



Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

practicus

číslo 3/2006

ročník 5

určeno všem
praktickým
lékařům

Pfizer

“Život je naším
životním posláním”



Boehringer
Ingelheim

HARTMANN



LAMOS

Vydává
Practicus s.r.o.

www.practicus.cz



znalostní test
hodnocen
5 kredity ČLK
nově na konci
časopisu

Z obsahu:

Léčba akné

Antihistaminika

Onemocnění prostaty

Léčba perorálními antidiabetiky

Informační stránky SVL ČLS JEP

nejoblíbenější časopis
praktických
lékařů
(Cescedim
září 2005)

Pfizer - Sortis



EDITORIAL

Ono se řekne editorial na úvod doporučených postupů, na kterých jsme pracovali v minulém roce, a jejich uvedení do široké veřejnosti pro všechny všeobecné praktické lékaře, členy Společnosti všeobecného lékařství JEP.

Práce na vytvoření doporučeného postupu je vždy týmovým výtvorem, i když těžiště bývá na zpracovatelích, kteří odvádějí velký kus práce a mají s danou tematikou nejvíce zkušeností.

V tomto čísle v souladu s plánem na letošní rok vyjdou mimo jiného doporučené postupy pro Astma a Chronickou obstrukční chorobu plicní (CHOPN). Oba postupy se vlastně zabývají příznaky, jako je kašel, dušnost, problémy při dýchání. Této problematice jsme se věnovali v předchozích číslech ve článcích o akutním a pak o chronickém kašli jako příznaku, který pacienty velmi trápí a často je přivádí do našich ordinací. Myslím, že není nutné připomínat, že ne každý kašel, který pacienta sužuje, musí být banálním onemocněním horních cest dýchacích, nebo projevem virového onemocnění, jak se velmi často stává, především v zimních měsících, ale může být projevem i jedné z výše uvedených nemocí, ať již astmatu, tak i jako projev chronické obstrukční choroby plicní.

Je na praxi lékaře, aby, jak stále opakujeme, začal s kvalitní anamnézou a zjistil, jestli kašel je v souvislosti se zvýšenou teplotou, jestli pacient je alergik, jestli se nejedná o chronický kašel, který staršího pacienta kuřáka trápí hodně dlouho, má progredující charakter, nebo naopak se vyskytuje v záchvatech spolu se spastickými fenomény, které při rozvinutém astmatu mohou být někdy i distančního charakteru. Ale víme, že i dlouhodobý astmatik může být zcela bez poslechového nálezu mimo záchvaty, že dokonce používáme poetický název „Tichá plíce“.

V současné době již ve většině našich ambulancí je možné měřit saturaci krve oxymetrem a při bronchokonstrikci podávat léky nebulizační technikou - vysoké dávky krátkodobě působících beta 2 mimetik, což působí jak diagnosticky, tak i terapeuticky.

S obstrukční chorobou plicní se pak někdy setkáváme až v pozdních stádiích, kdy kašel je vedle subjektivně vyznačené dušnosti jedním ze základních příznaků, kdy bronchiální obstrukce je progredujícím příznakem a kašel takového nemocného trápí po velkou část roku. Přestože toto onemocnění je i s anatomickými přestavbami v plicním parenchymu, umíme jej léčit a snažíme se o to, aby progrese destruktivního procesu byla co nejmalejší. Ale co vlastně déle povídat o tom, co je předmětem dnešního vydání našeho časopisu Practicus, zahajujeme „tažení proti astmatu bronchiálnímu a chronické obstrukční chorobě plicní“ jednak úvodními články k doporučeným postupům, ale i vlastními doporučenými postupy pro Astma bronchiale a Chronickou obstrukční chorobu plicní, tak ať se nám podle nich dobře léčí.

MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.
Koordinátor tvorby DP pro Astma a CHOPN

Redakční rada

► Předsedkyně redakční rady:

MUDr. Jaroslava Laňková
(místopředsedkyně SVL ČLS JEP
pro kontinuální vzdělávání)

► Užší poradní výbor:

MUDr. Marcela Bradáčová
(praktická lékařka Brno, členka výboru SVL ČLS JEP)

MUDr. Pavel Brejník
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za Středočeský kraj)

MUDr. Jiří Burda
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za Jihočeský kraj)

MUDr. Ján Dindoš
(Praktický lékař a plicní lékař, Neratovice)

MUDr. Jana Hajnová
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Plzeňský kraj)

MUDr. Alice Havlová
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Ostravský kraj)

MUDr. Jiří Havránek
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za kraj Vysočina)

MUDr. Otto Herber
(Místopředseda SVL ČLS JEP)

MUDr. Ambrož Homola, Ph.D.
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za Královéhradecký kraj)

MUDr. Jiří Horký
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za Zlínský kraj)

MUDr. Cyril Mucha
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za kraj HI. město Praha)

MUDr. Anna Nejedlá
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Ústecký kraj)

MUDr. Alexandra Sochorová
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Pardubický kraj)

MUDr. Alena Šimurdová
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Karlovarský kraj)

MUDr. Jan Šindelář
(krajský konzultant SVL ČLS JEP za Liberecký kraj)

MUDr. Helena Štěpánková
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Olomoucký kraj)

MUDr. Milada Vinická
(krajská konzultantka SVL ČLS JEP za Jihomoravský kraj)

► Poradci z řad specialistů:

Doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.
(IKEM - Pracoviště preventivní kardiologie, Praha)

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
(Infekční oddělení FN Bulovka, Praha)

Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.
(Poradce pro obor gastroenterologie, Praha)

Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.
(Pracoviště kl. farmakologie Centra diabetologie IKEM, Praha)

Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.
(Samostatná psychiatrická ambulance, Praha 8)

Doc. MUDr. Ludmila Vyhánková, CSc.
(ORL, FN Motol, Praha)

Najdete v příštím čísle...



► Onemocnění štítné žlázy

► Solární dermatitida

► Lymeská borelióza

► Deprese a spánek

Obsah

- ▶ **Léčba perorálními antidiabetiky**
MUDr. Michala Pelikánová **93**
- ▶ **Antihistaminika**
Doc. MUDr. Vít Petruš, CSc. **98**
- ▶ **Kontaktní dermatitidy**
MUDr. Alena Machovcová, MBA **101**
- ▶ **Léčba akné v praxi**
MUDr. Nina Benáková **106**
- ▶ **SVL informuje** **112**
- ▶ **Onemocnění prostaty**
Prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc. **114**
- ▶ **Vzdělávací projekt Amos**
Léčba chronické bolesti opioidy - část I. **121**
- ▶ **Zásady diagnostiky a léčby stabilního stádia CHOPN**
Doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc. a kol. **124**
- ▶ **Screening deprese v primární péči**
MUDr. Jaroslava Laňková **128**
- ▶ **POEM** **130**
- ▶ **Inhalační kortikosteroidy**
MUDr. Ján Dindoš **131**
- ▶ **Kazuistika: Proktalgie jako první známka dekompenzované jaterní cirhózy**
MUDr. Jiří Prokeš **133**
- ▶ **Znalostní test** **134**



practicus

odborný časopis praktických lékařů

Redakce:

PRACTICUS s.r.o.
Budějovická 55/1998
140 00 Praha 4
tel./fax: +420 244 467 641
e-mail: info@practicus.cz

Manažerka časopisu:

Mgr. Kristýna Čillíková
GSM: +420 776 234 469
e-mail: cillikova@practicus.cz

Předsdkyně redakční rady:

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

Odpovědná redaktorka:

Renata Ryšlavá



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

Distribován ZDARMA
všem praktickým lékařům v ČR.

Roční předplatné pro ostatní zájemce 610 Kč.

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

Sponzoři tohoto čísla...

- ▶ **Astellas Pharma**
- ▶ **Boehringer Ingelheim**
- ▶ **Janssen Cilag**
- ▶ **Orion Diagnostica**
- ▶ **Pfizer**
- ▶ **Schering-Plough**
- ▶ **Servier**
- ▶ **Svus Pharma**
- ▶ **Zentiva**

Léčba perorálními antidiabetiky

MUDr. Michala Pelikánová

Interní klinika FN v Motole, Diabetologické centrum, Praha

Souhrn:

Diabetes mellitus je stále aktuálním medicínským problémem. Počet pacientů s diabetes mellitus, zvláště diabetiků 2. typu, vzrůstá na celém světě. Základním léčebným přístupem k pacientovi s diabetem je nefarmakologická úprava životních zvyklostí pacienta a edukace diety. Pokud jsou tato opatření již nedostačující, nikoliv opominutelná, je nutné doplnit terapii o perorální antidiabetika. Následující text má sloužit jako stručný přehled nejzákladnějších a nejpodstatnějších informací, které lékaři využijí ke správné léčbě pacienta s diabetes mellitus 2. typu.

Klíčová slova:

inzulinodeficiencie, inzulinorezistence, obezita, perorální antidiabetika

Úvod

Diabetes mellitus je stále aktuálním medicínským problémem. Počet diabetiků vzrůstá na celém světě, týká se především diabetes mellitus 2. typu, který ve vyspělých státech postihuje 4 – 7 % populace. V České republice bylo na konci roku 2004 známo 68665 diabetiků 2. typu, což je 91, 8 % všech nemocných s diabetem.

Snižit současnou vysokou mortalitu nemocných s diabetem, především na kardiovaskulární choroby, můžeme zejména časným záchytem onemocnění. Je známou skutečností, že jediná dosud známá prevence diabetických komplikací je dokonalá kompenzace diabetu (viz 4). V následujícím textu bych se ráda pokusila o stručný přehled nejzákladnějších a nejpodstatnějších informací, které lékaři využijí ke správné léčbě pacienta s diabetes mellitus 2. typu.

Diabetes mellitus 2. typu je heterogenní metabolické onemocnění, manifestující se u osob se sníženou citlivostí periferních tkání na vlastní inzulin – inzulinovou rezistencí a současně omezenou schopností beta buněk pankreatu produkovat takové množství inzulinu, které dokáže přítomnou inzulinorezistencí kompenzovat – inzulinovou deficiencí. Během vývoje diabetes mellitus 2. typu dochází k posunu od relativní inzulinové deficiencie, kdy produkováné množství inzulinu nestačí k navození normoglykemie, k absolutní inzulinové deficienci, kdy je hladina inzulinu snížena pod normální hodnoty sekrece (lze zhod-

notit pomocí hladin C – peptidu, C – peptid vzniká odštěpením z molekuly proinzulinu, vzniká ve stejné koncentraci jako inzulin, normální hladina nestimulovaného C – peptidu je 0, 2 – 0, 6 nmol/l). Základním přístupem k léčbě každého pacienta s diabetem je nefarmakologická léčba. Tato zahrnuje **trvalou edukaci pacienta**. Nemocnému se snažíme vysvětlit nutnost změny jeho dosavadního nesprávného životního stylu. Cílem je dosáhnout úpravy diety, zvýšení fyzické aktivity a omezení přítomných špatných návyků, zvláště kouření. Pacientovi opakovaně pomáháme vyrovnat se svým onemocněním a motivujeme ho k přijetí zodpovědnosti za své zdraví, neboť pouze on sám je hlavním činitelem v léčbě své nemoci. Empatie lékaře je plně na místě. Nedaří-li se režimovými opatřeními dosáhnout lačné glykemie pod 6 mmol/l a hladiny HbA1C pod 4 %, nastává zlom v přístupu lékaře, který musí uvážit vhodnost farmakoterapie. Nicméně nefarmakologická opatření jsou i nadále nevyhnutelná.

Při rozhodování, která farmaka zvolíme, je nutno si uvědomit patogenetické mechanismy vzniku diabetu. Nelze také opomenout věk pacienta, jeho habitus a jeho životní zvyklosti a předpokládanou compliance s léčbou.

Perorální antidiabetika můžeme rozdělit do 6 skupin, které se liší mechanismem účinku. Farmaka ovlivňující převážně inzulinorezistenci či převážně inzulinodeficienci.

Tyto skupiny jsou (viz tab. č. 1):

- ▶ deriváty sulfonylurey
- ▶ biquanidy
- ▶ inhibitory alfa – glukosidáz
- ▶ thiazolidindiony
- ▶ glinidy
- ▶ antiobezitika

Perorální antidiabetika nedokáží diabetes mellitus vyléčit. Jsou indikována pouze u pacientů se zachovalou inzulinovou sekrecí.

Deriváty sulfonylurey

Deriváty SU jsou léky zvyšující zachovalou inzulinovou sekreci. U diabetiků 2. typu je porušena zvláště první fáze sekrece inzulinu, kterou jsou deriváty SU schopny ovlivnit. První fáze sekrece inzulinu nastává po několika minutách po sekrečním podnětu (příjem stravy) a trvá cca 30 minut. Dochází při ní k vyplavení zásobního inzulinu, který je uložen v sekrečních granulích. Sulfonylureová antidiabetika dokážou tedy potencovat sekreci již vyrobeného inzulinu, neumí nahradit chybějící produkci inzulinu. Jsou lékem první volby u neobézních diabetiků 2. typu (BMI do 27 kg/m²) se zachovalou vlastní sekrecí inzulinu (dle hodnot tzv. C – peptidu). Snižují glykemie na lačno cca o 2 – 3 mmol/l i po jídle cca o 3 – 5 mmol/l, pokles hladin HbA1c je o 0,8 – 1,7 %.

tabulka č. 1

Doporučené kombinace PAD

| | SU | MET | TZD | AK | glinidy |
|---------|-----|-----|-----|-----|---------|
| SU | – | ano | ano | lze | ne |
| MET | ano | – | ano | lze | ano |
| TZD | ano | ano | – | lze | ano |
| AK | lze | lze | lze | – | ano |
| glinidy | ne | ano | lze | ano | – |

Deriváty sulfonyurey jsou neúčinné u chronické hyperglykemie nad 15 mmol/l, která je/není provázena ketonurií.

Doporučené dávkování je 1 – 2x denně, u retardovaných preparátů 1 x denně. Terapie je vhodné začít malými dávkami, které se upravují dle dosažených výsledků. Neúměrné zvyšování terapeutické dávky při nedokonalé kompenzaci je bezpředmětné a zvyšuje riziko výskytu komplikací. Je tedy nutné včas začít uvažovat o vhodné kombinované terapii.

Rozlišujeme deriváty SU s krátkým poločasem účinku (glipizid, gliquidon), která jsou vhodná zvláště u pacientů s vyšší postprandiální glykemií. Deriváty SU se středně dlouhým a dlouhým poločasem

účinku (glibenklamid, gliklazid, glimepirid) jsou lékem volby u pacientů s hyperglykemií, která trvá bez velkých výkyvů 24 hodin.

Při výběru SU je důležitým hlediskem stav ledvinných funkcí. Při chronické renální insuficienci je vhodné zvolit gliquidon, který se vylučuje výhradně žlučí. Je to však slabé antidiabetikum a k úpravě hyperglykemie je nutné ho podávat ve více denních dávkách. Jakákoliv antidiabetika jsou kontraindikována u renální insuficience s hodnotou glomerulární filtrace po 0,5 ml/sec.

Nežádoucími účinky jsou především hypoglykemie, přibývání na váze, gastrointestinální potíže a kožní senzitivita. Hypoglykemie může být, zvláště při léčbě

glibenklamidem, protražovaná. Děje se tak díky velmi pomalé absorpci a vylučování preparátu, přičemž jeho metabolity jsou také aktivní. Hypoglykemie, zvláště u starších osob, může nejen imitovat, ale také navodit cévní mozkovou příhodu či infarkt myokardu. S ohledem na věk pacienta jsou tedy deriváty SU doporučovány pouze spolupracujícím pacientům do 70 let, u nichž můžeme zaručit denní přísun dostatečného množství stravy. Kontraindikovány jsou deriváty SU u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, v těhotenství a u kojících matek, u pacientů s insuficiencí jaterních a ledvinných funkcí (hladina kreatininu do 120 μmol/l), při alergických projevech. Při všech těžkých stavech např. infekci, déle trvajícím průjmovitým onemocněním, cévní mozkové příhodě apod. se doporučuje podávání PAD přerušit a zvolit přechodnou korekci inzulinem.

tabulka č. 2

Dostupná PAD

| Generický název | Síla | Výrobní název |
|-------------------------|-------------------------------|------------------|
| glibenklamide | 2,5 mg a 5 mg | apo-glyburide |
| | 1,75 mg a 3,5 mg | azuglucon |
| | 5 mg | betanase |
| | 2,5 mg a 5 mg | calabren aps |
| | 5 mg | daonil |
| | 5 mg | euclamin |
| | 5 mg | euglucon |
| | 5 mg | gilemal |
| | 5 mg | gli-basan |
| | 3,5 mg a 5 mg | glibenclamide |
| | 5 mg | gluben |
| | 1,75 mg a 3,5 mg | glucobene |
| | 3,5 mg | glucoremed |
| 1 mg a 5 mg | maninil | |
| glibenklamide+metformin | 2,5 mg + 400 mg | glibomet |
| glipizid | 5 mg | minidiab |
| | 5 mg a 10 mg | glucotrol XL |
| glibornurid | 25 mg | gluborid |
| | 25 mg | glutril |
| gliklazid | 80 mg | diaprel |
| | 30 mg | diaprel MR |
| | 80 mg | medoclazide |
| | 80 mg | predian |
| gliquidon | 30 mg | glurenorm |
| glimepirid | 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg | amaryl |
| metformin | 500 mg, 850 mg, 1000 mg | glucophage |
| | 500 mg, 850 mg | siofor |
| | 500 mg, 850 mg | metformin msd |
| | 500 mg, 850 mg | metformin léčiva |
| | 820 mg | adimet |
| akarboza | 50 mg, 100 mg | glucobay |
| repaglinid | 0,5 mg, 1 mg, 2 mg | novonorm |
| rosiglitazon | 4 mg, 8 mg | avandia |
| rosiglitazon+metformin | 1 mg + 500 mg, 2 mg + 1000 mg | avandamet |
| orlistat | 120 mg | xenical |
| sibutramin | 10 mg, 15 mg | meridia |

Použité zkratky: GIT = gastrointestinální trakt; deriváty SU = deriváty sulfonylurey; C-peptid = connecting peptid; PAD = perorální antidiabetika

Biguanidy

Jediným reprezentantem biguanidů dostupným na našem trhu je metformin. Biguanidy svým účinkem na mnoha úrovních glukózového metabolismu snižují inzulinorezistenci. Hlavním účinkem je snížení výdeje glukózy z jater a snížení jaterní glukoneogeneze, dále zpomalují vyprazdňování žaludku a vstřebávání glukózy v tenkém střevě, ovlivňují i metabolismus tuků snížením hladin triacylglycerolů, volných mastných kyselin a zvýšením hladin HDL – cholesterolu. Tímto mnohotným účinkem zlepšují senzitivitu periferních tkání k inzulinu. Svým působením jsou při zachování indikačních kritérií velmi bezpečnou skupinou antidiabetik, protože nedochází k hypoglykemiím. Indikovány jsou tedy zvláště u obézních diabetiků (BMI nad 27 kg/m²) s převážnou inzulinorezistencí. Dávkování je doporučeno až 3x denně, startovací dávka je 500 mg 1x denně, může být postupně navýšena až do celkové denní dávky 3000 mg. V současné době je již dostupný i retardovaný preparát s dávkováním 1x denně. U spolupracujících pacientů snižuje glykémii na lačno o 2,5 – 3,5 mmol/l a hladinu HbA1C o 0,9 %. K nežádoucím účinkům patří hlavně gastrointestinální intolerance, při postupném navýšování dávky se může i upravit, při neustávajícím průjmu je však nutno terapii biguanidy přerušit. Často popisovaná těžká a život ohrožující laktátová acidóza je přítomna pouze při nedodržení kontraindikací podání. Biguanidy jsou kontrain-

Servier - Diaprel

Nejlepší kazuistika časopisu PRACTICUS

Časopis PRACTICUS vyhlašuje
soutěž o nejlepší kazuistiku.

Účastníkem se může stát každý
z Vás - lékařů, který zašle
nejdéle **do 30. dubna 2006**
jakoukoliv zajímavou kazuistiku
na jedno z následujících témat:

**infektologie
alergologie
diabetologie
kardiologie
psychiatrie
gastroenterologie**

Text by neměl přesáhnout rozsah
2 normostran (tj. cca 2 stran psaných
na PC), vítány jsou dokumentační
obrázky.

Své kazuistiky nám pošlete
buď na e-mail:

redakce@practicus.cz

nebo na CD či disketě na
adresu redakce:

PRACTICUS s.r.o.

Budějovická 1998/55

140 00 Praha 4.

Všechny zaslané
kazuistiky budou

honorovány!

Nejzajímavější z nich budou
publikovány a autor kazuistiky,
kterou čtenáři vyhodnotí jako
nejlepší, od nás obdrží
přístroj

QuikRead CRP



dikovány u všech stavů hrozících hypo-
perfúzi a hypoxií organismu. Nesmí být
podávány pacientům s respirační, kardi-
ální a renální insuficiencí. Díky jejich me-
tabolismu v játrech je limitující také pou-
žití u insuficience jaterní a při chronickém
abusu alkoholu. Těhotenství a laktace je-
jich použití vylučuje.

Terapie biguanidy by měla být přerušena
2 dny před plánovaným operačním výko-
nem a 1 den před plánovaným RTG vyšet-
řením s aplikací jodových kontrastních
preparátů. V obou případech by měl být
pacient poučen o nutnosti dostatečné
hydratace před výkonem, jako prevenci
renální insuficience.

Inhibitory alfa – glukosidáz

Inhibitory střevních alfa – glukosidáz sni-
žují hydrolýzu polysacharidů na monosa-
charidy v tenkém střevě a tím výrazně
zpomalují vstřebávání glukózy ze střeva.
Snižují tak zvláště postprandiální glyke-
mii (o 1,5 – 2 mmol/l), která je u diabe-
tiků 2. typu díky porušené rychlé inzulino-
vé odezvě na sekreční podnět, vysoká.
Zároveň však také snižují glukózou indu-
kovanou sekreci inzulínu, vedoucí k hype-
rinulinemii a následně se rozvíjející rezis-
tenci periferních tkání k inzulínu.
Indikační skupinou pacientů budou tedy
štíhlí diabetici 2. typu s vysokou post-
prandiální glykemií a inzulínorezistencí (2
– 3x zvýšení C – peptidu na sekreční pod-
nět). Jelikož inhibitory alfa – glukosidáz
nemají výrazný hypoglykemizující účinek,
jsou vhodné i u strašících pacientů, kde
není zaručen pravidelný dostatečný pero-
rální příjem. V monoterapii se však užívají
zřídka.

