 20 denní latence před nástupem účinku. Rychlejší nástup účinku (4–7 dní) vidíme po venlafaxinu a po mirtazapinu, které patří ke **IV. generaci** antidepresiv. Na rozdíl od SSRI, působí také na neurotransmisi noradrenalinu. Urychlení nástupu účinku neznamená jen jakýsi větší komfort pro nemocného. Novější výzkum totiž ukazuje, že u depresí se uplatňuje tzv. behaviorální toxicita. Čím

déle trvá deprese, tím větší je riziko organických změn mozku (zmenšení hippokampu).

Ke IV. generaci antidepresiv patří dále nefazodon, a milnacipran. Z teoretického hlediska je velkým překvapením spolehlivě antidepresivní působení **tianeptinu**, prokázané v četných kontrolovaných srovnáních s placebem. Tianeptin totiž neinhibuje, ale naopak urychluje zpětné vychytávání serotoninu. Má velmi málo nežádoucích účinků a prakticky žádné kontraindikace. Za zvlášť vhodný se pokládá u depresí spojených s anxiózitou. Terapeutický účinek se vysvětluje ochranou hippokampu před vysokou kortisolaemií, která zpravidla provází deprese. Dosud žádným antidepresivem nepřekonaný terapeutický účinek má elektrokonvulzivní terapie. Hlavní indikací jsou na jinou léčbu rezistentní deprese a tzv. psychotické deprese, při kterých nemocní odmítají přijímat potravu nebo mají jiné medikamentózně nevládnutelné příznaky. Nově se vedle elektrokonvulzí začíná uplatňovat transkraniální magnetická stimulace (TMS).

Literatura:

- Duman, R.S., Henninger, G.R., Nestler, E.J.: A molecular and cellular theory of depression. *Arch.Gen.Psychiat.* 54, 597–606, 1997.
- Elkis, H., Friedman, L., Wise, A., Meltzer, H.Y.: Metaanalysis of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. *Arch.Gen.Psychiat.* 52, 735–746, 1995.
- Everson, S.A., Roberts, R.E., Goldberg, D.E., Kaplan, G.A.: Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over 29-year period. *Arch.Intern.Med.* 158, 1133–1138, 1998.
- Hoschl, C.: Teorie deprese. *Psychiatrie (Praha)* 2, 78–85, 1998.
- Kramer, M., Cutler, N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Liu, G., Snively, D., Wyatt-Knowles, E., Reines, S., Rupniak, N.: Demonstration that the novel substance PNK 1 receptor antagonist MK-869 is an effective antidepressant. Presented in the 37th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Las Croabas, Puerto Rico, December 1998.
- Lesperance, F., Frasura-Smith, N., Talajic, M., Bourassa, M.G.: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002, 1049–1053. 7.
- Murray, C.J., Lopez, A.D.: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. *Global burden of disease study.* *Lancet* 349, 1498–1504, 1997.
- Nemeroff, C.B., Evans, D.L.: Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response. *Amer.J.Psychiat.* 141, 247–249, 1984.
- Švestka, J.: SSRI, léky první volby. Maxdorf Jessenius, Praha 1998 (pp.160).
- Vinař, O.: *Psychofarmaka v nepsychiatrické praxi.* *Prakt.lék.* 76, 7–10, 1996.
- Vinař, O.: *Psychofarmaka. Minimum pro praxi.* Triton, Praha 1998. (pp.107)
- Vinař, O.: *Afektivní poruchy.* In: J.Raboch (ed.): *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče.* Galén, Praha 1999 (pp.33–40).
- Vinař, O.: *Obraz deprese v České republice v roce 1999.* *Prakt.lékař* 80, 63–65, 2000.
- Vinař, O.: *Léčba depresí v menopauze.* *Prakt.lék.* 81, 283–286, 2001.
- Vinař, O.: *Estrogenová substituce v menopauze a účinek SSRI. Exkurz do psychoneuroendokrinologie.* *ČS. Psychiatrie* 97, 111–115, 2001.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha 1992.

Refluxní choroba jícnu

Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.

Mediscan Group, s.r.o., DC Mediscan – Chodov, Praha

Souhrn:

Refluxní choroba jícnu, která je následkem poruchy motility jícnu a žaludku, postihuje všechny věkové kategorie, ale je častější u starších lidí. Etiologie refluxní choroby jícnu je multifaktoriální a její vznik je primárně závislý na činnosti dolního svěrače jícnu jako bariéry proti retrográdnímu toku, na očišťovací schopnosti jícnu (clearance) a na poruchách motility jícnu i žaludku. Pacienti s refluxní ezofagitidou mají epizody gastro–ezofageálního refluxu, které jsou spojeny s přechodnou, spontánní (na polykání nezávislou) relaxací dolního svěrače jícnu, s přechodně zvýšeným intraabdominálním tlakem nebo mají volní spontánní reflux s permanentně hypotonickým svěračem. Charakteristické příznaky jsou pyróza a regurgitace, méně často bolest za sternem. Symptomatický reflux je relativně častý a jeho příznaky mohou být zaměněny za příznaky bronchopulmonálního onemocnění nebo za příznaky ischemické choroby srdce. I když je toto onemocnění obvykle spíše mírné, intermitentní nebo chronické, může progredovat, a pak je provázeno komplikacemi jako je krvácení, respirační poruchy (sekundární při tracheo–bronchiální aspiraci), tvorba striktur a vývoj tzv. Barrettova jícnu nebo hiátové hernie. Analýza příznaků, výsledky neinvazivních i invazivních vyšetření a průběh onemocnění určují léčbu. Konzervativní léčba při klinicky mírném průběhu směřuje k úpravě životního stylu, k dietním opatřením a k posturální terapii. Farmakoterapie těžších příznaků vyžaduje potlačování kyselé sekrece žaludku pomocí inhibitorů protonové pumpy žaludku (PPIs) a podle potřeby upravení poruch motility trávicího ústrojí. Chirurgický přístup je vyhrazen těžkému průběhu onemocnění nebo jeho komplikacím.

Klíčová slova:

refluxní choroba jícnu, endoskopie, pH-metrie, manometrie, antacida, antagonisté H2-receptorů, inhibitory protonové pumpy, prokinetika

Refluxní choroba jícnu postihuje velkou skupinu lidí a ovlivňuje negativně kvalitu jejich života. Vyskytuje se ve všech věkových kategoriích, ale prevalence stoupá s věkem. Příčiny tohoto vzestupu nejsou přesně známy. Je spojena často nejen s dlouhotrvající nemocností, ale i s mortalitou. V minulých letech bylo prokázáno, že zatímco klesá incidence (tj. nový výskyt) žaludečního karcinomu a peptických vředů, zvyšuje se incidence gastro–ezofageálního refluxu (dále GER) a funkční dyspepsie, které dosahují prakticky epidemiologických rozměrů. Stejný trend se vyskytuje i u jícnového karcinomu, u něhož klesá výskyt squamózního karcino-

mu, ale zvyšuje se výskyt adenokarcinomu. Ne- ní vyloučeno, že zvýšený výskyt adenokarcinomu je spojen s nápadným vzestupem výskytu refluxní choroby jícnu.

Symptomatologie

Příznaky refluxní choroby jícnu mohou být děleny na typické a atypické.

Typické klinické příznaky

Do typických příznaků refluxní choroby jícnu se řadí **pyróza** (pálení za sternem, které se šíří směrem do krku) a kyselá **regurgitace** do jícnu, které jsou známkou toho, že na sliznici

jícnu působí žaludeční kyselina. Typické refluxní příznaky se vyskytují často po jídle a závisí na poloze těla. Zhoršují se v předklonu a vleže.

Statistickými studiemi bylo prokázáno, že pečlivé anamnestické údaje mohou mít predikční význam. Analýza příznaků je důležitá pro rozhodování o tom, jestli bude indikováno invazivní vyšetření. Zhodnocením příznaků a jejich vztahu k potenciálním spouštěcím mechanismům, jako je jídlo a změny polohy, je možno určit diagnózu bez dalších vyšetření u podstatného počtu pacientů. Endoskopie při mírných klinických obtížích není efektivní alternativou k symptomatologii z řady důvodů, z nichž nejdůležitější je ten, že jen asi polovina pacientů s refluxní symptomatologií má aktuálně endoskopickou ezofagitidu.

V tab. č. 1 jsou uvedeny otázky pro dotazník, který lze využít v ordinaci praktického lékaře. I když bylo zjištěno, že typické příznaky refluxu vypovídají signifikantně o přítomnosti refluxní choroby jícnu, je nutno diferenciatně diagnosticky zvažovat i další diagnózy. Pyrózu mohou způsobovat žaludeční nebo duodenální vředy, koronární choroba srdce, karcinom jícnu nebo kardiie. Při **peptickém vředu** jsou příznaky spíše periodické, kdežto u refluxní choroby jícnu jsou více kontinuální. Obtíže u **anginy pectoris** při srdeční ischemii se většinou vyskytují během fyzické zátěže, kdežto při **refluxní chorobě** se objevují častěji po jídle. V úvahu přichází i možnost přítomnosti **zhoubného nádoru**, ale malignity jícnu a žaludku jsou u lidí mladších než 50 let jsou vzácné.

Dysfagii mívají častěji pacienti s poruchami motility jícnu. Odynofagie (bolest při polykání) je známkou těžkého postižení jícnu, je obvykle lokalizována za sternem, ale její příčiny nemusí být vždy spojeny s refluxní chorobou jícnu.

Atypické refluxní příznaky

► **Kašel** - refluxní choroba jícnu při **respiračních onemocněních není vzácná**. U pacientů se mohou vyskytnout aspirace žaludečního obsahu do plic, zvláště ve spánku. Při ní se pacienti při nich budí těžkým kašlem. V některých případech bývá těžké rozhodování o tom, zda pacient s refluxní symptomatologií má bronchiální asthma nebo je-li jeho chronický kašel skutečně způsoben

tabulka č. 1

Otázky pro pacienta s refluxní chorobou jícnu*

1. Pozorujete často, že u vás vzniká šířící se nepříjemný pocit kolem prsní kosti?
2. Je to často spojeno s pocitem pálení na hrudi?
3. Ustupují tyto příznaky po užití anatacida?
4. Měl/a jste tyto příznaky v posledních čtyřech nebo více dnech?

* Jestliže pacient odpoví „ano“ na všechny tyto otázky, pak je 85% pravděpodobnost přítomnosti ezofagitidy při endoskopii nebo patologického výsledku 24 hod. monitorování pH v jícnu, nebo obojího.

Podle: F. Johnson, Guidelines for Management of Symptomatic GORD, Science Press, 1998

tabulka č. 2

Indikace ke 24-hodinové pH-metrii*

- ▶ pacienti s refluxní symptomatologií a normálním nebo odpovídajícím endoskopickým nálezem, kteří nereagují na vhodnou doporučenou antacidní léčbu
- ▶ pacienti před chirurgickou antirefluxní terapií
- ▶ pacienti po antirefluxním chirurgickém výkonu, u nichž je podezření na recidivu refluxu
- ▶ pacienti s anginózními bolestmi na hrudníku po negativním kardiologickým vyšetření a s refluxními příznaky při endoskopicky negativní ezofagitidě – k detekci GER
- ▶ pacienti s nealergickým bronchiálním astmatem, chronickým kašlem nebo jinými otolaryngeálními nebo plicními příznaky a s refluxními příznaky při endoskopicky negativní ezofagitidě – k detekci GER

* V případě, že má být potvrzen kyselý reflux, je nutno vysadit antacida a antisekreční léky nejméně na dobu 1 týdne.

ben gastroezofageálním refluxem. Již samotné užívání léků proti astma bronchiale může vyvolávat GER a pak je těžké identifikovat, který problém je primární. Antirefluxní léčba pacientů s respiračními příznaky a s průvodními refluxními příznaky může mít naději na úspěch.

▶ **Laryngeální příznaky**, jako je dysfonie, chrapot a pocit cizího tělesa v krku (globus), se také někdy připisují refluxní chorobě jícnu. Takové příznaky se u pacientů s typickými refluxními příznaky mohou skutečně vyskytovat a výsledky pH-metrických studií jícnu ukazují, že u pacientů s výlučně laryngeálními příznaky je refluxní choroba jícnu častější. Otázku, v jaké míře je primárním onemocněním, lze těžko zodpovědět.

▶ **Pseudokardiální příznaky** - nejčastějším atypickým refluxním příznakem je nekardiální bolest na hrudníku. Většina pacientů s těmito obtížemi je vyšetřena nejprve kardiologicky. Teprve při podezření na refluxní chorobu jícnu jsou tito pacienti doporučeni ke gastroenterologickému vyšetření. Jestliže nemají pyrózu nebo kyselou regurgitaci (např. při alkalickém pH refluktátu), pak je diferenciální diagnóza vzhledem k ischemické chorobě srdce obtížná. Manometrie a pH-metrie jícnu s registrací současných příznaků může přinést rozhodnutí.

▶ Tzv. „**water-brash**“ syndrom, tj. záchvatovitě výrazné slinění zároveň s GER, **zubní ero-**

ze a krvácení z jícnu (jako závažná komplikace těžké ezofagitidy) jsou další méně časté atypické refluxní příznaky.

Jaké jsou příčiny refluxní symptomatologie?

U mnoha případů je příčina refluxní symptomatologie zřejmá. Nedomykavá kardie nebrání refluxu kyselé žaludeční šťávy, a tak je sliznice distální části jícnu erodována peptickou aktivitou žaludečního sekretu. V jiných případech je příčina vzniku příznaků ne zcela jasná. Refluxní symptomatologie bez přítomnosti ezofagitidy se vysvětluje tím, že reflux může porušit lokální epiteliální obrannou bariéru sliznice jícnu. Toto porušení může mít za následek difúzi vodíkových iontů do epitelu jícnu, které stimulují volná nervová zakončení a to pravděpodobně způsobuje příznaky. Fakt, že někteří citliví jedinci při pH-metrii vnímají již kvantitativně normální, fyziologický reflux jako příznak, může být vysvětlen různou individuální citlivostí sliznice jícnu. Významné jsou vlastnosti epizod, a to jejich trvání a proximální rozsah refluxu. Tyto vlastnosti pak ovlivňují pocíťování příznaků nemocnými. Ne-ní zcela jasné, proč nemocní s GER nemají příznaky při všech refluxních epizodách. Regurgitace alkalického refluktátu do jícnu nebývá pacienty pocíťována tak, jako regurgitace kyselého obsahu a tak s alkalickým

refluxem pacienti mohou být bezpříznakoví. Velmi významné jsou **poruchy motility jícnu**. Mohou způsobit komplikace a také mohou být příčinou přetrvávání příznaků po chirurgickém výkonu na jícnu. Při poruchách motility žaludku se zvyšuje pH žaludečního obsahu u **duodeno-gastrického** refluxu a žlučové kyseliny mohou způsobit vznik tzv. „chemické“ gastritidy. U Barrettova jícnu je tato gastritida pozorována častěji než u nekomplikované refluxní choroby jícnu. Přítomnost žluče v refluktátu může být etiologickým faktorem jak vzniku intestinální metaplázie (jako prekancerózy), tak i maligních změn v jícnu. Ani pacientům s alkalickým refluxem se nevyhýbá vznik komplikací, zejména striktur jícnu.

Zevní faktory, zejména dietní, mohou být rovněž důležité pro vznik příznaků. Negativně mohou dietní faktory působit buď přímým poškozením sliznice jícnu nebo tím, že ovlivňují nepříznivě složení refluktátu. Také jiné zevní faktory mohou vznik příznaků ovlivnit. Je to např. stres. Je známo, že pacienti sami vědí, že u nich vznik obtíží předcházela stresová situace. **Psychosociální faktory** zase ovlivňují vnímavost refluxních obtíží. Zjistilo se, že např. pacienti se špatnou korelací mezi příznaky a refluxem jsou více anxiózní než pacienti s dobrou korelací. Anxiózní pacienti nebo s pacienti s difúzními bolestmi břicha mají horší odpověď na krátkodobou léčbu. Stále diskutovanou otázkou je, jestli u pacientů po úspěšné eradikaci **infekce Helicobacter pylori** existuje zvýšené riziko vývoje refluxní ezofagitidy. Podle revidovaných Maastrichtských dohod eradikace *Helicobacter pylori* není příčinou refluxní choroby jícnu u většiny pacientů, ani nezpůsobuje exacerbaci tohoto již existujícího onemocnění. *Helicobacter pylori* má být eradikován u pacientů, kterým má být podávána dlouhodobě terapie k supresi acidity žaludečního sekretu. Tyto závěry Maastrichtských dohod nepotvrzují všichni autoři.

Vyšetřovací metody

Pacienti s frekventními a intenzivními příznaky mají být indikováni k endoskopickému vyšetření.

Fibroendoskopie

a histologie sliznice jícnu

Je nepopiratelné, že endoskopie je u refluxní choroby jícnu nejčastěji používanou vyšetřovací metodou. Její možnosti však nejsou neomezené. Výhodou je schopnost přímé detekce poškození sliznice jícnu a jeho komplikací (striktury, Barrettův jícen) a strukturálních abnormalit (hiátová hernie), které jsou buď následkem GER nebo jsou s ním spojeny.

Endoskopie vyloučí jiné příčiny příznaků, které se příznakům při refluxní chorobě jícnu **podobají**, jako jsou peptické vředy, nádory apod.

Biopsie sliznice při endoskopii umožňuje provést **histologické vyšetření sliznice jícnu**, které vyloučí, podpoří nebo přímo určí diagnózu ezofagitidy a její závažnost a komplikace. Histologická detekce komplikací refluxní choroby jícnu, jako jsou intestinální metaplázie ve sliznici u Barrettova jícnu a v oblasti kardia, a adenokarcinomy jsou alarmujícími nálezy a patří již mimo rámec tohoto sdělení. Histologické vyšetření může mít kritický význam v případě, že vzhled sliznice při endoskopii není typický pro refluxní peptic-

kou ezofagitidu a je podezření na jinou možnou diagnózu, jako jsou např. infekční záněty (Candida, Herpes simplex virus atd.).

Asi 60% pacientů s refluxní symptomatologií však nemá viditelně prokazatelnou ezofagitidu. Tito pacienti jsou zařazeni do skupiny, kterou označujeme jako **refluxní choroba jícnu endoskopicky negativní**. Nejsou patrné makroskopické změny sliznice jícnu, ale histologické vyšetření biotického vzorku sliznice jícnu prokazuje zánětlivé změny různé závažnosti („mikroskopická ezofagitida“). Pacienti v této skupině mají podobnou distribuci pyrůzy jako pacienti s těžkou, endoskopicky prokazatelnou ezofagitidou. Také ale 80–90% pacientů, u kterých byly zhodnoceny

klinické příznaky jako mírné, může mít signifikantní ezofagitidu.

V případě, že známky zánětu jsou prokazatelné makroskopicky (eroze nebo vředy) již při endoskopii, hovoříme o **refluxní chorobě jícnu endoskopicky pozitivní**. Stupeň závažnosti ezofagitidy je zde důležitým měřítkem závažnosti refluxní choroby jícnu, protože pacienti s těžkou ezofagitidou mají signifikantně vyšší riziko vývoje striktur a Barrettova jícnu. Závažnost endoskopicky zjištěné ezofagitidy však nekoreluje statisticky zcela s tíží příznaků, se zvýšením kyselého refluxu, často ani s patologickými nálezy při pH-metrii jícnu, se změnami motility distálního jícnu, s odpovědí na terapii a s pravděpodobností relapsu.

Ganaton

tabulka č. 3

Dietní opatření

Zákaz	Důvody
přejídání	zvýšení objemu žaludku
tučná jídla	sníží tlak dolního svěrače jícnu
čokoláda	relaxuje hladké svalstvo
karminativa (pepermint, spearmint)	sníží tlak dolního svěrače jícnu
citrusy (i šťávy)	přímo dráždí sliznici jícnu
produkty z rajských jablek	dtto
kořeněná jídla, zvl. velmi slaná	dtto
cibule, česnek	jen podle individuální snášenlivosti
kynuté pečivo	jen podle individuální snášenlivosti

Skutečnost je také taková, že až 40% pacientů se strikturami, jako komplikací refluxní choroby jícnu, nemělo předtím refluxní symptomatologii, a u lidí, kteří ezofagitidu nemají, se vyskytují často signifikantní příznaky.

pH-metrie jícnu

Prolongované, nepřetržité monitorování pH v jícnu (24-hodinové) bylo prvně popsáno již před více než dvaceti lety. V současné době je pH-metrie běžně používána v klinické praxi ve dvou variantách: **krátkodobé** měření pH jícnu a **dlouhodobé** monitorování pH jícnu – obvykle po dobu 24 hodin. Je to metoda bezpečná a provádí se u dospělých i u dětí. Výtežnost prolongované pH-metrie je velmi závislá na **výběru pacienta**, u kterého má být toto vyšetření provedeno a na **kvalitě analýzy výsledků**. Její výtežnost je nízká, je-li použita pouze k **rozdílení pacientů s ezofagitidou nebo bez ní** nebo ke zjištění **závažnosti příznaků**. Nízká je také u pacientů s refluxní symptomatologií, u nichž byla negativní endoskopie. Kolem 50% takových pacientů má při pH-metrii zachycen reflux v hodnotách, které odpovídají hodnotám ještě fyziologickým.

Indikovat pH-metrii by měl gastroenterolog nebo chirurg, který je podrobněji seznámen s touto problematikou.

Základní indikace k pH-metrii jícnu uvádíme v tab. č. 2.

Manometrie jícnu

Jícnová manometrie se používá k měření tlaku dolního svěrače jícnu a k vyšetření motility podél celé délky jícnu. Podává tak informace o predisponujících faktorech při refluxní ezofagitidě. Její výsledky ovlivňuje podávání theofylinu, nitrátů, antagonistů H₂-receptorů, β-blokátorů a antagonistů kalcia. Přítomnost abnormální peristaltiky a snížení bazálního tonu dolního svěrače jícnu ještě neznamená diagnózu ezofagitidy a také jeho

normální tonus tuto diagnózu nevylučuje.

Jícnová manometrie tak je sice důležitým doplňkem vyšetřovacích metod, ale není pro refluxní chorobu jícnu diagnostická. Je limitována především technickými problémy.

Indikace k manometrickému vyšetření patří do rukou odborníků.

Radionuklidové metody

Funkční scintigrafie dovoluje detekci poruch motility jícnu a žaludku, které mohou být primární nebo sekundární při GER.

► **Funkční scintigrafie jícnu** - je to neinvazivní a pro pacienta nenáročná, neinvazivní metoda, která má stejný výsledek jako krátkodobá pH-metrie, to znamená, že je omezená časem. Zjišťuje pouze aktuální stav v době vyšetření.

Reflux se monitoruje zevně pomocí neabsorbovatelných izotopových markerů, které jsou podány nejčastěji v tekutině (obvykle technetium). Hodnotí se počet a trvání refluxů v čase, nalačno a po jídle. Při podezření na poruchy motility žaludku se obvykle při vyšetření pacientů s refluxní chorobou jícnu připojuje

► **scintigrafické vyšetření poločasu evakuace žaludku** - prodloužení poločasu evakuace žaludku bývá přítomno při poruchách motility jícnu často a ovlivňuje GER.

Tato radionuklidová metoda není v praxi dostatečně využívána k vyšetření **plicní aspirace** žaludečního obsahu při GER. Aspirovaný značený materiál lze identifikovat v plicích za 4–24 hod. po polknutí izotopu, kdy je již tekutý pokrm ze žaludku vyprázdněn a je tak možno vyloučit aspiraci značeného materiálu již během jeho polykání.