Lze zvažovat i jejich preventivní užití, pro-
tože snížením toxického dopadu hypergly-
kemie na organismus a pozitivním ovliv-
něním inzulínové senzitivity dokáží
zpomalit přechod od porušené glukózové
tolerance k rozvoji diabetes mellitus.
Dávkování začínáme podáním 50 mg 3 x
denně k hlavním jídlům, maximální dávka
je 200 mg 3 x denně. Nežádoucím účin-
kem je gastrointestinální dyskomfort.
Kontraindikací podání je vzhledem
k účinku chronické gastrointestinální
onemocnění a diabetická autonomní
neuropatie s poruchou motility GIT.

Thiazolidindiony

Terapeutický efekt této skupiny PAD lze
považovat za převratný. Svým účinkem
atakují nejhůře ovlivnitelný patogenetický
mechanismus diabetes mellitus 2. typu,

inzulínorezistenci.

Agonistické působení na PPAR gamma re-
ceptory v játrech, svazech a tukové tkáni,
vede ke zvýšení využití glukózy a snížení
jaterní glukózové produkce. PPAR gamma
receptory složitým mechanismem modu-
lují transkripci řady genů regulujících
ukládání energie a jejího využití, přede-
vším pochodů závislých na inzulínu. Thia-
zolidindiony tedy zlepšují citlivost perifer-
ních tkání na inzulín, neboli snižují
inzulínovou rezistenci a následně snižují
zvýšené hladiny glukózy v krvi, zvláště
postprandiálně, nezvyšují inzulínovou se-
kreci. Ovlivňují pozitivně i lipidové spek-
trum. Nástup jejich účinku je však postup-
ný, plný terapeutický efekt můžeme
pozorovat až za 6 – 8 týdnů podávání.
V monoterapii snižují HbA1c o 0,6 %, v
kombinaci s ostatními PAD (nejlepších
výsledků je dosaženo v kombinaci s met-
forminem) o 0,7 – 1,2 %. Kombinace
s inzulínoterapií není zatím v České re-
publice schválena. Doporučené dávková-
ní je 4 – 8 mg rosiglitazonu 1 – 2 x denně.
Nevýhodou léčby glitazony je především
váhový přírůstek způsobený retencí teku-
tiny a zmožením tělesného tuku. Retence
vody vede též k edémům a krevní diluci
následovanou snížením hematokritu
a hemoglobinu. Kontraindikací léčby je
tedy kardiální insuficience a snížená
funkce jater.

Glinidy

Glinidy, neboli rychlá nesulfonylureová
inzulínová sekretagoga, ovlivňují časno-
fázi sekrece inzulínu, která má kritický vý-
znam pro udržení postprandiální glyke-
mie v normálním rozmezí. Snížení lačné
glykémie je méně významné. Na rozdíl od
sulfonylureových derivátů mají díky velmi
rychlému vstřebávání z GIT rychlý nástup
hypoglykemizujícího efektu a krátký polo-
čas účinku v organismu. Jsou tedy indiko-
vány u štíhlých diabetiků 2. typu s pře-
vážně vysokou postprandiální glykemií.
Jsou vylučovány převážně stolicí a proto
je lze užít i u pacientů s renální insufici-
encí. Hlavním nežádoucím účinkem je
stejně jako u derivátů SU hypoglykemie.
Pokud je však pacient dostatečně eduko-
ván, lze vzniku hypoglykemie předejít, po-
kud si nemocný při vynechání jídla nevez-
me ani tabletu léku. Doporučené
dávkování je u repaglinidu 0,5 – 2 mg
a u nateglinidu 30 – 60 mg s každým
hlavním jídlem. Maximální efekt léku lze
očekávat za 7 dní, dlouhodobě lze očeká-
vat snížení hladin HbA1c o 1 – 1,5 %. Do-

poručuje se kombinovaná terapie v první řadě s metforminem či glitazony.

■ Antiobezitika

Antiobezitika jsou do řady perorálních antidiabetik zařazována nově. Nicméně při rostoucím počtu primárně obézních pacientů s metabolickým syndromem je jejich zařazení do této skupiny opodstatněné (až 90 % pacientů s diabetes mellitus 2. typu je obézních). Základním nefarmakologickým terapeutickým přístupem je snížení tělesné hmotnosti, kdy je za ideální považován pokles o 10 % výchozí váhy. O efektu redukce hmotnosti na zlepšení kompenzace diabetu není pochyb, nicméně svízelným zůstává dosažení a udržení ideální hmotnosti. Zde je u spolupracujících pacientů indikováno použití antiobezitik. Svým mnohotným účinkem pozitivně ovlivňují nejen glykemii a inzulinemii, ale i lipidové spektrum, byl popsán i jejich efekt na pokles krevního tlaku. Na našem trhu jsou dostupné dva typy antiobezitik. Orlistat snižuje vstřebávání tuků střevem, spolu s redukční dietou je doporučené dávkování 120 mg 3 x denně. Sibutramin ovlivňuje inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu v nervových zakončeních CNS centrum sytosti a zvyšuje energetický výdej. Kontraindikací podávání sibutraminu je těžší ICHS, nekontrovaná hypertenze a věk nad 65 let. Byl prokázán efekt sibutraminu závislý na dávce, dávkování lze započít 10 či 15 mg podávanými 1 x denně a upravit dle dosažených výsledků. Při nedostatečném efektu jednotlivých preparátů z výše uvedených skupin je nutno uvažovat o terapii kombinované (viz tab. č. 2). Kombinovaná terapie by neměla být chápána jen jako vyšší stupeň terapie. Umožňuje nám užití nižších dávek zvolených antidiabetik, čímž lze předejít manifestaci nežádoucích účinků jednotlivých léčiv. Nejstarší možnou kombinací je podávání derivátů SU společně s metforminem, která atakuje oba dva patogenetické mechanismy – deriváty SU zvyšují inzulinosekreci a metformin snižuje inzulinorezistenci. Na našem trhu již jsou dostupné fixní kombinované preparáty např. Glibomet (glibenlamic + met-

formin), či Avandamet (rosiglitazon + metformin). Další vhodné kombinace udává tabulka.

formin), či Avandamet (rosiglitazon + metformin). Další vhodné kombinace udává tabulka.

Pokud je i kombinační léčba PAD nedostatečně účinná, lze do kombinace s PAD přidat i insulin. Současná nabídka jak PAD tak inzulinových preparátů dovoluje nastavit individualizovaný terapeutický režim pro našeho pacienta.

■ Závěr

Závěrem si dovoluji připomenout nutnost správné indikační úvahy užití PAD a hlavně striktní dodržení kontraindikačních opatření. Jen tak lze dosáhnout správného terapeutického efektu se zamezením rozvoje často obtížně řešitelných komplikací. Perorální antidiabetika nedokáží diabetes mellitus vyléčit. Jsou indikována pouze u pacientů se zachovalou inzulinovou sekrecí.

Literatura:

- 1) V. Bartoš, T. Pelikánová, *Praktická diabetologie*, 3. vydání, Maxdorf, 2003
- 2) J. Perušičová, *Perorální antidiabetika*, Galén, 2003
- 3) J. Perušičová, *Desatera léčby perorálními antidiabetiky*, Triton
- 4) M. Pelikánová, *Zacileno na diabetes*, ročník 4, číslo 7, 2005, str. 288 – 290

Orion Diagnostica - CRP

Antihistaminika

– důležitá součást léčby alergií

Doc. MUDr. Vít Petruš, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn:

Antihistaminika jsou používána již více jak 60 let v terapii alergických onemocnění u dětí i dospělých. S novým pohledem na podstatu alergických dějů v organismu se mění i naše znalosti o mechanismu účinku těchto léků. Zůstávají však nadále mezi léky velmi často ordinovanými, jak pro zvládnutí akutních alergických stavů, tak za účelem jejich profylaxe. Dnes se užívají stále častěji tzv. antihistaminika II. generace (cetirizin, loratadin event. i další) a jejich nejmodernější modifikace (např. desloratadin, levocetirizin). V přehledném článku jsou uvedeny stručné charakteristiky jednotlivých u nás registrovaných preparátů, jejich indikace, nežádoucí účinky a způsob podávání.

Klíčová slova:
alergie, antihistaminika, histamin

Úvod

Antihistaminika byla do klinické praxe zavedena v roce 1940. Tehdy byl **histamin** znám jako hlavní a jediný mediátor časné fáze alergické reakce. Užití antihistaminik bylo považováno pouze za léčbu kauzální, bránící vazbě histaminu na jeho receptory ve tkáních. Dnes je známo, že H1 receptory (poprvé popsány v r. 1966) se nacházejí na povrchu buněk hladké svaloviny a endotelu cév. Vyskytují se i na dendritických buňkách, neutrofilech, eozinofilech a monocytech, na T a B lymfocytech, hepatocytech, chondrocytech a buňkách CNS. Receptory H2 (objevy v r. 1972) jsou přítomné na buňkách žaludeční sliznice a myokardu, H3 receptory (1983) byly prokázány v centrálním nervovém systému. V r. 2000 byla zjištěna i existence receptorů H4. Jsou především v kostní dřeni (ale i na periferních leukocytech), v plicích, játrech, ve střevě, v thymu, ve slezině a v tonzilách. Dnes je o histaminu nejen známo, že má účinky vazodilatační a spasmogenní, že působí jako neurotransmitter (podílí se na regulaci kardiovaskulární mikrocirkulace), ale že je také důležitým prostředníkem různých dějů v oblasti gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Má však také důležitou úlohu imuno-regulační: přímo ovlivňuje T – lymfocyty, zvyšuje sekreci prozánětlivých cytokinů (interleukin IL – 5) a chemokinů (RANTES), tlumí tvorbu interferonu INF – gama a interleukinu IL – 12. V histaminem aktivovaných makrofázích a i v ostatních imunokompetentních buňkách dochází ke zvýšené tvorbě leukotrienů. Ty významnou měrou podporují tvorbu a uvolňování dalších mediátorů alergického zánětu. Tak vzniká situace, kdy mediátory zánětu se navzájem jak v časné, tak v pozdní fázi alergické re-

akce ve svých účincích potencují.

Alergické projevy ovlivňujeme pomocí **H1 antihistaminik**, i když v některých případech (např. při léčbě chronické urtikarie či anafylaktické reakce) kombinace H1 a H2 antagonistů působí synergicky. Po chemické stránce se jedná o alkylaminy, ethanolaminy, ethylendiaminy, fenothiaziny, piperaziny, piperidiny a další. Antagonisté H1 receptorů účinně inhibují histaminem navozenou vazodilataci, zvýšenou kapilární permeabilitu, konstrikci hladkých svalů, zvýšenou glandulární sekreci a svědění.

Léky I. generace mají kromě svého účinku antihistaminového i účinek sedativní (souvisí to se snadným průnikem hematoencefalickou bariérou), antiemetický a anticholinergní. Některá i antiserotoninová a antibradykinová. **Antihistaminika II. generace** se od léků I. generace liší mechanismem jejich působení i farmakologickými vlastnostmi. Jedná se o selektivní H1 antagonisty s prodlouženou dobou účinku. Špatně pronikají hematoencefalickou bariérou, nezpůsobují sedaci, jejich antialergické působení je komplexnější. Inhibují syntézu a uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů. Tlumí produkci prostaglandinů a leukotrienů, omezují migraci eozinofilů i jejich chemotaxi. Potlačují expresi adhezivních molekul na povrchu buněk. Tímto komplexním působením vedou k útlumu alergického zánětu a někdy i k prevenci vzniku některých respiračních bakteriálních a virových infekcí. Jako lék první volby jsou antihistaminika **indikována** (společně s adrenalinem) v terapii anafylaktických reakcí včetně šoku, při alergické sezónní i celoroční rýmě, konjunktivitidě, kopřivce, angioedému a alergickém exantému. Jako doplněk jiné léčby jsou účinná při atopickém a kontaktním ekzému, alergickém astma-

tu, sinusitidě, migréně. Vhodné je i jejich užití v prevenci vzniku reakcí při alergenové imunoterapii u příliš vnímavých jedinců a k prevenci opakovaných respiračních infekcí.

Nejčastějším **vedlejším nežádoucím účinkem** antihistaminik I. generace je sedace, někdy paradoxně i nespavost a známky stimulace CNS. Mohou působit suchost v ústech, zahuštění hlenů, obtíže s močením, impotenci, zpomalení střevní motility a zácpu. Potencují působení alkoholu, hypnotik, barbiturátů, analgetik, anxiolytik a neuroleptik. U většiny antihistaminik II. generace tyto účinky chybějí. U astemizolu a terfenadinu byla popsána ventrikulární arytmie s prodloužením intervalu QT na EKG. Toto riziko bylo větší při současné systémové léčbě některými makrolidy, diuretiky a antimykotiky. Proto se tyto léky už nepoužívají. Vzácně byly pozorovány projevy hypersenzitivity a poruchy krevní, u některých jedinců i zvýšená chuť k jídlu (ketotifen).

Charakteristiky antihistaminik

V následujícím výčtu je krátce pojednáno o antihistaminikách, která se u nás používají. Větší pozornost je z pochopitelných důvodů věnována lékům nesedativním. Farmaka jsou uváděna pouze pod svými generickými názvy, v abecedním pořádku, přičemž firmových názvů je uvedeno v tabulce č. 1.

Antihistaminika I. generace

Bisuleptin existuje ve formě tablet a injekcí. Pro svoje významné sedativní účinky jej nemají užívat řidiči a lidé vyžadující při svých činnostech zvýšenou pozornost. Je vhodný jako premedikace před některými lékařskými výkony, pokud se předpokládá větší riziko alergické reakce (např. užití radiokontrastních látek u alergiků), bývá i součástí obsahu protišokových balíčků.

Ciproheptadin má kromě účinků antihistaminových i účinky anticholinergní a antiserotoninové, proto je také někdy kromě terapie alergické či vazomotorické rýmy a alergických dermatitid užíván k léčbě i profylaxi migrény. Někdy je efektivní i při anorexii. Existuje ve formě sirupu a tablet.

Dimetinden ve formě kapek je typickým antihistaminikem se sedativními účinky. Toho se např. využívá při terapii různých svědivých dermatóz. Po perorálním podání nastupuje rychle jeho účinnost, lék je dobře tolerován. Další indikací léčby je alergická rýma. U retardovaných tabletových forem je díky postupnému uvolňování léku sedativní účinek dimetindenu potlačen.

Klemastin má jenom mírné sedativní účinky,

Schering Plough - Aeries

u nás je k dispozici pouze ve formě tablet. Po perorálním podání je velmi dobře tolerován, působí rychle a prolongovaně. Zabírá dobře při alergických projevech kožních a na horních dýchacích cestách.

Prometazin je lék s výrazným sedativním a antiemetickým působením, nástup jeho účinku po podání je relativně rychlý a poměrně dlouhý. Je distribuován ve formě injekcí, tablet a sirupu. Indikace je obdobná jako u ostatních antihistaminik I. generace.

Antihistaminika II. generace

Cetirizin patří mezi u nás nejvíce užívaná antihistaminika. Ve formě kapek, sirupu nebo tablet je účinným lékem ve všech výše uvedených indikacích. Je metabolitem hydroxyzinu. Po perorálním podání se rychle vstřebává ze zažívacího traktu a do 1 hodiny dosáhne vrcholové koncentrace v plazmě. Vylučuje se převážně močí. Nemocní s poruchami ledvinových funkcí jej proto musí dostávat v patřičně redukované dávce. Pacienti se sníženou hepatální funkcí však mohou dostávat lék bez omezení.

U malých dětí je jeho absorpce pomalejší než u dospělých a eliminace naopak rychlejší, proto je lepší jeho podávání 2krát denně a v relativně vyšších dávkách. Je prokázáno i jeho protizánětlivé působení ve smyslu ovlivnění pozdní fáze alergického zánětu. Používá se k léčbě alergické rýmy, konjunktivitidy a kožních alergických projevů provázených svěděním a vyrážkou.

Desloratadin je někdy označován jako antihistaminikum III. generace. Vhodnější je však ho zařadit mezi antihistaminika s imunomodulačním účinkem. Jedná se o aktivní metabolit loratadinu, vyráběný ve formě sirupu a tablet. Jeho farmakokinetické vlastnosti se nemění v závislosti na příjmu potravy. Působení přetrvává po celých 24 hodin, proto se podává jednou denně. Metabolizuje se na 3 - hydroxydesloratadin, vylučuje se stolicí a močí.

Průměrný eliminační poločas je 27 hodin. Nemá interakci s cytochromem P450, proto jeho metabolismus není ovlivněn ketokonazolem, erythromycinem apod. Jeho účinek imunomodulační se projevuje tím, že navozuje útlum produkce leukotrienu LTC4 a některých dalších cytokinů a chemokinů (interleukiny IL - 4, IL - 13), inhibuje expresi adhezivních molekul (ICAM - 1) a HLA - DR antigenů na povrchu epitelových buněk nosní sliznice. Výhodné je jeho působení na potlačení nosní obstrukce.

Ketotifen stojí svým účinkem mezi antihistaminiky I. a II. generace. Je ve formě tablet, sirupu a očních kapek. Kromě antihistaminového a anticholinergního působení brání i degranulaci žírných buněk a uvolňování mediátorů. Dříve byl spolu s kromoglykátlem a nedokromilem řazen mezi imunoprolaktika a užíván i v terapii bronchiálního astmatu. Dnes je z této indikace vytlačován jinými účinnějšími preparáty.

Levocetirizin je dalším antihistaminikem s imunomodulačním účinkem na našem trhu. Jedná se o aktivní enantiomer cetirizinu. Jeho afinita k H1 receptoru je dvakrát vyšší než u cetirizinu. Imunomodulační působení je podobné, jako bylo popsáno u desloratadinu (ovlivnění exprese adhezivních molekul, blokáda indukce nukleárního faktoru NF - kappa - B a další). U nás existuje ve formě tablet, podává se jednou denně, nedochází k interakci s potravou, metabolismus není ovlivněn ketokonazolem, erythromycinem a dalšími léky. Lék se vylučuje ledvinami. Eliminační poločas trvá kolem 8 hodin, u nemocných s renální insuficiencí je prodloužen, proto vyžaduje úpravu dávkování.

Loratadin je jedním z nejvíce předepisovaných antihistaminik II. generace. Je k dispozici v tabletách nebo sirupu event. v kombinaci s pseudoefedrinem (tablety). Nástup účinku po perorálním podání se dostaví do 30 minut, vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo za 1 ho-

dinu a léčebný efekt přetrvává 24 hodin. Hlavním metabolitem je deskarboethoxylokratadin. Je vylučován stolicí a močí. Ani po podání šestnáctinásobné léčebné dávky nepůsobí sedací. Je zcela bezpečným lékem pro řidiče, děti ve škole, či osoby fyzicky a duševně pracující. U nemocných s jaterním selháním je nutno jeho dávku redukovat. Bylo prokázáno, že inhibuje uvolňování mediátorů alergické reakce, brání syntéze prostaglandinů a leukotrienů a tlumí expresi adhezivních molekul. Je indikován při léčbě alergické rýmy, konjunktivitidy, urtikarie a dalších kožních alergických onemocnění.

Antihistaminika pro lokální aplikaci

Azelastin existuje ve formě nosního spraye a očních kapek (tablety nejsou u nás k dispozici). Při intranazálním a konjunktiválním podání účinkuje během minut a působí více jak 10 hodin. Pro své působení nejen na histamin, ale i jiné mediátory alergické reakce, se používá v lokální aplikaci do nosu při alergické rýmě a vkápáváním do spojivek při alergické konjunktivitidě.

Dimetinden určený k lokální aplikaci ve formě gelu nebo v emulzi se doporučuje ke zmírnění pruritu při kožních dermatózách, urtikariích, spálení sluncem, drobných popáleninách, event. i dalších kožních projevech charakterizovaných svěděním.

Levocabastin je lokální a velmi účinné antihistaminikum s rychlým nástupem účinku a dlouhým působením. Léčebný efekt nastupuje již za 5 minut a přetrvává minimálně po dobu 16 hodin. Je k dispozici jako nosní spray a oční kapky. U lehkých forem alergických rhinitid či konjunktivitid postačuje jako monoterapie, při silnějších projevech alergie se aplikuje v kombinaci s jinými farmaky.

Závěr

Antihistaminika, a především léky II. generace, jsou důležitou skupinou farmak, užívaných k terapii alergických onemocnění. Toto místo zaujímají především pro své široké antialergické působení, jak ve smyslu antihistaminovém, tak i v obecně protizánětlivém, imunomodulačním. Spolu s dalšími farmaky, s alergogennou imunoterapií a eliminačními opatřeními dotvářejí soubor komplexních opatření u alergických chorob.