Terapie

Nefarmakologická léčba

► **Úprava životního stylu** - mnozí lidé mají občas jen krátké, mírné epizody pyrózy, pro

kteří ani nenavštíví lékaře. Pyróza a regurgitace je u těchto jedinců nejčastěji vyvolávána akutními dietními přestupky (přejedením, tuky, čokoládou, alkoholem, karminativy, kouřením, pozdně večerním jídlem). Tito lidé jsou obvykle samoléčiteli a upraví svůj životní styl tak, aby se jejich obtíže neopakovaly.

► **Posturální terapie** je založena na změnách vlastností gastro-efozofageálního refluxu ve vztahu k pozici těla. U zdravých lidí se objevuje fyziologický reflux častěji ve stoje než v poloze naznak, protože ve stoje se uplatňuje protektivní zvýšení tonu dolního svěrače jícnu. U pacientů s refluxní chorobou jícnu se vyskytuje reflux nejméně často vstoje a nejčastěji naznak. Poloha vleže u nich vyvolává zvýšený počet refluxů, prodlužuje se doba očišťování jícnu a zvyšuje se tak prevalence a závažnost ezofagitidy. Nedoporučuje se poloha vleže 3 hodiny po posledním jídle. Také spaní na levém nebo pravém boku ovlivňuje tendenci k výskytu refluxu a to jak kyselého tekutého žaludečního obsahu, tak i plynů.

V levé pozici leží tekutý obsah žaludku na příslušné straně žaludečního těla, a tak gastroefozofageální juncí mohou do jícnu refluktovat jen plyny. Na rozdíl od toho při pozici na pravém boku bývá často gastroefozofageální junce ponořena do tekutého žaludečního obsahu, takže umožňuje noční reflux žaludečního sekretu. Změny polohy těla v noci jsou užitečné, protože se s nimi mění i reflux. U pacientů s pyrózou může zvednutí hlavy lůžka (o 10–15cm) ovlivnit množství refluxů a zlepšit očišťovací schopnost jícnu.

► **Dietní opatření** při refluxní chorobě jícnu Lékaři i pacienti vědí, jak některé jídlo a jeho načasování ovlivňuje vznik refluxních příznaků. Jídlo může zhoršovat refluxní symptomatologii četnými mechanismy, zvláště:

- zvýšením objemu žaludku, který je následován roztažením žaludku a přechodnou relaxací dolního svěrače jícnu
 - snížením tonu dolního svěrače jícnu při přítomnosti potravy v žaludku vůbec
 - přímým drážděním zánětlivě změněné sliznice jícnu některými složkami potravy.
- Přehled nevhodných složek potravin je uveden v tab. č. 3.

► **Nealkoholické a alkoholické nápoje** - jak zdraví lidé, tak i lidé s refluxní chorobou jícnu udávají zhoršení pyrózy nebo regurgitace po různých, nealkoholických i alkoholických, nápojích. Přehled nápojů, vyvolávajících refluxní obtíže, je uveden v tab. č. 4.

Ze zkušeností je známé, že **pítí kávy** zvyšuje pyrózu, ačkoliv je nejasné, proč tomu tak je. Káva má totiž pH >5, nelze v ní vytitrovat kyselinu a stimuluje žaludeční sekreci na stejné úrovni jako mléko nebo nealkoholické nápoje

je, což jsou nápoje, které vyvolávají pyrózu méně často. Účinek kávy na dolní svěrač jícnu je problematický. Nejvíce studii předpokládá malý efekt kávy a kofeinu na tlak tohoto svěrače. Čaj, stejně jako káva, má relativně vysoké pH a malou aciditu a přitom poměrně značně stimuluje žaludeční sekreci. Popisuje se, že je ale po něm o 50% menší výskyt pyrózy než po kávě, a není spojován se zvýšeným GER. **Alkohol** u zdravých lidí vyvolává snížení tlaku dolního svěrače jícnu, poskožuje peristaltiku jícnu a velmi účinně stimuluje žaludeční sekreci. Podle studií na dobrovolnících pití nápojů s vysokým obsahem alkoholu (např. vodka) a s relativně nízkým obsahem alkoholu (pivo, bílé víno) zvyšují GER stejně. V jiných studiích je popisována porucha clearance jícnu s prodlouženou noční expozicí jícnu kyselině již po 113 ml skotské whisky před spaním. U chronických alkoholiků může být tento efekt umocňován periferní neuropatií.

► **Kouření** - bylo zjištěno, že již po vykouření jedné nebo dvou cigaret se zaznamená zřetelné snížení dolního svěrače jícnu, a protože tento svěrač hraje stěžejní úlohu při vzniku refluxní choroby jícnu, mají se lidé s tímto onemocněním kouření vyhnout. Kouření zvyšuje také frekvenci refluxních epizod a snižuje clearance jícnu zvláště ve vzpřímené poloze. Léky, zhoršující refluxní chorobu jícnu, jsou uvedeny v tab. č. 5.

Farmakoterapie

V současné době se taktika farmakologických léčebných postupů řídí zpravidla základními pravidly: odstranění potíží pacienta a zhojení zánětlivých změn sliznice jícnu.

► **Antacida** jsou účinná jen pro úpravu mírných příznaků při nekomplikovaném průběhu refluxní choroby jícnu. U pacientů se středně těžkými příznaky by bylo nutné jejich frekventní podávání, což je klinicky nevhodné a pro pacienty nepohodlné. Může přiležitostně interferovat s vyprazdňováním stolice, hyperaciditou (kalciové ionty) a hypofosfatémií (aluminium hydroxid). Produkty s obsahem sodíku mohou způsobovat problémy u lidí na neslané dietě. Antacida mají být užívána 1–3 hodiny po jídle a před spaním, což není příliš praktické. Je zřejmé, že antacida mohou upravovat nemocným příznaky, ale nikoliv hojení lézí sliznice jícnu.

► **Antagonisté H₂-receptorů** (např. ranitidin, famotidin, nizatidin) jsou rovněž méně účinná léčba při kontrole refluxní choroby jícnu. Je dokumentováno, že ačkoliv ranitidin může navodit úlevu symptomů až u 75% pacientů, je neúčinný u více než 50% nemocných. Účinnost trvá jen v průběhu užívání



pohled do historie...

1984: Helicobacter - příčina peptických vředů



Dr. Barry Marshall

V roce 1983 oznámil mladý australský lékař Barry Marshall, že ve sliznici žaludku zjistil „neidentifikovatelný zakřivený bacil“ - nový typ spirily.

Dostal jméno *Helicobacter*, doslova bakterie šroubovicového tvaru. Ukázalo se, že je příčinou několika těžkých nemocí horního zažívacího traktu, včetně gastritidy, peptického vředu a rakoviny žaludku.

Dvaatřicetiletý Marshall pak spolkl v létě roku 1984 „koktejl“ obsahující velké množství bakterií *Helicobacter*. Pocházely ze žaludku muže trpícího dyspepsií. Takové pokusy na vlastní osobě mají dlouhou a úctyhodnou historii. V minulosti se mnoho vědců a lékařů ve jménu vědy vystavovalo nemalému nebezpečí a velkým obtížím. Například německý vědec Max von Pettenkofer spolkl v roce 1892 směs, v níž byly původci cholery ze stolice nedávno zemřelého. Nevěřil totiž, že tuto nemoc vyvolává patogen nedávno objevený Robertem Kochem. Jeho skepticismus byl krutě potrestán: záhy onemocněl, k těžkému průjmu se přidaly i silné bolesti břicha. Bylo mu tehdy 78 let.

Doktor Gail Dack z Chicaga byl zase přesvědčen, že otrava potravou může být zapříčiněna stafylokokem, ačkoli obecné mínění to tehdy popíralo. V lednu 1930 proto vědomě snědl kus kontaminovaného koláče. Později, právě když si sedal k obědu, zbledl a vyběhl z místnosti. Další hodinu strávil na záchodě. Jeho žena slyšela zvuky spojené se záchvaty průjmu a zvracení a mezi nimi manželovy výkřiky: „To je skvělé!“ Ona si to ale nemyslela - spíš měla strach, že její muž umírá a zavolala lékaře; ten při-

šel, ale nemohl pomoci jinak, než čekat, až se jeho kolegovi udělá lépe.

Barry Marshall provedl pokus na sobě ze stejných důvodů jako Pettenkofer a Dack - také on chtěl vyvrátit nebo dokázat, že bakterie zjištěné v souvislosti s určitou chorobou jsou její příčinou. Podařilo se: do týdne se objevily příznaky dyspepsie, zvracení a bolesti v břiše. Přátelé konstatovali, že dech mu páchne hnilobou; kolegové mu zavedli do žaludku gastroskop a zjistili, že sliznice je zarudlá a zanícená, biopsie ukázala buňky postižené zánětem, „k jejichž povrchu přilnuly bacily“. Marshall začal užívat antibiotika a „příznaky zmizely do čtyřadvaceti hodin“.

Mohlo by se zdát, že výsledky Marshallova pokusu na vlastním organismu byly předem jasné. Dalo se předpokládat s téměř stoprocentní jistotou, že požití směsi obsahující infekční agens vyvolá žaludeční obtíže, ale v roce 1984 se na věci pohlíželo jinak. Obecně totiž převládal názor (a dost odůvodněný), že bakterie nejsou schopny způsobit žádnou žalu-



Helicobacter pylori

deční chorobu prostě proto, že nemohou přežít vysokou koncentraci žaludeční kyseliny (která skutečně vypálí díru do betonu, rozpustí kus masa a zničí 99,99% bakterií během půl hodiny). Marshall svým pokusem ukázal, že tento názor obecně neplatí, a některé bakterie - např. právě *Helicobacter* - byly schopny se i na toto nepřátelské prostředí adaptovat.

Zdroj: *The Rise and Fall of Modern Medicine; Little Brown and Company, UK, 1999.*

tabulka č. 4

Pítí nealkoholických a alkoholických nápojů

Druh	% vzniku pyrózy u lidí, kteří mají GER
červené víno	37
grapefruitový džus	35
pomerančový džus	33
bílé víno	32
rajčatový džus	31
pivo	26
ananasový džus	22
káva	22
coca/pepsi cola	20

Podle: Feldman M, Barnett C: Relationship between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. Gastroenterology 1995, 108:125-131

tabulka č. 5

Léky, zhoršující refluxní chorobu jícnu

Teofylinové preparáty
Blokátory kalciového kanálu
Anticholinergika (zvl. interferují s tvorbou slin)
Progesteron
Diazepam
Morfin
β-adrenergní agonisté
α-adrenergní antagonisté
Doxycyklin, suplementace kaliem a quinidin
- mohou způsobit ulceraci sliznice jícnu přímou iritací sliznice

těchto léků a příznaky se navracejí po ukončení léčby.

► **Inhibitory protonové pumpy žaludku** (Proton Pump Inhibitors – dále PPIs) Výběr antacidní terapie refluxní choroby jícnu se přiklání k léčbě pomocí PPIs, protože mají výborný klinický efekt, toleranci a nemají vážné nežádoucí účinky u většiny pacientů. PPIs mají velmi dobrý účinek nejen na přítomné příznaky, ale i na hojení lézí sliznice jícnu a jejich prevenci. Jsou nyní považovány za lék první volby při refluxní chorobě jícnu. I když jejich bezpečnost a účinnost je dobře dokumentována, mají určité limity. Jejich farmakokinetika se u individuálních pacientů liší a PPIs mohou interferovat s jinými léky. Čas mezi podáním léku a jídla může změnit jejich farmakokinetiku a tak ovlivnit jejich supresivní efekt na kyselou žaludeční sekreci. Proto musí být dodržovány pokyny k jejich užívání. Málo často se vyskytující, ale nežádoucí účin-

ky této léčby, jako je hypergastrinemie a vznik hyperacidity na základě zpětné vazby, jsou přirozeným následkem jakékoliv formy léčby, potlačující aciditu žaludeční šťávy a jsou reverzibilní po jejím vysazení. Inhibitory protonové pumpy žaludku **první generace jsou: omeprazol, pantoprazol a lansoprazol**. Tyto PPIs mají poměrně pomalý nástup účinku a někdy musí být podávány vyšší dávky k dosažení maximální suprese a úlevy od obtíží. Inhibitory protonové pumpy žaludku **druhé generace jsou: rabeprazol a esomeprazol** (S-izomér omeprazolu). Mají rychlejší nástup účinků a je při nich dosaženo hlubší suprese kyselé sekrece žaludku. Každodenní užívání PPIs je u nás současným doporučeným přístupem při nutnosti dlouhodobé léčby. Je však také známo, že někteří pacienti se léčí sami na základě vlast-

ních zkušeností. Užívají PPIs jen do té doby, než se zbaví svých obtíží (zejména pyrózy), která je s onemocněním spojená. V poslední době se proto diskutují strategie **intermitentní**, krátkodobé terapie PPIs v době výskytu obtíží nebo „**on-demand**“ strategie (tj. léčba jedinou, třeba i vyšší dávkou, v době, kdy se vyskytnou obtíže). Bylo publikováno, že úleva od obtíží se dostavuje již při první dávce PPIs druhé generace. Prozatímní výsledky klinických a farmakoekonomických studií ukazují, že „on demand“ terapie rabeprazolem a esomeprazolem je jednak účinnou a jednak ekonomicky výhodnou terapií u pacientů s nekomplikovanou refluxní chorobou jícnu. Je tedy naděje, že by se mohly tyto PPIs uplatnit především při „on-demand“ strategii. Zda budou takovéto strategie v budoucnu doporučeny, je otázkou dalších klinických studií. Nepochybně by měly tyto strategie ekonomické výhody při dostupnosti nových

generací PPIs i v našich podmínkách.

► **Prokinetika** jsou látky, které stimulují motilitu trávicího ústrojí a normalizují ji. Jsou tedy významnými léky, které zasahují do poruch motility tohoto ústrojí. Jak již bylo řečeno, poruchy motility jícnu i žaludku ovlivňují významně refluxní chorobu jícnu a jsou důležitým faktorem, ovlivňujícím relapsy onemocnění. Podle mechanismů působení se prokinetika dělí na

- periferní antagonisty dopaminu (metoclopramid, domperidon a alizaprid)
 - látky, které působí na uvolňování acetylcholinu v myenterickém plexu (cisaprid, ve vývoji renzapid, zacopid, mosaprid)
 - látky, které mají synergní účinek, tj. působí antagonisticky na D2
 - receptory dopaminu a zároveň inhibují acetylcholinesterázu, tj. zvyšují uvolňování acetylcholinu, snižují jeho metabolismus a tím udržují jeho vysokou hladinu (itoprid).
- Další, méně terapeuticky využívaná prokinetika jsou:

- cholinergní agonisté (bethanechol, neostigmin)
- antagonisté κ-receptorů (fedotozin)
- antagonisté cholecystokininu (loxiglumid, devazaprid)
- makrolidy (erytromycin)
- mediátory sympatiku (antagonisté α2-receptorů, látky, blokující receptory β1)

Po podávání **metoclopramidu** a **domperidonu** bylo, kromě jiných uváděných nežádoucích účinků, referováno především o zvýšení hladiny prolaktinu.

Po **cisapridu**, dosud nejčastěji používaném prokinetiku, došlo u některých pacientů k prodloužení intervalu QTc na EKG se srdečními arytmiami a při vysokém dávkování až k srdeční zástavě.

Itoprid je prokinetikum novější řady, u kterého na EKG křivce nejsou popisovány žádné změny po jeho užívání a shora popsané účinky byly pozorovány jen v mizivém počtu případů. Zvýšená hladina prolaktinu je uváděna jen u 0,3% případů, výskyt průjmů u 0,7%, bolesti břicha u 0,3%, jen ojediněle stupor, závrať, podrážděnost, poruchy spánku, škytavka, zvýšená salivace, žízeň, zácpa, bolesti v zádech a únava. Itoprid má zároveň **antimetický účinek**. Zvyšuje peristaltiku jícnu, stimuluje žaludeční motilitu a tím urychluje evakuaci žaludku. Zároveň působí kladně na úpravu duodeno-gastrického refluxu, který hraje významnou úlohu i při refluxní chorobě jícnu. Itoprid je lék, který zaujímá významné místo v řadě prokinetických léků, které jsou v současné době u nás podávány. Léčba **akutní ataky** refluxní choroby jícnu je krátkodobá a obvykle trvá 8 týdnů. Dochází-li

k častým recidivám a vznikne-li **chronický průběh** onemocnění, je pak nutná **dlouhodobá léčba**, která má nejen odstranit obtíže pacienta, ale je i nástrojem prevence vzniku komplikací refluxní choroby jícnu.

Chirurgická terapie

Různé variace fundoplastiky jsou prováděny:

- ▶ při neúspěšnosti farmakoterapie
- ▶ u pacientů se špatnou kompliancí farmakoterapie
- ▶ u pacientů s těžkými komplikacemi

Chirurgický výkon je indikován k preventivnímu odstranění překance-rózních změn jícnu a u dětí se strukturálními změnami jícnu.

Chirurgický výkon u pacientů s těžkou refluxní chorobou jícnu, kteří mají nejen poruchu tonusu dolního svěrače jícnu, ale i těžké poruchy motility jícnu a žaludku, nemusí být fundoplikace vždy úspěšná.

Indikace k chirurgickému výkonu provádějí odborníci.

Závěr

Refluxní choroba jícnu je onemocnění, které zaujalo v posledních letech významné místo v ordinacích nejen gastroenterologů, ale i praktických lékařů. Za této situace, při zvyšující se prevalenci refluxních obtíží, se následná péče o pacienty s touto chorobou částečně přesouvá od gastroenterologů k praktickým lékařům. Vzhledem k dynamickým a měnícím se názorům na terapii refluxní choroby jícnu je třeba, aby se i zde uplatnily nové, krátkodobé i dlouhodobé strategie konzervativní léčby. Adekvátní úleva od obtíží zůstává dosažitelným a většinou měřitelným cílem konzervativní léčby nekomplikované refluxní choroby jícnu. Úspěšná terapie jednak zlepšuje kvalitu života postižených a jednak je prevencí vzniku komplikací. Nové technologie ovlivnily přijatelnost a účinnost chirurgické léčby těžkých nebo na konzervativní léčbu neodpovídajících forem chronické refluxní choroby jícnu a jejich komplikací. Úspěšný chirurgický výkon přináší dlouhodobé řešení.

Quamatel

Literatura

1. Bytzer P. On-demand therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 May;13 Suppl 1:S19
2. Carswell CI, Goa KL. Rabeprazole: an update of its use in acid-related disorders. *Drugs* 2001;61(15):2327-56
3. Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001 Sep;49(3):359-63
4. Feldman M, Barnett C. Relationship between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology* 1995; 108:125-131
5. Fraser AG. Gastro-oesophageal reflux and laryngeal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:265-272
6. Inadomi JM. On-demand and intermittent therapy for gastro-oesophageal reflux disease: economic consideration. *Pharmacoeconomics* 2002;20(9):565-76
7. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995; 27:67-70
8. Johnston BT, Lewis SA, Collins JS et al. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1-5
9. Johnston BT, McFarland RJ, Collins JS et al. Effects of different stress on oesophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996;38:492-497
10. Jones MP. Acid suppression in gastro-oesophageal reflux disease: Why? How? How much and when? *Postgrad Med J* 2002 Aug;78(922):465-8
11. Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonevitch C et al. Effect of cigarette smoking on gastro-oesophageal reflux by 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 785-1790
12. Loffeld RJ, van der Hulst RW. Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease: association and clinical implications. To treat or not to treat with anti-H.pylori therapy? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;(236):15-8
13. Nathoo V. Managing gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Int J Clin Pract* 2001 Sep;55(7):465-9
14. Quigley EM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 May; 13, Suppl 1:S13-8
15. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid related disorders in the US. *Drugs* 2002;62(7):1091-118
16. Shay SS, Conwell DL, Mehindru V et al. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol* 1996;91:54-60
17. Tytgat GN. Review article: long-term use of proton pump inhibitors in GORD - help or hindrance? *Aliment Pharmacol Ther* 2001 Sept;15 Suppl 2:6-9
18. Wendell B, Pfeiffer A, Pehl C et al. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:283-287
19. Weusten BL, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP et al. Symptom perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependant on spatiotemporal reflux characteristics. *Gastroenterology* 1995;108:1739-1744

S-CARD®

Statiny v rukou lékařů první linie

MUDr. Otto Herber

praktický lékař, Kralupy nad Vltavou

MUDr. Bohuslav Seifert

praktický lékař, Praha

MUDr. Jana Skoupá

všeobecná internistka, Praha

Úvod

V průběhu posledního desetiletí inhibitory HMG CoA reduktázy, tedy statiny, výraznou měrou přispěly k pokrokům v oblasti hypolipidemické léčby a snížení kardiovaskulárního rizika. Jednoznačný posun byl zaznamenán v etiologii a patogenezi vzniku aterosklerózy, stejně jako v objasnění úlohy cholesterolu a kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Celá řada klinických studií prokázala snížení mortality a morbidity kardiovaskulárních chorob pacientů s různým stupněm rizika (Studie 4S, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS). Tři z těchto studií byly prováděny v indikaci sekundární prevence, další dvě v indikaci primární prevence. Studie zahrnovaly téměř 30 tisíc léčebných pacientů s různým stupněm rizika. Někteří pacienti vykazovali vysoký stupeň rizika (stav po infarktu myokardu a/nebo nestabilní angina pectoris) a výchozí hladiny cholesterolu do 8,0 mmol/l, jiní pacienti neměli klinické příznaky kardiovaskulárních chorob a normální hladiny cholesterolu.

Studie prokázaly, že terapie statiny vede k významnému snížení rizika:

- ▶ vzniku infarktu myokardu
- ▶ kardiovaskulární mortality a morbidity
- ▶ potřebě revaskularizace
- ▶ incidence cévní mozkové příhody, bez závislosti na pohlaví, věku, hladině celkového cholesterolu, anamnéze hypertenze, diabetu mellitu a dalších chorob.

Výsledky jsou imponující zejména pro pacienty s vysokým rizikem, tedy v se-

kundární prevenci. Otázka primární prevence zůstávala dlouho nejasná, zejména pro vysoké náklady terapie statiny, a nezodpovězené otázky, zdali i nemocní s hodnotou LDL cholesterolu pod 3,25 mmol/l z léčby profitují. Výsledky Heart Protection Study (HPS) přinesly definitivní odpovědi na tyto otázky. Právě tato studie ukázala kromě jiného, že z terapie simvastatinem v dávce 40 mg/den profitují i léčeni s hladinami LDL cholesterolu pod 3,0 mmol/l.

Byly to právě poslední studie, které vedly k revizi a dalšímu zpřísnění amerických doporučení (NCEP III) v léčbě poruch lipidového metabolismu. V oblasti sekundární prevence, kde je role statinů jako léků první volby již dlouhou dobu jednoznačná, došlo ke zpřísnění požadavků na cílové hodnoty LDL cholesterolu. Revize naznačila zejména oblast primární prevence. Režimová opatření zůstávají sice nadále prvním krokem v léčbě, pacienti s vysokými nebo velmi vysokými hodnotami LDL cholesterolu, anebo nemocní s kumulací rizikových faktorů jsou indikováni k medikamentózní terapii.