Literatura:

- 1) Akdis A., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1.15 - 22
- 2) Canonica W. G. Antihistamines - antiinflammatory activity. In: *Proceedings from symposium: Rhinitis: From laboratory research to primary care. World Allergy Forum, 1999, 7 - 28*
- 3) Day, J.: Pros and cons of the use of antihistamines in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999, Suppl. 103; 3, S395 - 399
- 4) Horak F., Stübner P. et al. Comparison of the effects of desloratadine 5 - mg daily and placebo on nasal airflow and seasonal allergic rhinitis symptoms induced by grass pollen exposure. *Allergy* 2003; 58: 6, 481 - 485
- 5) Howard P. H. The choice of an H1 - antihistamine for the 21st century. *Clin Exp All Rev* 2002; 2: 18 - 25
- 6) König W., König B. The impact of cetirizine on microbial and viral infections. *Clin Exp Allergy* 1997, Suppl. 2; 27: 33 - 37
- 7) Průžinec P.: *Alergia a antihistaminika*. Bonus, Bratislava, 2005
- 8) Simons, F. E. R. H1 - Antihistamines: More relevant than ever in treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003, Suppl. 112; 4, S42 - 52
- 9) Suchopár, J.: *Remedia kompendium, Praha, Panax, 1996, s. 115 - 119*
- 10) Špičák V., Panzner P. et al. *Alergologie. Galén, Praha, 2004*

tabulka č. 1

Přehled u nás registrovaných antihistaminik

| Generický název | Firemní název |
|----------------------------------|--|
| Azelastin | Allergodil |
| Bisulepin | Dithiaden |
| Cetirizin | Alerid, Analergin, Cerex, Cetirizin-Irex, Cetirizin-Ratiopharm, Cetirizin-SL, Letizen, Reactine, Zodac, Zyrtec |
| Cyproheptadin | Peritol |
| Difenhydramin | Benadryl N |
| Dexbromfeniramin + pseudoefedrin | Disoprol Repetabs |
| Desloratadin | Aerius, Clarinex |
| Dimetinden | Fenistil |
| Ketotifen | Ketof, Ketotifen AL, Ketotifen Trom, Zaditen |
| Klemastin | Tavegil |
| Levocabastin | Livostin |
| Levocetirizin | Xyzal |
| Loratadin | Claritin, Erolin, Flonidan, Loranol, Loratadin-Ratiopharm, Loratadin-SL |
| Loratadin+ pseudoefedrin | Clarinase |
| Phenylephrin + dimetinden | Vibrocil |
| Prometazin | Prothazin |
| Terfenadin | Lotanax, Terfenadin AL |

Kontaktní dermatitidy

MUDr. Alena Machovcová, MBA

Dermatovenerologické oddělení FN v Motole, Praha

Souhrn:

Kontaktní dermatitidy (KD) jsou exogenně vyvolané dermatózy, které v různé míře mohou postihnout celou populaci. Jsou vyvolány působením látek iritační nebo alergické povahy na kůži za spolupůsobení dalších faktorů. Klinický obraz bývá rozmanitý, kromě ekzémových projevů se mohou vyskytnout i projevy jiné (kopřivka, akné, folikulitida, poruchy pigmentace). Při vyšetřování KD je důležitá podrobná anamnéza včetně pracovních návyků, zaměřená na výskyt látek iritační a alergické povahy v pracovním a domácím prostředí. Diagnóza je výsledkem anamnézy, klinického obrazu a provedených vyšetření (epikutánní testy). Léčba KD spočívá v aplikaci zevních extern ve vhodném vehikulu. Prevencí vzniku KD je dodržování zásad pracovních postupů a ochrany kůže po práci, vhodná volba zaměstnání vzhledem k jiným dermatózám (např. atopickému ekzému).

Klíčová slova:

kontaktní dermatitidy (iritační, alergické, proteinové), příčiny vzniku, vyšetřování, léčba a prevence

Úvod

Kontaktní dermatitidy (KD) iritační nebo alergické patří mezi exogenně podmíněné dermatózy. V ambulanci dermatovenerologa tvoří choroby tohoto původu 20 – 25 % všech dermatóz. Termíny „dermatitis“ a „ekzém“ jsou dnes považovány za synonyma, i když stále chybí mezinárodní konsensus o užívání těchto termínů.

Dermatitida je povrchové neinfekční zánětlivé onemocnění kůže histopatologicky charakterizovaná spongiózou (intercelulární edém epidermis), akantózou a superficiálním perivaskulárním zánětem. Klinický obraz je charakterizován shluky jasně červených papul, papulovesikul. Pro KD bývá typická různě dlouhá trvání choroby, sklon k recidivám a pestrý klinický obraz. Významnou charakteristikou dermatitid je polymorfie klinických projevů (makuly, papuly, vesikuly, buly apod.), jejich vývoj v čase a neostré ohraničení projevů.

Po kontaktu kůže s látkami fyzikální a chemické povahy se objevuje řada kožních reakcí, místních nebo celkových. Jsou důsledkem interakce látky s kožním povrchem. Alergickou nebo iritační odpověď kůže je obtížně od sebe klinicky odlišit.

Počet chemických látek schopných vyvolat alergickou KD se blíží 3000. Množství látek (přírodních i syntetických) schopných vyvolat podráždění a iritační reakci je mnohonásobně širší. Většina vysoce senzibilizujících látek může mít povahu iritancia a naopak.

Alergické reakce jsou specifické, vyžadují předchozí senzibilizaci kůže a objevují se u omezeného počtu jedinců, přičemž schopnost vyvolat senzibilizaci je geneticky determinovaná. Existují ale tzv. stoprocentní alergeny, které jsou schopny senzibilizovat všechny jedince. Iritací reakce jsou nespecifické a nevyžadují předcházející senzibilizaci. Jedná se o uniformní odpověď, kterou je možné vyvolat u všech exponovaných osob. Klinicky se oba typy reakcí odlišují velmi obtížně, protože mají podobný klinický obraz.

Dermatitis contacta irritativa (iritační kontaktní dermatitida – IKD)

Je způsobena látkami fyzikální nebo chemické povahy schopnými vyvolat poškození keratinocytů. Musí působit v dostatečné koncentraci a po dostatečně dlouhou do-

bu. Probíhá akutně, subakutně nebo chronicky. Nevyžaduje předcházející senzibilizaci. Je ohraničena na místo působení a vzniká poté, co je vyčerpána obrana kůže proti škodlivinám, nebo poté, co vstřebaň chemické látky vyvolají zánět.

O výskytu iritační kontaktní dermatitidy přesné údaje nejsou k dispozici, protože neexistují studie, které by se této klinické jednotce věnovaly. Postižena bývá (většinou na rukou) velká část populace, zejména v produktivním věku. Na rukou se asi v 25 – 35 % jedná o projevy IKD, asi v 15 – 23 % o projevy alergické KD a asi v 22 – 40 % o projevy atopické dermatitidy. Rizikovými skupinami profesí jsou tzv. „mokrý“ profese (kadeřníci, uklízečky, myčky nádobí, zdravotnický personál atp.). U žen se předpokládá 2x vyšší výskyt postižení (vyšší expozice).

Faktorů, které se mohou podílet na vyvolání IKD, je celá řada. Lze je rozdělit mezi faktory exogenní, endogenní a spolupůsobící kofaktory.

Z exogenních vlivů je důležitá vlastní toxicita chemikálie a schopnost penetrace do kůže. Intenzita odpovědi závisí na koncentraci a době působení chemikálie. Individuální rozdíly v odpovědi kůže k iritačním podnětům jsou podmíněny řadou faktorů. Patří mezi ně věk (zánětlivá odpověď je redukována), kožní fototyp (fototyp I a II jsou vnímavější), rasa (keltská rasa je vnímavější než hispánská, asijská či afroamerická). Kůže je citlivější v místech, kde je stratum corneum tenké a tam, kde je více vývodů potních žláz a vlasových folikulů (obličej, retroaurikulární partie, genitál). Stav kožního povrchu ovlivňují m.j. vrozené poruchy keratinizace, atopická dermatitida, poruchy složení lipidů, zejména ceramidů v epidermis.

Mezi zhoršujícími kofaktory v rozvoji IKD se uplatňují vlivy klimatické, mechanické, termické. Chladné větrné počasí působí vysušení kůže, vyšší teploty zvyšují pocení, tření, a tím absorpci iritační látky. Okluzivní prostředí zvyšuje koncentraci látek a IKD se zde objevuje nejdříve. Mikrotraumata kůže (třisky, špony, hrubý oděv, drsný papír) mohou být příčinou dermatitidy, včetně profesionální. Minerální vlákna a skelná vata přetrváváním v oděvu vyvolávají IKD napodobující scabies, a to i u rodinných pří-

slušníků, pokud byly oděvy prány dohromady.

Spektrum kožních projevů jako odpověď na iritační podráždění je velmi široké. Může kolísat od přechodných subjektivních pocitů, přes prchavé urtikariální reakce k typic-



akutní iritační kontaktní dermatitida

kému obrazu IKD (akutní nebo chronické). Někdy kontakt s určitou látkou vyvolá toxické poškození keratinocytů.

► **Iritační reakce** (senzorická iritace) – mezi tyto reakce řadíme dysestázie různé kvality a intenzity (píchání, pálení, mravenčení, bodání), které se objevují po kontaktu látky (kosmetické, dermatologické, hygienické přípravky, apod.) s normální kůží.

► **Akutní iritační kontaktní dermatitida** – tíže projevů se pohybuje v rozsahu erytému, edému, je doprovázena výsevy drobných jasně červených papulek, vesikulek, zánětem a subjektivně pálením a pocity bolesti. Dermatitida často začíná v mezprstních prostorách, pod šperky, na dorsech rukou, nebo kolem očí.

Těžké formy IKD jsou spojeny s mokváním, tvorbou puchýřů a tkáňovou nekrózou. Těžké tkáňové poškození s escharami a nekrózou (cauterisatio) mohou po krátkodobém kontaktu způsobovat silně kyseliny nebo zásady. Halogenované kyseliny působí hlubokou tkáňovou destrukci. Nebezpečné mohou být otvory v ochranných rukavicích, zachycení chemikálií nebo prachu v obuvi (např. cementu, aminů, apod.). Hojení je obvykle spojeno s jizvením, závisí na hloubce poškození.

► **Chronická iritační kontaktní dermatitida** (kumulativní iritační dermatitida) se z časového hlediska definuje obtížně. Doba trvání projevů je nejméně 6 týdnů a vyšetřovacími metodami musí být vyloučen alergický podklad. Podrobnou anamnézou se většinou podaří objasnit příčinu potíží, které může vyvolat řada látek. Klinicky se projevuje červenohnědým erytémem, deskvamací, lichenifikací, hyperkeratózou a tvorbou ragád.

► **Zvláštní obrazy DCI**

► *dermatitis contacta irritativa aerogenes* (airborne) vzniká drážděním výparů

a solidními mikročásticemi obsaženými ve vzduchu. Postihuje odkryté partie, ale i místa, kde se látky zadrží. Může dojít ke generalizaci dermatózy (při zasažení celého pracovního oděvu). Na obličejí jsou postiženy horní víčka, krajiny retroaurikulární, submentální a partie rýh a styčných ploch. Tyto projevy mohou vyvolat formaldehyd, syntetické pryskyřice, amoniak, terpentýn, éterické oleje, agrochemikálie, vlákna azbestová, skelná, různé prachové částice.

► *dermatitis fototoxica* je způsobena látkami s fotodynamickým účinkem v kombinaci s UV zářením. Fotodynamické vlastnosti (imunologicky nepodmíněné zvýšení citlivosti kůže na UV světlo) projevuje řada látek, které mohou působit zevně nebo vnitřně – hematogenní cestou. K těmto látkám patří dehty, přírodní živice, deriváty ropy, chlorované naftaleny, éterické oleje a parfémové složky, furokumariny obsažené v rostlinách (např. v bolševníku, pastináku, karotce, petrželi, kopru, pakminu, fenýklu, citrusech a v dalších rostlinách). Vnitřně mohou působit porfyriny. Z léků mají fotodynamický efekt sulfonamidy a sulfonamidová diuretika, fenothiazinové deriváty, tetracykliny, eosin, rivanol. Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit alergickou KD, jiné typy dermatitid (atopickou, seboroickou), lékové exantémy, urtikárii, psoriázu, mykózy. Pozornost zasluhují vztahy k atopii, kdy IKD v atopickém terénu vzniká rychleji a probíhá úporněji. Alergická KD může vzniknout snadněji v terénu chronické iritační dermatitidy.

Dermatitis contacta allergica (alergická kontaktní dermatitida - AKD)

Představuje imunologicky podmíněnou dermatózu. Vzniká kontaktem s látkami zevního prostředí, které kontaminovaly kožní povrch, pronikly jeho bariérou a navodily v organismu imunologickou reakci. Kůže představuje z hlediska frekvence kontaktu s antigeny a alergeny největší orgán imunitního systému člověka.

AKD reakce je představitelem přecitlivělosti IV. typu podle Coombse a Gella. AKD patří k buňkami zprostředkované reakci a za rozvoj reakce odpovídají T – lymfocyty. Patogeneze AKD s vyústěním do klinického obrazu dermatitidy představuje složitý řetězec pochodů, na jehož počátku je penetrace alergenu přes stratum corneum, specifickou interakci s buněčnými elementy (epidermálními, dermálními a lymfatickými) a výsledný zánět jako projev kombinace specifické i nespecifické imunity. Reak-

ce zahrnuje 2 fáze: aferentní (indukční) a eferentní (manifestaci přecitlivělosti).

► **Indukční (aferentní) fáze** – dosud není známo, proč přecitlivělost vzniká pouze u některých osob a pouze na některé alergeny. Hlavními ději jsou vazba alergenu v kůži, rozpoznání kompletního antigenu, proliferace a diseminace senzibilizovaných T – lymfocytů.

► **Efaktorová fáze** – po opakovaném kontaktu s alergenem se antigen prezentující buňky dostávají do regionálních lymfatických uzlin a vážou se na specifické lymfocyty T. Keratinocyty uvolňují IL – 1. Ten aktivuje fosfolipázy uvolňující kyselinu arachidonovou a přeměňující jí na prostaglandiny a leukotrieny. Aktivují žírné buňky, uvolňují histamin. Dochází k vasodilataci a zánětlivé reakci. Tato kaskáda má i svou samoregulační a supresorovou fázi.

Kontaktními alergeny jsou nízkomolekulární organické nebo anorganické sloučeniny, vzácně cizorodé bílkoviny, menší než 1 kDa, které penetrují přes kožní bariéru. Za nejkratší dobu senzibilizace je považována doba 5 – 14 dnů, přecitlivělost vzniká za



chronická iritační kontaktní dermatitida

měsíce až roky po opakovaných expozicích. Po opakovaném kontaktu dochází k manifestaci dermatitidy obvykle do 1 – 2 dnů. Přecitlivělost je snáze navoditelná, je-li narušena kožní bariérová funkce, fyzikálně, chemicky nebo biologicky (ulcerace, macerace, okluzivní podmínky, asteatóza). Pravděpodobnost vzniku senzibilizace závisí na chemických vlastnostech látky, ale i na individuální dispozici organismu. Jednotlivé alergeny mohou mít různý senzibilizační potenciál. Silné, agresivní alergeny senzibilizují častěji a po krátké době expozice. Je známo i několik tzv. stoprocentních alergenů, které jsou schopny senzibilizovat každého jedince již po prvním kontaktu (např. dinitrochlorbenzen). K častým alergenům náleží:

► soli kovů (chrom, nikl, kobalt, rtuť, zlato, platina)

► plastické hmoty (v nevytvrzeném stavu jsou silnými alergeny pryskyřice epoxidová,

fenolformaldehydová, močovinoformaldehydová, polyestery, akryláty, alergenem může být iniciátor, katalyzátor nebo tužidlo)



toxická dermatitida po cementu v obuvi

- ▶ guma (k alergenům patří zejména antioxidanty a akcelerátory vulkanizace, bílkoviny latexu)
- ▶ lokální léčiva (neomycin, peruánský balzám, chinolinové deriváty, kortikosteroidy)
- ▶ složky kosmetiky (parfemace, barviva, konzervancia, emulgátory, tónovací složky)
- ▶ rostliny (primin, heřmánek, chrysanémy, tulipány, chmel, rmen, smetánka)
- ▶ fotokontaktní alergen – viz fotokontaktní dermatitida

Klinický obraz AKD je velmi pestrý, jeho intenzita a charakter změn závisí na stupni vzniklé alergie, na lokalizaci a míře expozice alergenu. Zřídka lze z klinických změn vyčíst vyvolávající alergen (např. nikl a džínová dermatitida). Recidivy a exacerbace AKD vyvolá nový kontakt se stopami alergenu, kontakt s chemicky příbuznými látkami (skupinová přecitlivělost), superalergizace na další alergeny. AKD často udržují nespecifické iritační vlivy (mytí, prach, pocení, oděv atd.) nebo nevhodný způsob ošetřování.

Skupinová alergie je možný fenomén, který se vyskytuje v rámci AKD. Jedná se ojev, kdy je pacient přecitlivělý na část molekuly primárního alergenu, a tím se stává přecitlivělý na řadu chemicky příbuzných látek, které tuto alergogenní část obsahují v molekule, i když s nimi dosud nepřišel do styku a nemohl jimi být senzibilizován. Tyto látky nazýváme *sekundární alergeny*. Znalost této alergie je důležitá pro prevenci možných recidiv AKD.

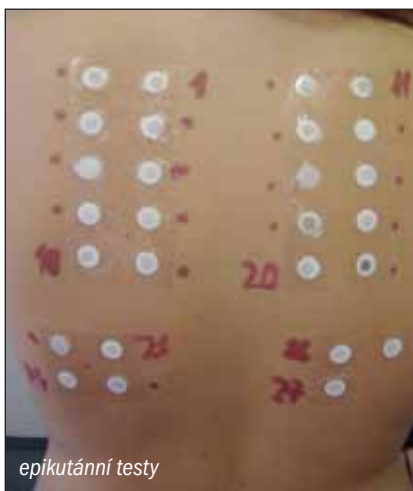
Dalším fenoménem v rámci AKD je *sdrúžená alergie*. Je podmíněná tím, že se některé látky v přírodě vzájemně doprovázejí ve stopových množstvích a při senzibilizaci se oba alergeny uplatní současně nebo následně (např. kontaktní alergie na kobalt často doprovází kontaktní alergii na nikl nebo chróm).

Zvláštním typem AKD je *fotokontaktní alergická dermatitida*, která k rozvinutí

alergické reakce vyžaduje UV záření. Vyvolávající látka (*fotoalergen*) je prohaptenem, který se účinkem UV světla mění v haptenu a poté je schopen navodit imunologickou reakci. Alergen působí pouze v kůži ozářené. K fotoalergenům patří fenothiazinové deriváty, antihistaminika, kyseliny paraaminobenzoová a paraaminosalicylová, sulfonamidy, parfemace v kosmetice, v pracích prostředcích a saponátech. Klinický obraz fotokontaktní alergické dermatitidy se neliší od AKD, nápadná je jeho solární lokalizace.

Proteinová kontaktní dermatitida (PKD) představuje chronickou, recidivující kontaktní dermatitidu s akutními exacerbacemi, kdy alergen je bílkovinné povahy. Patofyziologicky se předpokládá kombinace časného a pozdního typu přecitlivělosti s/bez projevů kontaktní urtikárie. Přesný patofyziologický mechanismus vzniku této dermatitidy není objasněn.

Pro PKD je typické pálení a bolestivost, spíše než svědění. Do půl až hodiny se objevují projevy urtikariální nebo vesikulózní, které přetrvávají několik hodin až jeden den. Někdy se po dalších 1 – 2 dnech vytvoří typické ekzémové projevy, které jsou lokalizovány na prstech, v dlaních nebo na rukou a předloktích. Na dlaních mívají charakter dysidrotické dermatitidy. Přidružují se projevy alergie I. typu (slizniční, resp. respirační alergie)



epikutánní testy

Vyšetřování ACD – standardní technikou pro diagnostiku IV. typu alergie je metoda epikutánních testů. Epikutánní test napodobuje vznik alergické kontaktní dermatitidy na malém okrsku kůže, na němž je aplikován alergen o známé koncentraci. V případě senzibilizace se objeví typická ekzémová reakce (erytém, papuly, vesikuly) v místě aplikace testu.

Léčbu projevů KD nepříznivě ovlivňuje pře-

trvávající kontakt či nové kontakty se specifickým alergenem v často maskované formě. Doporučuje se při zahájení léčby odstranění alergenu (osprchováním). Nemocnou kůži je nutné chránit před dráždivými nespecifickými vlivy. Lékem volby jsou lokální kortikosteroidy, jejich výběr musí být podřízen klinickému obrazu a lokalizaci projevů. K preventivnímu ošetřování vysušené, drsné a popraskané kůže jsou vhodné mastné krémy typu v/o. Celkově se podávají antihistaminika, krátkodobě nasazujeme kortikosteroidy, celkově v dávce nepřesahující 40 mg Prednisonu. Ve zcela ojedinělých případech dojde k vyhasnutí alergie, u většiny pacientů přetrvává jednou vzniklá alergie celoživotně. Prevencí recidiv AKD je vyvarování se kontaktu s alergenem. Nemocného je nutné vybavit alergologickým průkazem obsahující jednoduše vysvětlené principy kontaktní alergie. Důležitý je podrobný informační leták o možných zdrojích zjištěného alergenu.

Literatura:

- 1) Agner, T., Serup, J.: Seasonal variation in the skin resistance to irritants. *Br. J. Dermatol.*, 121, 1989, 323 – 328.
- 2) Beck, M.H., Wilkinson, S.M.: *Contact Dermatitis: Allergic*. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7. vyd., Blackwell Science, Oxford, 2004, vol. 1, 20.1.
- 3) Beck, M.H., Wilkinson, S.M.: *Contact Dermatitis: Irritant*. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7. vyd., Blackwell Science, Oxford, 2004, vol. 1, 19.1.
- 4) Braun – Falco, O., Gloor, M., Korting, H.C.: *Nutzen und Risiko von Kosmetika*. Springer – Verlag, Berlin, 2000, 213.
- 5) Dastychová, E.: *Profesionální dermatózy ekzémového charakteru – vyšetřovací postupy*. *Alergie*, 2, 2000, č. 3, 198 – 201.
- 6) Fisher, A. A.: *Fiberglass vs mineral wool (rockwool) dermatitis*. *Cutis*, 29, 1982, 415 – 416.
- 7) Kalenský, J.: *Profesionální poškození kůže v zemědělství*. Avicenum, Praha, 1985, 331 s.
- 8) Kanerva L, Esiner P, Wahlberg JE, Maibach HI. *Condensed Handbook of Occupational Dermatology*. Springer – Verlag Berlin, 2004, 528.
- 9) Korting, H. Ch., Arenberger, P.: *Dermatofarmakologie*. In: Korting, H. Ch., Arenberger, P.: *Dermatologická terapie*. 1. vyd., Springer Verlag, Praha, 1998, 5 – 7.
- 10) Korting, H. C., Sterry, W (Hrsg.): *Diagnostische Verfahren in der Dermatologie*. Blackwell Wissenschafts – Verlag, Berlin, 1997, 341.
- 11) Lever, W. F., Schaumburg – Levr G.: *Histopathology of the skin*. J.B.Lippincott, Philadelphia, 1983, 96.
- 12) Marks J. G. Jr., DeLeo V. A.: *Contact and Occupational Dermatology*. Mosby Year Book, St. Louis 1992, 346.
- 13) Menné, T.: *Frictional dermatitis in post office workers*. *Contact Dermatitis*, 9, 1983, 172 – 173.
- 14) Novák, M.: *Dermatitis contacta toxica (irritativa)*. In: Novotný, F. a kol: *Ekzémová onemocnění v praxi*. Grada Avicenum, Praha, 1993, 145 – 152.
- 15) Novák, M.: *Etiopatogeneze „problémové kůže“ obličej*. *Prakt. Lék*. 74, 1994, 11, 514 – 518.
- 16) Novák, M.: *Dermatitis contacta irritativa – teorie a praxe*. *Prakt. Lék*. 76, 1996, 318 – 323.
- 17) Resl, V.: *Nástin šíře problematiky vztahů kůže a okolního prostředí*. *Čs. Derm.*, 74, 1999, č. 3, s. 99 – 106.
- 18) Rietschel, R. L., Fowler J. F. Jr: *Fisher's Contact Dermatitis*. 2001. 5. vyd., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 862.
- 19) Rycroft JGJ, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin J – P. *Textbook of Contact Dermatitis*. Springer – Verlag 2001, Berlin, 1114.
- 20) Van der Walle, H. B., Piebenga, W. P.: *Skin & Occupation*. 2. vyd., Centre of Skin and Occupation /ISTI, Arnhem, 1999, 144

SVUS - P.R. článek

SVUS - A4 inzerce

Léčba akné v praxi

MUDr. Nina Benáková

Sanatorium Achillea Praha, Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha

Souhrn:

Akné postihuje kromě dospívajících i značnou část dospělé populace. Má chronicky relabující průběh a výrazné psychosociální i psychosomatické důsledky. Moderní léčba akné vychází z principů kombinované, diferencované a individualizované léčby. Díky novým výzkumům patogenezise choroby a farmakodynamiky léčiv je současným trendem i udržovací léčba, která vede ke zmírnění průběhu, snížení frekvence a intenzity zánětlivých relapsů.

Klíčová slova:

akné, zevní léčba, fyzikální léčba, celková léčba

Úvod

Akné jako jedna z nejčastějších dermatóz je častým tématem odborných i laických publikací i diskusí. V tomto článku jsou zdůrazněna fakta s praktickým dopadem pro praxi.

Akné je **chronicky relabující choroba**, nejedná se pouze o kosmetický problém, jak je často slyšet z nepovolaných úst. Tento fakt konstatovala mezinárodní Aliance pro efektivní léčbu akné (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) v souladu s kritérii WHO na 14. kongresu Evropské akademie dermatovenerologie v Londýně v říjnu 2005.

Akne vulgaris postihuje 95 % bílé populace v rozpětí 11 – 30 let a kulminuje ve věku 17 – 21 let. Ve většině případů se jedná o sebemitující proces, tedy po 25. roce intenzita choroby slábne. Až u 50 % pacientů ve věku nad 25 let však perzistuje akné v obličeji. Do zralého věku akné perzistuje u 15 % pacientů, a to více u žen, nebo se může prvně objevit až v dospělém či značně pokročilém věku – 8% pacientů (acne tarda, sporadická, perimenopausální akné). **Incidence dospělé akné v bílé populaci narůstá**, příčina není jasná.

Postižení viditelných partií má psychosociální důsledky, vede k emocionálním problémům jako jsou snížené sebehodnocení, úzkost, deprese až suicidální myšlenky, pocity viny a zklamání, hněv až hostilita, ale i somatizace. To vše může mít i socioekonomický dopad jako snížení sociálních a sportovních aktivit, vyřazování ze společnosti, nižší uplatnění při studiu, zvýšená nezaměstnanost. Neléčená těžká akné s jizvením a cystami pak má viditelné následky na celý život.

Predispozicemi pro chronický průběh jsou pozitivní rodinná anamnéza těžké akné, časný

nástup akné (před 10. rokem), acne conglobata, acne keloidalis, androgenní akné, kryptogenní adrenogenitální syndrom, acne inversa.

Výzkum akné prodělal obrovský rozvoj až na molekulární úrovni. V současnosti se jako čtyři základní faktory definují: **zvýšená produkce mazu**, řízená u obou pohlaví androgeny a spojená i se změnou kvality mazu, **zvýšená keratinizace vývodů mazových žláz**, na které se podílí androgeny a PPAR receptory. Tyto jevy vedou k obturaci folikulu a vzniku primárního projevu akné – komeda. V takovém prostředí se pak pomnožuje (10x vyšší hodnoty) a patologicky působí jinak neškodný anaerobní komensál **Propionibacterium acnes**. Tyto faktory společně s imunitní reakcí indukují sekundární **zánět**, což vede k rozvoji zánětlivých projevů – papul a pustul. Dlouho nebylo zřejmé, proč u některých jedinců probíhá zánět u akné celkem mírně a u jiných dochází k tvorbě hlubokých projevů – nodulů, cyst, komunikujících sinusů a tvorbě jizev. Z recentních dermatologických studií je zřejmé, že pacienti s těžkou, jizvící akné mají na rozdíl od nejzvíčících pacientů nedostatečnou nespecifickou imunitní reakci místo které nastupuje vysoká aktivace specifické imunity (má rysy IV. typu přecitlivělosti), a ta vede k těžkému průběhu a jizvení. Zajímavá je i **úloha genetiky** – dědí se totiž sklon k závažnosti akné, distribuci, jizvení a i reaktivitě na léčbu.

Ještě v 50. letech 20. století se za příčiny akné považovaly různé bizarní faktory jako poruchy gastrointestinálního traktu a také léčba byla velmi empirická a jednoduchá. Vliv cílené diety na průběh akné, patřící k častým dotazům pacientům a lukrativní oblasti paramedi-

cíny, je v současnosti považován za skutečně zanedbatelný. Nicméně je známo, že „nezápadní“ populace mají podstatně nižší incidence akné a ze studií např. u paraguayských Indiánů nebo kanadských Inuitů, kde se akné vůbec nevyskytuje, se ukazuje, že na manifestaci akné se u bílé rasy kromě genetické dispozice asi i strava podílí. Příčinou se zdá u bílé populace být převaha potravin s vysokou glykemickou náloží, vedoucí k hyperinzulinemii a subklinické inzulinorezistenci, což vede ke změnám řady endokrinních dějů, včetně vzestupu androgenů – ústředních hormonů při vzniku akné. Změna stravy by musela být tak radikální a diametrálně odlišná, že prakticky není proveditelná. I tak by efekt nebyl zaručen díky genetické dispozici kožní i metabolické. Což nepřímou potvrzují lidé s poruchou příjmu potravy (anorexie), kteří mají specifickou akné. Ale vraťme se od hypotéz k evidenci based medicine faktům.

Akné se z hlediska náročnosti léčby někdy dělí na **fyzilogickou**, kde lze chorobu zvládnout lokálními léčivy a odpovídající dermatokosmetikou, a **klinickou** akné, kde je třeba náročnější léčby. Volba léčby se řídí především morfologií akné a její závažností. Projevy akné lze klasifikovat dle morfologie na **nezánětlivé** (acne comedonica) a **zánětlivé** (papulopustulosa, nodularis, cystica, conglobata, sinusová nemoc, acne fulminans, acne inversa), resp.

smíšené. Smíšená akné je nejčastější formou a představuje cca 90 % případů. Dle závažnosti se diferencuje akné **mírná, středně těžká a těžká**. Mírné až středně těžké formy (cca 60 %) lze léčit lokální terapií, středně těžké až těžké formy (cca 40 %) pak navíc i celkovou. Typy morf a jejich závažnost se u jedince mění v čase, někdy převažují nezánětlivé, jindy zánětlivé projevy a dle toho je třeba léčbu aktuálně upravit. Závažnost ale nemusí být dána jen morfologickým typem projevů a jejich počtem či rozsahem, ale i průběhem či psychosociálním dopadem. Obličej je postižen v 99%, záda v 60 % a hrudník v 15 % případů. Z výčtu etiopatogenetických faktorů je zřejmé, že efektivní léčba musí být **kombinovaná** a monoterapie má jen chabou šanci na úspěch. Kombinace též snižuje výskyt nežádoucích účinků léčiv, včetně rizika vzniku rezistence na antibiotika. Dále je třeba při volbě léčiv a jejich galeniky zohlednit věk pacienta, typ kůže, lokalizaci, snášenlivost léčby a preferenci pacienta. Tedy to co, se shrnuje pod pojem

Astellas - Zynereit

diferencovaná a individualizovaná léčba.

A samozřejmě léčba musí být komplexní, tedy bio – psycho – sociální. Její součástí je edukace o chorobě, možnostech léčby, instruktaž o aplikaci léčiv, doporučení vhodné dermokosmetiky, korektivně dermatologických postupů, změny životního stylu, atp. Výsledek léčby závisí totiž nejen na vhodně zvolené léčbě, ale ve značné míře i na **compliance pacienta** – zda léky používá správně, pravidelně, zda omezuje nevhodné faktory. Ze statistik je známo, že compliance u místní léčby je pouze 30 – 50 % ! Špatnou compliance mají zejména muži, kuřáci a konzumenti alkoholu. Takto vysoká čísla nelze ignorovat, pokud nám na pacientovi a výsledku léčby záleží. Dále se udává, že cca 38 % pacientů si vyzvedne předepsané léky, ale vůbec se neléčí; 30 % pacientů si nedojde na kontrolu pro další léky a až 75 % nechce změnit návyky a životní styl potřebné k zlepšení akné. Odpovídající a opakovaná edukace, včetně zaangažování pacienta do spolurozhodování o léčbě, povzbuzení v jejím průběhu a ocenění aktivní spolupráce jsou základními nástroji k vytvoření partnerského vztahu pacienta a lékaře a vybudování odpovědného přístupu pacienta k léčbě.

Strategie moderní léčby se díky novým lé-

kům diametrálně mění – od empirických, magistraliter preparátů k lékům, zasahujícím cíleně do etiopatogeneze akné. V posledních letech lze pozorovat i další posun – kromě léčby intervenční ke zvládnutí a zhojení zánětlivých projevů (benzoylperoxid, antibiotika, kyselina azelainová), **se rozšiřuje trend na léčbu udržovací a preventivní** (retinoidy, částečně i kyselina azelainová), která vede ke snížení množství zásadních, resp. primárních morf – mikrokomedonů a komedonů, a tak ke **snížení frekvence a intenzity zánětlivých relapsů.**

■ Vyšetřování a léčba

Léčba těžkých forem akné patří do rukou dermatologa, léčby mírných forem se mohou ujmout i nedermatologové. V následujícím textu uvádím modelový, v rámci stručnosti proto poněkud zjednodušený postup vyšetření a léčby pro nejčastější, mírné až středně těžké formy smíšené akné.

Anamnéza

Anamnéza má být komplexní, zde vyjímám jen stěžejní body:

- ▶ těžká akné v rodině
- ▶ časný nástup akné a rychlý rozvoj do těžkých forem

- ▶ endokrinní odchylky a choroby*, poruchy cyklu
- ▶ celkově užívané léky trvale i přechodně, včetně hormonální kontracepce (zejm. androgenně aktivní gestageny), vitamínů, potravinových doplňků a dalších volně prodejných přípravků
- ▶ stravovací návyky (diety či naopak přemíra určitých potravin, atp.)
- ▶ hygienická a kosmetická péče o kůži (často komedogenní prostředky nebo nevhodná množství či frekvence používání)
- ▶ profese a volný čas se vztahem ke kůži, resp. akné
- ▶ tolerance a efekt předchozí léčby
- ▶ vypozerované zhoršující či zlepšující faktory na průběh akné (menses, stres, sluneční záření, atp.)

▶ orientační psychosomatický screening

* *Většina pacientů nemá endokrinní odchylky. Pomýšlíme na ně: u pre – a postpubertálních žen s náhlým vznikem těžké akné, u těžké akné nereagující na léčbu, u těžké do dospělosti perzistující akné. V pozadí může být hyperandrogenní syndrom, často bez dalších příznaků jako je hirsutismus, poruchy cyklu, atp. Vyšetřit je vhodné: volný testosteron, SHBG, and-*

tabulka č. 1

Klasifikace akné a obecná volba léčby

| Typ akné | Léčba místní | Léčba celková | Léčba fyzikální | Další |
|---|---|---|--|--|
| MÍRNÁ Komedonická komedony, ojediněle papulopustuly | retinoidy nebo kyselina azelainová či salicylová | 0 | exprese, mechanický peeling | dermokosmetika, chemický peeling |
| STŘEDNĚ TĚŽKÁ Papulopustulózní komedony, papulopustuly | retinoidy + benzoylperoxid či antibiotika anebo kyselina azelainová + benzoylperoxid či antibiotika | antibiotika – při refrakternosti na lokální léčbu, retinoidy – při refrakternosti na celková antibiotika ženy: vhodná hormonální kontracepce | fototerapie modrým světlem, PDT, UVA, biolampy, soft lasery, IPL, CPL | dermokosmetika, chemický peeling, vakcíny, sulfonamidy, organický zinek |
| TĚŽKÁ Papulopustulózní, Konglobátní, komedony, papulopustuly, noduly, cysty, jizvy | benzoylperoxid, antibiotika, retinoidy | retinoidy, antibiotika přechodně ženy: vhodná hormonální kontracepce | kauterizace, vypouštění abscesů, extirpace | celkově sulfony, chinolony; vakcíny; levamisol jizvy: lasery, dermabrasie, chemický peeling |
| Sinusová nemoc, komunikující abscesy | benzoylperoxid + antibiotika | kortikosteroidy nárazově + retinoidy dlouhodobě, resp. do kumulativní dávky 120 mg/kg + antibiotika přechodně, resp. po 3 měsíce | dtto | |
| Acne fulminans = acne conglobata febrilis, artralgie | dtto | | | |
| Acne inversa = acne conglobata + intertriginózní hidradenitida + folikulitida kštic | dtto | | plasticko chirurgická extirpace | + antiseptika, celková i lokální antiflogistika |

PDT = fotodynamická terapie, UVA = ultrafialové světlo spektra A – v standardní léčbě akné se od UV světla pro jeho dlouhodobá rizika ustupuje, IPL = intenzivní pulzní zdroj světla, CPL = řízený pulzní zdroj světla

rostendion, DHEA, DHEAS, prolaktin, LH, FSH. Při suspekci na adrenální hyperplázii ještě kortisol a 17 hydroxy progesteron. U žen provádět odběry v luteální fázi (2 týdny před menses) a doplnit o ultrazvukové vyšetření ovárií.

Diferenciální diagnostika

Důležité je vyloučit i nepravou akné, resp. akneiformní erupce, kde primární eflorescencí je folikulárně vázaná papula či papulopustula a projevy jsou monomorfní. Zásadním znakem je **nepřítomnost komedonů** (resp. pokud vznikají, tak sekundárně – pozánětlivě), dalšími znaky jsou lokalizace i mimo seboroickou predilekci a také věk.

A dále jsou nejčastějšími diferenciálně diagnostickými jednotkami **rosacea** (erytém, angiektázie, lokalizace), **periorální dermatitida** (anamnéza, lokalizace) a mikrobiální či mechanické **folikulitidy** (anamnéza, lokalizace, stěr z kůže na bakteriologii).

Status localis

Při vyšetření lokálního nálezu je třeba vyšetřit nejen obličej, ale i hrudník a záda, resp. celé integumentum. Nemáte-li zvětšovací lampu, použijte alespoň lupu k detekci makroskopicky méně zjevných lézí, zejména malých komedonů. Množství komedonů a seborey totiž koreluje se závažností akné a má prognostický charakter. Je třeba si všimnout, který typ projevů převažuje a v které lokalizaci, zda je kůže typicky seboroická či spíše suchá (atopici).

Volba léčby

Zevní léčivo se volí dle morfologického typu projevů, typu pleti, lokalizace, snášenlivosti a též dle individuálních preferencí a možností pacienta.

Převažují-li **nezánětlivé projevy** (komedony) volíme jako základní lék **retinoidy** (viz tabulka č. 3 a 4) pro jejich komedolytické a antikomedogenní účinky. Novější retinoidy, např. adapalen, mají i účinky protizánětlivé. Pro mastnější typ pleti je volíme v roztoku či gelu, pro sušší (též pro dospělou kůži či v zimě) ve formě krému. Pacienta je třeba poučit, že všechny retinoidy mají určitý dráždivý potenciál, a proto je vhodné napoprvé lék otestovat na malou plochu, např. na bradě. Mírné začervenání a pálení jsou obvyklé v prvních týdnech léby, potom se kůže otuží (hardening) a preparáty obvykle snáší. Pokud tak neučiníme a pacient se těmito vedlejšími účinky odradí a léky nepoužívá, je pak zklamán pacient i lékař. Nehledě na farmakoeconomiku. Dospělé pacientky, resp. nad 25 let, a zejména atopici mají kůži citlivější, dráždivější a sušší. Zde je instruktáž zapotřebí provést podrobněji. Po-

tabulka č. 2

Diferenciální diagnostika akné

| Typ | Příčiny* |
|----------------------------------|---|
| Poléková, iatrogenní | vitamíny B1, 6, 12, kortikoidy, anabolika, ACTH, androgeny, některé gestageny, jod, brom, hydantoináty, barbituráty, lithium, antituberkulotika, RTG záření |
| Kosmetická, Mallorca acne | UV záření + okluzivní, komedogenní kosmetika (prostředky na slunění, makeupy, pomády, gely na vlasy), horko, tření, individuální dispozice |
| Kontaktní | minerální oleje, dehty (i profesionálně – brusič, automechanik, atp.) |
| Intoxikace | chlorované uhlovodíky a bifenyly |
| Novorozenecká | mateřské hormony |
| Mechanická | tlak a tření, zejména u mužů se seboreu (např. houslisté) |
| Acné excoriée | exkoriace drobných lézí v obličejí |

* Příčiny akneiformních erupcí mohou samozřejmě zhoršovat i průběh akné pravé.

kud iritační reakce nejsou velké, existují dvě možnosti, jak využít léčebný účinek léku a přitom minimalizovat riziko podráždění. Buď se snižuje frekvence aplikace, tedy např. ob 2 – 3 dny na celou noc, anebo se retinoidy aplikují formou tzv. minutové léčby, tedy na 15 – 30 minut (pro pacienty se osvědčilo srozumitelné přirovnání „aplikace formou masky“). Podobně lze postupovat, pokud po retinoidech dochází u pacienta k nadměrnému olupování kůže. Retinoidy je třeba aplikovat plošně, aby se mohl uplatnit preventivní efekt. Současně s retinoidy se nedoporučuje používat jiné olupující a potenciálně dráždivé prostředky a metody jako je chemický peeling, laserová terapie, tradiční keratolytika jako je síra, resorcin, kyselina salicylová, včetně silnějších alfa hydroxykyselin (AHA). Frekvenci mechanického peelingu a používání šetrnějších keratolytik jako jsou lipohydroxykyseliny je vhodné dle individuální tolerance zredukovat.

Na **zánětlivé projevy** (papuly, pustuly) pak bodovitě volíme **lokální antibiotika**, opět ve vhodné galenické formě. Nejúčinnější antibiotika u akné jsou **cykliny či makrolidy**. Nedoporučuje se používat stejné lokální antibiotikum déle jak 3 měsíce, není to však dogma. Toto doporučení se týká zejména rozsáhlých případů, kde při dlouhodobé aplikaci na velké plochy je riziko vzniku rezistence. Optimální k doplnění či prostrhání je **lokální benzoylperoxid**, který má antimikrobiální účinky, nevzniká na něj rezistence a jeho používání dokonce rezistenci na antibiotika u P. acnes snižuje. Má opět určitý iritativní potenciál, takže toleranční test před zahájením léčby je vhodný. Monoterapie antibiotikem není smysluplná, a to pro riziko vzniku rezistence na antibiotika a pro omezené spektrum účinku pouze na jednu složku patogenese. Kombinovanou léčbu retinoidy s antibiotikem či benzoylperoxidem

lze provádět odděleně, např. antibiotikum na den a retinoid na noc, nebo retinoid plošně a antibiotikum bodovitě 2x denně anebo ve fixní kombinaci v jednom preparátu 2x denně. Fixní kombinace má výhodu ve snadné proveditelnosti, a tím i compliance pacienta. Neumožňuje však lépe diferencovat použití a množství dle fáze akné (nezánětlivá akné – vhodná převaha léčby retinoidy, zánětlivá akné – vhodná převaha léčby antibiotikem či benzoylperoxidem). Ale to je obecný jev lokální léčby, setkáváme se s ním u dalších dermatóz. Fixní kombinace je tedy vhodná zejména u mírné až středně těžké smíšené akné, zpočátku léčby středně těžké až těžké smíšené akné a všude tam, kde vážne compliance. U mírné až středně těžké smíšené akné, zejména u osob s citlivou kůží (dospělé ženy, atopici, suchá kůže), je lékem volby **kyselina azelainová** s mírně protizánětlivými, antimikrobiálními i komedolytickými účinky. Tato dikarboxylová kyselina má z lokálních antiaknetik, kromě antibiotik, minimální iritativní potenciál. Podobně jako u retinoidů je vhodné ji aplikovat plošně pro určitý preventivní efekt a bodovitě k ní lze přidat lokální antibiotika či benzoylperoxid. U pacientek s mírnou až středně těžkou akné lze zvážit nasazení vhodné **perorální kontracepce** jako přídatné léčby k lokální léčbě. Léčit akné pouze perorálními kontraceptivy je nevhodné. Tam, kde pacientky s akné již perorální kontracepci užívají, je žádoucí přejít na preparáty s prověřeným účinkem na léčbu akné (antiandrogenní efekt, viz pořadí v tabulce č. 3).

Podpurná léčba a péče o kůži

Nelze opomenout ani hygienickou a kosmetickou péči o kůži, která je pro pacienty dobře zvladatelná, protože jejich návyky neměníme, jen měníme „běžný přípravek“ za podpurné lé-

tabulka č. 3

Přehled nejčastějších antiaknetik dle mechanismu účinku

| Převažující mechanismus účinku | Antiaknetika (genericky) |
|--------------------------------|--|
| Antikomedogenní | adapalen, tretinoin, isotretinoin, kyselina azelainová |
| Antimikrobiální | antibiotika, benzoylperoxid, kyselina azelainová |
| Antiflogistický | antibiotika, adapalen, nikotinamid* |

* V ČR není dostupný v léku, ale v dermokosmetice

čebný. Dermokosmetika na rozdíl od běžné, byť kvalitní kosmetiky, je vyvíjena, testována a vyráběna za stejných přísných podmínek jako léčiva. Tedy nemusí prokazovat jako kosmetika pouze bezpečnost, ale především účinnost a snášenlivost, a to v klinických studiích. Proto bývá označována jako léčebná kosmetika. V praxi se jedná o speciální mycí gely či čistící pleťové vody a hydratační krémy s protizánětlivými, antiseptickými, antibiostatickými a keratoregulačními účinky, které jsou často dostačující péčí i léčbou pro mírné formy akné. U těžších forem akné je lze doporučit jako komplementární, podpůrnou léčbu. V dermokosmetice existuje ještě řada dalších typů přípravků jako jsou barevné korektory, odličovací mléka, exfoliační krémy, matující krémy, atp. Nejznámější **léčebná dermokosmetika** u nás je např. řada Effaclar firmy La Roche Posay, řada Cleanance firmy Avène a řada Sebium firmy Bioderma, dostupné v lékárenské síti. Z dermokosmetických peelingových přípravků jsou v ČR nejčastěji používané výrobky od firm Neostrata a Isis Pharma, dostupné v dermatologických zařízeních provádějících chemický peeling.