V České republice jsou statiny k dispozici od první poloviny 90. let. Vzhledem k vysokým nákladům terapie byla indikace k léčbě do července 2001 limitována na doporučení specialisty (ve směr kardiologa a internisty). Nové milénium přineslo celou řadu značkových ekvivalentů zejména simvastatinu s výrazně sníženou cenou. Tyto skutečnosti vedly k uvolnění preskripce lovastatinu a simvastatinu pro praktické lékaře v indikaci sekundární prevence. Indikační omezení bylo definováno pro lékaře první linie následovně:

▶ Lékař indikuje lovastatin anebo simvastatin u nemocných s manifestní aterosklerózou – tedy v indikaci sekundární prevence – s izolovanou hypercholesterolémií nebo smíšenou poruchou s převahou hypercholesterolémie. Lékaři první linie nemohou indikovat kombinaci terapií (např. statin a současně fibrát), která nadále zůstává v rukou specialistů.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP uvolnění velice přivítala. Již delší dobu předem jsme se snažili, aby naši členové byli na nové produkty dobře připraveni a tak probíhala celá řada školicích akcí pod naší záštitou a ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi. Na druhé straně jsme si byli vědomi, že léčba hyperlipoproteinémií je terapií finančně velice náročnou. Zvažovali jsme tedy možnosti, jak monitorovat první období používání statinů u lékařů první linie a využít získaných poznatků kromě jiného i pro další edukační aktivity.

Iniciovali jsme proto projekt **S-CARD®**, jehož cílem bylo:

- ▶ Zjistit preskripční zvyklosti lékařů první linie při podávání statinů.
- ▶ Posoudit racionálnost používání statinů v souladu s doporučeními odborných společností a v souladu s omezeními pojišťoven.

Je pochopitelné, že jsme se snažili o vytvoření dostatečně rozsáhlého souboru, který by mohl sloužit i pro další jednání s pojišťovkami a ostatními institucemi. Pro značnou logistickou náročnost celého projektu jsme oslovili společnost Léčiva a.s., výrobce simvastatinu pod obchodním názvem Simvacard®, s nabídkou spolupráce. Firma Léčiva a.s. se

rozhodla projekt podporovat a sledovat údaje, které se týkají snášenlivosti léčby simvastatinem.

Metodika a design projektu

Sledování S-CARD bylo designované jako otevřené a multicentrické. Zařazeno bylo na 800 praktických lékařů (80%) a přibližně 200 (20%) ambulantních internistů. Zařazení pacientů nebylo nikterak omezeno s výjimkou schválených indikací, zohledněných kontraindikací a limitů daných preskripčním omezením. Od začátku bylo však jasné, že pacienti zařazení do sledování se budou rekrutovat ze dvou základních skupin:

- ▶ Pacienti dosud neléčení hypolipidemie, kterým byl simvastatin nasazen na základě kritérií sekundární prevence, tedy pacienti s manifestními projevy aterosklerózy.
- ▶ Pacienti již léčení hypolipidemie (obvykle se jednalo o terapii fibráty), u kterých stávající medikamentózní léčba a úprava životosprávy nevedla k dosažení uspokojivých hodnot lipidových parametrů a lékař proto přistoupil ke změně medikace.

Délka sledování byla stanovena na 12 měsíců. Pacienti byli kontrolováni podle potřeb a zvyklostí lékaře, sledovala se efektivita léčby a možné nežádoucí účinky, které byly zaznamenávány a pravidelně hlášeny.

Vzhledem ke skutečnosti, že se nejednalo o klinickou studii, nebylo požadováno hodnocení laboratorních parametrů v centrální laboratoři. Více než absolutní hodnota krevních lipidů a ostatních laboratorních parametrů stálo v popředí našeho zájmu hodnocení změn a trendů v průběhu léčby.

Sběr výsledků a statistické zpracování

Výsledky byly pravidelně sbírány a vyhodnocovány. Statistické zpracování probíhalo a probíhá na pracovišti ČSAV. Pro statistickou analýzu dat byly použity některé metody popisné statistiky a to výpočty základních charakteristik souborů – průměr, medián, minimální a maximální hodnoty, hodnoty kvartilů, odhady rozptylu. U kategoriálních dat pak kontingenční tabulky pro popis absolutních a relativních četností. Rozdíly mezi vstupními a výstupními hodnotami

tabulka č. 1

Rozložení pacientů dle počtu rizikových faktorů

počet rizikových faktorů	% pacientů
0	1
1	14
2	36
3	34
4	12
5	2

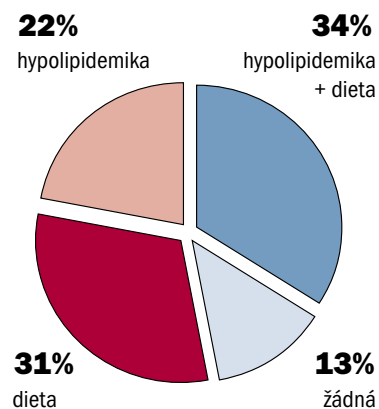
tabulka č. 2

Rozložení patologie lipidů ve sledovaném souboru

změněné laboratorní hodnoty	% pacientů
0	2
1	6
2	69
3	23

graf č. 1

Rozdělení pacientů před vstupem do sledování S-CARD



cholesterolu a odvozených veličin byly testovány párovým t-testem.

Výsledky

V průběhu října byla v rámci sledování S-CARD k dispozici data 2 171 léčených. Z nich bylo 51 % mužů, 49 % žen. Průměrný věk pacientů byl 60 let (muži 58 let), průměrná délka farmakoterapie v rámci sledování činila 8,7 měsíce. V rámci základních dat jsme rovněž hodnotili hmotnost pacientů, respektive jejich BMI. Hodnoty BMI do 25, tedy

v rámci normy, mělo 21,2 % pacientů, BMI v rozmezí 25 – 40 mělo 74,7 % léčených a 1,4 % bylo extrémně obézních s hodnotou BMI nad 40.

V další fázi jsme analyzovali rizikové faktory pacientů a jejich lipidové spektrum. Rizikové faktory jsme rozdělili dle zjednodušených doporučení na:

▶ Ovlivnitelné

- Kouření
- Hypertenze
- Diabetes mellitus
- Zvýšená hodnota LDL cholesterolu
- Snížená hodnota HDL cholesterolu

▶ Neovlivnitelné

- Anamnéza
- Věk pacienta

Při analýze ovlivnitelných rizikových faktorů jsme zjistili, že 85 % pacientů mělo 2 a více ovlivnitelných rizikových faktorů. Přesnější rozčlenění ukazuje tab. č. 1. Při analýze laboratorních lipidových parametrů jsme hodnotili hodnoty celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Podle doporučení SVL ČLS JEP a dalších odborných společností jsme sledovali a jako normu stanovili:

- ▶ Celkový cholesterol \leq 5 mmol/l
- ▶ LDL cholesterol \leq 3 mmol/l
- ▶ HDL cholesterol \geq 1 mmol/l

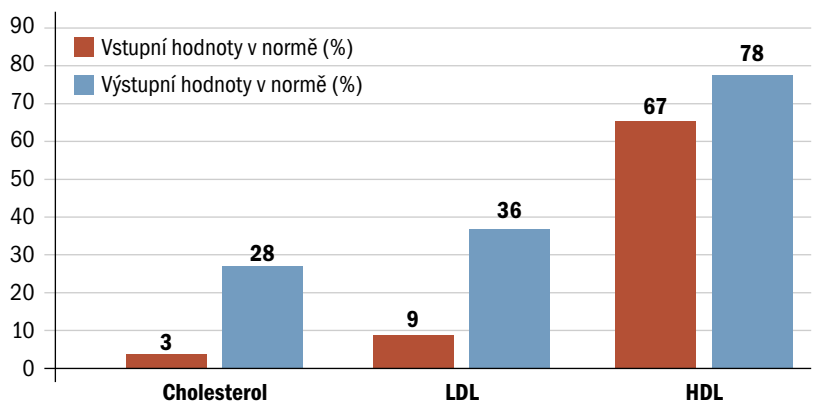
V rámci posouzení krevních lipidů mělo 92 % souboru 2 a více patologických hodnot. Tab. č. 2 ukazuje jaké rozložení patologie lipidů bylo ve sledovaném souboru.

V rámci sledování racionálnosti předepisování jsme hodnotili, zdali byly statiny indikovány striktně na základě sekundární anebo i primární prevence. Nemohli jsme a primárně se nám nejednalo o posouzení, zdali případná preskripce statinů v primární prevenci jde na vrub lékařů první linie (ve sledování byli zařazení i internisté). Spíše se nám jednalo o zhodnocení rozdílů mezi oběma skupinami co do rizika pacientů a zhodnocení využití nefarmakologických metod léčby.

V rámci sledování S-CARD bylo 56% léčených před zahájením sledování léčeno hypolipidemickou medikamentózní terapií, a to buď samostatně anebo v kombinaci s dietou. Samotnou dietu mělo 31% pacientů, bez medikace bylo 13% zařazených do sledování. Graf č.1 ukazuje procentuální rozdělení pacientů před vstupem do sledování S-CARD®.

graf č. 2

Rozbor procenta pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot po terapii



tabulka č. 3

Parametry léčených pacientů

Kritérium	% pacientů
Ženy	49
Obezita	75
2 a více RF	85
2 a více změřených LH tuků	92
Věk přes 50 let	85
Anamnéza	58
Věk přes 60 let	53

RF = rizikové faktory, LH = laboratorní hodnoty

Podle administrativního rozdělení na sekundární a primární prevenci, odpovídalo v souboru S-CARD® indikaci sekundární prevence 61% léčených, indikaci primární prevence 29% pacientů. U 10 % nebylo na základě anamnestických dat možné jednoznačné přiřazení. Pokud porovnáme oba podsoubory z hlediska neovlivnitelných rizikových faktorů zjistíme, že jak pacienti v sekundární prevenci tak i nemocní v primární prevenci byli vysoce riziková. Dva a více rizikových faktorů vykazovalo 90% nemocných v podsouboru sekundární prevence a 75% léčených v podsouboru pacientů s nižším rizikem. Obdobná situace se vyskytla i při posouzení počtu patologických hodnot lipidů, kde obě skupiny vykazovaly kolem 90% nemocných se dvěma anebo více patologickými hodnotami lipidogramů. Dále jsme hodnotili efekt terapie. V prů-

běhu trvání léčby (tedy v průměru přibližně 9 měsíců) došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu celkového cholesterolu (- 20,8%) i LDL cholesterolu (- 23,9%), ale i vzestupu HDL cholesterolu (+ 14,6%) a to i přes skutečnost, že již průměrné vstupní hodnoty HDL cholesterolu byly nad úroveň normálu (1,29 mmol/l). Zajímavé je, že porovnatelné procentuální poklesy LDL a celkového cholesterolu, stejně tak jako nárůsty HDL cholesterolu byly pozorovány v obou podskupinách, tedy ve skupině sekundární i primární prevence.

Důležitým kritériem úspěšnosti terapie je dosažení cílových hodnot lipidových parametrů. V našem sledovaném souboru dosáhlo přibližně 25% po 9-ti měsíční léčbě normálních hodnot celkového a LDL cholesterolu. V případě HDL cholesterolu byla situace ještě pozitivnější, ale nutno konstatovat, že již při vstupu do sledování mělo 67% pacientů HDL cholesterol na nebo nad hodnotou 1,00 mmol/l.

Podrobnější rozbor procenta pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot po terapii ukazuje graf č. 2.

V této souvislosti se jeví jako důležité říci, že průměrná dávka užívaného simvastatinu před a po terapii činila 20 mg/den. Lze předpokládat, že v případě zvýšení dávky simvastatinu u některých nemocných na 40 mg/den by bylo dosaženo ještě pozitivnějších výsledků.

Snášenlivost přípravku byla posouzena jako vynikající. Celková incidence nežá-

doucích účinků byla 2,11%. Jako pravděpodobná byla souvislost vzniku nežádoucích účinků s podáváním simvastatinu hodnocena u 23 pacientů, tedy přibližně u 1% léčených. K vysazení simvastatinu vedly nežádoucí účinky (bez ohledu, zda-li byly či nebyly zhodnoceny v souvislosti s podáváním produktu) u 32 léčených.

Více než 31% nežádoucích účinků bylo zaznamenáno v oblasti muskuloskeletálního systému, u 4 pacientů došlo ke zvýšení hodnot CK. U žádného z pacientů nedošlo k příznakům rhabdomyolýzy. Ve 45% všech sledovaných nežádoucích účinků se jednalo o gastrointestinální poruchy, v 7,5% o poruchy ze strany centrálního nervového systému, ve 3,8% případů o kožní změny. Zbytek (12,5%) tvořil nehomogenní soubor.

Diskuse a závěry

Cílem sledování S-CARD bylo kromě jiného posoudit, zdali lékaři první linie používají statiny racionálně, tedy zda-li se léčí pacienti s kumulací rizik. Profil pacientů naznačuje, že pacienti zařazení do sledování S-CARD představovali populaci s vysokým rizikem.

Tabulka 3 shrnuje parametry léčených: Zajímavostí je relativně vysoké procento žen ve sledování S-CARD, porovnáme-li tato data s velkými multicentrickými, sekundárně preventivními studiemi. Rovněž procento výskytu hypertenze a diabetu bylo ve sledování S-CARD vysoké. Na druhé straně bylo procento kuřáků porovnatelné se studií 4S.

V tabulce č. 4 jsou porovnání některých zmiňovaných parametrů.

Vysoké procento diabetiků a hypertoniků v rámci sledování S-CARD a v porovnání se studiemi si vysvětlujeme neomezováním limitujícími vstupními kritérii. Lze předpokládat, že parametry zjištěné v rámci S-CARD odpovídají průřezu námi léčené populace.

Velkou pozornost jsme věnovali podskupině diabetiků. Jednak proto, že riziko vzniku a progresu kardiovaskulárních chorob je u těchto pacientů vysoké, jednak vzhledem k diskusím v oblasti indikační a úhradové politiky, zdali diabetes patří do indikace sekundární prevence či nikoliv. Riziko diabetiků prokázala již studie 4S, porovnáním placebové větve (tedy pacienti neléčení

tabulka č. 4

Procentuelní srovnání vybraných rizikových faktorů studie S-CARD a ostatních studií

Rizikové faktory	S-CARD	4S	CARE	LIPID
Kouření	29	27	21	10
Hypertenze	74	26	43	42
DM	31	5	15	9

tabulka č. 5

Příčina úmrtí u diabetiků a nediabetiků ve studii 4S

Příhoda	nediabetici (% pacientů)	diabetici (% pacientů)
Úmrtí z KV příčiny	97	74
Úmrtí celkem	27	29
Infarkt myokardu	33	25
Cévní mozková příhoda	90	81

tabulka č. 6

Srovnání rizikových faktorů u diabetiků a ostatních pacientů ve studii S-CARD

RF - Parametr	% u diabetiků	% u celku
Hypertenze	97	74
Kouření	27	29
Patol. HDL	33	25
Patol. LDL	90	81

simvastatinem v této studii) diabetiků a nediabetiků vidíme, že u diabetiků bylo riziko kardiovaskulární příhody přibližně dvojnásobné. Procento pacientů v obou podskupinách ve studii 4S ukazuje tabulka č. 5.

Pokud rizikové faktory ve sledování S-CARD v podskupině diabetiků porovnáme s celým sledovaným souborem zjistíme, že se u diabetiků se vyskytovalo významně větší procento nemocných s hypertenzí (97% vs. 74%) s patologickými hodnotami HDL cholesterolu (33% vs 29%) i LDL cholesterolu (90% vs 81 %). Naopak procento kuřáků bylo v podskupině diabetiků nižší. Na základě literárních dat i našich zkušeností se jednoznačně domníváme, že právě diabetikům by měla být ze strany specialistů, ale i lékařů první linie věnována maximální pozornost pro prevenci a léčbu aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob.

Provedené multicentrické studie, např. studie WOSCOPS, prokázaly, že snížení

LDL cholesterolu o 25% snižuje riziko koronární příhody o 50%. V tomto světě můžeme být spokojeni s dosaženým průměrným snížením hladiny LDL cholesterolu v rámci sledování S-CARD, které bylo na úrovni téměř 24%. Navíc 27% pacientů dosáhlo cílových hodnot LDL cholesterolu. Lze předpokládat, že výsledek by byl ještě lepší v případě, že by došlo ke zvýšení dávky simvastatinu z 20 mg na 40 mg/den. Jak ukazuje profil nežádoucích účinků, není třeba se zvýšení dávky obávat.

Pokud porovnáme pacienty, indikované v sekundární a primární prevenci, je zřejmé, že obě skupiny vykazovaly porovnatelný, vysoký stupeň rizika kardiovaskulární příhody. V této souvislosti je třeba si uvědomit, že rozdělení léčby na sekundární a primární prevenci je spíše administrativní. I pacienti v primární prevenci nesou vysoké riziko akutního kardiovaskulárního onemocnění, které se dosud nemanifestovalo. Pokud vezmeme v úvahu skutečnost, že prognóza

léčených s již manifestními projevy aterosklerózy je bezesporu horší než prognóza nemocných dosud asymptomatických, musíme vysoce rizikovým pacientům věnovat velkou pozornost, a to včetně nefarmakologických přístupů k onemocnění (snížení tělesné hmotnosti, dieta a režimová opatření). Pro každodenní praxi ze sledování S-CARD vyplývá:

- ▶ Simvastatin je indikován pacientům s vysokým stupněm rizika kardiovaskulární příhody.
- ▶ V případě primární i sekundární prevence je třeba věnovat zvýšenou pozornost nefarmakologické léčbě.
- ▶ Projekt S-CARD prokázal významné zlepšení lipidových parametrů při léčbě simvastatinem (Simvacard®) ve všech sledovaných podskupinách, v případě LDL cholesterolu došlo ke snížení o 25%, což odpovídá snížení rizika kardiovaskulární příhody o 50%.
- ▶ Pacienti s diabetem vykazují riziko koronární příhody nad 20% a terapii by měla být věnována maximální pozornost, a to ze strany specialistů i lékařů první linie.
- ▶ Administrativním členěním na primární a sekundární prevenci nelze považovat pacienty v indikaci primární prevence za „zdravé“. Sledování S-CARD prokázalo jejich vysoké riziko akutní kardiovaskulární příhody a klinické manifestace aterosklerózy.
- ▶ Snášitelnost přípravku Simvacard® byla vynikající. Výskyt nežádoucích účinků se pohyboval lehce nad 2% hranicí, incidence nežádoucích příhod, která byla dávana do souvislosti s medikací dokonce na úrovni 1% pacientů. Nezaznamenali jsme výskyt rhabdomyolýzy. Uvedená snášitelnost ukazuje na možnost zvýšení dávky z 20 na 40 mg u pacientů u kterých chceme dosáhnout výraznější terapeutické odpovědi.
- ▶ Lékaři první linie ukázali vysoký stupeň erudice a znalosti problematiky léčby hyperlipoproteinémií. Na základě výsledků sledování S-CARD lze usoudit, že rozhodnutí o uvolnění simvastatinu a lovastatinu pro praktické lékaře bylo správné.

Poděkování: Autoři děkují společnosti Léčiva a.s., která podpořila tento projekt po stránce logistické i materiální.

Amlodipin:

současné možnosti použití v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Jaroslav Skopal

1. interní oddělení, Nemocnice Na Františku s poliklinikou, Praha

Souhrn:

Amlodipin řadíme do skupiny derivátů dihydropyridinu, který zabraňuje vstupu kalciových iontů přes pomalé kalciové kanály do hladkých svalových buněk v periferních a koronárních cévách, čímž vzniká významná vasodilatace. Krátkodobé i dlouhodobé klinické studie prokázaly účinnost amlodipinu jako antianginozního preparátu u pacientů se stabilní anginou pectoris a jako antihypertenziva u pacientů s lehkou a středně těžkou hypertenzní chorobou. Z malých srovnávacích studií je zřejmé, že amlodipin je alespoň stejně účinný jako „standardní“ preparáty jako jsou atenolol, verapamil, hydrochlorothiazid nebo captopril k léčbě esenciální hypertenze a diltiazem nebo nadolol k léčbě anginy pectoris. Amlodipin je dobře tolerován, má minimum nežádoucích účinků, které jsou známy při terapii jinými kardiovaskulárními preparáty (negativní vliv na lipidové spektrum, převodní poruchy, posturální hypotenze). Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s terapií amlodipinem jsou edem a flush, které jsou vyjádřením vasodilatačního potenciálu amlodipinu, bývají však pouze málo vyjádřené. Amlodipin je užitečnou terapeutickou alternativou pro pacienty s arteriální hypertenzí a chronickou stabilní anginou pectoris s velmi dobrou snášenlivostí.

Klíčová slova:

antagonista kalcia, esenciální hypertenze, chronická stabilní angina pectoris, vasospastická angina pectoris

Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se amlodipin pomalu, ale téměř úplně vstřebává ze zažívacího traktu. Vrcholové plasmatické koncentrace dosahuje 6. a 12. hodinou. Po perorálním podání se amlodipin se vyznačuje vysokou biologickou dostupností kolem 60 až 65%, která není ovlivněna příjmem potravy.

U zdravých dobrovolníků ustálené plasmatické koncentrace bylo dosaženo po 7 dnech, při dávkování jednou denně, bez projevů kumulace. Amlodipin má velký distribuční objem a je vázán ve více než v 95% na plasmatické bílkoviny.

Na rozdíl od verapamilu, diltiazemu a nife-

dipinu, amlodipin neprochází složitou metabolickou cestou. Je metabolisován v játrech, kde je biotransformace amlodipinu zahájena oxidací dihydropyridinového řetězce, za vzniku analogu pyridinu, po které následuje oxidativní deaminace 2-aminoethoxymethylové části řetězce. Tato metabolická cesta vede k produkci více než 75% nekonjugovaných metabolitů amlodipinu vylučovaných močí. Žádný z těchto metabolitů nemá farmakologickou aktivitu.

Ve srovnání s ostatními kalciovými blokátory, se amlodipin vyznačuje relativně dlouhým poločasem eliminace, kolem 35–45 hodin, což umožňuje dávkování 1x denně.

Po perorálním podání je méně než 10% perorálně podaného amlodipinu vylučováno v nezměněné podobě, 60% dávky je vylučováno močí a 20–25% je vylučováno stolicí. Je známo že amlodipin a jeho metabolity jsou též vylučovány žlučí a/nebo střevní stěnou.

U pacientů s jaterní cirhózou a gerontologických pacientů je eliminace amlodipinu významně snížena, což vede k akumulaci farmaka v organismu v důsledku prodlouženého poločasu eliminace. U geriatrických pacientů je poločas eliminace projevem interindividuální variability, nicméně úprava dávky by měla být provedena u obou skupin pacientů. Farmakokinetický profil amlodipinu není významně ovlivňován u pacientů s postižením renálních funkcí.

Terapeutické užití

1) Angina pectoris

Pro anginu pectoris je charakteristická bolest, nebo dyskomfort na hrudi jako projev ischemie myokardu, která je důsledkem nevyváženého poměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku k myocytu přes fixní nebo dynamickou obstrukci věnčitých tepen. Z obecného pohledu je chronická stabilní angina pectoris projevem fixované obstrukce věnčité tepny (např. aterosklerotickými pláty), zatímco vasospastická angina pectoris je obvykle způsobena dynamickou obstrukcí (např. spasmus věnčité tepny).

1.1) Stabilní angina pectoris

U pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, antagonisté kalcia snižují nároky myokardu na kyslík během zátěže a mohou tudíž oddálit, nebo zcela zabránit nástupu pozátěžové ischemie myokardu. Bylo provedeno několik studií ke stanovení antianginozního účinku amlodipinu při léčbě chronické stabilní anginy pectoris, a to jak formou placebem kontrolovaných studií, tak formou srovnávacích studií, v nichž byla ponechána standardní terapie (např. diltiazem, nadolol). Antianginozní efekt byl objektivizován ukazateli ischemie myokardu jako jsou

celková doba zátěže, doba do objevení anginozních příznaků, změny ST úseku během zátěže. Současně byly sledovány subjektivní ukazatele (frekvence anginozních záchvatů, frekvence užití nitroglycerinu).

Otevřené studie

V nezaslepené studii s vybranými pacienty se symptomatickou ischemií myokardu byl titrován amlodipin až do dávky 10 mg/den (střední dávka 8,6 mg/den). Došlo k signifikantnímu zlepšení subjektivních příznaků ischemie (Beckerman at al. 1989). Po 10 týdnech terapie 95% pacientů udávalo zlepšení symptomatologie anginy pectoris a 91% označilo zlepšení při provádění běžné fyzické aktivity. Stejně jako Beckerman, tak i Estrada a spol. 1989 a Glasser a West 1988 prokázali snížení subjektivních ukazatelů anginy pectoris – frekvence anginozních záchvatů a potřeba nitroglycerinu. Ačkoliv bylo zařazeno do těchto studií poměrně malé množství pacientů, bylo prokázáno snížení změn ST úseků na EKG během zátěže a signifikantní prodloužení celkového času zátěže.

Placebem kontrolované studie

Tyto potvrdily výsledky otevřených studií. Ve studiích zaměřených na nejnižší účinnou dávku vedoucí k dosažení požadovaného cíle prokázal Thadani a spolupracovníci že trvání zátěže u 136 pacientů se stabilní anginou pectoris bylo signifikantně prodlouženo pouze při dávkování amlodipinu 10mg/den po 4 týdenní terapii. Taylor a spolupracovníci dospěli k poněkud odlišným výsledkům: pouze dávka 10 mg/den může signifikantně prodloužit čas od začátku zátěže do vzniku anginozních příznaků, zatímco dávka 1,25, 2,5, 5 a 10mg/den významně prodlužuje trvání zátěže a významně snižuje frekvenci anginozních záchvatů. V této skupině bylo prokázáno u 63% pacientů střední, nebo výrazné zlepšení anginozní symptomatologie u pacientů léčených amlodipinem. Kinnard a spol. též prokázali signifikantní prodloužení trvání zátěže po podání amlodipinu 10mg/den po 4 týdenní terapii a významné snížení depresí ST úseků během zátěže. Co se týče subjektivního hodnocení medikamentózní kontroly anginy pectoris, většina placebem kontrolovaných studií prokázala významné snížení anginozních záchvatů a spotřeby nitroglycerinu po amlodipinu.

Srovnání s jinými antianginozními léky

Antianginozní účinek amlodipinu je srovnatelný s účinkem nadololu a diltiazemu.

Studie de Weerda, Singha a Caponnetta prokázaly, že amlodipin má stejný antianginozní potenciál jako diltiazem a nadolol. Zajímavé bylo zjištění Caponnetta, že amlodipin má příznivý vliv na lipidový profil.

1.2) Vasospastická angina pectoris

Klinické studie prokázaly, že užití 10 mg amlodipinu denně po dobu 4 týdnů vede ke statisticky významnému poklesu frekvence anginozních záchvatů ve srovnání s placebem a nitráty. Studie Watanaba, ve které byla dávka amlodipinu zvyšována každé 2 týdny s cílem dosažení požadovaného efektu za předpokladu dobré tolerance amlodipinu, prokázala u pacientů s vasospastickou anginou pectoris zlepšení symptomatologie a EKG korelátu ve 46,7% při dávkování 2,5 mg/den, v 73,5% při dávkování 5 mg/den a v 76,5% při dávkování 10 mg/den. Vzhledem k statisticky nevýznamnému rozdílu mezi dávkou 5 a 10 mg/den, byla stanovena jako optimální dávka 5 mg/den pro léčbu vasospastické anginy pectoris.

2) Esenciální hypertenze

Použití amlodipinu při léčbě esenciální hypertenze bylo hodnoceno jak v otevřených studiích, tak i ve studiích kontrolovaných placebem, či několika standardními antihypertenzivy. Pozornost byla zejména zaměřena na účinnost amlodipinu v monoterapii při mírné a středně těžké hypertenzi a na účinnost v průběhu kombinací terapie s hydrochlorothiazidem nebo inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí jedním z těchto antihypertenziv při monoterapii.

Otevřené studie

Wandewoude a spolupracovníci hodnotili antihypertenzní účinek amlodipinu u starších pacientů (střední věk kolem 75 let), se systolickou hypertenzí (systolický krevní tlak více jak 160 mmHg). V této nezaslepené studii došlo během 10 týdnů léčby amlodipinem v dávce 5 až 10 mg/den k signifikantnímu snížení systolického i diastolického krevního tlaku. U 66,7% pacientů byla považována léčba za úspěšnou.

Placebem kontrolované studie

Tyto studie prokázaly trvalé a statisticky významné snížení krevního tlaku (ve většině studií o 10 – 15% systolického i diastolického tlaku) společně s normalizací krevního tlaku u většiny pacientů. V placebem kontrolované studii Frickově bylo 205 pacientů

Normodipin

randomizováno do dvojité slepého designu studie s počátečními dávkami amlodipinu 1,25, 2,5 nebo 5 mg/den. Dávky byly zdvojnásobeny za předpokladu, že nebylo dosaženo cílové hodnoty krevního tlaku (diastolický krevní tlak pod 90 mmHg, vleže i vestoje, doprovázený poklesem o 10 mm oproti vstupní hodnotě). Všechny dávky amlodipinu signifikantně snížily systolický i diastolický tlak vleže a systolický tlak vestoje. Ale pouze dávka 5 a 10 mg/den signifikantně snížila diastolický krevní tlak vestoje. Z uvedeného je zřejmé, že k dosažení požadované hodnoty krevního tlaku je minimální dávka 5 mg amlodipinu jednou denně s tím, že v případě nedostatečné odpovědi je možno dávku zdvojnásobit.

Srovnání s ostatními antihypertenzními léky

Několik srovnávacích studií prokázalo podobné, signifikantně významné snížení krevního tlaku jak vleže, tak i vestoje u pacientů s esenciální hypertenzí při léčbě amlodipinem v dávkách od 2,5 až 10 mg jednou denně. Snížení krevního tlaku bylo srovnatelné s terapií atenololem, hydrochlorothiazidem a captoprilem v obvyklém dávkování.

Snášenlivost

V mnoha studiích byla hodnocena snášenlivost amlodipinu jako velmi dobrá až výborná u 85% pacientů. Dle metaanalýzy provedené Osterlohem ze 40 dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií, bylo zjištěno, že nejčastějším nežádoucím účinkem ve srovnání s placebem byl otok, i když malé až střední intenzity, flush a únava. Pouze 1% pacientů, kteří užívali amlodipin přerušilo terapii z důvodu otoku, pouze 0,4% pacientů mělo otoky, které dle názoru ošetřujících lékařů byly považovány za otoky způsobené amlodipinem. Nežádoucí účinky, zejména edem a flush, jsou čtenější u při dávkování 10 mg/den než u nižších dávek. Bylo též prokázáno, že incidence otoku při léčbě amlodipinem je signifikantně vyšší než u pacientů léčených atenololem, nadololem, verapamilem nebo hydrochlorothiazidem. Více pacientů léčených amlodipinem udávalo flush ve srovnání s pacienty léčených atenololem, zatímco výskyt únavy, nevolnosti a periferní ischemie byl signifikantně větší u pacientů léčených atenololem. Při srovnání nežádoucích účinků amlodipinu s jinými léky, bylo prokázáno, že únava a bradykardie jsou častější ve skupině pacientů léčených nadololem, zácpa se vyskytla častěji u pa-

cientů léčených verapamilem, výskyt únavy byl méně častý ve skupině pacientů léčených diltiazemem, signifikantní elevace hladiny kreatininu a kyseliny močové a snížení hladiny kalemie bylo prokázáno ve skupině pacientů léčených hydrochlorothiazidem. Amlodipin nemá negativní vliv na hladinu sérových lipidů, která je častá při terapii thiazidovými diuretiky, a v případě kombináční terapie může kompenzovat tento nežádoucí účinek thiazidových diuretik. Celkový počet nežádoucích příhod byl stejný u mladých pacientů tak i u pacientů starších než 65 let. Otoky a závrativost se však vyskytly častěji u starších pacientů léčených amlodipinem. Procento pacientů, kteří přerušili terapii z důvodu intolerance, bylo stejné v obou skupinách. Méně časté nežádoucí účinky: byly popsány křeče, časté močení, kašel, impotence, astma, epistaxe, nervozita a zánět spojivek.

Lékové interakce

Bylo prokázáno, že současné podávání amlodipinu a digoxinu nemá vliv na plasmatickou hladinu digoxinu, ani na clearance digoxinu ledvinami. Současné podávání amlodipinu a cimetidinu neovlivnilo farmakokinetický profil amlodipinu. Stejně tak není ovlivněna hemodynamická odpověď amlodipinu při současném parenterálním podání nitroglycerinu.

Dávkování

Dle obecně přijímaných doporučení u hypertoniků má být zahájena léčba dávkou 5 mg/den. Pokud není dosaženo terapeutické odpovědi do 2 týdnů, zvyšujeme dávku na 10 mg/den. Stejně doporučení platí pro pacienty s anginou pectoris.

Terapeutické možnosti v ordinaci praktického lékaře

Dle hemodynamického a elektrofyziologického účinku je amlodipin účinné, dlouhodobě působící koronární a periferní vasodilatans s minimálním efektem na sinoatriální a atrioventrikulární uzel a kontraktilitu myokardu. Amlodipin má při dávkování jednou denně významný antihypertenzní a antianginózní účinek. Při léčbě pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris snižuje amlodipin jak subjektivní, tak i objektivní příznaky anginy pectoris při velmi dobré snášenlivosti. Statisticky významně snižuje frekvenci anginózních záchvatů, spotřebu nitroglycerinu, významnost změn ST úseků, prodlužuje trvání zátěže a čas od začátku zátěže do objevení se anginózních příznaků. Ve srovnávacích

studiích s jinými antianginózními léky bylo dosaženo při dávkování amlodipinu jednou denně stejné účinnosti jako při léčbě nadololem nebo diltiazemem. Současně byla prokázána efektivita amlodipinu při léčbě vasospastické anginy pectoris. Klinické studie prokázaly jednoznačnou antihypertenzní účinnost a velmi dobrou snášenlivost amlodipinu při dávkování jednou denně. Placebem kontrolované studie prokázaly u pacientů s mírnou a střední hypertenzí snížení krevního tlaku o 10-18%. Důležité bylo zjištění že amlodipin snižuje krevní tlak po celou dobu 24 hodin. Ve srovnávacích studiích bylo prokázáno, že snížení krevního tlaku při monoterapii amlodipinem bylo srovnatelné s terapií hydrochlorothiazidem, verapamilem, atenololem nebo captoprilem.

Amlodipin patří mezi dobře snášená anti hypertenziva a antianginózní léky. Nežádoucí účinky známé z terapie jinými antihypertenzivy, či antianginózními léky - jako jsou posturální hypotenze, deprese sinusového uzlu nebo porucha atrioventrikulárního vedení, nebo globální porucha srdeční funkce - se při terapii amlodipinem objevují velmi vzácně. Závěrem lze shrnout: amlodipin nabízí účinnou možnost antihypertenzivní a antianginózní terapie s výhodnými farmakokinetickými, farmakodynamickými parametry s velmi dobrou snášenlivostí pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním.

Literatura:

1. Beckerman B and the investigators of study AML-NY-87-009. An open multicenter efficacy and safety evaluation of amlodipine in the treatment of symptomatic myocardial ischemia, Symposium: Nice 14-15 Sep, 1989.
2. Bernini F, Effects of calcium antagonists on lipid an atherosclerosis. American Journal of Cardiology 64: 1291-1341, 1989
3. Caponnetto S. Open comparative study to assess the efficacy and safety of two calcium antagonists: amlodipine and diltiazem in the treatment of symptomatic myocardial ischemia. Nice 14-15 Sep.1989.
4. De Weerd P.En 8-week evaluation of amlodipine and diltiazem in patients with stable exertional angina pectoris. Nice 14-15 Sep.1989.
5. Estrada JN. Antiischemic properties of amlodipine, a new calcium antagonist, in patient with severe coronary artery disease: a prospective trial. American Heart Journal 118(5): 1130, 1989.
6. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. American Journal of Cardiology 62, 518-522,1988.
7. Kinnard D.R, Endurance testing for evaluation of antianginal therapy with amlodipine, a calcium channel blocking agent. Journal of the American College of Cardiology 12: 791-796,1988.
8. Mudroch D, A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs 41(3):478-505, 1991.
9. Osterloh I.The safety of amlodipine. American Heart Journal 118, 1114-1120, 1989a.
10. Thadani U and Amlodipine study group. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris a parallel dose-response, placebo-controlled study. American Heart. Journal. 118: 1135,1989.
11. Wandewoude M, Open evaluation of amlodipine in the monotherapeutic treatment of systolic hypertension in the elderly. Nice 14-15 Sep, 1989.

VZDĚLÁVÁNÍ SE SVL: SYSTÉMOVÁ ENZYMOTERAPIE V PRAXI

termín, město	místo konání	kontaktní osoby
13. 5. úterý - 17 hod., Olomouc	Velká posluchárna Teoretických ústavů LF Olomouc	MUDr. Helena Štěpánková (odborný garant - Olomoucký kraj) SPEA, nám. Hrdinů, 772 00 Olomouc tel.: 585 505 133, e-mail: stepankova.h@quick.cz
14. 5. středa - 18 hod., Opava	Hotel Koruna	MUDr. Kamil Běský (předseda Okresní organizace SPL ČR) tel.: 553 794 110 - ordinace, 776 786 782 e-mail: kamil.bersky@volny.cz
15. 5. čtvrtek - 17 hod., Třinec	TRISIA a.s.	MUDr. Eva Grzegorzová (předseda Okresní organizace SPL ČR) tel.: 558 696 219, 607 231 168 e-mail: eva.grzegorz@volny.cz

KONTINUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE: INFORMACE Z ÚSTÍ NAD LABEM

■ Úvodní slovo

Přednášky zaměřené na seznámení se s doporučenými postupy pro praktické lékaře probíhají v Ústí nad Labem vždy první čtvrtek v měsíci. Účast lékařů na těchto seminářích pořádaných SVL ČLS JEP je více než uspokojivá. Souběžně s březnovým seminářem proběhl i seminář pro sestry PL, který se setkal s neobvykle vysokým zájmem. Zúčastnilo se ho více jak 100 sester, jejichž zájem o kontinuální vzdělávání trvá, proto doufám, že v nejbližší době proběhne další seminář věnovaný kontinuálnímu vzdělávání sester. Všechny dosud proběhlé semináře byly velmi zajímavé, proto bych chtěla poděkovat všem přednášejícím. Únorový, v pořadí první seminář byl věnován angiologii. MUDr. Olga Stehlíková přednášela o akutní žilní tromboze, o tromboflebitidě a o chronické žilní insuficienci. Přednášky byly velmi zajímavé, ale velmi obsáhlé, provázené bohatou obrazovou dokumentací, proto jsem se rozhodla, že se pokusím sdělit své postřehy alespoň z přednášky o flebotromboze. Na tuto přednášku navazoval březnový seminář věnovaný nejenom anémiím, ale i vedení ambulantní antikoagulační léčby – tato přednáška primáře hematologického oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem MUDr. J. Libigera byla vyčerpávající s bohatou diskuzí a zájmem lékařů. Děkuji rovněž MUDr. Gabriele Hermanové, která připravila zajímavé kasuistiky na oba semináře a MUDr. Labuťové za kasuistiku na dubnový seminář. Nyní se těšíme na přednášku z myoskeletální medicíny, kterou pro nás připravila primářka rehabilitačního oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem MUDr. Eva Lohniská a MUDr. Pavel Maršálek.

POZNÁMKY Z PŘEDNÁŠKY MUDr. OLGY STEHLÍKOVÉ: FLEBOTROMBÓZA

■ Z anatomie

Hluboký žilní systém na lýtku představují v. tibialis anterior, posterior a v. fibularis spojující se ve v. poplitea a pokračující jako v. femoralis superficialis a communis do v. iliaca, která ústí do v. cava inferior. Povrchní žilní systém představuje v. saphena magna vlévající se do v. femoralis a v. s. parva vlévající se do v. poplitea. Spojení zajišťují vv. communicantes opatřeny chlopněmi zajišťujícími tok krve pouze z povrchového systému do hlubokého.

Flebotrombóza – primární je vznik trombu v hlubokých žilách provázen různým stupněm zánětlivé reakce.

Patogeneze – uplatnění tzv. Virchowovy a Rokitanského triády: hyperkoagulační stav, krevní stáza a poškození cévní stěny. Uplatňuje se i porucha fibrinolýzy, změna reologických vlastností krve, porucha funkce endotelu, aktivace destiček.

Hyperkoagulační stavy

1. Primární trombofilie – vrozené defekty koagulace, geneticky podmíněné: deficit antitrombinu III, deficit proteinu C a S, APC rezistence (mutace faktoru Va Leiden, vyskytuje se u 20 – 50% nemocných s opakovanými trombózami), deficit plasminogenu, mutace genu pro protrombin, hyperhomocysteinémie, dysfibrinogemie, defekt tkáňového aktivátoru plasminogenu, ACLA, pozitivní lupus antikoagulans

2. Sekundárně vzniklé trombofilie – získaný defekt, resp. aktivace koagulace: malignity, operační výkony, myeloproliferativní onemocnění, obezita, gravidita, nefrotický sy, léčba estrogyny, kortikoidy, chemoterapie

Krevní stáza: imobilizace po operacích, sádrová fixace, hospitalizace, hemiplegie, gravidita, šestinedělí, dlouhá cesta dopravním prostředkem, dlouhé sezení „noha přes nohu“, chronická žilní insuficience, varixy, srdeční selhání.

Poškození cévní stěny: úraz, popálení, sepse

Klinický obraz

1. Otok – jednostranný, měkký, u trombóz lýtkových žil malý, kolem kotníku, u trombózy v. poplita a distální části v. femoralis dosahující ke kolenu, při ileofemorální trombóze dosahuje až do inguiny. Důležité je změřit obvod končetin – pozitivní je rozdíl 1,5 – 2 cm.

2. Bolestivost – známka zánětlivé reakce. Při vyšetření je bolestivá hluboká palpace lýtky a vnitřní strany stehna, pozitivní plantární znamení (bolest při tlaku uprostřed chodidla), pozitivní Homansovo znamení (bolest v lýtku při flexi nohy, je málo spolehlivé), Lowenbergovo znamení (bolest vyvolaná nafouknutím manžety tonometru při nižším tlaku než na protilehlé končetině, rozdíl větší než 20 mmHg).

3. Zvýšený žilní tlak – náplň žil na dorzu nohy

4. Cyanóza – hlavně ve stoje

5. Kolaterály – pozdější známky

Stanovení diagnózy na základě klinických příznaků

Velmi pravděpodobná diagnóza žilní trombózy je, pokud jsou přítomny všechny nebo alespoň 3 klinické příznaky, pravděpodobná, pokud jsou 2 klinické příznaky a možná v případě přítomnosti 1 klinického příznaku. Nemocný by měl být vyšetřen vleže i vstoje.

Trombóza v. cava inferior – příčinou je narůstání trombózy z iliacké žíly nebo komprese nádorovým procesem. Jsou zde otoky obou DK, kolaterály na břicho a dolní části hrudníku. **Trombóza v. cava superior** – nejčastější příčinou je nádor, záněty mediastina, aneurysma aorty. Je zde otok obličeje, zvýšená náplň krčních žil, kolaterály na horní části hrudníku. **Trombóza v. subclavia** – příčinou je opakovaná komprese mezi levým žebrem a klíční kostí, kde v. subclavia přechází do hrudníku. Je zde otok a bolestivost končetiny, zvýšený žilní tlak, cyanóza končetiny, kolaterály na rameni a horní části paže a hrudníku. **Phlegmazia coerulea dolens** – akutní trombóza všech hlavních žilních kmenů končetiny, při postižení drobných venul přechází v ischemii žilního původu, gangrénu. Je zde velká bolestivost, otok celé končetiny, výrazná cyanóza, třesavka až šokový stav. Chybí periferní arteriální pulzace (akutní arteriální spasmus, může být až necitlivost končetiny).

Pro stanovení diagnózy je důležitý tento algoritmus:

1. Anamnéza

2. Klinické vyšetření – viz klinické příznaky.

3. Laboratorní vyšetření – stanovení D-dimerů (rozpádový produkt fibrinu) vyšetření má 95% senzitivitu, ale specifita je nízká (pozitivní u všech stavů spojených s degradací fibrinu – záněty, malignity, gravidita, operace), proto jeho pozitivita nestačí pro stanovení diagnózy, ale jeho negativita spolehlivě vyloučí akutní žilní trombózu.

4. Instrumentální vyšetření – neinvazivní (Doppler, pletysmografie, duplexní UZ – má vysokou specifitu, umožňuje anatomický i funkční popis žilního systému, diagnózu hluboké žilní trombózy, screening rizikových pacientů, dlouhodobé sledování léčby a její efekt) a invazivní (izotopová flebografie a rtg flebografie).

Diferenciální diagnóza

1. potraumatický otok – ruptura svalu, distorze, kontuze

2. hematom

3. Bakerova cysta

4. lymfedém

5. žilní kompresivní syndrom – útlak žil tumorem pánve a arteriálním aneurysmatem

Posouzení stupně rizika trombózy

- 1 bod** – trombóza v anamnéze, velká operace, věk nad 40 let, nádor, obezita, větší úraz, AIM, srdeční selhávání, CMP s paresou, upoutání na lůžko více jak na 3 dny, gravidita, estrogeny, hematologické onemocnění 2 body – věk nad 60 let
- 2 body** – představují malé riziko vzniku akutní žilní trombózy
- 3 – 4 body** – střední riziko
- více jak 4 body** – vysoké riziko

Komplikace akutní žilní trombózy

- 1. akutní** – embolie plicní. Ve 30% případů je prvním projevem. Embolizuje 25–50% trombóz. Klinicky poznáno je 10–20% embolií. Po 14 ti dnech se embolie už neobjevují.
- 2. chronické** – potrombotický syndrom. I přes správnou léčbu se rozvine u 25% trombóz. Je to stav, kdy u nemocných po proběhlé flebotrombóze dochází ke vzniku otoků, bolestí DK, kožním změnám a ulceracím. Je důsledkem sekundárně vzniklé chlopnenní insuficience. Je zde vztah mezi tíží potrombotických změn a velikostí refluxu na chlopních.

Terapie

- 1. Léčba nefrakcionovaným heparinem** – aplikujeme ihned bolus 5 – 10 000 j. i.v., pokračujeme kontinuální infuzí v dávce 30000 j./24 hod. s aktuální úpravou dle hodnot aPTT (1,5 – 2,5 x delší než kontrola) asi 5 – 10 dnů, pak přechod na p.o. anti-koagulancia. Heparin vysazujeme 2 dny po dosažení terapeutické hladiny INR (2 – 3). Od druhého dne heparinizace je nutné sledovat trombocyty a při poklesu pod 100 tis. Přejít na p.o. antikoagulancia, protože jde o konzumpci trombocytů, vytváření tzv. bílých trombů v žilách i tepnách.
- 2. Léčba nízkomolekulárním heparinem** – dáváme jí přednost pro řadu výhod, jakými jsou delší plazmatický poločas, lepší biologická dostupnost, slabé působení na faktor IIa, výrazné působení na Xa, aplikace s.c. 1 – 2x denně, možnost ambulantní léčby, dobrá spolupráce pacienta, méně komplikací, bez nutnosti laboratorních kontrol, větší ústup trombotických změn v žilním řečišti, méně recidiv, nižší mortalita.
- 3. Léčba p.o. antikoagulanty** – Warfarin, Pelentan s nutností laboratorních kontrol INR, které je nutné udržovat v doporučeném terapeutickém rozmezí (obvykle mezi 2 – 3). Potenciace účinku může být navozená salicyláty, NSA, PAD, SA, TTC, makrolidy, statiny, fibráty, allopurinolem, hormony štítné žlázy, amiodaronem. Inhibici účinku můžou způsobit barbituráty, antiepileptika, estrogeny, karbamazepin, kortikosteroidy, kalium iodatum, antacida. Existují i léky, které zvyšují krvácení aniž by ovlivňovaly INR, jako aspirin, dipyridamol, indobufen, ticlopidin.
- 4. Trombolytická léčba** – celková aplikace streptokinázy, která z důvodu možné alergie vyžaduje aplikaci 200 mg hydrocortizonu. Další možností je urokináza.
- 5. Chirurgická léčba** – trombektomie.
- 6. Kavální filtry** – zavádějí se do dolní duté žíly nad odstup aa. renales. Jsou indikovány v případě kontraindikace antikoagulační léčby, při masivní plicní embolizaci – více než 60% plicního řečiště, v případě vlnající trombu a recidivy embolie při správně vedené antikoagulační léčbě.
- 7. Podpůrná léčba** – antiembolické punčochy u hospitalizovaných pacientů, kompresivní punčochy, venofarmaka – antiedémový efekt.