Závěr

Oproti celkem nedávné minulosti má současný lékař k dispozici skutečně řadu kvalitních léčiv na akné a jejich paleta se dále rozšiřuje. Ve volném prodeji je pak pro pacienty kvalitní léčebná kosmetika. Předpokladem léčebného úspěchu ze strany lékaře je posouzení závažnosti akné, morfologického typu, psychologického dopadu, zhoršujících faktorů a znalost farmakoterapie akné. Stejně důležitý jako správná volba léčiv je i správný režim jejich používání. Tedy edukace a instruktáž pacienta srozumitelným způsobem tak, aby se podnítila jeho motivace k léčbě. Většina pacientů s akné je v citlivém věku, ač jejich chování může působit naprosto opačně, zejména pokud jsou v ordinaci v doprovodu rodičů. Nejen proto je na místě individuální, psychosomaticky laděný přístup. Na závěr mi dovoluji sice triviální, ale velmi zásadní poznámky pro lékaře i pacienty. **Projevy akné se s moderními léčivy dají ve většině případů velmi dobře zvládat. Léčba však**

musí být kombinovaná, pacientem pravidelně prováděná, a to dlouhodobě. Zásadně se liší léčba zánětlivých a nezáánětlivých projevů akné. Efekt obecně nastupuje pomalu, obvykle po 3 – 6 měsících léčby. Trvalejší ovlivnění průběhu choroby se dostavuje průměrně po 2 letech. Mírné formy akné trvají obvykle 4 – 6 let, těžké i 12 let. Jen včasnou a vhodnou léčbou lze omezit vznik ireverzibilních změn jako jsou cysty a jizvy.

Literatura:

- 1) Braun Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., Burgdorf, W. H. C.: *Dermatology*, 2. Edition Springer Verlag, 2000, Berlin, New York, Heidelberg, s. 1071 – 1076.
- 2) Cunliffe, J. W., Gollnick, H. P. M.: *Acne*. Martin Dunitz Ltd., London, 2001, s.16 – 145.
- 3) Gollnick, H. P. M. et al.: *New findings in management acne patients*. Symposium na 14. kongresu EADV, říjen 2005, Londýn.
- 4) Haider, A., Shaw, J. C.: *Treatment of acne vulgaris*, JAMA, 2004, 292, s. 726 – 735.
- 5) Kolektiv autorů: *Acne vulgaris. Referátový výběr z dermatovenerologie*. 2004, 46, (speciál II), s.2 – 40.
- 6) Marks, R., Plewig, G.: *Acne and related disorders*. Martin Dunitz, Ltd., London, 1989, s. 293 – 344.
- 7) Plewig, G., Klígman, A. M.: *Acne and rosacea*, 2. Edition Springer Verlag, Berlin, New York, Heidelberg, 1993, s.433 – 439.
- 8) Rulcová, J.: *Diferenciální diagnostika akné a akneiformních erupcí*. *Trendy v medicíně 2002/03*, s. 4 – 8.
- 9) Rulcová, J.: *Akné – terapeutické možnosti*. *Trendy v medicíně 3, 2001/2*, s. 3 – 7.
- 10) Rulcová, J.: *Volba terapie u lehčích a středně těžkých forem acne vulgaris*. *Practicus 2004*, s. 343 – 346.
- 11) Rook, A., Wilkinson, D. S., Ebling, F. J. G., Champion, R. H., Burton J. L. *Acne*. In: *Textbook of Dermatology 5 nd Ed.*, Oxford: Blackwell, 2004, s. 43.1 – 43.73.
- 12) Van Vlieten, W. A., Sigurdsson, V.: *Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne*. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004, 5, s.435 – 441.

tabulka č. 4

Antiaknetika registrovaná a dostupná v ČR

Retinoidy lokální

| | |
|--------------|--|
| Tretinoin | Retin A 0,025 % a 0,05 % krém; Locacid 0,05 % krém a 0,1 % liq.; Airol 0,05 % krém a lotio; Aknemycin plus 0,025 % (v kombinaci s 4 % erytromycinem) |
| Isotretinoin | Isotrexin gel 0,05 % (v kombinaci s 2 % erytromycinem) |
| Adapalen | Diferine 0,1 % gel a krém |

Antibiotika lokální

| | |
|-----------------|--|
| Erytromycin | Aknefug EL, 1 % liq.; Aknemycin 2 % liq. a ung.; Eryfluid 2 % sol.; Zineryt emulze (4 % erytromycin v kombinaci se zinkacetátem) |
| Klindamycin | Dalacin T sol. a emulze; |
| Tetracyklin | jen magistraliter 1 – 2 % alkoholický roztok, krém, pasta |
| Chloramphenikol | jen magistraliter 1 – 3 % alkoholický roztok, krém, pasta |

Benzoylperoxid

Eclaran 5 % a 10 % gel Akneroxid 5 % a 10 % gel; Aknefug 3, 5, 10 % gel (končí distribuce)

Kyselina azelainová

Skinoren 20 % krém; Aknoren 20 % krém

Antibiotika celková

| | |
|-------------|---|
| Doxycyklin | Deoxymykoin; Doxybene; Doxyhexal, tbl.; Doxycyklin, cpsl. |
| Lymecyklin | Tetralysal, cpsl. |
| Minocyklin | Minocyclin, cpsl. |
| Klindamycin | Dalacin C cpsl. |
| Erytromycin | Rulid tbl. |
| Azitromycin | Azitrox.; Sumamed; Zitrocin, tbl. |

Hormonální léčba

| | |
|---------------------|---|
| Cyproteronacetát | Androcur, tbl.; Diane, Chloe, Minerva, tbl. (v kombinaci s etinylestradiolem) |
| Drospirenon | Yadine, tbl. (v kombinaci s etinylestradiolem) |
| Dienogest | Jeanine, tbl. (v kombinaci s etinylestradiolem) |
| Chlormadinon acetát | Belara, tbl. (v kombinaci s etinylestradiolem) |
| Levonorgestrel | Loette, tbl. (v kombinaci s etinylestradiolem) |
| Norgestimát | Pramino, tbl. (v kombinaci s etinylestradiolem) |

Retinoidy celkové

| | |
|-----------|------------------------------------|
| Isotrexin | Roaccutan cpsl., Aknenormin, cpsl. |
|-----------|------------------------------------|

Chloramphenikol – vhodný na folikulitidy, na *P. acnes* málo účinný.

Lymecyklin – registračním řízením

Norgestimát a levonorgestrel – nemají antiandrogenní účinky, uvedené preparáty mají v ČR registrovanou indikaci na akné.

SVL konference

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP



U Hranic 10, 110 00 Praha 10
Tel. 267 184 042, 64
Fax: 267 184 041
e-mail: svl@cls.cz, www.svl.cz

PRAHA HOSTILA MEZINÁRODNÍ SYMPÓZIUM O PRAKTICKÉM/RODINNÉM LÉKAŘSTVÍ INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON GENERAL PRACTICE/FAMILY MEDICINE

Zdravotnické reformy a strukturální změny v zemích střední a východní Evropy přinesly v devadesátých letech pro primární péči velmi slibnou perspektivu. V těchto zemích se za podpory expertů EU uskutečnila celá řada projektů z programu PHARE a dalších, směřujících k dosažení určitého evropského „standardu primární péče“. Po více jak deseti letech si můžeme klást otázky: V jakém postavení se nyní v těchto zemích nachází primární péče? Do jaké míry se podařilo realizovat záměry? Jaké přístupy se ukázaly jako efektivní? Které zkušenosti se dají mezinárodně sdílet a kde je možné spojit síly ke společnému úsilí? Jak si ve srovnání s ostatními zeměmi tohoto regionu stojí Česká republika?

Tyto úvahy byly v pozadí záměru Společnosti všeobecného lékařství (SVL) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, uspořádat mezinárodní sympóziium. Po konferenci WONCA (World Organization of National Colleges and Academies), které se konalo v Praze v roce 1997, se stala nejvýznamnější mezinárodní odbornou akcí pro oblast primární péče v České republice.

Tentokrát se jednalo o konferenci, určenou pro účastníky ze zemí, které se nedávno připojily k Evropské unii. Na konferenci přijelo více než 120 praktických lékařů a rodinných lékařů, významných představitelů národních asociací, odborných společností a akademických pracovišť primární péče ze Slovenska, Polska, Litvy, Lotyšska, Estonska, Slovinska, Maďarska, Rumunska, Bulharska a České republiky. Mezi účastníky byli zástupci klíčových pracovních skupin WONCA; evropské výzkumné sítě praktických lékařů (EGPRN), akademie učitelů ve všeobecném/rodinném lékařství (EURACT), evropské společnosti pro kvalitu (EQUIP). Hostem byl i současný předseda evropské větve světové organizace praktických a rodinných lékařů WONCA, profesor rodinného lékařství na Universitě v Ljubljani, Igor Šváb. Nad sympóziem převzala záštitu Česká kancelář WHO v Praze.

Slavnostního zahájení konference, která se konala v prostorách kongresového hotelu Praha v pátek 10. března 2006, se zúčastnila ředitelka České kanceláře WHO MUDr. Alena Šteflová, předseda České lékařské společnosti JEP prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. a předseda představenstva společnosti Zentiva, Ing. Jiří Michal. Konferenci otevřel předseda SVL ČLS JEP Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

1. DEN ODBORNÉHO PROGRAMU - „SYSTÉM PRIMÁRNÍ PÉČE“

Vystoupení Prof. Igora Švába, presidenta WONCA-region Europe

Úvodní slavnostní sdělení sympozia přednesl profesor Igor Šváb. Zdůraznil, že přes rozdílnost v organizaci poskytování zdravotní péče v Evropě platí společné principy, mezi které patří význam primární péče jako klíčové součásti zdravotnického systému. Naplnění tohoto principu je výzvou pro zdravotní politiku státu. V některých zemích má podpora primární péče pouze proklamativní rozměr. Profesor Šváb uvedl roli mezinárodní organizace WONCA a mezinárodní spolupráce v této oblasti, stejně jako úlohu národních společností a univerzitních pracovišť oboru.

Národní prezentace

Další program byl věnován jednotlivým národním prezentacím; představením toho, co bylo v jednotlivých zemích dosaženo, kam postoupila disciplína praktického/rodinného lékařství v klinické oblasti, v preventivní, v managementu praxe, ve vzdělávání a profesionálním rozvoji a jaké bariéry v rozvoji oboru jsou vnímány.

Česká republika mohla nabídnout celou řadu příkladů pozitivního rozvoje oboru:

- ▶ instalace principu kombinační výkonově- kapitační platby s moti-

vačními bonifikacemi

- ▶ organizovanost lékařů (SVL ČLS JEP, Sdružení PL) a infrastruktura, která se uplatňuje v programech vzdělávání, v projektech implementace doporučených postupů, v úsilí o rozšiřování kompetencí a v programech na podporu kvality,

- ▶ zavádění preventivních programů kardiiovaskulárních a onkologických



MUDr. Červený v živé diskusi s kolegy z Estonska

- ▶ organizace a realizace studií v primární péči a jejich mezinárodní prezentace
- ▶ projekty mezioborové spolupráce
- ▶ rozvoj praktického lékařství jako akademické disciplíny

Zástupci České republiky vysvětlili účastníkům konference příčinu stávky i podstatu současné krize primární péče v České republice, která má komplexní pozadí a široký dosah. Některými politickými představiteli jsou zpochybňovány základní atributy primární péče jako místo prvního kontaktu občana se zdravotnickým systémem a důraz na kontinuitu péče. Dokonce je doporučován „bypass“

primární péče, což je samo o sobě těžkým zásahem do její regulační role a může přinést nedozírné ekonomické následky pro systém (inzerát ministra). Primární péče je podceňována na úkor péče specializované a zejména nemocniční, a to přes všechny evidentní trendy, ukazující na posilování preventivní péče, přesun péče nemocniční do ambulantní, akutní péče na chronickou, vítěznou na paliativní. Alokační finančních prostředků není účelná a nereaguje na probíhající změny. Exekutiva nereaguje na alarmující výzvy o stavu postgraduální přípravy v oboru. Vládnoucí strana nemá koncepci posílení primární péče, ačkoliv ji proklamuje ve volebním programu. Odrazem situace v praktickém lékařství a nespokojenosti praktických lékařů je malý zájem o obor, pro který stát v budoucnosti bude muset hledat řešení, za cenu ztráty kvality.

Z prezentací ostatních zemí vyplynulo, že řada problémů je společných. Ve srovnání s ostatními zeměmi má Česká republika spolu se Slovinskem nejlepší ukazatele v oblasti střední délky života, v trendech kardiiovaskulární a onkologické úmrtnosti, kojenecké úmrtnosti a úmrtnosti a morbiditě v souvislosti s úrazy.

Mezinárodní srovnání

Hlubší mezinárodní srovnání vyplynuly v diskusích ve třech paralelních sekcích:

1. Pregraduální a postgraduální vzdělávání
2. Celoživotní profesionální rozvoj praktického/rodinného lékaře
3. Management praxe.

1. Z hlediska uznávání všeobecného /rodinného lékařství (GP/FM) jako akademické disciplíny je nejdále Slovinsko a Estonsko, kde hraje v kurikulu univerzitní výuka GP/FM důležitou roli, vědeckou prestiž oboru rozvíjejí doktorandi v Ph.D. programech na výzkumná témata z primární péče a akademičtí praktičtí lékaři mají možnost akademické kariéry.

Základním požadavkem je, aby všichni absolventi lékařských fakult prošli pracovištěm praktického/rodinného lékaře a poznali jeho práci. Metou, kterou zatím dosahují jen Slovinci je to, aby si nejlepší absolventi volili jako svou kariéru rodinnou praxi.

S napětím jsme očekávali mezinárodní výměnu zkušeností na téma organizace a financování **postgraduální přípravy**, pro které česká vláda nemá v současné době řešení a které představuje největší problém a ohrožení oboru, vedle jeho podfinancování. Ukázalo se, že ve všech zemích existuje koncept přípravy a její státní podpora, i když kvalita přípravy a její zajištění kolísá. Obecně bylo

konstatováno, že ideální délka přípravy praktického/rodinného je 3-4 roky, pětiletá příprava se jeví jako zbytečně dlouhá. Ve většině zemí je postgraduální příprava organizovaná z univerzitních pracovišť oboru (pobaltské země, Polsko, Slovinsko), spíše výjimečně státními institucemi (Maďarsko, Česká republika). Ve všech zemích s výjimkou ČR jsou připravováni lékaři jako rodinní, s kompetencemi pro primární péči o děti a s kompetencemi pro plánované rodičovství a malou gynekologii; koncept rozdělené péče o děti a dospělé byl opuštěn. V některých zemích proběhly v devadesátých letech rekvalifikační programy na rodinné lékařství, do kterých vstoupili zejména terénní pediatři a internisté, a tím byla vytvořena síť rodinných lékařů (pobaltské země, Polsko, Rumunsko). I z hlediska názvu je ve většině zemí užíván termín rodinné lékařství. Česká republika v tomto směru je ostrůvkem v moři.

2. V otázce **celoživotního profesionálního rozvoje praktických/rodinných lékařů**, byla zdůrazněna nezbytnost propojení celoživotního vzdělávání a opatření k zajišťování kvality. Diskutovalo se o otázce akreditací a recertifikací, tedy trendům, kterým je obor vystaven a pro které musí hledat specifická řešení. Podmínky pro hodnocení kvality, indikátory a kritéria kvality musí být adekvátní prostředí primární péče a nemohou kopírovat požadavky sekundární péče. V tomto směru praktičtí lékaři spoléhají na své autority v této oblasti, jakými jsou WONCA a pracovní skupina pro kvalitu v primární péči, EQUIP, kde pracují i zástupci České republiky.

3. **Další sekce zahrnovala jak oblast řízení zdravotního systému, tak vlastní management praxe.** Ve všech účastnických zemích, stejně jako v celé Evropě, je práce praktického/rodinného lékaře exponovaná a náročná. Ve většině zemí je financování praxe založeno na kombinaci kapitace a platby za výkony. Součástí financování primární péče jsou obvykle další bonusy, které se týkají některých procedur, preventivních výkonů, ale i podpory kvality a vzdělávání. S takovými regulačními opatřeními, jaké byly nastaveny úhradovou vyhláškou z ledna 2006, se naši kolegové ze zahraničí ještě nesetkali. V kontrastu byly zkušenosti ze zemí, kde privátní praktičtí lékaři jsou spíše spokojeni a management praxe je pak radostnou volbou rozdělování prostředků mezi efektivními investicemi a vlastní spotřebou (Estonsko) a ze zemí, kde řízení praxe za stávajících finančních podmínek je stresující (Slovensko). Diskutována byla i otázka, zda je pro systém efektivní, aby byl každý praktický lékař zároveň manažérem. Ve Slovinsku např. se dosud privatizovalo pouze 30% praktických lékařů. Průměrný plat lékařů - zaměstnanců bez služeb tam představuje asi 1500 EUR. Na druhou stranu byl zdůrazněn význam autonomie a nezávislosti praktického/rodinného lékaře, jako významného předpokladu optimální funkce v systému.

2. **DEN ODBORNÉHO PROGRAMU - „PACIENT V CENTRU ZÁJMU“**
Zatímco první den byl orientován na obor a jeho problémy, přednášky druhého dne skloňovaly především slovo pacient. Vrcholem programu druhého dne byla přednáška kolegy MUDr. Václava Beneše, bývalého viceprezidenta WONCA, na téma: *Přidaná hodnota praktického lékařství ve zdravotnických systémech*. Autor se zamyslel nad tím, co přináší všeobecné lékařství/rodinné lékařství veřejnosti a pacientům, co znamená a může znamenat pro zdravotnický systém, jsou-li jeho plné funkce umožněny a využívány, ale jak také tento obor zpětně ovlivňuje osobnost lékaře a jeho životní postoje. Další program byl věnován **kardiovaskulárním a onkologickým pre-**

ventivním programům v primární péči. Česká republika nabídla unikátní zkušenost ze studie kardiovaskulární prevence S-CARD. Ukázalo se, že ve všech zemích existují ambiciózní programy kardiovaskulární a onkologické prevence, ale Česká republika rozhodně není pozadu. Slovinci reportovali 75% adheenci registrovaných pacientů k preventivním prohlídkám (1x za pět let), oproti našim 25-30% (1x za dva roky). Slovinci představili program screening kolorektálního karcinomu, který hodně využívá českých zkušeností. Oproti našim ukazatelům má pozitivitu testu na okultní krvácení 11% (4-5% v ČR), což znamená



MUDr. Bohumil Seifert zahajuje konferenci

dvojnásobné náklady na kolonoskopická vyšetření osob s pozitivním screeningovým testem. Zástupci z pobaltských zemí s rozvinutými kompetencemi rodinných lékařů pak popsali zařazení depistážních programů pro rakovinu děložního hrdla do svých praxí. Kromě Václava Beneše, na konferenci aktivně vystoupili za Českou republiku Svatopluk Býma, Otto Herber, Stanislav Konštacký, Cyril Mucha, Jaroslava Laňková, Rudolf Červený, Jana Skoupá a Bohumil Seifert.

Co jsme od konference očekávali

Očekávali jsme, že sympozium přispěje k

výměně zkušeností, k identifikaci klíčových problémů, hledání odpovědí na některé otázky a hledání řešení společných problémů tam, kde to bude smysluplné. A to se do velké míry podařilo.

Výstupem je cenný sborník abstrakt a souhrn prezentací, které mohou být zpracovány do dalších publikací. Teze, vzniklé jako výstupy sekcí, mohou být užitečné pro postupy národních společností i pro tvorbu konceptu moderní zdravotní péče v zúčastněných zemích.

Pro nás, praktické lékaře z České republiky byla konference měřítkem toho, co jsme dosáhli nebo ztratili a jak si stojíme v hodnocení primární péče mezi zeměmi, které určitě neměly na začátku devadesátých let náskok. Nestojíme si tak špatně, ale nejsme také nejlepší. A tak nemůžeme být spokojeni. Organizací této konference jsme ovšem nasadili nejvyšší možnou laťku kolegům ze zemí střední a východní Evropy. Podporu sympozia poskytla společnost Zentiva, která je nejen významným partnerem ve vzdělávání a zvyšování kvality péče praktických lékařů v České republice, ale má ambice podpořit rozvoj primární péče v celém regionu střední a východní Evropy.

A úplně na závěr některé z tezí, které během konference zazněly:

- ▶ Silný systém primární péče je spojený s lepšími zdravotními výsledky v populaci.
- ▶ Zdravotní systémy se silnou orientací na primární péči jsou obecně spravedlivější a dostupnější.
- ▶ Využívání primární péče v systému přináší lepší zdravotní výsledky než přímý vstup pacienta do sekundární péče.
- ▶ Využívání primární péče v systému snižuje náklady a zvyšuje spokojenost pacientů.
- ▶ Praktické/rodinné lékařství je jedna z mnoha disciplín v medicíně. Zaslouží si stejná práva na přípravu do obou, na prostředky na výzkum, na publikace, na účast při jednáních a politických rozhodnutích.
- ▶ Přestože význam oboru primární péče není dostatečně rozpoznáván jak politiky, tak samotnými zdravotníky a práce lékařů primární péče je nespravedlivě přehlížena jako méněcenná, máme možnost bojovat a vyhrát srdce skeptiků:

- v první řadě nenaříkat
- jednat pozitivně, podílet se na výzkumu, vyučovat, přednášet, psát
- propagovat náš obor - směrem ke kolegům z jiných oborů, směrem k politikům, směrem k pacientům
- aktivně spolupracovat s ostatními obory
- více pracovat s pacienty.

MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

President symposia a vědecký sekretář
Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Jaroslava Laňková

Místopředsedkyně pro vzdělávání SVL ČLS JEP

Onemocnění prostaty

Prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

Urologická klinika, FN Brno

Souhrn:

Co je to vlastně prostata? Je to malý orgán, bez kterého by se muž docela dobře obešel. Jeho hlavní úlohou (pokud je nám doposud známo) je vytvořit asi třetinu objemu semenné tekutiny, ale ani tato její role se pro reprodukci nezdá být zásadní. Někteří vědci se domnívají, že její hlavní úlohou je ochrana reprodukčního systému před infekcí ze systému močového (řecky znamená „stojí před“ nebo „ochránce“). Tak se zdá, že hlavní význam prostaty nespočívá v tom, co dělá, ale bohužel více, čím může být postižena.

Klíčová slova:

prostata, karcinom prostaty, benigní prostatická hyperplázie

Z různých možností postižení prostaty se jedná o:

- ▶ **Karcinom prostaty (KP)** – jeden z nejčastějších zhoubných nádorů u mužů a třetí nejčastější příčina úmrtí muže na zhoubný nádor u nás. Ve fázi, kdy je možno jej vyléčit, je ohraničený na prostatickou žlázu a nevyvolává žádné varovné symptomy. Hlavní momenty přístupu k tomuto onemocnění skýtající šance na přežití jsou prevence, časná diagnóza, lepší léčba onemocnění ohraničeného na prostatu s nižším výskytem nežádoucích účinků a lepší schopnost kontroly pokročilého onemocnění.
- ▶ **Nezhoubné zbytnění prostaty (benigní prostatická hyperplazie – BPH)** – jeden z nejčastějších nezhoubných nádorů u mužů a příčina řady obtíží přicházejících se stárnutím. Zpravidla vyvolává obtíže s močením, nemá nic společného s KP, ale může se s ním vyskytovat současně.
- ▶ **Záněť prostaty (prostatitis)** – může být příčinou řady problémů i u mladších mužů, je nejčastější příčinou infekce močových cest u mužů.

Všechna tři uvedená onemocnění jsou **nezávislá** a mohou postihnout **jednoho muže** a jeho prostatu během jeho života a to **současně i s časovým posunem**.

Benigní prostatická hyperplazie (BPH)

Postihuje většinu mužů pokud **mají normální endokrinní funkci varlat a žijí dostatečně dlouho**. Její riziko začíná od 40. roku věku,

v 5. deceniu ji lze očekávat u 20 %, v 6. deceniu u 60 % a v 7. deceniu u 70 % mužů, pouze asi 25 % z nich však potřebuje léčbu. Ještě před 15 a více lety jedinými léčebnými alternativami bylo pouhé sledování nebo operační léčba. 90. léta přináší řadu účinných medikamentů, které dramaticky změnily přístup k léčbě tohoto onemocnění, počet prováděných operací významně poklesl, ale i dnes představují (ve správně indikovaných případech) oprávněnou léčebnou metodu a jsou stále častou operací.

BPH není totéž co KP, jedná se o **nezhoubné zbytnění tkáně**, které začíná v přechodové zóně prostaty, tedy v zóně, která těsně obkružuje uretru. Při jejím zbytnění tlačí na močovou trubici, narušuje výtok moči z močového měchýře a je příčinou obtěžujících příznaků, které je mnohdy velmi obtížné ignorovat. Proč vzniká? Doposud není zcela jasné, proč určitá část prostatické žlázy se začne od určitého věku zvětšovat (a navíc u některých mužů více nežli u jiných). Navíc zbytnělá část se skládá z buněk **žláznatého** původu (epiteliálních) a **stromálních** (svalových), které mohou být zastoupeny v různém poměru a představují potom to, co se nazývá **statickou a dynamickou složkou BPH** (statická je představovaná masou tkáně vytvářející mechanickou překážku a dynamická potom zvýšeným tonusem hladké svalové komponenty). Vědci předpokládají, že prostatická tkáň u stárnoucího muže se stává více senzitivní k testosteronu (jehož hladina s narůstajícím věkem ale klesá). Příčinou může být určitá dysbalance androgenů a estrogenů, svoji roli hrají také tzv. růstové

faktory, produkované buňkami prostatické tkáně (hlavně svalovými) a skutečnost, že větší roli než zvýšené buněčné dělení, hraje prodloužená životnost buněk.

BPH se navenek projevuje především symptomy, které zpočátku mohou i chybět. Tyto jsou rozdílné u každého muže a u každé prostatické žlázy, protože vznikají interferencí mezi jímací a vypuzovací částí močových cest (močovým měchýřem) a částí odvodnou (uretra). Míra obtíží není úměrná velikosti prostaty, velké prostaty nemusí působit žádné obtíže a naopak, významná může také být konfigurace prostaty (výrazný střední lalok může činit překážku v podobě zátky a velké obtíže i u velmi malé prostaty). Obtíže jsou často označovány jako **„iritační (jímací)“** (časté nucení na močení, urgence, urgentní inkontinence), které zpravidla může obtěžují více a **„obstrukční (vyprazdňovací)“** (slabý proud moče, retardace začátku močení, pocit neúplného vymočení...) a setkáváme se zpravidla s nejrůznějšími kombinacemi obou.

Symptomy máme dnes zájem kvantifikovat pomocí různých **dotazníkových symptom skóre**, mezi nejužívanější patří „International Prostate Symptom Score“ (IPSS) – používá sedm otázek z nichž na každou lze odpovědět klasifikací bodů od 1 do 5. Jako mírná úroveň symptomů je považováno souhrnné skóre 0 – 7 bodů, jako střední 8 – 19 bodů a těžká úroveň symptomů 20 – 35 bodů. Poslední osmá otázka je velmi důležitá, protože se pacienta dotazuje, jak ho tyto obtíže obtěžují (někdo i značné obtíže snáší lehce a naopak). Symptom skóre umožňují sledovat nejenom efekt léčby, ale také monitorovat vývoj onemocnění při sledování či dlouhodobé medikamentózní léčbě.

BPH je obvykle a **především onemocněním kvality života**. Může však vést ke vzniku močové infekce, konkrementům v močových cestách a vzácně až k ledvinné nedostatečnosti a ohrožení života. Tyto komplikované případy zpravidla i dnes vyžadují jako primární operační léčbu.

Při vyšetření je důležité odlišit stavy, které mohou napodobovat BPH (zúženina močové trubice, nádor močového měchýře, cystolitiáza, neurogení postižení apod.). Anamnézu, stanovení symptomů a fyzikální vyšetření stále není možno opomenout. **Vyšetření moči chemické a mikroskopické** je považováno za základní a nezbytné, stejně tak **digitální rektál-**

ní vyšetření a stanovení hladiny PSA. Stanovení kreatininu není nezbytné (renální nedostatečnost se při BPH vyskytuje poměrně vzácně), ale přesto bývá řadou autorů doporučováno. Všechna uvedená vyšetření patří nepochybně do kompetence praktického lékaře.

Následující vyšetření jsou indikována specialistou (urologem). Zdaleka nejsou indikována vždy a všechna, závisí na individuálním posouzení:

- ▶ Uroflowmetrie – je měření průtoku moči speciálním přístrojem
- ▶ Postmikční reziduum – stanovuje množství moči zbývající v měchýři po vymočení
- ▶ Sonografické vyšetření
- ▶ Urodynamické vyšetření
- ▶ Uretrocystoskopie

■ Jak dnes můžeme léčit BPH?

Pozorné sledování („watchful waiting“) neznamená nedělat nic, ale pacienta, který má mírné symptomy, které ho neobtěžují a nebyly zjištěny žádné komplikace, sledovat a terapeuticky zasáhnout až při zhoršení.

Medikamentózní léčba je indikována u nekomplikovaného onemocnění provázeného středními až těžkými symptomy nebo i mírnými symptomy, které pacienta obtěžují. U pacientů, kteří mají mírné a neobtěžující symptomy, ale přítomny rizikové faktory progresu, je možno zvážit terapii léky, které riziko progresu snižují.

Jednu z velmi často používaných skupin léků představují **alfa – blokátory**. Jedná se o blokátory alfa – 1 adrenergických receptorů, které působí relaxaci hladké svaloviny stromatu prostaty a hrdla močového měchýře.

Druhou skupinou jsou **inhibitory 5 – alfa reduktázy**, které blokují konverzi TST na DHT, snižují hladinu DHT v prostatě při nezměněné hladině TST.

Dle posledních studií má za určitých okolností svoje racionální opodstatnění i **kombinace obou léků**, s případným vysazením alfa – blokátoru po určité době léčby.

Fytopreparáty (extrakty z rostlin) jsou používány hojně, racionální data jejich efektu k dispozici nejsou. U žádného z nich (na rozdíl od obou výše uvedených skupin) nebyly provedeny dlouhodobé randomizované studie, u **žádného není znám přesný obsah látky a skutečný mechanismus účinku**.

Operační léčba je indikována u těžkých symptomů nereagujících na konzervativní léčbu nebo při tzv. absolutních indikacích (retence, uroinfekce, cystolitíáza, hydronefróza a renální insuficience, makroskopická hematurie). Zlatým standardem je **transuretrální resekce prostaty (TURP)**, kterou lze do-

sáhnout (pokud je provedena správně) stejného efektu jako dříve otevřenou operací.

■ Karcinom prostaty (KP)

KP je onemocnění, kterého je důvod se obávat. **Počet nových onemocnění vykazuje v ČR trvale rostoucí trend.** Incidence se zvýšila z 2228 tj. 44,4/100 000 mužů (8,2 % ze všech malignit) v roce 1995, na 2722 případů tj. 54,4/100 000 mužů (9,2 % ze všech zhoubných nádorů) v roce 2000. Při pokračujícím stárnutí mužů lze očekávat absolutní a procentuelní zvýšení počtu nových případů. Počet dispenzarizovaných vyjádřený prevalencí představuje v ČR ve srovnání s rokem 1995 nárůst o 57,3 % a ve srovnání s rokem 1989 nárůst o 141,6 %. Chlapec, který se dnes narodí má asi 16 % pravděpodobnost, že se u něj během života vyvine KP a asi 3 % pravděpodobnost, že na toto onemocnění zemře. Očekáváme však, že tyto neradostné údaje se mohou zlepšit.

Jsou známy **3 hlavní rizikové faktory vzniku KP – věk, rasa a rodinná anamnéza.**

Vedle těchto definovaných rizikových faktorů existuje řada **faktorů potencionálně rizikových**, o kterých víme nebo předpokládáme, že výskyt KP mohou ovlivňovat.

Je známo, že muži žijící v Asii mají velmi nízké riziko vzniku klinicky signifikantního KP, ale pokud migrují do USA a žijí zde dostatečně dlouho, incidence KP se vyrovnává. Předpokládá se, že rozhodující roli hraje **dieta**. Je známo, že **vitamin D**, který člověk získává ze dvou zdrojů (dietou a vlivem slunečního záření) působí protektivně. Doporučovaná denní dávka vitamínu D je 400 – 800 m.j. Nepochybný **vliv androgenů** (především testosteronu) na KP je stále obklopen řadou nejasností. Některé studie prokázaly, že **růstové faktory** („insulin – like growth factor“) ovlivňují vývoj KP. Dnes je zřejmé, že vznik **karcinomu souvisí s narušením genetické informace**. K narušení genetické informace v organismu dochází působením nejrušnějších vlivů prakticky kontinuálně (nejvíce produkty a vedlejšími produkty metabolismu – tzv. „volnými radikály“) a stejně tak kontinuálně se organismus tyto defekty snaží vlastními obrannými mechanismy napravit.

Je pravdou, že v pitevním materiálu mužů, kteří zemřeli na zcela jiné onemocnění, se nachází tzv. „nesignifikantní“ nebo „incidentální“ karcinom prostaty v 30 % – 50 %, bez ohledu na rasu i kulturu (včetně asiátů) a tato skutečnost někdy vedla k názoru „KP dostanete, když budete žít dostatečně dlouho, ale většínou vám to nebude vadit“. Další velmi nebezpečně zjednodušení. Je třeba zdůraznit, že zmíněný karcinom **je karcinomem „klinicky**

nesignifikantním“ a ten zpravidla téměř nikdy nedetekujeme při snaze o detekci KP v klinickém materiálu včas (díky PSA a klinickému vyšetření). Je zřejmé, že k „iniciačnímu procesu“ působícímu vznik KP dochází prakticky téměř všude. To, v čem se tyto karcinomy liší, je „proces promoce“, který následuje je pouze někde a z relativně neškodných karcinomů činí karcinomy potencionálně letální. Riziko KP je sice závislé na rase, ale je současně velmi těsně svázáno s vlivy prostředí – **dietou a životním stylem.** Existují vědecké důkazy o tom, že existuje souvislost mezi konzumací **živočišných produktů obsahujících tuky** (především tzv. „červené maso“) a rizikem vzniku KP. Za jednu z nejnebezpečnějších je považována **kyselina linolenová. Nasycené tuky** jsou obsaženy především v „červeném“ **mase** a mléčných výrobcích a doporučuje se jim **vyhýbat. Polynenasycených tuků** existuje celá řada a nacházejí se v rostlinných olejích, ořeších, semenech, rybích olejích apod. „Omega – 3“ tuky jsou doporučovány jako prevence aterosklerózy, „**omega – 6“ tuky** se nacházejí především v „červeném“ mase, mléce, sýrech, vejcích. Procesem úpravy tuků zvaným hydrogenace dochází ke zvýšení jejich trvanlivosti, ale současně také jejich škodlivosti, protože narušují DNA a vedou **k oxidačním poškozením. Mononenasycené tuky** jsou konečně ty **nejbezpečnější** – patří sem kupř. olivový olej. **Doporučuje se tedy vyhýbat se „červenému masu“, mléčným produktům a omezovat příjem hydrogenovaných potravin, na druhé straně jíst více zeleniny a ovoce.**

Vědci věří, že **jednoho dne bude hlavním přístupem ke všem zhoubným nádorům prevence** a že tyto se stanou historií podobně jako poliomyelitida nebo neštovice či v ještě větší minulosti dokonce mor. Věřme, že tomu tak skutečně bude, ale co dělat do té doby? Jestliže příčiny vzniku KP představují kaskádu genetických změn, během nichž se normální buňka transformuje v buňku nádorovou a trvají dlouhou dobu, můžeme těmto změnám a tomuto procesu dnes nějak zabránit nebo ho alespoň ovlivnit? **Můžeme ovlivnit, aby z často vznikajícího incidentálního KP se nestal agresivní a smrtící karcinom?** Odpověď zní **ano!** Máme k tomu dvě hlavní cesty:

▶ **prevenci**

▶ **oddálení vzniku onemocnění:**

Zpomalit růst nádoru, který již vznikl a učinit z onemocnění, které sice zatím nedokážeme vyléčit, onemocnění chronické, se kterým pacient bude žít, ale na které možná nezemře.

Vitamin E je další látkou s antioxidačními vlastnostmi, která zpomaluje nádorový růst a pomáhá stimulovat imunitní systém. **Sója**

se nachází v různých formách a obsahuje tzv. **izoflavonoidy** (z nichž nejznámější je Genistein, který má vlastnosti slabého estrogenu a řadí se k fytoestrogenům). **Vitamin A** má dva zdroje – živočišný nebo jako pigment karotenoid, který se nachází v zelenině. Je prospěšný pro diferenciaci buněk, ale existují zcela rozporné zprávy z publikací – jedny ukazující, že vitamin A snižuje incidenci KP a jiné, že nikoliv. **Lykopen** patří do skupiny karotenoidů (nemůže však být konvertován na vitamin A) a má rovněž antioxidační vlastnosti. Nalézá se v rajčatech, grapefruitech, červeném melounu, bobulovitém ovoci. V laboratorních pokusech bylo prokázáno, že zpomaluje růst řady zhoubných nádorů, proniká dobře do prostaty a zdá se, že má potenciál prevence. **Zelený čaj** je velmi populární v Asii, kde ho často lidé pijí více než vodu a existují vědecké důkazy, že má vliv na prevenci karcinomu jícnu, pankreatu, tlustého střeva a jater a spekuluje se i o KP. Pro veškerou medikaci s cílem uvedeným výše **platí umírněnost a střídmost**. Jestliže určité množství vitamínu D, selenu nebo jiné látky je užitečné, není jistě pravdou, že desetkrát větší množství bude také desetkrát více prospěšné. Mnohdy právě naopak – může být dokonce toxické.

Co by tedy měl udělat muž, který slyšel o riziku KP, o vitamínech, sóje, selenu, lykopenech etc. a chtěl by změnit svoji dietu ve smyslu prevence KP?

Positivní skutečnost je ta, že zmíněné látky mají poměrně nízkou toxicitu, jejich dodávání v přiměřeném množství může působit s hlediska vzniku KP preventivně a pravděpodobně nevedou k poškození. Mezi 3 nejslibnější látky patří **sója, vitamin E a selen**, umírněnost v jejich dodávání je ovšem zásadní faktor. U selenu „National Institute of Medicine“ v USA doporučuje denní dávku 55 mikrogramů s maximální horní hranicí 400 mikrogramů (vědecké studie doporučují 200 mikrogramů). U vitamínu E institut doporučuje denní dávku 15mg (nebo 22 m.j.) s maximální horní hranicí 1000mg. Vědecké studie doporučují dávku 400 m.j., je třeba si uvědomit, že přírodní forma vitamínu E je skoro dvakrát lépe absorbována než forma syntetická a že vitamin je třeba vysadit před každým chirurgickým zákrokem z důvodu ovlivnění krvácení. Jinak se doporučuje jíst dostatek ovoce i zeleniny (alespoň v 5 porcích denně).

Diagnostika KP

Doposud tedy **nejsme schopni zahájit prokazatelně účinnou prevenci** a zabránit vzniku KP a proto máme zatím k dispozici pouze tzv. sekundární prevenci, tedy **diagnostikovat**

onemocnění v kurabilním stadiu a vyléčit ho odpovídající léčbou. V případě KP to znamená ve stadiu, **kdy je nádor ohraničený na prostatickou žlázu**, ale v tomto stadiu zpravidla **nevvolává žádné symptomy**. Naopak ve fázi, kdy nádor začíná působit příznaky tím, že překročil hranice prostaty, se jeho vyléčitelnost stává sporná a ve většině případů v současnosti již nemožná. Dvě vyšetření, která k detekci KP úspěšně vedou, jsou **digitální rektální vyšetření prostaty a test PSA**. PSA test bezesporu způsobil revoluci a bez nadsázky lze 90. léta označit jako „desetiletí PSA“. Ne náhodou je PSA označován jako nejlepší tumor marker dnešní onkologie, protože umožňuje nejenom **monitorovat progresi nádoru, jeho agresivitu, úspěšnost léčby, recidivu po léčbě, ale především přispěl k časné detekci KP**.

Dnes bohužel stále dopředu nejsme schopni s jistotou předpovědět, který diagnostikovaný KP je který, neléčit „dobré“ nádory a věnovat pozornost pouze těm „špatným“ a proto je velmi racionální postoj, že **každý diagnostikovaný KP u muže s životní expektací alespoň 10 let musíme považovat jako potenciálně život ohrožující** a jako k takovému se k němu chovat.

Velmi důležité je opakovaně zdůraznit, že **KP v časném stadiu nezpůsobuje žádné symptomy** a proto se také nedoporučuje na symptomy čekat. Na straně druhé všechny symptomy, které způsobit může, mohou být způsobeny jinou příčinou a tak se také může nesprávně touto jinou příčinou nechat ukolébat.

Proč je třeba provádět pravidelné DRV, když máme test PSA?

Protože **asi 25 % mužů s KP má PSA v mezích hodnot laboratorní normy** a protože tímto vyšetřením získáme (i když orientační, tak důležitou) představu o lokálním rozsahu nádoru (stadium T), která je později důležitá při odhadu co nejpřesnějšího rozsahu nádoru a hodnocení jeho prognózy (z parametrů T, PSA a histologického nálezu) což umožňuje co nejkvalifikovaněji doporučit optimální léčbu. Navíc bylo prokázáno, že díky DRV velmi často detekujeme jiné nádory nežli díky PSA.

Proč je zapotřebí provádět PSA test?

V minulosti byla jeho funkce značně omezená a spočívala především v monitorování již diagnostikovaného KP. Později se ukázalo, že zvýšená hodnota PSA může upozornit na přítomnost KP. I když informace o PSA během posledního desetiletí vzrostly exponenciálně (a stále rostou), **nemůžeme PSA považovat za kouzelný nástroj. PSA je specifický pro prostatickou žlázu nikoliv pro KP**. Muž může

mít KP a přitom nízké PSA a naopak ještě proto, že má zvýšené PSA, nemusí mít KP. Asi čtvrtina mužů s KP má PSA nižší než 4 ng/ml a čtvrtina z těch, kteří mají PSA v rozmezí 4 – 10ng/ml KP nemá. Z těch s hodnotou PSA vyšší než 10 ng/ml má nakonec KP asi 65 %. Zde samozřejmě vznikají otázky **jak učinit test PSA významnější a specifitější?**

Kdo a kdy by měl být vyšetřován?

Muž by měl **začít ve věku 50 let a pokračovat každoročně, pokud má před sebou perspektivu života alespoň 10 dalších let**. U muže s kratší životní expektací nemá význam detekovat KP v počátečním stadiu, protože je velmi málo pravděpodobné, že ho ohrozí na životě. U **černochoů** a nebo u **mužů s rodinnou anamnézou KP se doporučuje začít již ve 40 letech**.

Ve dřívějších letech řada skeptiků tvrdila, že „není důkazů, že léčba lokalizovaného KP snižuje úmrtnost na toto onemocnění“. Pravdou je jednak, že ale nebyly studie, které by se to pokoušely prokázat a jednak ani nemohly být. K tomu, abychom to mohli prokázat, je třeba detekovat pacienty s kurabilním KP, vyléčit je a pak je sledovat dalších 10 – 20 let a poté srovnat s těmi, u kterých tento postup aplikován nebyl. **Podobná data začínáme dostávat k dispozici teprve nyní**. Kupříkladu jedna skandinávská desetiletá studie srovnala skupinu mužů s KP ohraničeným na žlázu, kteří byli pouze sledováni a srovnatelnou skupinu, kteří byli léčeni radikálně. U pouze sledovaných pacientů se vyvinulo metastatické onemocnění více než ve dvojnásobném počtu případů, nádor progredoval a daleko více jich zemřelo na KP, než u mužů léčených radikálně.

Na základě matematických simulací progresse onemocnění byla hledána optimální varianta, která by zajistila snížení mortality na KP, redukovala celkový počet PSA testů, snížila celkový počet provedených biopsií prostaty potřebných pro detekci jednoho KP. Před nalezením optima je třeba si uvědomit, že je také možné aplikovat znalost skutečnosti, že **průměrná hodnota PSA v mladším věku, může předpovědět riziko vzniku KP později**. Kupříkladu jestliže průměrná hodnota PSA u muže ve 4. decenniu je 0,7 ng/ml a menší, muž má 99 % pravděpodobnost, že během následujících 25 let onemocní KP, v 5. decenniu je to 95 % mužů (ale jestliže je hodnota PSA vyšší než 0,7 ng/ml je to již jen 73 % pravděpodobnost, že onemocní KP).