Primární prevence pooperační trombózy – řídí se stupněm rizika, bojuje proti základním patogenetickým faktorům vzniku trombózy:

- 1. fyzikální** – je zaměřená proti stáze v hlubokém žilním systému a zahrnuje cvičení, včasné vstávání po operaci, kompresivní bandáž, intermitentní pneumatickou kompresi, vše v závislosti na stupni rizika vzniku žilní trombózy.
- 2. farmakologická** – nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný heparin aplikovaný s.c. s podáním první dávky již večer před operací a pak ještě 5 – 10 dnů po operaci. U nemocných s vysokým rizikem žilní trombózy se doporučuje přechod na p.o. antikoagulancia. Alternativou je podávání mini dávek heparinu. Uplatnit se mohou i protidestičkové látky. Sekundární prevence – podávání p.o. antikoagulantů po skončení podávání heparinu a to po dobu, která odvisí od stupně rizika. 2 – 3 měsíce podáváme u trombóz, kde přestaly působit vyvolávající faktory, 6 měsíců po plicní embolizaci, dlouhodobě u opakovaných trombóz, embolií a u nemocných s prokázanou dědičnou trombofilií po prodělané trombóze.

Závěr

Ještě jednou děkuji všem, kteří se podílejí na přípravě přednášek, zejména samotným přednášejícím, ale i všem lékařům, kteří tyto semináře navštěvují.

MUDr. Anna Nejedlá

Znalostní kvíz

1. Primární roli při vzniku hluboké flebotrombozy hraje:

- a) hyperkoagulační stav
- b) zánět žilní stěny
- c) imobilizace
- d) operace

2. Nejčastější dědičnou trombofilií, kterou zjišťujeme u pacientů s flebotrombozou je:

- a) mutace faktoru V (Leiden)
- b) mutace F II (protrombinového genu)
- c) deficit inhibitorů koagulace, antitrombinu III a proteinu C a S
- d) hyperhomocysteinemie

3. Negativita D – dimeru spolehlivě vyloučí:

- a) přítomnost trombozy v hlubokých žilách
- b) přítomnost trombozy v povrchových žilách
- c) plicní embolii
- d) malignitu

4. Mezi instrumentální metody potvrzující hlubokou flebotrombozu patří:

- a) duplexní sonografie
- b) flebografie
- c) pletysmografie
- d) Dopplerovský detektor rychlosti toku

5. Ke klinickým příznakům hluboké flebotrombozy patří:

- a) jednostranný otok končetiny
- b) bolestivá hluboká palpace lýtky
- c) Homansovo znamení
- d) plantární znamení

6. Pro iniciační fázi léčby flebotrombozy je rozhodující:

- a) klid na lůžku za hospitalizace
- b) včasné zahájení antikoagulační léčby
- c) kompresivní léčba v kombinaci s pohybem
- d) kompresivní léčba s podložním končetiny

7. V případě antikoagulační léčby standardním heparinem monitorujeme:

- a) aPTT
- b) INR
- c) trombocyty
- d) není nutná monitorace žádných laborat. ukazatelů

8. Výhodou nízkomolekulárního heparinu je:

- a) nižší riziko krvácivých projevů
- b) nevyžaduje nutně lab. kontroly aPTT
- c) lze ho podávat i v graviditě
- d) možnost ambulantní léčby

9. Antidotem heparinu je:

- a) protamin sulfát
- b) vitamín K
- c) acetylcystein
- d) acetylosalicylová kyselina

10. Při léčbě p.o. antikoagulanciemi platí:

- a) monitorujeme INR
- b) omezuje stravu bohatou na vitamín K
- c) monitorujeme aPTT
- d) neaplikujeme léky i.m.

11. V graviditě je KI:

- a) Warfarin
- b) Pelentan
- c) nízkomolekulární heparin
- d) standardní heparin

12. Při léčbě heparinem má být aPTT delší než kontrola:

- a) 1,5 – 2,5x
- b) 1 – 1,5x
- c) 2,5 – 3x
- d) 3 – 4x

13. Při léčbě Warfarinem udržujeme hodnoty INR mezi:

- a) 2 – 3
- b) 1,5 – 2
- c) 3 – 4
- d) 1 – 2

14. Mezi léky, které zvyšují účinek p.o. antikoag.patří:

- a) NSA
- b) Erytromycin
- c) Paracetamol
- d) PNC

15. Mezi léky, které riziko krvácení při léčbě p.o. antikoagulanciemi zvyšují, aniž by ovlivňovaly INR, patří:

- a) Anopyrin
- b) Ibustrin
- c) Ticlid
- d) Trental

16. Mezi Virchowovy předpoklady vzniku trombozy nepatří:

- a) stáza
- b) primární varixy
- c) hyperkoagulační stav
- d) poškození cévní stěny

Správné odpovědi: 1a, 2 a, 3 abc, 4 ab, 5 abcd, 6 abd, 7 ac, 8 abcd, 9 a, 10 abd, 11 ab, 12 a, 13 a, 14 ab, 15 abc, 16 b

Autor: MUDr. Anna Nejedlá

Pravidelně aktualizované informace o vzdělávacím programu najdete na
www.svl.cz

Benigní prostatická hyperplazie

MUDr. Petr Boris, prim. MUDr. Arne Rovný

Urologické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Souhrn:

Benigní prostatická hyperplazie (BPH) je onemocnění s vysokým výskytem v mužské populaci nad 50 let. Může se projevovat širokou škálou subjektivních obtíží a objektivně prokazatelných patologico-anatomických a funkčních změn dolních močových cest. Příznaky BPH jsou podobné jako u řady závažných onemocnění, např. karcinomu prostaty, jejichž časná diagnóza je rozhodující pro další životní prognózu pacienta. Proto je nutné diagnózu BPH potvrdit provedením nezbytných vyšetření.

Klíčová slova:

benigní prostatická hyperplazie, medikamentózní terapie, prostatektomie

Definice

BPH je definována jako nezhoubné uzlovité zbytnění prostatické tkáně. Anatomicky vychází z periuretrální a tzv. přechodné zóny prostaty. U postižených mužů tvoří až 70 % celkového objemu tkáně. Onemocnění je výrazně závislé na věku pacienta. Může se projevovat celou řadou příznaků, zahrnovaných někdy pod označení **BOO (bladder outlet obstruction)** nebo širší a častěji používaný pojem **LUTS (lower urinary tract symptoms)**.

Benigní prostatická hyperplazie tvoří pouze jednu nozologickou jednotku v rámci široké skupiny onemocnění dolních močových cest, které mohou být podkladem těchto symptomů. Bylo by rozhodně chybou veškeré příznaky označované jako LUTS spojovat se „zvětšenou prostatou“.

Epidemiologie

V prevalenci BPH existují celosvětově velké geografické a rasové rozdíly. Literárně udávaná data v souvislosti s výskytem prostatické hyperplazie se často rozcházejí nebo nejsou zcela objektivní. Do některých statistik jsou zahrnuti všichni symptomatictí nemocní, jiní autoři vycházejí z počtu pacientů léčných ambulantně nebo operovaných pro BPH.

Obecně se dá říci, že BPH je histologicky prokazatelná u 40–50 % mužské populace ve věkové skupině 50–60 let a u 10–

20 % pacientů se manifestuje klinickými projevy. Incidence BPH s věkem narůstá a u mužů starších 80 let se s hyperplazií prostaty setkáváme ve více než 90 % případů. Klinické projevy onemocnění má více než 60 % pacientů této věkové skupiny. Vyšší výskyt prostatické hyperplazie byl zaznamenán u Afroameričanů a u Židů. Vzhledem k prodloužení průměrné délky života a celkovému stárnutí populace v zemích Evropy a Severní Ameriky se incidence BPH zvyšuje.

Etiopatogeneze

V současné době je obecně přijímán názor, že normální vývoj prostaty i abnormální proliferace stromální prostatických buněk vedoucí k BPH probíhá pod vlivem androgenní stimulace. Ta je na úrovni buňky zajišťována dihydrotestosteronem (DHT), což je aktivní metabolit mužského pohlavního hormonu testosteronu. DHT vzniká působením enzymu 5-alfa reduktázy, který se v organismu vyskytuje ve 2 izoenzimech a je vázán v plazmatické membráně buněk zejména urogenitálního traktu. V prostatické tkáni se prakticky uplatňuje pouze izoenzym 2. DHT poté cestou plazmatických a jaderových receptorů pozitivně ovlivňuje proteosyntézu prostatické buňky. Jedním z důkazů pro tuto teorii je fakt, že u mužů s defektem syntézy androgenů nebo mu-

žů kastrovaných před pubertou nedochází k vývoji BPH ani mnohem závažnějšímu postižení karcinomem prostaty. Kromě vlivů endokrinních je růst a vývoj prostaty ovlivňován četnými růstovými faktory, jejichž působení je auto- a parakrinní. Jedná se o látky peptidické povahy se stimulačním nebo inhibičním vlivem na proliferaci prostatické tkáně. Působení růstových faktorů je zřejmě modulováno výše zmíněnými androgenními vlivy.

Symptomatologie

Základní funkcí dolních močových cest je shromažďování moče v močovém měchýři a její pravidelné vůlí kontrolované vyprazdňování. **Zvětšování objemu prostatické tkáně vede k anato-**

micko-funkčním změnám v oblasti hrdla měchýře a prostatické uretry a obstrukci této části močových cest.

Sekundárně poté dochází k hypertrofičké přestavbě svaloviny močového měchýře. Výsledkem déle trvající obstrukce je dekompenzace detruzoru měchýře vedoucí ke tvorbě pseudodivertiklů, divertiklů, případně cystolitíazy. Následně se patofyziologické změny přenášejí na horní močové cesty, jejich terminální fází může být renální selhání. Na obstrukci způsobené prostatickou tkání se podílí složka statická (mechanický útlak periuretrální prostatickou tkání) a složka dynamická (zvýšený tonus hladké svaloviny hrdla močového měchýře). Hlavní dvě skupiny symptomů byly dříve označovány jako příznaky obstrukční a iritační, v dnešní době se setkáváme spíše s pojmem poruchy **jímací a vyprazdňovací** funkce močového měchýře. V poruchách jímacím patří polakisurie, nykturie, urgence až urgentní inkontinence moče. Porucha vyprazdňování dolních močových cest se projevuje retardací startu mikce, slabým proudem až odkapáváním moče, močením nadvakrát, pocitem neúplného vymočení a dalšími. Hodnocení těchto příznaků je individuální u každého nemocného, a proto byl do klinické praxe zaveden systém dotazníků, které se snaží subjektivní pocity pacienta objektivizovat pro

potřebu lékaře. Nejpoužívanější je mezinárodní dotazník I- PSS/QOL (International Prostatic Symptoms Score/Quality Of Life), ve kterém pacient odpovídá na standardní otázky a v bodové škále 0–5 hodnotí výše popsané symptomy BPH. Část pacientů přichází s akutními příznaky prostatické hyperplazie – nej-

objemu prostatické tkáně a může být ovlivněna akutním či chronickým zánětem prostaty nebo instrumentací v dolních močových cestách.

Ultrazvukové vyšetření

Po zhodnocení laboratorních nálezů přistupujeme k zobrazovacímu vyšetření

Okruh onemocnění, jejichž symptomy jsou podobné jako u benigní prostatické hyperplazie, je poměrně široký. Vyloučit musíme zejména karcinom prostaty, který se vyskytuje ve stejné věkové skupině jako prostatická hyperplazie a v současnosti představuje 2. nejčastější maligní onemocnění mužské populace nad 50 let.

častěji se jedná retenci močovou, paradoxní ischurií a makroskopickou hematurii. V současnosti jsou spíše výjimkou pacienti přicházející v akutním renálním selhání při subvezikální obstrukci na podkladě BPH. U pacientů s akutní retencí moče je pro lékaře prioritou zabezpečit derivaci moče permanentním katetrem nebo epicystostomií a odeslat nemocného na specializované pracoviště.

Diagnostika

Anamnéza

Vyšetření pacienta s podezřením na benigní prostatickou hyperplazii začínáme odběrem anamnestických údajů. Pacient vyplňuje standardní dotazník I-PSS/QOL, který lékaři pomůže odlišit skutečné mikční obtíže při BPH od psychické nadstavby. Cíleně pátráme po výskytu makroskopické hematurie, která může být příznakem onkologického onemocnění.

Fyzikální vyšetření

Poté provádíme u pacienta fyzikální vyšetření zaměřené na palpaci per rectum. Vyšetření by měli minimálně 1x ročně podstoupit všichni muži starší 50 let v rámci preventivní onkologické prohlídky. Hodnotíme velikost, symetrii, ohraničení, povrch, palpační citlivost a konzistenci prostaty.

Laboratorní vyšetření

Součástí diagnostického postupu u pacientů s BPH je dále laboratorní a bakteriologické vyšetření moče a stanovení hladiny PSA, urey a kreatininu v séru. Hladina PSA je závislá na věku pacienta,

močových cest – transabdominální ultrasonografií nejčastěji 3,5 MHz sondou. Vyšetřujeme ledviny, močový měchýř, prostatu a stanovujeme hodnotu postmikčního rezidua. K přesnějšímu vyšetření prostaty používáme vysokofrekvenční multiplanární transrektální sondu – stanovíme rozměry a podrobněji hodnotíme patologické změny při podezření na karcinom prostaty.

Rentgenové vyšetření

Ultrazvukové vyšetření v některých indikacích doplňujeme rentgenovým vyšetřením močových cest, a to nativním snímkem ledvin a močového měchýře a vyšetřením s použitím kontrastní látky (vylučovací urografie, cystogram, uretrocystogram...).

Urodynamické vyšetření

Další z fakultativních vyšetření je vyšetření urodynamické. Jeho senzitivita je nízká a slouží především ke sledování účinnosti léčby prostatické hyperplazie. Provádí se uroflowmetrie, event. cystometrie, profilometrie a tlakově průtokové studie.

Diferenciální diagnostika

Okruh onemocnění, jejichž symptomy jsou podobné jako u BPH, je poměrně široký. Vyloučit musíme zejména karcinom prostaty, který se vyskytuje ve stejné věkové skupině jako prostatická hyperplazie a v současnosti představuje 2. nejčastější maligní onemocnění mužské populace nad 50 let. Nejdůležitějšími vodítky v jeho diagnostice je palpační vy-

šetření per rectum, stanovení hladiny PSA a transrektální ultrasonografie (TRUS). Nejcitlivějším indikátorem je hladina PSA v séru, která by neměla přesahovat hranici 4 ng/ml, avšak jak již bylo zmíněno výše, PSA roste s věkem a toto číslo tedy neplatí absolutně. Při elevaci PSA stanovujeme hladinu volné frakce PSA v séru a poměr volného a vázaného PSA. Zejména při nižších hladinách PSA 2,5–4,0 ng/ml nás poměr volný/celkový PSA, který by neměl poklesnout pod 15%, upozorňuje na možnou přítomnost karcinomu. Senzitivita ostatních zmíněných vyšetření v záchytu karcinomu prostaty je spíše nižší a je nutné komplexní zhodnocení výsledků v korelaci s hladinou PSA. Při přetrvávajícím podezření na zhoubné onemocnění prostaty indikujeme punkční biopsii pod kontrolou TRUS. Jedná se o minimálně zatěžující a pacienty dobře tolerovaný zákrok prováděný ambulantně v lokální anestezii, je vhodná antibiotická profylaxe. **Obdobnou symptomatologii jako BPH může mít chronická prostatitida, se kterou se setkáváme spíše u mladších mužů.** Při vyšetření per rectum nenacházíme zvětšenou prostatu a v popředí klinických obtíží většinou stojí neurčitě bolesti na hrázi, v inguinách a šourku. K dalším onemocněním, které se klinicky projevují jako LUTS, patří nádory močového měchýře, striktury uretry, vrozené vady dolních močových cest a neurogenní poruchy mikce, spojené s neurologickými a systémovými chorobami jako diabetes mellitus, sclerosis multiplex apod.

Terapie

V posledních 10 letech došlo k velice rychlému rozvoji na poli medikamentózní léčby prostatické hyperplazie a na trhu se objevila celá řada nových preparátů. **Celosvětově v současné době farmakoterapie dominuje nad operační léčbou BPH. Jen asi 20–30 % pacientů se symptomatologií BPH je léčeno chirurgickými postupy.**

Medikamentózní léčba

Preparáty příznivě ovlivňující mikci v souvislosti prostatickou hyperplazií může rozdělit do 3 skupin:

- ▶ blokátory alfa 1 adrenoreceptorů
- ▶ inhibitory 5-alfa reduktázy
- ▶ fytopreparáty

Blokátory alfa 1 adrenoreceptorů

Nejčastěji používanou skupinou léků

Prostanol

jsou v současnosti alfa 1 blokátory. Po podání těchto preparátů dochází k relaxaci hladké svaloviny prostaty a hrdla močového měchýře a ovlivnění dynamické složky obstrukce, způsobené BPH. Alfa blokátory u 60–80 % pacientů v krátké době (1–2 týdny) zmírňují nebo odstraňují symptomy spojené s BPH. Při uroflowmetrii signifikantně zlepšují průtok moče. Možnost jejich použití je studována od poloviny 70. let, kdy první studie provedl Caine. V průběhu následujících let byly postupně odhaleny jednotlivé subtypy a lokalizace alfa receptorů. Kromě hladké svaloviny dolních močových cest a prostaty jsou obsaženy zejména v hladké svalovině kardiovaskulárního systému. S tím souvisí nejčastěji popisované vedlejší účinky alfa blokátorů. Selektivita prvních preparátů (fenoxybenzamin, prazosin) byla nízká a docházelo tak k nežádoucímu ovlivňování krevního tlaku a řadě dalších vedlejších účinků. V současnosti máme k dispozici několik alfa blokátorů – alfuzosin, terazosin, doxazosin a tamsulosin. **Jejich účinky a farmakokinetické vlastnosti se liší právě díky různé afinitě k jednotlivým adrenoreceptorům.** V posledních letech je intenzivně studována schopnost alfa blokátorů indukovat apoptózu buněk hladké svaloviny prostaty inhibicí některých stimulačních růstových faktorů. Navození apoptózy je pravděpodobně omezeno na alfa blokátory s tzv. quinazolinovou molekulou (doxazosin, terazosin). Ostatní preparáty této skupiny jsou ve své účinnosti zřejmě omezeny na pouhou relaxaci hladké svaloviny stromatu prostaty.

Inhibitory 5 alfa reduktázy

K další skupině léků příznivě ovlivňujících LUTS patří inhibitory 5-alfa reduktázy. Tato skupina má zatím jediného zástupce – finasterid. Jedná se o inhibitor izoenzymu 2, který je přítomen výlučně v membráně prostatických buněk a cestou jaderných a plazmatických receptorů inhibuje jejich proteosyntézu. V současné době byla ukončena třetí fáze klinických testů duálního inhibitoru (izoenzym 1 a 2) 5-alfa reduktázy dutasteridu. Finasterid indikujeme k léčbě pacientů s vyšší objemem prostatické tkáně. Při dlouhodobé terapii dochází k signifikantní redukci objemu, v klinických studiích bylo prokázáno nižší riziko makroskopické hematurie při BPH. Finasterid rovněž ovlivňuje hladinu PSA, při podání 5 mg finasteridu denně po dobu alespoň

6 měsíců se hladina PSA snižuje na polovinu.

Fytopreparáty

Jedná se o přípravky z rostlinných extraktů, jejichž účinek byl ověřen empiricky díky zkušenostem předchozích generací lékařů a pacientů a potvrzen v poslední době několika studiemi, které prokázaly změny v metabolismu a patologické anatomii prostatické tkáně při jejich užívání. Některými autory je ovšem účinek těchto preparátů při léčbě BPH odmítán. Výhodou fytoterapie jsou především minimální vedlejší účinky. Nejčastěji se setkáváme s extrakty z pygeum africanum, urtica dioica, populus nigra, serenoa repens a mepartricinem. Jsou dodávány na trh ve formě nejrůznějších kombinací zmíněných účinných látek. Volíme je zejména v léčbě pacientů s mírnými příznaky BPH a jejich obliba souvisí s osobní zkušeností každého lékaře.

Operační léčba

Chirurgická terapie BPH je nezbytná u pacientů s recidivující retencí močovou, makroskopickou hematurii v příčině souvislosti s BPH, cystolitiazou, divertikly močového měchýře, recidivujícími uroinfekty nebo se sekundárními patologiemi horních močových cest. Tyto indikace operačního řešení označujeme jako absolutní. K relativním indikacím patří přetrvávající mikční symptomatologie či vyšší hodnoty postmikčního rezidua při konzervativní terapii. **Zlatý standard v chirurgické léčbě BPH představuje endoresektomie prostaty (TUR-P, TUPE).** Při zákroku je odstraněna periuretrální zbytnělá tkáň tzv. přechodné a centrální zóny a ponecháno chirurgické pouzdro – prostatická kapsula. Ta může být v budoucnu u pacienta po TUR-P místem vzniku karcinomu prostaty, proto i u pacientů po operačním řešení BPH je nutné sledování PSA a vyšetření per rectum v pravidelných intervalech. K časným komplikacím transuretrální prostatektomie patří možnost krvácení a uroinfekce, z pozdních komplikací je to částečná nebo úplná inkontinence, retrográdní ejakulace a striktura uretry. V případě objemného prostatického adenomu nebo přítomnosti další patologie dolních močových cest neřešitelné endoskopicky přistupujeme k otevřenému operačnímu řešení BPH. Podle operačního přístupu mluvíme o prosta-

tektomii retropubické (Millin) nebo transvezikální (Harris-Hryntschak). Rovněž u těchto operací je zachována periferní část prostatické tkáně, spektrum pooperačních komplikací je v podstatě shodné s transuretrální operací. K dalším možnostem operačního řešení prostatické hyperplazie patří transuretrální incize prostaty (TUIP) a transuretrální elektrovaporizace prostaty (TU-EVP).

Alternativní léčba

Jako tzv. alternativní terapii označujeme metody využívající fyzikální principů – termoterapie (TUMT), terapie pomocí vysokofrekvenčního vlnění (TUNA), ultrazvuku (HIFU) nebo laserového paprsku (VLAP, TULIP, ILC). K ekonomicky náročným a tudíž méně používaným metodám patří implantace intraprostatických kovových nebo biodegradabilních stentů. Použití alternativních metod léčby je mimo jiné limitováno přístrojovým vybavením a v praxi není z tohoto důvodu časté.