Co tedy dělat nyní?

Zde prezentuji vlastní klinickou praxi, která vy-

chází z výše zmíněných výzkumů a praxe urologického oddělení Johns Hopkins University.

- ▶ Provést digitální rektální vyšetření prostaty a test PSA ve věku 40 let, 45 let a potom od 50 let každoročně tak dlouho pokud očekává zbytek života je 10 – 15 let.
- ▶ U černochů a mužů s rodinnou anamnézou KP začít s vyšetřováním od 40 let věku každoročně.
- ▶ V případě pozitivního palpačního vyšetření prostaty provést biopsii, i když je PSA nízké.
- ▶ V případě negativního palpačního vyšetření prostaty další postup záleží na hodnotě PSA:
Biopsii provést jestliže:
PSA > 2,5 ve věku 49 – 49 let
PSA > 3,5 ve věku 50 – 59 let
PSA > 4,0 ve věku 60 let a starších
Jestliže PSA je nižší než uvedeno výše, ale zvýšilo se během 2 let o více než 1,5.

V případě podezření přítomnosti KP, je jediný způsob jak ho můžeme potvrdit, provedení **biopsie prostaty s následným histopatologickým vyšetřením** odebrané tkáně. Biopsie je dnes prováděna tenkou dutou jehlou pomocí speciálního zařízení („biopstick pistol“) pod sonografickou kontrolou (samotný ultrazvukový obraz není schopen spolehlivě rozlišit nádor od normální tkáně ani posoudit jeho rozsah). Jedná se o **ambulantní výkon**, vyžadující určitou přípravu, ale prováděný velmi **řidkými komplikacemi**.

Biopsie je invazivní, ale ambulantní výkon. Před výkonem se obvykle doporučuje 1 – 2 dny **antibiotické profylaxe** (obvykle fluorchinolon) a v užívání antibiotik pokračujeme zpravidla 2 dny po biopsii, je třeba minimálně týden před ní **vyřadit preparáty obsahující kyselinu acetylosalicylovou, antirevmatika, warfarin, vitamin E a obecně léky ovlivňující koagulační vlastnosti krve**. Výkon je vnímán jako nepříjemný, ale obvykle nebolestivý (i když odběr většího počtu vzorků může být provázen větší bolestivostí). Nepříjemný vjem je možno **zmírnit svodnou lokální anestezií** (periprostatický blok), celková anestezie je používána naprosto výjimečně, lokální instalace anestetika do rekta nemá požadovaný efekt.

Závažné **infekční komplikace** jsou zcela **řidkým zjevem** (nicméně každá **febrilie** po biopsii vyžaduje pozornost urologa a **pravděpodobně hospitalizaci**). **Zcela běžně** se po biopsii může objevit **krv v moči i ve stolici** (2 – 5 dní) a **v ejakulátu** (i několik měsíců). Vzácně může při biopsii dojít k poranění hemoroidálního uzlu spojené s větším krvácením, což zpravidla vyžaduje ligaturu.

Když diagnóza KP je již jasná, pro další léčbu

je nesmírně důležité s největší přesností a pravděpodobností zjistit, **jak je nádor skutečně pokročilý (stadium nádoru)**. Dříve používaná tzv. klinická stadia KP byla nahrazena přesnějším **systémem TNM**. Digitální rektální vyšetření není příliš přesné a má tendenci skutečné stadium spíše podhodnotit. Rovněž hodnota PSA sama o sobě není přímo úměrná míře pokročilosti nádoru (i když obecně čím pokročilejší nádor, tím vyšší je hodnota PSA). Jak nádor roste, přibývá hormonálně independentních buněk, které neprodukují PSA a **tak i značně pokročilý nádor již nemusí být provázen odpovídající vysokou hodnotou PSA**. Jako nejdůležitější se ukázal **vztah mezi klinickým stadiem T (stanoveným DRV), hodnotou PSA a hodnotou Gleason skóre z biopsie**.

Věk je velmi **důležitým faktorem** při rozhodování o nejlepší alternativě léčby. K **radikální léčbě** je indikován především ten muž, u něhož předpokládáme **expektaci zbytku života 10 a více let** (během té doby lze očekávat, že i velmi malý nádor bude progredovat tak, že muže ohrozí na zdraví i životě). Při posuzování je třeba zvážit zdravotní stav pacienta, jeho rodinnou anamnézu a průměrnou očekávanou dobu života pro daný věk a populaci (v ČR tabulky Statistického úřadu o pravděpodobnosti úmrtí ve vztahu k věku a pohlaví). **Není pravdou** dříve šířená informace, že **u staršího pacienta je KP zpravidla neškodný** a není mu třeba věnovat velkou pozornost. Klinické studie ukázaly pravý opak a je tomu tak proto, že nádor existuje u daného jedince pravděpodobně delší dobu. (Předtím, než je nádor palpačně detekovatelný – cca 1 cm³, musí zdvojnásobit svoji velikost přibližně 30 x, a to může trvat řadu let. Po dosáhnutí této velikosti však stačí jen 10 dalších zdvojnásobení než dosáhne celkového objemu 1 kg a stane se pro pacienta fatálním). Je pravdou, že mezi KP stadia **T1c** (nádor který není hmatný a je detekován na základě abnormální hodnoty PSA) **existuje 10 – 20 % nádorů**, které mají objem menší než 0,2 cm³ a s velkou pravděpodobností **neohrozí muže na životě** a postačovalo by je pouze sledovat. **Jak je ovšem nalézt?** Kdo chce riskovat nebo se spolehnout, že bude patřit do této kategorie? Zde nám při posuzování **mohou pomoci ještě další faktory**: skutečnost, že se nádor nachází pouze v jednom biopstickém vzorku a jeho velikost je menší než polovina odebraného vzorku, Gleason skóre je <6, PSA denzita <0,1 – 0,15 a free-PSA >15 % svědčí spíše pro klinicky nesignifikantní a neagresivní nádor. O opaku svědčí méně příznivé parametry. Je třeba si uvědomit, že v každém případě se **vždy jedná o kvalifikovaný odhad** (vycházející ovšem z rozsáh-

lých statistik tisíců klinických případů). **Každého pacienta však musíme posuzovat individuálně**. Nepominutelnou skutečností je i fakt, že existuje asi **25 % pacientů** s progredujícím KP, kdy **nádor roste bez nárůstu PSA** a tedy jeho progresi můžeme snadno propásnout.

Jaké jsou šance pacienta s KP?

Není možno říci, jaká je optimální léčba KP, protože onemocnění představuje velmi heterogenní skupinu, ale je třeba se pokusit odpovědět na otázku, **jaká je optimální léčba** u toho kterého **konkrétního pacienta**. Před ještě poměrně nedávnou dobou byl KP diagnostikován v poměrně pokročilém stadiu, kdy ho již nebylo možno vyléčit a postup léčby byl především paliativní. Toto se v mnoha zemích se zavedenými programy časné detekce KP výrazně změnilo, tyto změny očekáváme i u nás. Dnešním **cílem je detekovat KP tak časné**, abychom ho mohli **definitivně** (a se zachováním uspokojivé kvality života – kontinence, erektilní funkce) **vyléčit**. Důležité je, aby si pacient sám zodpověděl otázku, zdali chce mít KP definitivně odstraněn s rizikem potenciálních komplikací nebo zdali dá přednost nejméně invazivnímu přístupu s minimem možných komplikací a víře, že zemře na jiném onemocnění dříve.

V případě KP ohraničeného na prostatickou žlázu má dnes pacient v zásadě tři možnosti – **pečlivé sledování („watchful waiting“ – WW), operační řešení nebo ozáření**. Kterou z nich zvolit?

I když jsme dnes (více než dříve) na základě přítomnosti určitých rizikových faktorů schopni předpovědět progresi konkrétního KP, stále jsme daleko od „křišťálové koule“ přinášející definitivní odpověď. Biologickou agresivitu nádoru dnes bohužel zatím stále není nikdo schopn předpovědět.

Je pravdou, že lokalizovaný KP u 65letého muže může zůstat bez progresu různě dlouhou dobu, pravdou je ale také skutečnost, že pokud KP překročí hranice prostatické žlázy, infiltruje lymfatické uzliny nebo vytvoří vzdálené metastázy, stává se již nevléčitelným onemocněním.

Nyní je důležité si položit dvě zásadní otázky, které většinou nikdo nerad slyší:

- ▶ **Jak dlouho bude pacient pravděpodobně ještě žít?**

(odpověď hledejme ve statistických úmrtnostních tabulkách v ČR, rodinné anamnéze pacienta a jeho komorbiditách)

- ▶ **Jedná se o onemocnění ve stále ještě vyléčitelném stadiu?**

(Partinovy nomogramy – KP infiltrující kap-

sulu je velmi často stále ještě vyléčitelný, ten který infiltruje semenné vázky již méně a ten postihující uzliny ještě daleko méně) **Otázka kalendářního věku pacienta** (odlišná od životní expektace) je **rovněž důležitá**, protože u starších mužů lze očekávat pokročilejší stadium nádoru, horší snášení operace a pooperačního průběhu. U 65letého muže během sledování lokalizovaného KP můžeme šanci na vyléčení nádoru bohužel definitivně propásnout, u 80letého muže naopak mohou rizika a nežádoucí komplikace operace představovat takový limitující faktor, že kvalita zbývajících let života je pro něj daleko významnější nežli počet těchto zbývajících let.

Kdo z pacientů s KP by měl být léčen?

Studie ukázaly, že **jestliže sledujeme lokalizovaný KP dostatečně dlouho, je to nádor, který zabíjí** a v jedné z nich 63 % pacientů s lokalizovaným KP sledovaných déle než 10 let nakonec na toto onemocnění zemřelo. Rovněž se ukázalo, že věk v době diagnózy KP je důležitý – onemocnění diagnostikované ve věku mladším 55 let nakonec vedlo k úmrtí na KP u 100 % mužů, pokud nebyli léčeni.

Diagnóza KP lokalizovaného na prostatickou žlázu u mužů s perspektivou zbytku života delší než 15 let a neposkytnutí šance na kurativní léčbu se v podstatě rovná rozsudku smrti.

WW nepochybně není novou metodou a je třeba si uvědomit, že neznamená „nedělat nic“ nebo „odepsat pacienta“. Znamená **pacienta sledovat tak, abychom mohli zasáhnout**, když nádor začne **progredovat**. Problémem zůstává, že někdy tuto **progresi prostě nejsme schopni zachytit** (přibližně 25 % nádorů progreduje bez elevace PSA) a tak můžeme bohužel optimální čas na vyléčení pacienta jednoduše promeškat. Dále také již zmíněná skutečnost, že bylo prokázáno, že i u velmi pečlivě vybrané skupiny pacientů pro **WW, významné procento během doby skutečně progreduje**. Kdo je tedy **optimálním pacientem** u něhož bychom mohli metodu **WW** seriózně zvažovat? Zjednodušeně řečeno **pacient, který je příliš nemocný a nebo příliš starý a radikální řešení pro něj představuje nepřiměřená rizika a doba zbytku jeho života je natolik krátká, že není pravděpodobné, že by ho nově diagnostikovaný lokalizovaný KP mohl ohrozit na životě** (upřímně řečeno u tohoto pacienta by bylo lépe ani po diagnóze případného KP nepátrat). Dále je to pacient, který **nechce podstoupit rizika možných komplikací kurativní léčby. Jestliže se pacient rozhodne pro léčebnou alternativu, jaké má možnosti?** Pro pacienta s nádorem ohraničeným na prostatickou žlázu je to **operace** (radikální prostatektomie) nebo **ozáření** (to může být efektivní, i pokud je nádor lokálně pokročilý, ale doposud nemetastazoval). Která terapie je tedy lepší pro nádor lokalizovaný na prostatu? Správněji položená otázka ovšem je: **Která terapie je vhodnější pro konkrétního pacienta s nádorem lokalizovaným na prostatu?** Je třeba zvážit řadu faktorů jako je věk, celkový zdravotní stav, stadium nádoru, možné nežádoucí účinky a komplikace léčby a v neposlední řadě také přání poučeného pacienta. **Radikální prostatektomie poskytuje nejlepší šanci na kompletní eliminaci nádoru, který je ještě vyléčitelný.** Nejedná se ovšem o „procházku růžovým sadem“ ale o velkou operaci, která nese rizika možného vzniku poruchy erekce a inkontinence. Riziko komplikací je samozřejmě také závislé na zkušenostech operátora. Největší **výhodou radioterapie je, že se nejedná o operaci, největší nevýhodou** (zejména u mladšího pacienta) je to, že **schopnost vyléčit nádor nemusí být trvalá**. Výskyt nežádoucích účinků je méně závislý na lékaři provádějícím terapii při dodržení všech principů a metodiky léčby a vybavení odpovídající technologií. **Radikální prostatektomie je lepší alternativou pro muže, který z této léčby může mít největší benefit:** tedy pro muže s KP lokalizovaným na prostatickou žlázu nebo dokonce s nádorem, který již penetroval prostatickou kapsulu, ale stále je možné ho kompletně chirurgicky odstranit a muže, který bude žít dostatečně dlouho a který tedy potřebuje být vyléčen, aby ho KP neohrozil na životě. **Ideálním kandidátem** pro tuto operaci jsou muži **ve 4., 5. nebo 6. deceniu, v celkově dobrém stavu s kurabilním nádorem ohraničeným na prostatickou žlázu** (stadia T1b, T1c, T2a, T2b, T2c a někteří T1a, pacienti s T3 zpravidla nejsou vhodnými kandidáty pro operaci). Radikální prostatektomie **není dobrou alternativou** pro muže, jejichž **nádor se již široce rozšířil** mimo prostatickou žlázu a pro **starší pacienty** (s kratší dobou expektace zbytku života). Zde máme jiné možnosti kontroly nádoru pomocí ozáření, hormonální léčby, případně chemoterapie, nežli zatížit pacienta riziky operace, která však nepřinese definitivní vyléčení. Faktor věku je důležitý také z již uvedeného důvodu, že starší pacient má také obvykle pokročilejší onemocnění (s nižší šancí na definitivní vyléčení) a obvykle nežádoucí účinky operace jsou zde také vyšší (inkontinence – oslabený svěrač, poruchy erekce – zhoršená již před operací). **Radioterapie je lepší alternativou pro muže,**

kteří je starší a jehož šance na definitivní vyléčení operací jsou nižší. Tímto způsobem jsou kandidáti této léčby „negativně vyselektováni“ a patří sem především **starší muži, v horším celkovém zdravotním stavu, pro které by operace představovala nepřiměřené riziko**, muži jejichž KP se stal **lokálně pokročilým** a v tomto stadiu lokálně **chirurgicky neodstranitelným** a samozřejmě muži, kteří **rizika operace prostě podstoupit nechťejí**. Správnou otázkou je ovšem **volba léčby u muže**, který spadá někam **mezi tyto dvě krajní skupiny** do jakési „šedé zóny“ a může být potenciálním kandidátem jak operace, tak radioterapie. Zde je nepochybně nezbytné zvážit znovu všechna fakta, možný scénář horšího výsledného efektu, který se může dostavit – co když po operaci bude pacient bez nádoru, ale s trvalými komplikacemi nebo co když po prodělané RT bude zprvu bez obtíží, ale s trvale rostoucím PSA ukazujícím na recidivu nádoru – která varianta (a k oběma může dojít) by byla lépe přijatelná?

Důležitou a logickou otázkou je také **otázka kombinované léčby. RAPE po neúspěšné RT** je provázána obvykle **velkými možnými komplikacemi s velmi spornou šancí trvalého vyléčení. RT po RAPE** je u **určité skupiny** pacientů (s nepříznivými charakteristikami nádoru a známkami, že lokálně bohužel zůstal po operaci stále přítomný nádor) **skutečně zvažována. Hormonální léčba před RAPE** byla dříve zkoumána, ale mnohaleté studie přinesly definitivní závěr, že nejenom že **nepřináší pacientovi žádný benefit** (ve smyslu zlepšení kontroly nádoru a přežívání), ale právě naopak činí operaci komplikovanější a navíc může svést operátora na špatnou cestu nesprávným posouzením, že nádor je (ovšem dočasně a vlivem hormonů) méně pokročilý a vést k méně radikálnímu postupu, než by jinak volil. Hormonální léčba bohužel není vysavač a nemůže do prostaty vrátit buňky, které z ní jednou unikly. Jedná se o léčbu (jak si ještě zdůrazníme) výhradně paliativní. V **kombinaci s kurativní radioterapií bylo však prokázáno, že tato léčba benefit má.**

Radikální prostatektomie a kontrola nádoru

Nejlepší šanci na vyléčení KP ohraničeného na prostatickou žlázu poskytuje právě **RAPE**, která je právem označována za **„zlatý standard“ léčby**, se kterým by měly být srovnávány ostatní alternativy. Víme, že z běžně **dostupných klinických údajů** (PSA, klinické stadium T, Gleason skóre) jsme schopni s vysokou **přesností předpovědět skutečné stadium nádoru**. Je to ovšem až patolog, který z odstraněného preparátu přesně stanoví, jak

byl nádor skutečně pokročilý (operace je tedy jediná možnost, která přesně stanoví skutečný rozsah nádoru, což je zásadně důležité pro stanovení další prognózy). Jestliže nádor nepřekročil prostatickou kapsulu, je označován jako **ohraničený na prostatickou žlázu**, jestliže překročil kapsulu, ale nedosáhl okrajů odstraněného preparátu, je označován jako nádor **ohraničený na preparát** a jestliže dosáhl okrajů chirurgické resekce, stav je označován jako **„pozitivní chirurgické okraje“**. Poslední skutečnost může (ale nemusí) znamenat přítomnost tkáně KP ponechané v těle pacienta. Bylo prokázáno, že až ve 40 % případů tomu tak nemusí být a příčina „pozitivních okrajů“ je způsobena uměle silnou adhesivitou nádorových buněk ke tkáni, manipulací a tedy tento nálezný ještě není podmínkou nutnosti aplikace další léčby.

PSA po RAPE by mělo klesnout k nedetekovatelným hodnotám (<0,1 ng/ml) bez aplikace hormonální léčby!!! Nesmíme však tento test provádět po operaci příliš brzy (z důvodu biologického poločasu PSA cca 2 – 3 dny) a v běžné klinické praxi se ho doporučuje provést za **cca 8 – 12 týdnů po operaci**. Jako standardní je doporučován běžný test stanovující celkové PSA (stanovení volného PSA nic nepřináší) a pokud je PSA nedetekovatelné, není v zásadě zapotřebí ani rektální vyšetření ani jakékoliv zobrazovací vyšetření. U žádného muže v době nedetekovatelné hodnoty PSA nebyla nikdy prokázána lokální recidiva nebo vzdálené metastázy nádoru. Pokud po operaci PSA **neklesne k nedetekovatelným hodnotám**, znamená to, že v těle s největší pravděpodobností je **přítomný nádor prostaty** (buďto při operaci byla část nádorové tkáně ponechána nebo byla operace nesprávně indikována u muže s již pokročilejším nádorem). I u pacienta s nedetekovatelným PSA po operaci **může dojít k recidivě**, proto je **nutné sledovat** hodnotu PSA dále – u standardních pacientů se doporučuje provádět **test jedenkrát ročně**, u pacientů s rizikovými faktory progresu i v kratších intervalech (zpravidla 6 měsíců). K naprosté většině recidiv dojde během 10 let po operaci, do 15 let jsou recidivy již velmi vzácné. Nicméně je doporučováno sledovat PSA po zbytek života pacienta.

Radioterapie a kontrola nádoru

Posuzovat úspěšné výsledky RT je poměrně obtížné a ještě obtížnější je srovnávat výsledky operační a ozáření. Jak jsem uvedl, hodnocení výsledků po operaci je snadné – buďto PSA klesne během krátké doby k nedetekovatelným hodnotám nebo se jedná o neúspěch. U RT však mnoho studií **nemá stano-**

venu jasnou hranici mezi úspěchem a selháním. Nejčastěji používaným konceptem je tzv. **„PSA nadír“** tedy nejnižší hodnota PSA, které je po ozáření dosaženo. Protože účinek RT je postupný, obvykle to trvá 2 – 3 roky (někdy méně) než je této hodnoty dosaženo. A na ní by měla po úspěšné léčbě zůstat hodnota PSA stabilizovaná.

Bylo již uvedeno, že **KP je multifokálním onemocněním** (průměrně se v postižené žláze nachází 7 ložisek KP), **vyléčit KP** tedy znamená **eliminovat celou prostatu**. Stejněho efektu by měla dosáhnout i RT a dosáhnout nedetekovatelných hodnot PSA. Jestliže kupř. PSA po RT je 1,0 – 1,5, znamená to, že je přítomno 10 – 15 gramů živé prostatické tkáně a ta (i když v daný okamžik není postižena KP) se může stát jeho sídlem v budoucnosti.

Standardní **definice relapsu** (nebo „biochemického selhání“) po RT je **narůstající hodnota PSA**. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) definuje „biochemické selhání“ jako 3 po sobě narůstající hodnoty PSA po dosažení „nadíru“.

Problém je ten, že nárůst PSA není vždy trvalý a hodnota může během sledování kolísat a tak, i když zjevně něco není v pořádku, stav je dle těchto kritérií stále považovaný za úspěšnou léčbu. ASTRO Guidelines doporučují sledovat hodnoty PSA každé 3 – 4 měsíce během prvních 2 let a potom každých 6 měsíců. Tak může ovšem být selhání léčby detekováno až za několik let. Experti považují ASTRO kritéria za poměrně přesná při sledování dobu delší nežli 5 let po léčbě. Jestliže je pacientovi indikována hormonální deprivace před ozářením, hodnota PSA je samozřejmě ovlivněna touto léčbou více nežli ozářením. Normalizace hladiny testosteronu po krátkodobé hormonální léčbě trvá v průměru asi 6 měsíců. Na studii provedené na Mayo Clinic, když byla **ASTRO kritéria** použita pro **hodnocení výsledků léčby** mužů, kteří **podstoupili radikální operaci**, bylo prokázáno, že **hodnocení vyléčení bylo přeceněno za 10 let o více než 20 %**. Je třeba tedy **nejvyšší opatrnosti při pokusech o srovnávání výsledků léčby RAPE a RT** v různých publikacích.