Závěr

Diagnostika a léčba benigní prostatické hyperplazie je v nekomplikovaných případech plně možná v ambulantních podmínkách. V praxi se setkáváme s pacienty odeslanými praktikem pouze na základě mikčních obtíží, ale i s nemocnými kompletně vyšetřenými. Zájem o vyšetření urologického nemocného často naráží na přístrojové vybavení a finanční náklady. Základní vyšetření, které lze provést v ambulanci praktického lékaře, je odběr anamnestických údajů včetně vyplnění dotazníku I-PSS a palpační vyšetření per rectum. Dle individuálních možností může praktický lékař nemocného s diagnózou BPH odeslat k ultrazvukovému vyšetření močových cest a stanovit hladinu PSA v séru. Následné odborné vyšetření na urologické ambulanci je u pacientů s benigní prostatickou hyperplazií nutné v každém případě.

Literatura:

1. McConnell J.D.: Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of BPH. In: Walsh P.C., Retik A.B., Darracott Vaughan E., Jr., Wein A.J.: Campbell's Urology, 7th edition. W.B. Saunders Company, New York 1997
2. Šafařík L., Povýšil C.: Benigní prostatická hyperplazie. In: Dvořáček J. a kol.: Urologie. ISV nakladatelství, Praha 1998

GS Triomen

Alergická rýma

MUDr. Ondřej Rybníček

II. dětská klinika, FN Brno

Souhrn:

V posledních letech došlo k přehodnocení pohledu na alergickou rýmu. Rýma se v současné době považuje za součást systémového alergického onemocnění s velmi častou vazbou na jiná alergická onemocnění, především průduškové astma. Byl zaveden pojem „společné onemocnění jednotných dýchacích cest“, nová klasifikace alergické rýmy a nově vznikla léčebná doporučení, která zahrnují současnou léčbu alergické rýmy a průduškového astmatu.

Klíčová slova:

alergická rýma, iniciativa ARIA, průduškové astma, alergeny, farmakoterapie, alergenová imunoterapie

Úvod, iniciativa ARIA

Rýma je onemocnění, které je běžně považováno za vcelku banální problém, se kterým je postiženým mnohdy téměř stydno navštívit lékaře. Výskyt alergické rýmy se v posledních desetiletích ovšem celosvětově výrazně zvýšil, v současné době se prevalence tohoto onemocnění pohybuje v některých zemích světa až kolem 40%. **Na první pohled neškodné onemocnění s sebou přináší nejen výrazné zhoršení kvality života postižených jedinců, ale i značnou ekonomickou zátěž v souvislosti se sníženým pracovním výkonem a farmakoterapií.** Rýma je rovněž příčinou mnohých závažných zdravotních komplikací a přidružených onemocnění, kde na prvním místě je třeba jmenovat průduškové astma. V roce 2001 byla ve spolupráci s WHO publikována zásadní zpráva skupiny expertů pod názvem „Alergická rýma a její vliv na astma“ („Allergic rhinitis and its impact on asthma“ – zkráceně ARIA). Tato zpráva shrnuje dosavadní znalosti o alergické rýmě, nově klasifikuje alergickou rýmu, zdůrazňuje vliv alergické rýmy na astma

a obsahuje řadu doporučení týkajících se diagnostických a léčebných postupů. S ohledem na častý společný výskyt alergické rýmy a astmatu zavedla rovněž koncepci „společného onemocnění jednotných dýchacích cest“.

Definice a klasifikace alergické rýmy

Alergická rýma je klinicky definována jako soubor nosních příznaků, vyvolaný expozicí alergenu. Podkladem je zánět nosní sliznice iniciovaný převážně reakcí alergenu se specifickým imunoglobulinem třídy IgE. **Příznaky alergické rýmy zahrnují vodnatou sekreci, svědění nosní sliznice, kýchání, obstrukci nosu a jsou reverzibilní spontánně nebo po léčbě.**

V minulosti byla alergická rýma dělena podle období výskytu potíží na rýmu sezónní, celoroční a profesní. V současné době se od této klasifikace ustupuje, třebaže sledování závislosti obtíží na výskytu alergenů v prostředí neztrácí nic na svém významu. Nová klasifikace vychází nejen z příznaků, ale i z ovlivnění kvality života. Podle trvání příznaků je alergická rýma dělena na rýmu intermitentní a perzistující a po-

dle intenzity potíží na lehkou a středně těžkou/těžkou. **Intermitentní** rýma označuje stav, kdy se příznaky rýmy objevují méně než 4 dny v týdnu nebo po dobu kratší než 4 týdny, **perzistující** rýma potom značí takou rýmu, kdy se příznaky objevují více než 4 dny v týdnu a trvají déle než 4 týdny. Podle intenzity příznaků **lehká** rýma nenarušuje spánek ani běžné denní aktivity, sport či zábavu, nejsou přítomny obtěžující příznaky a nepůsobí problémy ve škole/zaměstnání. Naproti tomu k označení **středně těžká/těžká** rýma je třeba, aby intenzita potíží splňovala jednu nebo více z následujících podmínek: příznaky narušují spánek, jsou narušeny běžné denní aktivity, sport či zábava, působí problémy ve škole/zaměstnání, jsou přítomny obtěžující nosní příznaky. Tato nová klasifikace rýmy odpovídá současné klasifikaci astmatu a je výhodná pro zavedení stupňovité terapie.

Mechanismy vzniku alergické rýmy

Jak již bylo řečeno výše, alergická rýma vzniká na podkladě specifické IgE-zprostředkované odpovědi imunitního systému na setkání s alergenem, v jehož důsledku se rozvíjí eozinofilní zánět nosní sliznice. V časně fázi alergické reakce dominují příznaky vyvolané vyplavením působků, především histaminu, z žírných buněk po reakci alergenu se specifickými IgE zakončenými na žírné buňce. Při protražovaném kontaktu s alergenem chemotaktické působky uvolněné v časně fázi reakce přitahují do místa zánětu řadu buněk. Dochází k selektivní aktivaci a trans-endotelové migraci buněk do místa probíhající reakce, zvyšuje se produkce cytokinů a chemokinů, aktivují a diferencují se různé buněčné typy včetně eozinofilů, T-lymfocytů, žírných buněk a epitelových buněk. Z aktivovaných buněk se následně uvolňuje řada mediátorů zá-

nětu (za nosní potíže jsou u rýmy odpovědné především histamin a cysteinyl-ové leukotrieny), dochází ke komunikaci imunitního systému a kostní dřeně a k iritaci nervových zakončení v nosní sliznici s následnou tvorbou neurokinů podporujících lokální zánět.

Spouštěče

Nejčastější příčinou alergické rýmy jsou alergeny obsažené v ovzduší, tzv. **aeroalergeny**. Dřívější dělení alergické rýmy na sezónní a celoroční vycházelo především právě ze sezónnosti výskytu těchto aeroalergenů ve vzduchu. Z alergenů v domácím prostředí je třeba jmenovat především alergeny roztočů, domácích zvířat, hmyzu a některé plísně. Nejčastějšími alergeny zevního prostředí jsou potom pyly a plísně (tab. č. 1 – Pylový kalendář). V pracovním prostředí je velmi častým příčinným alergenem latex. Jako spouštěče mohou působit i podněty nealergenového charakteru – cigaretový kouř, znečištěné ovzduší, velké teplotní rozdíly okolního prostředí, psychické vlivy...

Příznaky alergické rýmy

Příznaky alergické rýmy se liší podle toho, zda se jedná o klinické projevy časně fáze alergické reakce nebo projevy chronické rýmy. V časně fázi alergické reakce odpovídají projevy působení histaminu na H1 receptory nervů a cév. Objevuje se tedy kýchání, svědění, hypersekrece, přechodná mírná kongesce a zvýšená permeabilita cév. Tyto projevy se objeví po jednorázové expozici nosní sliznice alergenem a spíše odpovídají rýmě intermitentní. Perzistující rýma je udržována častou nebo trvalou expozicí příčinnému alergenem. Časná reakce při novém kontaktu s alergenem zde nasedá na dlouhodobě probíhající zánětlivou reakci s influxem a aktivací řady zánětlivých buněk. Dominující v této fázi bývá obstrukce nosu, která je nejen důsledkem zánětlivého zduření sliznice, ale především se na ní podílí kapacitní cévy nosní sliznice. Porozumění buněčným mechanismům, které jsou podkladem alergického zánětu nosní sliznice, je nezbytné pro racionální vedení léčby.

Diagnostika alergické rýmy

Pro diagnostiku alergické rýmy má prvořadý význam správně odebraná anamnéza. Zde je třeba se zaměřit na údaje o výskytu alergických onemocnění nejen u vyšetřovaného, ale i u dalších členů rodiny, sezónnost výskytu potíží a co nejpřesnější charakteristiku potíží. Pro alergickou rýmu bývá charakteristické časté kýchání a vodnatá sekrece z nosu, při chronickém průběhu potom většinou údaj o pocitu ucpaného nosu. Stejně se ale mohou projevovat i jiná onemocnění, ať už chronická rýma nealergická nebo řada chorob rýmy na první pohled imitujících, které je třeba diferenciatně diagnosticky vyloučit (anatomické odchylky, cizí tělesa, adenoidní vegetace, tumory, granulomata...). **Podezření na alergickou rýmu je následně třeba potvrdit diagnostickými testy, které poměrně přesně určí, na který alergen je pacient přecitlivělý. Metodou volby jsou zde kožní prick testy.** Jejich pozitivita je velmi spolehlivým průkazem časné přecitlivělosti na konkrétní alergen. Jejich provedení a interpretace patří do rukou specialisty – alergologa. Pouze tam, kde nelze kožní test použít (těžší ekzém, nemožnost vysazení některých léků ovlivňujících kožní reaktivitu, nedostatečná spolupráce pacienta...) je indikováno laboratorní stanovení hladiny specifických IgE, které má přibližně stejnou výpovědní hodnotu jako kožní prick test, je ale nepoměrně ekonomicky náročnější. Nos-

ní provokační testy se používají spíše k výzkumným účelům, pro praxi mají význam především při průkazu profesní alergické rýmy.

Vazba alergické rýmy na další onemocnění

Jak již bylo řečeno v úvodu, v posledních letech se chápání alergické rýmy vymanilo z pohledu na rýmu jako na izolované zánětlivé onemocnění nosní sliznice a rozšířilo se na pohled mnohem globálnější. Ten zahrnuje nejen spojené dýchací cesty horní a dolní, ale v podstatě pohlíží na alergickou rýmu jako na jednu ze součástí systémového alergického onemocnění. Nejzávažnější a současně velmi četnou přidruženou chorobou je průduškové astma. Zatímco prevalence průduškového astmatu se v běžné populaci pohybuje kolem 5 až 10%, u pacientů s alergickou rýmou se udává až kolem 40%. Rýma většinou vzniká dříve než astma a riziko vzniku astmatu je u pacientů s perzistující alergickou rýmou 3–4x vyšší než u zdra-

Nasenspray

tabulka č. 1

Pylový kalendář

■ Období (měsíc) květu
■ Hraniční období

Druh - česky (latinsky)	Měsíc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DŘEVINY											
Líska (Corylus)											
Olše (Alnus)											
Topol (Populus)											
Tis (Taxus)											
Jalovec (Juniperus)											
Bříza (Betula)											
Jasan (Fraxinus)											
Habr (Carpinus)											
Vrba (Salix)											
Javor (Acer)											
Dub (Quercus)											
Platan (Platanus)											
Ořešák (Juglans)											
Jírovec (Aesculus)											
Borovice (Pinus)											
Černý bez (Sambucus n.)											
Pajasan (Ailanthus)											
Lípa (Tilia)											
BYLINY											
Trávy (Poaceae)											
Jitrocel (Plantago)											
Šťovík (Rumex)											
Kopřivovité (Urticaceae)											
Merlíkovité (Chenopodiaceae)											
Pelyněk (Artemisia)											
Chmel (Humulus)											
Ambrózie (Ambrosia)											

vých osob. U pacientů s rozvinutým astmatem je alergická rýma téměř pravidlem – bývá přítomna u 70–80% pacientů a některé studie udávají dokonce čísla, která se blíží ke 100%. Bylo rovněž prokázáno, že zhoršení rýmy pravidelně vede k sekundárnímu zhoršení astmatu. Alergická rýma představuje nejzávažnější rizikový faktor pro vznik astmatu. Ohroženi jsou především jedinci s prokázanou alergií na inhalační alergeny s nízkou molekulovou hmotností a s pozitivní alergickou rodinnou anamnézou, včetně atopického ekzému. Přes určité odlišnosti mezi nosem a bronchy má sliznice nosu a průdušek řadu společných rysů anatomických

i funkčních. Základem obou onemocnění je zánětlivé onemocnění sliznice, které postihuje pravidelně sliznici dýchacích cest v celém jejím rozsahu a může být potencováno úzkým fyziologickým a patologickým propojením horních a dolních dýchacích cest. U řady pacientů s alergickou rýmou bez astmatu lze prokázat nespecifickou bronchiální hyperreaktivitu a obdobně u některých pacientů s astmatem bez projevů rýmy byly zjištěny zánětlivé změny na nosní sliznici. **Iniciativa ARIA proto doporučuje, aby u pacientů vyšetřovaných pro podezření na alergickou rýmu bylo vždy provedeno i vyšetření dolních cest dýchacích a naopak u astmatiků**

by se nemělo opomenout vyšetření horních cest dýchacích.

Chronická alergická rýma se rovněž často pojí se záněty vedlejších nosních dutin a se zánětem oční spojivky. Složitější je vazba alergické rýmy s nosními polypy nebo záněty středouší. Přestože se tato onemocnění vyskytují u pacientů s alergickou rýmou poměrně často, vzájemné vztahy nejsou dosud plně objasněny.

Léčba alergické rýmy

Základem léčby kteréhokoliv alergického onemocnění je vždy eliminace nebo alespoň omezení kontaktu pacienta s příčinným alergenem. Režimová a eliminační opatření ovšem málokdy stačí k dostatečné kontrole potíží. Dalšími nezbytnými kroky jsou tedy farmakoterapie, u vhodných pacientů alergenová imunoterapie a především u pacientů s perzistující alergickou rýmou je nedílnou součástí léčby pravidelná edukace pacienta. Jen vzácně je u vybraných pacientů indikován chirurgický zákrok.

Farmakoterapie vychází z principu jednotlivých dýchacích cest a současně ze znalosti mechanismů vzniku alergické rýmy, tedy z toho, zda jsou nosní potíže vyvolány časnou nebo pozdní fází alergické reakce (tab. č. 2). Podobně jako u astmatu má léčba složku symptomatickou a složku protizánětlivou. Na potíže spojené s účinky histaminu, tedy časnou fází reakce (kýchání, svědění, hypersekrece, přechodná mírná kongesce a zvýšená permeabilita cév) jsou lékem volby **antihistaminika** (celkově nebo lokálně aplikovaná), přednostně druhé nesedativní generace, doplněná krátkodobě dle potřeby lokálně nebo celkově podávanými dekonstivativy. Při perzistující rýmě s dominancí nosní obstrukce nemívají antihistaminika dostatečný efekt, lékem volby jsou zde výrazně protizánětlivě působící nosní steroidy. Některá antihistaminika druhé generace (cetirizin, loratadin) se u perzistující rýmy doporučují podávat dlouhodobě k ovlivnění minimálního perzistujícího zánětu nosní sliznice. Nová generace antihistaminik s imunomodulačním účinkem (desloratadin, levocetirizin) je indikována při souběhu

tabulka č. 2

Medikamentózní ovlivnění příznaků alergické rýmy

	Svědění kýčání	Výtok z nosu	Ucpání nosu	Zhoršený čich
Kromoglykát dvojsodný	+	+	+–	–
Perorální antihistaminika	+++	++	+–	–
Ipratropium bromid	–	+++	–	–
Lokální dekonjestiva	–	–	+++	–
Lokální kortikosteroidy	+++	+++	++	+
Perorální kortikosteroidy	+++	+++	+++	++

alergické rýmy a astmatu. Mírný protizánětlivý efekt mají rovněž lokálně aplikované **kromony**. Antileukotrieny nejsou zatím v České republice pro léčbu alergické rýmy indikovány, u astmatických pacientů trpících současně alergickou rýmou je ovšem možno s výhodou využít jejich efekt na nosní obstrukci, hypersekreci i oční příznaky.

Alergenová imunoterapie má v případě některých aeroalergenů jasně prokázaný pozitivní efekt na alergickou rýmu i průduškové astma. Aplikuje se v současné době převážně celoročně po dobu 3–5 let a její indikace a vedení léčby patří pro svou komplexnost do rukou alergologa. Při léčbě alergické rýmy je nezbytné

vždy sledovat, vyhodnocovat a adekvátně léčit možná přidružená onemocnění, především průduškové astma.

Závěr

Alergická rýma není jen banálním nosním onemocněním. Svou vazbou na průduškové astma a další alergické choroby se stává významným rizikovým faktorem rozvoje těchto onemocnění. **Správně léčená rýma je prevencí astmatu, u již rozvinutého astmatu snižuje četnost astmatických potíží a spotřebu antiastmatických léků. Praktický lékař by při podezření na alergickou rýmu měl vždy zajistit adekvátní vyšetření dolních dýchacích cest a pacienta odeslat k upřesnění diagnózy a doporučení vhodné léčby na odborné alergologické a ORL pracoviště.**

Literatura u autora

Chronická obstrukční plicní nemoc

– moderní směry v diagnostice a léčbě

SLAVNOSTNÍ KŘEŠT

nové publikace určené pro praktické lékaře
spojený s **PŘEDNÁŠKOVÝM PODVEČEREM a RAUTEM**
se koná dne 15. května 2003 ve velkém sále paláce Na Žofině v Praze

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

máte-li zájem se setkání zúčastnit a dosud jste se nepřihlašoval(a) jiným způsobem (např. tištěnou návratkou na adresu ČOPN), ozvěte se prosíme na info@copn.cz nebo tel.: 603 884 672 (ing. Sezemská).

Potvrzení Vaší účasti a vstupenka Vám dle organizačních možností budou zaslány obratem!

Za ČOPN a autory publikace:

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc.; prim. MUDr. Stanislav Kos, CSc.; Doc. MUDr. Jaromír Musil;
Doc. MUDr. František Salajka, CSc.; MUDr. Jiří Balý; MUDr. Eva Králiková



České občanské sdružení
proti chronické obstrukční plicní nemoci
Kartouzská 6, 150 98 Praha 5
tel./fax: 257 324 130
e-mail: info@copn.cz, www.copn.cz



HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A ŽILNÍ TROMBÓZA

Žilní trombóza je patologický stav, kdy uvnitř žíly dojde ke sražení krve. Tato sraženina se nazývá trombus. Čerstvý trombus se může snadno uvolnit, cestovat krevním řečištěm a zachytit se v plicích. Tato příhoda se nazývá plicní embolie a může být životu nebezpečná. Lékaři pro tento stav, kdy vznikne žilní trombóza a/nebo plicní embolie užívají název tromboembolická nemoc (TEN).

Pohotovost ke vzniku trombózy se může zvýšit za určitých okolností jako je dlouhé sezení při cestování letadlem nebo autem, několika-denní upoutání na lůžko bez možnosti chůze, operace, nádorové onemocnění, těhotenství a obezita. Riziko se také významně zvyšuje u žen, které užívají hormonální antikoncepci.

Zdravé ženy užívající hormonální antikoncepci mají 3–6x vyšší riziko vzniku tromboembolické nemoci než ženy, které ji neužívají. Někteří lidé jsou navíc geneticky (vrozeně) predisponováni ke zvýšené srážlivosti krve. Nejčastější vrozenou poruchou tohoto typu je tzv. Leidenská mutace, která byla poprvé popsána docela nedávno –

- ▶ 2. Další velmi důležitou informací je výskyt žilní trombózy či embolie u ženy samotné. Pokud se tato příhoda u ženy již vyskytla, lékař jí hormonální antikoncepci nesmí doporučit.
- ▶ 3. U žen, kde se TEN již vyskytla v její rodině, nebo sama již měla trombózu, je doporučeno vyšetření na přítomnost Leidenské mutace. V případě její identifikace nemusí lékař nutně zakázat hormonální antikoncepci a to v případě, že jde o lehčí formu mutace a žena je jinak zdravá a nikdy sama trombózu neprodělala. Každopádně se ale upřednostňuje zvolit jinou–nehormonální formu antikoncepce.
- ▶ 4. Podle přítomnosti obezity. Obezita – BMI (index tělesné hmotnosti) >30 je sama o sobě rizikem vzniku TEN. Proto je u obézních žen upřednostňována nehormonální forma antikoncepce.
- ▶ 5. Podle přítomnosti dalších nemocí a stavů ovlivňujících srážlivost, jako jsou nádorová onemocnění nebo kouření.

PŘÍZNAKY ŽILNÍ TROMBÓZY:

Žilní trombóza se nejčastěji objevuje na dolních končetinách. Typicky se projevuje jako **tu-pá bolest nebo jenom tíha či napětí v lýtku**, v rozvinutějších případech se může objevit **bolest i v celé noze**, zejména při chůzi. Lýtko nebo i celá končetina může být **oteklá a teplejší** ve srovnání s druhou stranou. Otok nezřídka bývá malý a může se přehlédnout. Zjistí se po proměření obvodů na lýtko a stehně a jejich porovnáním s druhou stranou. **Při zjištění těchto příznaků je nutno neodkladně konzultovat lékaře.**

v roce 1994. Její lehčí forma se vyskytuje u asi 3% žen (3 ženy ze 100) a je zodpovědná za 7x vyšší výskyt tromboembolické nemoci (TEN) ve srovnání s těmi, kdo tuto mutaci nemají. Těžká forma této mutace zvyšuje riziko TEN až 80x, naštěstí se vyskytuje vzácně a to jen asi u 0,02% žen (1 žena z 50 000).

Čím více rizikových okolností pro vznik TEN se vyskytne najednou, tím vyšší je pravděpodobnost jejího vzniku. Protože hormonální antikoncepce sama o sobě nese 3–6 ti násobné zvýšení výskytu trombózy, lékaři velmi pečlivě zvažují u každé ženy její celkové riziko vzniku trombózy a je-li toto riziko vysoké, hormonální antikoncepci nedoporučí nebo ji přeruší.

Jak lékař hodnotí toto riziko:

- ▶ 1. V první řadě potřebuje vědět, zda-li se v rodině ženy vyskytly nějaké případy žilní trombózy a plicní embolie. Tato skutečnost se zjišťuje v tzv. první a druhé příbuzenské linii, tj. u rodičů, sourozenců a (děti), dále u prarodičů a sourozenců rodičů. Každý další výskyt v rodině znamená vyšší riziko vzniku TEN u ženy užívající hormonální antikoncepci.

Zjištění přítomnosti Leidenské mutace ovlivňuje nejen rozhodnutí o doporučení hormonální antikoncepce, ale mění i preventivní přístup u dalších stavů zvyšujících pohotovost ke vzniku TEN, jak již výše popsáno. **Informace o výskytu TEN v rodině nebo i u samotného pacienta je velmi významná a zvyšuje pravděpodobnost, že Leidenská mutace je v rodině přítomna.** Při tomto zjištění by se mělo provést vyšetření na Leidenskou mutaci a to nejen při rozhodování o nasazení hormonální antikoncepce, ale i u jiných stavů zvyšujících riziko trombózy. Podobná rizika jako hormonální antikoncepce má i tzv. hormonální substituční léčba u žen po přechodu a platí pro ni stejná opatření.

MUDr. Jaroslava Laňková

PŘÍZNAKY PLICNÍ EMBOLIE:

Embolie do plic vzniká následkem uvolnění krevní sraženiny (trombu) z žilní trombózy. Může vzniknout i tehdy, když pacient nemá známky žilní trombózy. Některé typy žilní trombózy mohou probíhat skrytě a projevit se až příznaky embolie. Postižený embolií může prožít **stav náhlé dušnosti** - pocitu nedostatku vzduchu doprovázeného zrychleným dýcháním, **náhlou ostrou bolestí na hrudi, úzkost a pocit ohrožení, záchvat kašle**, může být vykašlána i krev, může se objevit **pocení, slabost nebo mdloba**. Lehčí formy plicní embolie se mohou opakovat a zůstat přehlíženy po dlouhou dobu. Jediným příznakem opakované plicní embolie pak může být postupně se zhoršující dechové obtíže, tj. zadýchávání se při stále menší námaze.

Podezření na plicní embolii je urgentní stav a vyžaduje okamžité specializované vyšetření.

komentář...**Komentář ke kazuistice****Jak si pacient sám našel diagnózu - celiakie**

(MUDr. Jaroslava Laňková, Practicus, číslo 2, ročník 2)

MUDr. Ivan Žanda

Praktický lékař, Losiná u Plzně

Vážená kolegyně,

Vaše kazuistika v časopise Practicus mně zaujala. Zcela nedávno jsem měl obdobný případ.

Mojí pacientce bylo 50 let. V předškolním věku měla diagnostikovanou celiakii. Měla bezlepkovou dietu. Když začala chodit do školy, stav se rychle upravil. V té době přestala držet bezlepkovou dietu. Trpěla lehkou formou sideropenické anémie. Byla kontrolována dětskými lékaři. V 18 letech pro anémii hospitalizována na interní klinice FN v Plzni. Na zaživacím traktu nebyly nalezeny patologické změny. Dále byla sledována v hematologické poradně FN. Vyučila se pro slabší vzrůst švadlenou. Ve 20 letech se provdala, porodila dva zdravé syny. Po porodu nastoupila jako dělnice do vinařských závodů, kde vykonávala celkem těžkou práci při výrobě vína. Nikdy závažněji nestonala. Užívala preparáty železa.

4.10.2001 jsem ji vyšetřil pro krutou bolest v dutině břišní. Střevní kličky se v levé horní polovině dutiny břišní ztužovaly. Plyny odcházely, stolice byla řídká. Byla přijata na chirurgické oddělení soukromé nemocnice, kde byla observována. Pak předána do péče gastroenterologické ambulance. Pomýšleno na tumor pankreatu, pro zvětšené paraaortální uzliny i na chorobu Hodgkinovu. Pacientka byla trvale febrilní, měla bolesti kolem pupku, zvýšené jaterní testy, občasné průjmy a rychle kachektizovala. Do vánoc 2001 zhubla z 57 na 51 kg.

15.01.02 provedena enterobiopsie s negativním histologickým výsledkem.

V dubnu 2002 se stav zlepšil. Občasné průjmy léčeny Smectou. Pacientce po nástupu do práce otekly obě dolní končetiny. Otoky nebyly typické. Flebolog vyloučil žilní příčinu, byly prováděny lymfatické drenáže. Pacientka občas febrilní. Podáván B vitamin - po něm zlepšeny otoky. V prosinci 2002 provedena kontrolní enterobiopsie a konečně nemoc uzavřena jako sprue. Po bezlepkové dietě se nyní stav nemocné upravuje. V průběhu listopadu a prosince 2002 zhubla až na 47 kg. Nyní pozvolna nabírá váhu. Přesto, že jsme na celiakii od samého začátku pomýšleli, byla diagnóza obtížná, zvláště nález paraaortálních zvětšených uzlin, otoků obou dolních končetin svědčil spíše pro malignitu onemocnění. Při kontrolách uzliny vymizely, otoky patrně po B vitaminu rovněž ustoupily. Anémie v průběhu této epizody se nijak výrazně neprojevovala.

Díky tedy za pěknou informaci v časopise Practicus. I celiakie je nemoc na níž musíme pomyslet v našich úvahách.

Snad jenom k doplnění informací:

firma LS.ZETIS zajišťuje distribuci dotovaných bezlepkových potravin. Pacient se registruje na firmě, kam zašle potvrzení o tom, že trpí celiakii.

S pozdravem

MUDr. Ivan Žanda**Mydocalm**

Léčba akutních cévních mozkových příhod

MUDr. Věra Peterová

Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK, Praha

MUDr. Pavel Kalvach

Neurologická klinika, 2. LF UK, Královské Vinohrady, Praha

Souhrn:

V článku autoři přehledným způsobem uvádějí typy mozkových příhod, jednotlivé specifikace ischemických i hemoragických příhod a jejich incidenci. Dále je podrobně popsána přednemocniční péče s důrazem na kontrolování krevního tlaku a je uveden příklad infúzní léčby. V části nemocniční péče jsou léčebné možnosti rozděleny na léčbu ischemických a léčbu hemoragických příhod a v těchto odstavcích jsou podrobně probány trendy současné léčby medikamentózní i operační.

Klíčová slova:

mozková příhoda, ischemická, hemoragická, léčba

Typy postižení

Cévní mozková příhoda (CMP) je způsobena ložiskovým přerušением dodávky krve do určité (menší či větší) oblasti mozku v důsledku uzávěru (trombóza, resp. embolie s následnou trombózou) převodné mozkové tepny či její ruptury (hemoragie).

Cévní postižení mozku zahrnuje všechna klinická neurologická postižení od lokálních poruch mozkového krevního zásobení se snížením lokálního perfúzního tlaku po celkové difúzní poruchy mozkového cévního zásobení, způsobené poruchami mikro- i makrocirkulace. Tyto změny jsou zodpovědné za vznik různé klinické manifestace, od **tranzitorní ischemické ataky (TIA)** po **akutní cévní mozkovou příhodu**. CMP je nejčastější manifestací ložiskového cévního mozkového postižení, projevuje se ložiskovým nebo difúzním poškozením mozku. CMP na podkladě trombózy tvoří 80% všech iktů, hemoragie představují 15% všech iktů. Hemoragická příhoda vzniká mozkovým krvácením event. provalením do komor při arteriální hypertenzi, z arteriovenózní malformace, aneurysmatu, na podkladě subarachnoidálního krvácení (5% všech iktů). Může vznikat i po ischemické CMP

následnou rupturou cévy v ložisku. Podle četnosti výskytu se mozková hemoragie objevuje: v putamen, thalamu, mozkových lalocích, mozečku, pontu (1).

Fokální cerebrální dysfunkce:

1) **TIA**, tj. přechodná porucha s neurologickým ložiskovým deficitem v karotickém či vertebrobasilárním povodí, který se upraví do 24 hodin, může být ukazatelem stenózy extracerebrálních tepen nebo embolizace z kardiálního nebo intravaskulárního zdroje.

2) **Minor stroke** představuje drobný přetrvávající neurologický deficit.

3) **Stroke in evolution**, měnící se neurologický deficit ve smyslu zhoršování s neúplnou úpravou.

4) Prolongovaný neurologický deficit:

► reverzibilní neurologický deficit (RIND), tj. neurologický deficit trvající po dobu delší než 24 hodin, ale kratší než 3 týdny s následnou úplnou úpravou klinického stavu;

► dokončená CMP (major stroke) s trvalou přítomností těžkého neurologického nálezu v řečišti vertebrobasilárním nebo karotickém.

Incidence: z hlediska mortality jsou CMP na 3. místě a jsou příčinou úmrtí

14% světové populace. V USA je postiženo CMP ročně 500 000 obyvatel a 147 800 z nich na CMP zemře (2). Prevalence chronického cerebrovaskulárního onemocnění je odhadována na 2,6 – 15%. Průměrná úmrtnost na 100 000 obyvatel činí u nás 195 u žen a 133 u mužů, ve věku do 75 let výrazně převládají muži.

Vyšetření a diagnostika u cévní mozkové příhody

1) **Přednemocniční péče** – po příjezdu provádíme klinické vyšetření a změření TK, registraci potřebných anamnestických dat zejména časového údaje o vzniku příhody, medikaci a předchorobí, zajistíme vitální funkce, případně zajistíme žilní přístup. U každé mozkové příhody můžeme podat neuroprotektiva, např. i.v. infuzi fyziologického roztoku s 3 amp. Oxyphyllinu, 1 amp. 20% MgSO₄, 1 amp. vitamínu C + 4 g piracetamu. Ne-li podezření na hemoragii, podáme 500 mg acetylosalicylové kys. p.o. nebo i.v. (Aspegic). Je nutný neodkladný transport do nemocnice, nejlépe na neurologické oddělení s JIP typu iktové jednotky. V akutní fázi se toleruje vyšší TK oproti normálnímu stavu, u podezření na ischemickou příhodu do 200–220/120 mmHg, u podezření na hemoragickou příhodu do 170/100 mmHg; při těchto hodnotách se nesnažíme TK normalizovat. Při hypotenzii je naopak nutné doplnit krevní volum nebo pomocí katecholaminů zvýšit TK. Významné arytmie řešíme medikamentózně. **U těžkých CMP podáváme vždy kyslík a kontrolujeme dýchací cesty (zapadání jazyka, odstranění zubní protézy, prevence aspirace). V případě potřeby provádíme kardiopulmonální resuscitaci (3, 4).**

2) **Nemocniční péče:** interval mezi vznikem potíží a začátkem léčby nazýváme *farmakologické okno*.

Lusopress

- ▶ provedeme neurologické vyšetření;
- ▶ zajistíme urgentní nativní CT mozku k určení typu CMP a vyloučení krvácení;
- ▶ interní vyšetření včetně EKG, intenzivní léčba s monitorací základních parametrů (pulzu, TK, srdeční akce a laboratorních hodnot).

a) Léčba ischemické mozkové příhody:

- ▶ podáním nootropik, vitamínu C, E, magnezia, etofylinu a pentoxifylinu nebo kreatinfosfátu ihned od přijetí zajistíme dostatečnou mozkovou perfúzi, oxygenoterapii, normoglykémii a normotermii;
- ▶ pokračujeme v upřesnění diagnostiky: UZ magistrálních tepen, event. kardiologické vyšetření;
- ▶ doplňující vyšetření: SPECT, MR, CT s kontrastem, DSA karotid.

Antiagregační léčba zabráňuje agregaci krevních destiček a její vazbě s fibrinem, používá se od akutní fáze ischemie. Používá se acetylosalicylová kyselina, ticlopidin, clopidogrel, dále komplexní antagonisté IIB/IIIa receptorů trombocytů (abciximab).

Antikoagulační léčba zasahuje do systému plasmatické srážlivosti. V akutním stadiu se k prevenci hluboké žilní trombózy používá nízkomolekulární heparin, především u vysoce rizikové skupiny nemocných (imobilní, obézní nemocní, vyšší věk, nemocní s diabetem, hyperkoagulačními stavy, kardiopatiemi).

Trombolytická léčba zahrnuje přímé rozpuštění již vzniklého trombu podáním aktivátorů plasminogenu s následnou rekanizací cévy; podání je účinné do 3 hodin od vzniku příhody. Celková trombolýza s i.v. podáním trombololytika je jednodušší, dostupnější, lze takto podat rekombinantní alteplázu nebo reteplázu. Lokální intraarteriální trombolýza je účinnější, lze takto podat i urokinázu. Je zatížena rizikem krvácení do původně ischemické oblasti, i event. systémovým krvácením.

Hemoreologická léčba snižuje krevní viskozitu, agregabilitu trombocytů i erytrocytů, hladinu fibrinogenu i hodnotu hematokritu, tím zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci. Používá se pentoxifylin (5).

Hemodiluce (naředění krve) je indikována u nemocných s hodnotou hematokritu nad 45 pomocí plasmaexpandérů.

Antiedematózní léčba působí proti mozkovému edému, zahrnuje osmoterapii (manitol), kortikoidy se neosvědčily.

Termín **vazodilatační léčba** je nepřesný, protože nevyjadřuje správně účinek léčby v periférii. Léky z tzv. skupiny vazodilatancí lépe nazýváme inhibitory fosfodiesterázy (pentoxifylin, oxyfyllin, Cavinton), pováváme je od akutního až do chronického stadia. Dále odstraňujeme a léčíme rizikové faktory, provádíme pohybovou rehabilitaci, reedukaci řeči a stereotypů.

Endovaskulární intervence se uplatňují zejména v léčbě arteriálních okluzí a významných nebo kritických stenóz extra- či intrakraniálních tepen. Používá se PTA s následným zavedením stentu do cévy. Karotická endarterektomie se u akutních mozkových příhod s progredující neurologickou symptomatikou provádí u hemodynamicky významných stenóz převodné tepny, která neurologickou symptomatiku vyvolala (6).

b) Léčba hemoragické mozkové příhody včetně subarachnoidálního krvácení:

- ▶ při indikaci operace provádíme v některých případech DSA karotid k průkazu zdroje krvácení, event. MRA; u subarachnoidálního krvácení je vhodná DSA panangiografie do 24 hodin od začátku příznaků;
- ▶ u SAH při jednoznačné klinice a negativním CT provádíme vždy LP se spektrofotometrií.

I. Léčba konzervativní:

Protiedémová, vazoaktivní a neuroprotektivní léčba.

Konzervativní léčbu ponecháváme u hluboko uložených hemoragií malého rozsahu do 3 cm (atypické krvácení), u lézí v thalamu a mozečku s dobrým klinickým průběhem, u povrchově uložených lézí do 3 cm s dobrým klinickým průběhem, u hemoragií většího rozsahu při zvýšené krvácivosti ať spontánní či arteficiální (např. antikoagulační léčba). V zásadě se neliší od léčby ischemických příhod, jen postupy zasahující do mechanismu hemokoagulace jsou kontraindikovány, výjimku tvoří prevence hluboké žilní trombózy. Samotné krvácení nelze medikamentózně ovlivnit. U SAH je medikamentózní léčba zaměřena na prevenci vazospasmů (blokátory kalciových kanálů) a potlačení volných kyslíkových radikálů (lazaroidy). V pooperačním období je základním postupem zajištění hemodiluce, hypertenze a hypervolemie. Specializovaná terapie zahrnuje rehabilitaci, reedukaci řeči, psychoterapii a je prováděna od začátku příhody.

II. Léčba neurochirurgická:

1) neodkladná operace do 48 hodin je indikována u mozečkových hemoragií s narůstající symptomatologií kmenové komprese, u subkortikálních (lobárních) hemoragií při progresi neurologického stavu, u supratentoriálních lobárních hemoragií perforujících subdurálně a působících kompresi mozku. Při včasné diagnostice příčiny SAH (např. aneurysmata Willisova okruhu) je indikována neodkladná operace.

2) Odložená operace je indikována u mozkových hemoragií o velikosti 50 – 70 ml umístěných mimo thalamus a kmen, u hemoragie mozečku bez komprese kmene, u hemoragií v lalocích a putamen při stacionárním stavu, bez zlepšování, u nemocných s nálezem měštnavé papily na očním pozadí (obraz i.c. hypertenze), u komorové hemoragie s nálezem krve v likvoru. Pozdní operace a zavedení shuntu se provádí u nemocných se vznikem hydrocefalu.

III. Nemocní neovlivnitelní chirurgickou ani konzervativní léčbou:

komatózní stav od začátku u kmenových CMP, krvácivé stavy nelepšící se léčbou, tamponáda komor (provalení krve do všech komor), hemoragie v bazálních gangliích s objemem větším než 70 ml nebo s provalením do komory, nemocní nad 75 let s dekompenzací základního onemocnění (1).

Vysvětlení zkratk:

SAH	subarachnoidální hemoragie
DSA	digitální subtrakční angiografie
MR	magnetická rezonance
MRA	magneticko – rezonanční angiografie
CT	výpočetní tomografie
SPECT	single photon emisní výpočetní tomografie
UZ	ultrazvuk
EKG	elektrokardiografie
PTA	perkutánní transluminální angioplastika

Literatura

1) Strnad P: Současný pohled na klasifikaci cévního onemocnění mozku, Čas. Lék. Čes. 131, 1992, č.16, s. 485 – 492.
 2) Suzuki J: Treatment of cerebral infarction. Wien – New York, Springer Verlag, 1987, 380s.
 3) Gibson ChJ: Patterns of care for stroke survivors. Stroke 21, 1990, Suppl. II, s. 38 – 39.
 4) Kalvach P et al: Mozkové ischemie a hemoragie. Grada, Praha, 1997, s. 409.
 5) Kalvach P: Jak předcházet ischemickým cévním příhodám mozkovým. Primární a sekundární antihemostatická prevence, Editorial. Remedia 1995, 5, s. 110 – 116.
 6) Brainin M, Kaste M, Czlonkowska A et al.: European Federation of Neurological Societies Task Force. Neurological acute stroke care: the role of European neurology. Eur. J. Neurol. 1997, 4, s. 435 – 441.

Kazuistiky z praxe praktického lékaře

MUDr. Hermanová

Praktická lékařka, Ústí nad Labem

Progredující dušnost jako první příznak TEN

Pacientka A. J. 69 let

► **RA:** nevýznamná
 ► **OA:** r. 66 pravostranná nefrektomie pro chronickou pyelonefritidu, VAS Th a L páteře degenerativní etiolo., léta projevy chronické žilní insuficience, stav po opak. superficiálních flebitidách při primárních varixech DKK, 10 let léčená hypertenze, léčená hypercholesterolémií, vředová choroba gastroduodena poslední exacerbace r. 95 provedena eradikace *H. pylori*, od té doby bez exacerbace, pouze mírné sezónní obtíže, 5 let disp. pro ICHS se sy námahové AP, oboustranná gonarthrosa těžšího stupně s častými dekompenzacemi – sledována na ortopedii. Abúzus: nekuřačka, HRT ne.

► **FA:** Ibustrin, Trimepranol, Simvastatin, Mono Mack D, intermitentně venotonika, blokátory prot. pumpy.

► **NO:** Pacientka si poslední rok stězovala na námahovou dušnost (NYHA 2) s angínózními obtížemi a dobrým efektem režimových opatření a nitrátů.

14 dní před hospitalizací vyšetřena opět na ortopedické ambulanci pro zhoršení bolesti pravého kolene, mírný nárůst otoku pravého lýtka (které bylo vždy silnější) při CHŽI–uzavřeno jako dekompenzovaná gonartróza, aplik. Kenaolog i.a.

Do ambulance přichází pro subjektivně vnímané zhoršení dušnosti již při běžných denních činnostech, s intermitentními bolestmi na hrudi, které lokalizuje spíše do pravého hemitoraxu, opakovaně užila NTG, anamnesticky snad s efektem. Poslední 3 dny T s max. 37,5°C, dráždivý neproduktivní kašel.

► **Objektivně:** TK 120/80, P 120°/min. prav., klid. eupnoe, při řeči dyspnoe, bez cyanosy, dých. čisté, sklípkové, AS pravidelná, tachykardie, břicho bpn., DKK: Oboustranně varixy, vpravo zvýrazněná žilní kresba v oblasti lýtká a dorsa nohy, lýtko objemnější o 3 cm, palp. citl., Homans a plantární znamení negat., otok holenního kloubu s bolestivou flexí již 110 st.

Pacientka odeslána k na interní příjem, kde dle protokolu provedena vyš. vykazovala:

► **EKG:** inkompl. BPTR ve srovnání s mi-

nulou křivkou bez vývoje.

► **KO, Bioch:** v normě, D dimery posit. (1:1)

► **Arteriální Astrup:** pH 7,46 pO₂ 8,4 pCO₂ 3,2 saturace 91%

Pacientka byla uložena na koronární jednotku s podezřením na plicní embolizaci, která potvrzena v průběhu hospitalizace perfúzním skenem se závěrem: nález svědčící pro succesivní embolizaci do pravé plíce.

► **ECHO:** nejsou známky výraznější plicní hypertenze

► **RTG S+P:** nález příměř. věku

► **Duplexní sonografie:** hluboká flebotrombóza v. poplitea vpravo. Pacientka léčena kontinuálním heparinem + režimová opatření, 2. den souběžně Warfarin postupně titrovaná dávka, dimise na 5 mg/d na hodnotě INR 2,37 (v celkové komp. stavu)

Závěr:

V této kazuistice, prvním příznakem manifestace hluboké flebotrombózy byla sukcesivní embolizace do plic, protože jasné klinické známky hluboké flebotrombózy a její následné komplikace (TEN) byly zastíněny jinými souběžnými onemocněními (dekompenzovaná gonarthrosa, ICHS se sy AP), o kterých v souvislosti s TEN uvažujeme v rámci diferenciální diagnostiky.

Anémie a projevy centrální ischemie

Pacient J.K. 82 let

► **RA:** nevýznamná

► **OA:** Pacient sledován několik let pro ICHDK st. II. B s ileofemorální stenózou bilat. a uzávěrem AFS oboustranně, dále na ortopedii pro coxarthrózu, stav po TEP vpravo r. 97, VAS LS páteře na podkladě osteochondrózy, léta léčená hypertenze, chronická renální insuficience na podkladě nefrosklerózy, smíšená hyperlipidémie. Pacient byl sledován léta na int. odd. ve Střešovicích, komplexně vyšetřen před plánovanou TEP r. 1997, kdy hodnoty:

► **KO:** v normě, urea 8,8 krea 164.

► **Závěr:** lehká renální insuficience na podkladě nefrosklerózy. Pacient úspěšně

odoperován, dále sledován 1x za rok – odběr a konzultace s rodinnými příslušníky (lékaři).

Do roku 2000 postupná progresse onemocnění, se zhoršováním renálních parametrů a KO.

Od r. 2000 disp. již na nefrologii v místě bydliště.

V r. 2001 již urea 20, krea 414

► **KO:** leu 10,2 ery 3,1 Hb 97 trombo 665

► **FA:** Milurit, Trental, Simvacard, Tritace, Tanakan.

Pacient léta subjektivně bez potíží opakovaně odmítá zařazení do hemodialyzačního programu, při Hb 60 bez potíží, bez příznaků anemického syndromu.

► **16/4/02 vyšetřen na neurologii – subj.:** v poslední době hodně zapomíná, nemůže si vybavit, ale pak vychází najevo, že se vlastně jedná o poruchu řeči, nikde se do hlavy neuhodil, vertigo nejuje, nezvrací, nemá poruchy hybnosti, obratnosti.

Objektivní nález až na šelesty nad ACI bilat. bpn.

► **Závěr:** Drobná CMP v povodí ACM l. sin., expresivní fatická léze, bez lateralisace na končetinách, CHRI selhání na podkladě nefrosklerózy, sekundární anémie. Pacient odmítá hospitalizaci na neurologickém odd., léčen ambulantně – medikace: Oxantil inj., Pirabene, jinak idem.

► **Vyš. CT 5/02:** Kortikální a periventrikulární, supratentoriální atrofie, neurčitá hypodenzita vlevo CT 6/02. Kortikální a periventrikulární, supratentoriální atrofie, s tvořící se postischemickou pseudocystou temporálně vlevo.

► **Další vyš.:** USG karotid, ECHO, oční vyš. v normě. Pacientovi podány krevní převody, zahájena hemodialýza, fatická léze se velice rychle upravovala.

Závěr:

Anémie při základním onemocnění byla jedním ze zásadních faktorů, který přispěl k rozvoji CMP, o čem svědčí i velmi rychlá rekonvalescence pacienta při korekci důsledků CHRI, zejména anémie, urémie, korekci minerálů a acidobas. rovnováhy.

Metabolický syndrom X

MUDr. Petr Wohl, Doc. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., MUDr. Robert Bém

Centrum diabetologie IKEM, Praha

MUDr. Pavel Wohl

Transplantcentrum IKEM, Praha

Souhrn:

Metabolický syndrom (synonyma: syndrom X, syndrom inzulínové rezistence, Reavenův syndrom, Kaplanův „smrtící kvartet“) je definován jako soubor klinických projevů a odchylek, které zvyšují riziko aterosklerózy, zejména ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a ischemické choroby dolních končetin. Metabolický syndrom je spojen se vznikem diabetu mellitu 2. typu, který vede k orgánovým mikrovaskulárním a makrovaskulárním komplikacím. Důsledky jednotlivých odchylek jsou velmi závažné a jejich léčba je zásadním krokem v zlepšení dlouhodobé prognózy těchto nemocných. Možné ovlivnění metabolických poruch závisí významně na sociálních, ekonomických, kulturních možnostech, které ovlivňují dietní styl a cvičení, které jsou důležitým faktorem při vzniku metabolického syndromu a diabetu mellitu 2. typu.

Klíčová slova:

metabolický syndrom, ateroskleróza, terapie

Metabolický syndrom zahrnuje hyperinzulinémii, inzulínovou rezistenci, poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu, obezitu centrálního typu, dyslipoproteinemii, arteriální hypertenzi, hyperurikémii, poruchy koagulace (19,22). Někteří autoři zahrnují do syndromu i jiné symptomy jako je mikroalbuminurie, hyperhomocysteinemie, ovariální hyperandrogenismus, hirsutismus a změny složení mastných kyselin v sérových a tkáňových fosfolipidech. U nemocných s metabolickým syndromem jsou narušeny mechanismy zodpovědné za udržení normální glukózové homeostázy, a které nacházíme pravidelně u diabetu mellitu 2. typu (normální sekrece inzulínu, normální účinek inzulínu v cílových tkáních (v játrech suprese produkce glukózy a ve svalech stimulace odsunu glukózy), normální non-inzulín-dependentní transport glukózy. Etiopatogeneze vzniku metabolického syndromu není plně objasněna, předpokládá se účast jak genetických vlivů, tak exogenních faktorů

(obezita, stres, kouření, malá fyzická aktivita, nadměrný denní energetický příjem, nevhodné složení stravy s vysokým podílem živočišných tuků (10). Tento syndrom je klinicky významný a je asociován se vznikem diabetu mellitu 2. typu a progresí aterosklerózy. Z hlediska aterosklerózy jsou diabetici 2. typu s negativní anamnézou infarktu myokardu ve stejné rizikové skupině jako nediabetici po infarktu myokardu. (6)

Diabetes mellitus 2. typu

Inzulínová rezistence je charakterizována poruchou účinku inzulínu v cílové tkáni, kdy normální koncentrace inzulínu vyvolává sníženou metabolickou odpověď. Samotná inzulínová rezistence bez poruchy sekrece inzulínu však nestačí k manifestaci diabetu mellitu 2. typu. U většiny nemocných je pravděpodobně prvotní abnormalitou stoupající inzulínová rezistence, která vede k postupně se zvěšující hyperinzulinémii a poruše sekrece inzulínu v β buňkách pankreatu (10, 19, 18). Právě hyperinzulinémie způsobuje

některé cesty v metabolismu lipidů, proteinů, nukleových kyselin a minerálů, které jsou patrně závažnější než samotná hyperglykémie (15,18,19). Většinou je diabetes 2. typu diagnostikován náhodně a často již ve stadiu pokročilých cévních makroangiopatických a mikroangiopatických komplikací (až ve 30% případů). Podle studie UKPDS dochází v průběhu onemocnění k postupnému snižování sekreční kapacity β -buněk (i v závislosti s věkem) a tento pokles je nezávislý na zvoleném terapeutickém režimu (dieta, metformin a deriváty sulfonylurey).

Porucha metabolismu lipidů

Dyslipidémie je nedílnou součástí metabolického syndromu. Při metabolickém syndromu nacházíme hypertriacylglycerolémii, postprandiální hyperlipidémii, vyšší VLDL-TG, nižší hladiny HDL cholesterolu, malé densní LDL, vyšší apo B a nižší apo A1 (8). Vlivem inzulínové rezistence dochází ke zvýšené tvorbě triacylglycerolů, která je dána vyšším přísunem mastných kyselin do jater při zvýšené lipolýze v tukové tkáni (hormon sensitivní lipáza v tukové tkáni není suprimována inzulínem). Hypertriacylglycerolémie je asociována s hyperkoagulabilitou a poruchou fibrinolýzy (vyšší hladina inhibitoru tkáňového aktivátoru plasminogenu 1, zvýšení faktoru VII atp.) (9). Hladina celkového cholesterolu nemusí být inzulínovou rezistencí ovlivněna. Snížení HDL cholesterolu při normálním celkovém cholesterolu je spojeno s dvojnásobným rizikem ICHS a čtyřnásobným rizikem kardiovaskulární mortality u diabetiků 2. typu (14). V tabulce č. 1 jsou uvedena doporučení optimálních hladin lipidů pro diabetiky s ohledem na kardiovaskulární riziko (5).

Jak ukazují výsledky rozsáhlých studií (4S, LIPIDS, CARE, HPS a dalších), hypolipidemická léčba zlepšuje prognózu nemocných, kardiovaskulární riziko a výskyt cévních mozkových příhod u nemocných

Berlin - chemie

s diabetem mellitem. Volba hypolipidemických preparátů je založena na typu lipidové poruchy. U izolované hypercholesterolemie volíme **statiny**, při hypertriacylglycerolémii doporučujeme **fibráty** a u smíšených poruch, lze doporučit statiny ev. **kombinaci statinů a fibrátů** s ohledem na riziko nežádoucích účinků této kombinace. Strategie hypolipidemické léčby se zásadně neliší od nediabetiků. V léčbě hyperlipidemií lze dále použít pryskyřice a niacin. V prevenci ICHS je jednoznačný benefit prokázán u statinů (21). Za markery kardiovasku-

obezních má hypertenzi a současně poruchu glukózové tolerance). Vlivem inzulinové rezistence a hyperinzulinémie dochází ke změně vaskulární reaktivity, ke změně transportu kationtů, k retenci natria a nárůstu aktivity sympatického nervového systému a dalším jevům, které vedou k rozvoji hypertenze (20). Z výsledků epidemiologických studií vyplývá, že agresivní léčba hypertenze vede snížení makrovaskulárního i mikrovaskulárního rizika u nemocných s diabetem mellitem (23). Léčba hypertenze u diabetiků 2. typu snižuje výskyt fatálních i nefatálních

tví rodinnou anamnézou ICHS, kouření, hypertenzi, obezitou (BMI > 28 u žen, BMI > 27.3 u mužů), pozitivním nálezem mikroalbuminurie a proteinurie a při zvýšení sérových lipidů (3).

Hyperurikémie

Hyperurikémie je častým nálezem u nemocných s inzulinovou rezistencí, obezích a diabetiků 2. typu a představuje další rizikový faktor ICHS. Vyšší hladina kyseliny močové je dána sníženou renální clearancí této látky při inzulinové rezistenci. Klinicky se může častěji manifestovat jako dnava artritida a méně často jako urátová nefropatie. Vzhledem k antioxidantnímu účinku může být vliv hyperurikémie na organismus při metabolickém syndromu protektivní. Dochází-li k nárůstu sérové koncentrace kyseliny močové v průběhu redukčních režimů u obezích či diabetiků 2. typu bývá často nutné zahájit farmakologickou léčbu (alopurinol).

Terapeutické možnosti

Léčba metabolického syndromu je založena na ovlivnění jednotlivých metabolických odchylek. Snížení inzulinové rezistence a hyperinzulinémie může být pozitivně ovlivněno změnou životního stylu (4). **Změna životního stylu je velmi významným parametrem, který snižuje incidenci diabetu mellitu 2. typu, jak prokázala studie srovnávající vliv metforminu v kombinaci s intervencí s cílem změnit životní styl.** Změna životního stylu byla účinnější než farmakologická léčba metforminem (26). Změna životního stylu byla definována jako intervence vedoucí k poklesu hmotnosti o více jak 7% počáteční hmotnosti, doplněna o nízkokalorickou racionální stravu s omezením tuků a zvýšením fyzické zátěže v trvání 150 minut týdně. Důležitým prvkem této studie byla behaviorální psychoterapie. Primární léčba inzulinové rezistence v současné době je založena na podávání preparátů ze skupiny **glitazonů** (rosiglitazon, pioglitazon) a je indikována u nemocných s diabetem mellitem 2. typu. V léčbě metabolického syndromu nebylo jejich postavení zatím jednoznačně definováno. Dietní opatření v léčbě metabolického syndromu jsou založena na snížení nadměrného denního energetického příjmu a snížení příjmu tuků pod 30% denního energetického příjmu. Tuhy nahrazujeme sacharidy, jejichž podíl by měl činit 50–60%, ev. pro-

tabulka č. 1

Doporučení optimálních hladin lipidů pro diabetiky

	nízké riziko AS	střední riziko AS	vysoké riziko AS
cholesterol (mmol/l)	< 4.8	4.4–6.0	> 6.0
LDL (mmol/l)	< 3.0	3.0–4.0	> 4.0
HDL (mmol/l)	> 1.2	1.0–1.2	< 1.0
Triglyceridy (mmol/l)	< 1.7	1.7–2.2	> 2.2

lárního rizika se považují rovněž koncentrace HDL cholesterolu < 1,0 mmol/l a triglyceridů > 2,0 mmol/l (21). U vysoké rizikových nemocných je cílem dosažení koncentrace celkového cholesterolu pod 5 mmol/l a LDL cholesterolu pod 3 mmol/l.

Obezita

Centrální (viscerální) typ obezity je jedním z nejdůležitějších faktorů, které hrají významnou roli v patogenezi inzulinové rezistence. O míře rizika viscerální obezity nás informuje index pasu/boky a především obvod pasu (u mužů vyšší než 1, u žen vyšší než 0,85). Centrální obezita zhoršuje inzulinovou rezistenci a hyperinzulinemii se všemi důsledky. **Vzestup BMI nad 32 je spojen se čtyřnásobným vzestupem úmrtnosti na kardiovaskulární choroby (7).** Obezita je dále rizikovým faktorem řady jiných patologických stavů v problematice gastrointestinální a hepatobiliární, hemokoagulační, respirační, urologické, gynekologické, ortopedické, kožní, psychosociální atp. **Obezita vyjádřena BMI > 30 je vždy indikací k léčbě.**

Esenciální hypertenze

Hypertenze je u nemocných s metabolickým syndromem je spojena s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací. Zejména vztah obezity a hypertenze je z klinického hlediska významný (až 80%

mozkových cévních příhod (24). Optimální hodnota krevního tlaku pro diabetiky by měla být pod 130/85 mmHg, při pozitivní proteinurii pod 130/75mmHg. V současné době jsou za léky 1. volby považovány inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, selektivní betablokátory, alfa 1 blokátoři a inhibitory kalciových kanálů. Dosažení cílové hodnoty krevního tlaku je u většiny diabetiků možné jen při kombinaci léků. (21, 24). Snížení krevního tlaku je patrně důležitější než volba antihypertenzního preparátu (13). Dle intervenčních studií se kontrola krevního tlaku zdá být z hlediska aterosklerózy důležitější než kontrola glykémie.

Poruchy koagulace

Zvýšená pohotovost ke tvorbě trombů je rovněž součástí metabolického syndromu. Tento stav je patrně způsoben zvýšenou produkcí tromboxanu a dalších dysbalancí vasokonstrikčních, destičkových působků, endoteliální dysfunkcí a poruchou fibrinolýzy (zvýšení hladiny inhibitoru tkáňového aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1) (18). Antiagregační léčba je indikována u všech nemocných s diabetem mellitem v sekundární prevenci po prodělaném infarktu myokardu, dále u pacientů s angínou pectoris, s ICHDK a kladivkami a po cévní mozkové příhodě. V primární prevenci je tato léčba indikována u nemocných s posi-

teiny (10–15%). Je vhodné doporučit nemocnému tabulky potravin s obsahem tuků, sacharidů a proteinů. Motivační a edukační kontroly u lékaře, dietologa a dietních sester hrají důležitou roli v complianci nemocných. **Bylo prokázáno, že citlivost tkání na inzulín se zvyšuje při poklesu hmotnosti a při nárůstu váhy je tomu naopak (2).** Optimální je aerobní fyzická zátěž, kdy by tepová frekvence neměla přesáhnout u mladých 140 tepů/minutu, u osob středního věku 130 tepů/minutu a starších 110 tepů/minutu (7). Doba fyzické zátěže by měla být u většiny nemocných 45–60 minut 3–4x týdně. Mezi nevhodnější pohybovou aktivitu řadíme chůzi, plavání a jízdou na kole. Citlivost k inzulínu je tím vyšší, čím vyšší je relativní obsah aktivní svalové hmoty a trénovanost měřená maximální aerobní kapacitou a čím je nižší podíl intraabdominální tukové tkáně a nižší poměr pas/boky, který je ukazatelem obezity centrálního typu (16,17). **Medikamentózní léčba obezity představuje pouze doplněk dietních, pohybových, kognitivně-behaviorálních postupů.** V současné době lze doporučit např. léky ovlivňující vstřebávání tuků ze střeva a serotoninergní a katecholaminergní anorektika. V léčbě obesity se v současné době patří mezi nejdůležitější preparáty **orlistat**, jak ukazují některé studie z posledního období. Léčba orlistatem spolu s dietní intervencí vede k váhovému úbytku (dále byl pozorován pokles sérových lipidů, lačné glykémie,

glykovaného hemoglobinu), který je spojen se snížením kardiovaskulárního rizika. (25). 4–letá studie Xendos se 3304 pacienty rovněž potvrdila pozitivní vliv orlistatu na pokles hmotnosti. V této studii bylo pozorováno snížení rizika vzniku diabetu mellitu 2. typu o 37 %. V případě již diagnostikovaného diabetu mellitu 2. typu by měla být zahájena terapie **akarbosou, metforminem nebo thiazolidindiony**, při nedostatečném efektu pak volba preparátů zvyšující endogenní sekreci inzulínu (deriváty sulfonylurey, meglitinidy nebo deriváty D-fenylalaninu). Důležitým ukazatelem v léčbě diabetika 2. typu je postprandiální glykémie, která je rizikovým kardiovaskulárním faktorem a cílem léčby by měla být agresivní strategie s cílem snížit tento parametr pod 9 mmol/l. (27). Velmi významným terapeutickým zásahem je snížení přechodu porušené glukózové tolerance v manifestní diabetes mellitus, kdy se zhoršují metabolické parametry. **Závěrem, lze říci, že intenzivní léčba jednotlivých odchylek metabolického syndromu je významná při snížení kardiovaskulárního rizika a mortality těchto nemocných.**

Literatura:

1. Bartoš, V.: *Diabetes a iktus*. DMEV 3, 2000, str. 227–232.
2. Boden, G.: *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance nad NIDDM*. *Diabetes* 1996, 45, p. 3–10.
3. Colwell, J.A.: *Aspirin therapy in diabetes (Technical review)*. *Diabetes Care* 1997, 20, p. 1761–71.
4. Erikson, K.F., Lindgärde, F.: *Prevention of type 2. (non insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study*. *Diabetologia* 1991, 4, p. 891–898.
5. *European Diabetes Policy Group: Guidelines for Diabetes care. A desktop guide to type 2. type diabetes mellitus. IDF European re-*

6. *Haffner, S.M., Lehto, S., Rönömaa, T., Pyörälä, K., Laakso, M.: Mortality from coronary artery in subjects with type 2. Diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med* 1998, 39, p. 229–234.
7. *Hainer, V.: Zdravotní rizika obezity In: Hainer, V., Kunešová M.: Obezita, Galén, Praha, 1997, str. 48–65.*
8. *Howard, V.B.: Insulin Actions in Vivo: Insulin and Lipoprotein metabolism In: Alberti, K.G., Zimmet, P., DeFronzo R.A.: International textbook of diabetes mellitus, Second edition, Wiley and Sons Ltd, 1997, p. 530–547.*
9. *Jirkovská, A.: Současný klinický pohled na dyslipoproteinémiie u diabetiků, DMEV 2000, 3, str. 155–164.*
10. *Kahn, R.C.: Banting lecture: Insulin action, Diabetogenes, and the cause of type 2. diabetes, diabetes 1994,43, p. 1066–1084.*
13. *Komersi, R., Anderson, S.: Are angiotensin-converting enzyme inhibitors the best treatment for hypertension in type 2. diabetes?. Current Opin. Nephrol.Hypertension. 2000, 9, p. 173–179.*
14. *Laakso, M.: Dyslipidemia, morbidity and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoprotein and coronary artery diseases in Non insulin-dependent diabetes mellitus. J.Diab.Comp., 1997,11, p. 137–141.*
15. *Moller, D., E.: Insulin resistance mechanism, syndromes and implications. N Eng. J. Med 1991, 325, p. 938–948.*
16. *Nuutila, P., Knutti, M. J., Heinonen, O. J.: Different alterations in the insulin-stimulated glucose uptake in the athlete's hearth and skeletal muscle. J.Clin. Invest 1994, 93, p. 2267–2274.*
17. *Peiris, A.N., Struve, M.F., Mueller, R.A., Lee, M.B., Kissebah, A.H.: Glucose metabolism in obesity: influence of body fat distribution. J.Clin.Endocrinol. Metab 1988, 67, p. 760–767.*
18. *Pelikánová, T.: Syndrom inzulínové rezistence. In: Bartoš, V., Pelikánová, T.: Praktická diabetologie, 2. vydání, Maxdorf, Praha, 2000, str. 72–79.*
19. *Reaven, G.M.: Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988, 37, p. 1595–1607.*
20. *Rocchini, A.P.: Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and non-obese subjects. Hypertension 1991, 17, p. 837–842.*
21. *Společné doporučení Českých odborných společností: Prevence ischemické choroby v dospělém věku. Cor Vasa 42, 2000, 10 s. K225–K234.*
22. *Stern, M., P.: The insulin resistance syndrom. In: Alberti, K.G., Zimmet, P., DeFronzo R.A.: International textbook of diabetes mellitus, Second edition, Wiley and Sons Ltd, 1997, p. 255–283.*
23. *UKDPDS 39: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2. Diabetes. UKPDS 39. BMJ 1998,317, p. 713–720.*
24. *UKDPDS 38: Tight blood pressure control nad risk of macrovascular and microvascular complications in type 2. Diabetes. UKDPDS 38, BMJ 1998, p. 703–713*
25. *Lindgärde F. On behalf OF the orlistat swedish multimorbidity study group. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish multimorbidity study. Journal of internal medicine, 2000,248: 245–254*
26. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2. Diabetes with lifestyle intervention or metformin. NEJM,2002, 346: 393–403*
27. *De Veg, F, Dekker, J.M, Ruhé, H, G et al: Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in Hoorn population: the Horn, population study. diabetologia, 1999, 42, s.926–931*

Olfen

Osteoporóza u mužů

Problematika osteoporózy a s ní souvisejících fraktur je zvažována a popisována převážně u postmenopauzálních žen. Avšak osteoporóza se vyskytuje i u mužů. Téměř 30% všech osteoporotických zlomenin krčku se vyskytuje právě u mužů. Protože muži mají větší celkovou kostní hmotu než ženy, komplikující fraktury se u nich objevují přibližně o 10 let později než u žen. Incidence zlomenin krčku u mužů rapidně stoupá od 75 let věku. Zlomeniny krčku jsou pro muže rizikovější, do jednoho roku po této příhodě zemře 31% mužů oproti 17% žen. Na této signifikantně vyšší mortalitě se bezesporu podílí i vyšší věk a koincidence dalších patologických stavů.

Osteoporóza je u mužů zpravidla diagnostikována až když se objeví první fraktura. Zatím žádná profesní organizace nevydala formální doporučení o screeningu osteoporózy u mužů. Autoři doporučují zvážení diagnózy osteoporózy u všech mužů v následujících případech: **netraumatická fraktura v anamnéze, osteopenie na prostém RTG snímku, systémové užívání kortikoidů déle než 6 měsíců, hypogonadismus** (např. orchiektomie u Ca prostaty), **hyperparathyreóza, pokročilý věk** – zejména muži nad 70 let věku. Dalšími závažnými riziky je **dlouhodobá léčba protikřečovými léky–phenytoinem nebo phenobarbitalem** (zvyšují syntézu vitamínu D v játrech), **abúzus alkoholu** (často spojený s malnutricí a nedostatkem fyzické aktivity, předpokládá se i přímý toxický vliv vysokých dávek na aktivitu osteoblastů, na druhou stranu skromný příjem alkoholu může mít protektivní vliv na kostní densitu), **kouření** (nízká tělesná váha, snížená absorpce Ca, snížení hladin estradiolu, přímý toxický vliv na kostní metabolismus), **revmatická nebo jiná zánětlivá artritida, mnohčetný myelom nebo lymfom, hypothyreóza nebo hypertyreóza, rodinná anamnéza osteoporózy**. Méně běžnými příčinami může být Cushingova nemoc, chronické onemocnění jater nebo ledvin, prostá podváha, perniciózní anémie, žlučední resekce. Muži s asymptomatickými frakturami

obratlů mohou být snadno identifikováni při běžných jednorozměrných prohlídkách v ordinaci měřením výšky. U muže, kde snížení výšky dosáhne 4 cm nebo jehož distální žebra se dotýkají pánevního okraje by měl být udělán RTG snímek Th a L páteře ke zjištění přítomnosti vertebrálních fraktur.

Kritéria SZO pro denzitometrickou diagnózu osteoporózy jsou zatím stanovena pouze pro bílé postmenopauzální ženy. Zatím nebyl stanoven konsensus na stanovení denzitometrické diagnózy u mužů, i když se ví, že snižující se kostní densita (BMD) a T-skóre korelují se zvýšeným rizikem fraktury krčku a dalších fraktur podobně jako u žen. Muži, jejichž T skóre je -2 až -2,5 mají významné riziko fraktur a pravděpodobně by měli být léčeni. Rozhodnutí o léčbě však nezáleží jen na hodnotě T-skóre ale i na přítomnosti dalších rizikových faktorů (jak je popsáno výše).

Jakmile je vyslovena diagnóza osteoporózy, měla by být stanovena možná příčina. Základní laboratorní screening by měl obsahovat: KO, jaterní a ledvinové testy, hladinu Ca a P, ALP, TSH a hladinu testosteronu.

V případě negativity základního screeningu se doporučuje doplnit elfo bílkovin, kalciurii, hladinu estradiolu, hladinu parathormonu (PTH).

Léčebně se doporučuje podávání kalcia 1000 – 1500 mg denně a vitamín D 400–800 IU denně. Suplementace kalcie je velmi důležitá, protože se odhaduje, že jenom 50 – 60% starších mužů má dostatečný nutriční příjem kalcia. Starší lidé také mají sníženou hladinu vitamínu D pro jeho sníženou syntézu v kůži – malá expozice slunečnímu záření, sníženou GIT absorpci a snížený nutriční příjem. Dále je pacientům doporučováno pravidelné posilovací cvičení, zanechání kouření a omezení příjmu alkoholu. Pro léčbu osteoporózy u mužů byla také schválena a je doporučováno podávání bifosfonátů – alendronová kyselina, risedronát sodný. V poslední době se v léčbě osteoporózy zkouší deriváty PTH s anabolickým účinkem, a to jak u mužů, tak u postmenopauzálních žen. Další možností je zvážení podávání thiazidů u těch, kteří užívají diuretika, neboť thiazidy snižují ztráty kalcia močí.

Léčba osteoporózy je doporučena také u každého muže, který užívá více než 5 mg Prednisonu denně déle než 6 měsíců. Podává se kombinace bifosfonát, kalcium a vitamín D.

J.L.

Vybráno z:
Janet E. Campion, M.D., Michael J. Maricic, M.D. „Osteoporosis in Men“, The American Family Physician, April 1, 2003

Vasocardin

Letizen