Možnosti léčby pokročilého nádoru

Tato část textu je bohužel nejsmutnější, na druhé straně však i zde lze dnes již nalézt určitý trend k optimistickému pohledu. KP je z větší části **hormonálně dependentní** (ke svému růstu potřebuje přítomnost androgenů) a proto **hlavní a první cesta** léčebného ovlivnění pokročilého nádoru je **blokáda těchto hormonů**. Těto můžeme dosáhnout několika různými metodami, případně jejich kombina-

ci. Tato léčba má **zpočátku velmi dobrý efekt** (dochází k regresi prostaty a dokonce i metastatických ložisek, zlepšení klinického stavu). Velmi důležité je však uvědomění si skutečnosti, že vedle hormonálně dependentních buněk, každá buněčná populace KP je heterogenní a obsahuje bohužel také buňky, které jsou **hormonálně independentní** a které se množí a **rostou dále bez ohledu na nasazenou hormonální blokádu** a jsou nakonec **příčinou smrti pacienta**. Každá **hormonální léčba** je tedy **léčbou výhradně paliativní** (nikdy nemůže pacienta vyléčit!) a protože je prováděna **významnými nežádoucími účinky** (sexuální funkce a kognitivní funkce, osteoporóza, anemie etc..) je třeba, v případě pokročilého KP, velmi **pečlivě zvážit její nasazení** časné (pacient bez příznaků) nebo naopak pozdní, tehdy, když má pacient symptomy způsobené nádorem a nežádoucí účinky jsou vyváženy benefitem léčby (je to předmětem řady diskuzí a já osobně jsem zastáncem pozdního nasazení této paliativní léčby). Pokud bychom chtěli **kurativně ovlivnit hormonálně independentní buňky**, je nezbytné významným způsobem zasáhnout právě tuto oblast a to je stále velmi málo efektivní. Nicméně **přístup k chemoterapii KP se v současné době mění**. Do nynějška byla považována za léčbu veskrze neúspěšnou, protože tradiční chemoterapeutika (jejichž podání je spojeno s významnými a závažnými komplikacemi) byla podávána u pacientů s nádorem, který již nereagoval na hormonální léčbu (hormonálně refrakterní) a stal se velmi pokročilým. V současné době dostáváme k dispozici **nové léky**, které mají **daleko méně nežádoucích účinků** (mezi velmi slibné potom perspektivně řadíme imunoterapii a genovou terapii) a změnil se tedy také **přístup** k tomu, **kdy** by měly být podány – **daleko časněji v průběhu léčby** a jejich **cílem není vždy zcela eliminovat nádorové buňky**, ale někdy dosáhnout toho, aby perzistující nebo recidivující **nádor ztratil možnosti progresu** a aby tedy přestal být tou fatální hrozbou pro pacienta. Za důležité **skupiny**, které z tohoto přístupu mohou nejvíce **profitovat** jsou považováni pacienti, kteří **podstoupili operaci nebo ozáření** a (dle známých a výše uvedených nomogramů) mají **vysoké riziko recidivy** nebo jsou to muži po operaci či RT, kteří mají **detekovatelnou hodnotu PSA** svědčící, že nádor recidivuje, ale zatím **nemají známky diseminace** onemocnění a nakonec jsou to muži s již zmíněným **hormonálně refrakterním KP**.

Možnosti hormonální blokády

V zásadě máme k dispozici **alternativu chirurgickou** (odstranění varlat) **nebo chemicko-**

kou (která medikamentózním zásahem na různé úrovni osy hypotalamus – hypofýza – gonády – prostata) způsobí blokádu tvorby nebo působení androgenů (především testosteronu).

Chirurgická kastrace – je rychlou, efektivní ale současně ireverzibilní a nejlevnější metodou. Po odnětí obou varlat nebo jejich endokrinně aktivní tkáně (tzv. „subkapsulární orchiektomie“ – kdy jsou ponechány obaly varlete, což má částečně příznivý psychologický efekt) **klesají hodnoty testosteronu během 3 hodin** trvale k tzv. „kastročním hodnotám“ (pokles asi o 95 %). Výkon je možné provést i v lokální anestezii. **Komplikace** jsou velmi řídké (krvácení, infekce), nežádoucí účinky především v oblasti psychické a kosmetické. Obecné nežádoucí účinky androgenní deprivace zmíním ještě dále. **Medikamentózní kastrace** – z řady důvodů mnoho mužů prostě nechce podstoupit chirurgickou kastraci a v zásadě máme k dispozici **tři možnosti**:

- ▶ přerušení **spojení mezi hypotalamem a hypofýzou**
- ▶ **blokáda tvorby testosteronu ve varlatech**
- ▶ **blokáda účinku testosteronu** v cílovém orgánu – **prostatě**

Jak dlouho hormonální léčba působí?

Je to rozdílné. **10 % mužů, kteří zahájili hormonální léčbu z důvodu metastatického postižení, bude žít méně než 6 měsíců, 10 % déle nežli 10 let. Zbýlých 80 % se nachází mezi tím** a obvykle lze říci, že asi polovina z nich žije méně než 3 roky a 25 % déle než 5 let. Co **způsobuje tyto rozdíly?** Je to **poměr množství hormonálně dependentních a independentních buněk** v každém nádoru a to **jak rychle nádor roste**. Tyto dva údaje však dnes zatím bohužel nejsme schopni předpovědět, ale očekáváme, že tato nepříznivá čísla se budou v budoucnosti měnit tak, jak budeme schopni léčit hormonálně independentní část nádoru.

Tato otázka je **jedním z nejvíce kontroverzních témat v oblasti léčby KP**. Můžete se setkat s odborníky prezentujícími názory, že je vhodné **zahájit hormonální léčbu ihned**, protože může oddálit progresi hormonálně insenzitivních buněk a prodloužit život. Druhý názor oponuje, že neexistují žádné důkazy prokazující, že by **hormonální léčba mohla vyléčit KP ani ovlivnit androgenně insenzitivní buněčnou populaci, že hormonální léčba pouze přidá více nežádoucích účinků a zhorší kvalitu života ve zbývajících letech, nežli by přidala něco k těmto rokům**. Skuteč-

nost, kterou rovněž není možno zcela opomenout je fakt, že svoji roli hraje i vliv farmaceutických firem jejichž zisky je motivují k ovlivnění rozhodovacího procesu rozličným způsobem. **Neoddiskovatelná realita dnes je, že jestliže KP metastazoval do kostí, je spojený s bolestmi nebo je tak lokálně pokročilý, že jeho masa působí obstrukci dolních nebo horních močových cest, jedná se o jednoznačnou indikaci nasazení androgenní deprivace terapie ihned a monoterapie antiandrogeny není léčbou dostatečně efektivní**. Odlišnou situací je ovšem skutečnost, kdy pacient nemá prokázány metastázy ani výrazně lokálně pokročilý nádor, nemá žádné příznaky a jediným projevem progresu KP je narůstající PSA. Existuje řada významných studií prokazujících, že časná léčba ani neprodlužuje život a že tzv. „oddálení“ recidivy a progresu nádoru je pouze optickým dojmem znamenajícím pouze oddálení toho, kdy se o progresi či recidivě dozvíme. Existují studie, které se snaží prokázat opak, je však nutno podotknout, že jejich design nebo interpretace jejich výsledků je bohužel často diskutabilní.

Zatím nejsou přesvědčivé vědecké důkazy o tom, že by časná hormonální léčba prodlužovala život. Doba přežívání u mužů, kteří mají léčbu nasazenu ihned a nebo tehdy, až když je prokázána progresie, je stejná. Nasazení hormonální léčby u asymptomatického pacienta však vede postupně k objevení všech výše uvedených **nežádoucích příznaků**. Často je ovšem **těžké překonat psychologický tlak** (často podporovaný řadou lékařů) ve smyslu proaktivního přístupu „oddálení progresu“, protože „dělat něco“ je akceptováno lépe než „nedělat nic“. Je třeba si ovšem položit otázku za jakou cenu u každého z těchto léčebných postupů.

V souvislosti s těmito protikladnými názory se někteří snažili hledat „**zlatou střední cestu**“ v podobě tzv. **intermitentní androgenní blokády**. V zásadě se jedná o nasazení androgenní deprivace u pacienta s projevy progresu nádoru (elevace PSA), kdy po dosažení určitého efektu (pokles PSA) je hormonální terapie vysazena a opět aplikována až tehdy, když dochází k opětovné elevaci PSA. Obhájcí této terapie argumentují oddálením progresu onemocnění, lepší kvalitou života a ekonomickými faktory (je levnější protože část času se léčba nepodává). Je třeba říci, že **důkazy působení této formy terapie jsou převážně teoretické a provedené na experimentu, seriózní vědecké důkazy v podobě dlouhodobých randomizovaných studií zatím k dispozici nejsou, není příliš racionální se domnívat, že přerušovaná hormonální léčba**

by měla v principu fungovat jinak než nepřerušovaná. Tuto cestu je tedy stále třeba považovat za experimentální a **neměla by být používána mimo oblast skutečných seriózních randomizovaných vědeckých studií**.

Hormonální léčba tedy nepůsobí napořád, ale pouze limitovanou dobu. Nelze ovšem říci, že nemá efekt. Je to léčba, která působí, může prodloužit život a působí úlevu symptomů způsobených pokročilým KP. Nejsou dostatečné vědecké důkazy prokazující, že časné nasazení (nebo kombinovaná) hormonální léčba působí lépe nežli adekvátní hormonální léčba nasazená tehdy, když ji pacient skutečně potřebuje. Hormonální léčba nemůže vyléčit KP a pokud se zde chceme dostat dále, musíme najít možnost jak zlikvidovat nebo alespoň „zneschopnit“ hormonálně insenzitivní buňky KP.

Jak sledovat pacienta po hormonální léčbě?

I když se pacient cítí zcela dobře a je bez příznaků, je třeba ho velmi pečlivě sledovat. **Ve 3 – 6 měsíčních intervalech bychom se měli zaměřit především na přítomnost i mírných příznaků** (typu bolesti v kostech, zádech, obtíže s močením), **při fyzikálním vyšetření na přítomnost jakýchkoliv uzlů či nepravidelností v prostatě nebo prostatickém lůžku a při laboratorním vyšetření na hladinu PSA a kreatininu**. U pacienta s přetrvávajícími **nízkými hodnotami PSA je zbytečné provádět jakékoliv zobrazovací vyšetření**. Jestliže PSA začne znovu narůstat, nejprve je vhodné se opakovaným testem přesvědčit o tom, že se nejedná o laboratorní chybu, u kastrovaného pacienta se přesvědčit, že TST je v oblasti „kastročních“ hodnot. Pokud tomu tak je, pacientovi přes to narůstá PSA a **nemá nasazen antiandrogen, je možno se pokusit ho nasadit** (mnohdy s dočasným efektem prodloužení účinku hormonální léčby), pokud je **antiandrogen naopak nasazen, může být dočasně efektivní ho naopak vysadit**. Pokud se nakonec pokročilý KP definitivně stává **hormonálně insenzitivním, je to velmi obtížná situace**, kde v běžné klinické praxi již nemáme příliš mnoho co nabídnout. Nicméně **nové preparáty** (na rozdíl od „klasické“ chemoterapie) a nové strategie časné léčby přináší do této oblasti více než naději, přinášejí **zdravý optimismus**.

Literatura u autora

Praktické tipy pro léčbu chronické bolesti opioidy v ordinaci praktického lékaře - část I.

Hodnocení a klasifikace chronické bolesti Principy farmakoterapie chronické bolesti

MUDr. Bohumil Skála, PhD.

Praktický lékař pro dospělé, Lanškroun

Bolest je všudypřítomná, řada nemocí je bolestí doprovázena, řada stavů je bolestí charakterizována, mnohdy je bolest tím jediným příznakem, se kterým přichází pacient k lékaři. Praktický lékař, jako lékař prvního kontaktu, musí umět bolest správně zařadit a popsat. Jen tak může efektivně pomoci svým pacientům a bolest správně léčit.

Bolest podle doby trvání (viz. tab. č. 1):

Chronická bolest je tedy samostatnou nemocí, a jako k takové k ní musíme přistupovat!

Bolest podle původu:

Bolest nociceptivní - vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (kůže, sliznice, měkké tkáně, periost).

Příklady:

- ▶ vertebrogenní bolesti zad
- ▶ osteoartrózy a osteoartritidy různé etiologie
- ▶ fibromyalgie

Bolest neuropatická - vzniká poškozením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatií:

- ▶ postherpetická neuralgie (nejčastěji herpes zoster)
- ▶ polyneuropatie infekční, metabolické, toxické, poradiační apod.
- ▶ traumata periferních nervů

Příklady centrálních neuropatií:

- ▶ thalamická bolest
- ▶ syringomyelie, st. p. CMP různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění CNS apod.

- ▶ fantomová bolest

Bolest psychogenní - typ chronické bolesti, u které převažuje psychická komponenta. Např. u depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Dle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest jsou:

- ▶ somatomorfní poruchy, hypochondrie a simulace
- ▶ předstíraná (faktivní) porucha
- ▶ disociační a psychotická porucha
- ▶ poruchy osobnosti

Bolest dysautonomní - typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útěk), u bolesti chronické má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné.

Typickým příkladem je:

- ▶ komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a II (kauzalgie)

Bolest smíšená - jde o stavy, na kterých se podílí více předchozích typů bolesti.

Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní:

- ▶ failed back surgery syndrom

Nejčastější stesky pacientů v ordinaci primární péče:

- ▶ bolesti nociceptivní: artralgie, vertebrogenní syndromy, koliky ledvinné, žlučnickové

- ▶ bolesti neuropatické: diabetická a postherpetická neuropatie
- ▶ bolesti smíšené: kořenové bolesti u vertebrogenních algických syndromů
- ▶ akutní krátkodobé bolesti: úrazy, „běžná“ nachlazení
- ▶ bolesti hlavy

Intenzita bolesti, její měření a zaznamenávání:

Nejjednodušší a srozumitelnou pomůckou je vizuální analogová škála (VAS), kdy se dohodneme s pacientem na numerickém nebo grafickém zobrazení intenzity bolesti. Pacienta požádáme, aby si alespoň 1x denně měřil a zaznamenával svou bolest (např. do „deníku bolesti“). Odečítáme pak při návštěvách pacienta jako průměrnou hodnotu za uplynulé období, např. za poslední týden. Získáme tak objektivizovaný údaj o vývoji intenzity bolesti a tím zároveň o úspěšnosti analgetické léčby. Navíc získáme přehled o výskytu event. nežádoucích účinků, množství a efektu doplňkové a záchranné medicíny, provokujících faktorů bolesti, kvalitě spánku apod. Pacient bude na léčbě své bolesti zainteresován.

Cíle analgetické léčby:

- ▶ dosažení intenzity bolesti VAS ≤ 4
- ▶ pokles intenzity bolesti alespoň o 2 stupně (např. z VAS 7 na 5)

Má-li tedy být naše léčba bolesti racionální a účinná, je nutné provést popis každého bolestivého stavu z hlediska:

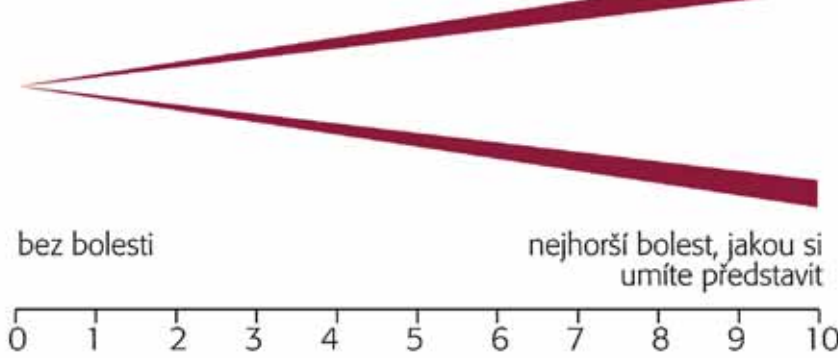
- ▶ trvání
- ▶ původu
- ▶ intenzity
- ▶ funkčních důsledků (vliv na spánek, na denní aktivity)
- ▶ faktorů, které mohou ovlivnit účinnost analgetické léčby (pacientovy názory na význam a léčitelnost bolesti, obavy z nežádoucích účinků analgetik atd.)

Pro průběžné hodnocení bolesti a účinnosti léčby je nejdůležitějším parametrem její intenzita!

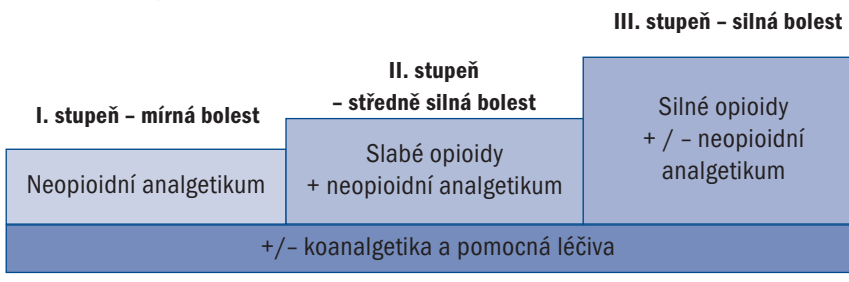
tabulka č. 1

| Akutní a subakutní bolest | Chronická bolest |
|---|---|
| ▶ doba trvání nejdéle do 3 měsíců | ▶ doba trvání od 3 měsíců a déle |
| ▶ je varovným a ochranným příznakem, signalizuje akutní ohrožení nebo poškození orgánu, organismu | ▶ mění se v samostatnou nosologickou jednotku bez ohledu na původní vyvolávající faktor a původní etiologii |
| ▶ léčba patří do rukou lékaře všech odborností a řídí se místem a původem vzniku | ▶ vyžaduje dlouhodobou komplexní léčbu, jejímž základem je farmakoterapie |

Visuální analogová škála (VAS)



Analgetický žebříček WHO



tabulka č. 2

| Chronická nenádorová bolest | Nádorová bolest |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> základem léčby je postupná medikace dle třístupňového žebříčku WHO s využitím neopioidních i opioidních analgetik doplňkem jsou koanalgetika a pomocné (adjuvantní) léky, např. antidepresiva, antikonvulsiva apod. | <ul style="list-style-type: none"> základem léčby jsou opioidy doplňkem jsou nejčastěji antidepresiva |

Základem léčby bolesti je farmakoterapie:

Farmakoterapie akutní bolesti vychází ze zásady „step down“ podle intenzity bolesti. Farmakoterapie chronické bolesti vychází ze zásady „step up“ s titrací analgetika proti bolesti a podáváním „dle hodin“. Používá se nejnížší analgeticky efektivní dávka, přednost má neinvazivní podávání analgetik.

Obecné schéma indikace skupin analgetik dle intenzity bolesti (škála VAS):

- VAS 0 - 4 (mírná bolest) neopioidní analgetika
- VAS 4 - 7 (střední bolest) slabé, event. silné opioidy
- VAS 7 - 10 (silná bolest) silné opioidy

Konkrétní analgetikum a kombinaci volíme individuálně dle konkrétního pacienta.

Zvažujeme přechod na analgetika vyššího stupně včas!

Bolest je traumatizující, mnohdy se bojíme jak kombinací některých léků na bolest, tak

některých typů léků. „Strašákem“ stále (a neprávem!) zůstávají opioidy. Pokud intenzita bolesti dosahuje II. nebo III. stupně analgetického žebříčku WHO, pak se neobjme opioidů!

Kdy přejít na II. stupeň - slabé opioidy?

Pokud po nasazení neopioidních analgetik a koanalgetik v optimální dávce není dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru (obvykle snížení VAS alespoň o 2 stupně, nejlépe VAS 4).

Lze zahájit léčbu slabými opioidy před dosažením maximální dávky neopioidního analgetika?

Ano, např. při výskytu vedlejších nežádoucích účinků. Kombinace opioidu a neopioidního analgetika může být pro pacienta šetrnější než dlouhodobé užívání maximálních dávek neopioidních analgetik.

Má význam rotace slabých opioidů před přechodem na III. stupeň - silné opioidy?

Rotace slabých opioidů (např. tramadol dihydrokodein a naopak) nemá smysl. Pro pacienta mohou být někdy přínosnější nízké dávky silného opioidu než vysoké dávky slabého opioidu, které mohou jen

dále prohlubovat případné vedlejší nežádoucí účinky bez odpovídajícího analgetického efektu!

Kdy tedy přejít na III. stupeň - silné opioidy?

Pokud po nasazení slabých opioidů v optimální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky) není dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru (obvykle snížení VAS alespoň o 2 stupně, nejlépe VAS 4).

Každý lékař, bez omezení specializací, má právo předepsat při bolesti opioidy.

Je to jeho etická role! Nepoužít při léčbě chronické bolesti v indikovaných případech - vysoká intenzita bolesti - opioidy, je možno hodnotit jako postup non lege artis.

Důležité poznámky k léčbě opioidy:

- vedlejší nežádoucí účinky nejsou důvodem k přerušení léčby
- riziko vzniku psychické závislosti je nízké
- maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny
- opioidy lze podávat intermitentně pokud dojde např. k přechodnému snížení intenzity bolesti
- opioidy nejsou toxické (lze podávat i v graviditě)
- vznik tolerance není vážným problémem při pečlivém sledování pacienta

Z vlastní zkušenosti víme:

- rehabilitovat bude pacient po odeznění bolestivého stavu daleko lépe
- odezní depresivní symptomatologie, která prakticky každou chronickou bolest provází
- odstranění bolesti i v případě infaustní prognózy vrací pacientovi důstojnost a zlepšuje kvalitu života

Léčba bolesti je náročná jak pro naše pacienty, tak pro nás, předchozí body měly nastínit jen některé hlavní zásady a pravidla, kterých by se praktický lékař měl držet. Moderní lékové formy, hlavně silné opioidy v retardovaných tabletových formách s cíleným a pomalým uvolňováním po dobu 12 hodin a náplastových formách s řízeným uvolňováním, s dobou možnosti výměny náplasti až za 72 hodin, jsou průlomem v léčbě bolesti v terénu.

Literatura:

- Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře, farmakoterapie bolesti, SVL ČLS JEP, Praha 2005
- Seminář AMOS, podzim 2005, Praktické tipy pro použití opioidů v léčbě nádorové a chronické nenádorové bolesti
- Seminář AMOS, 2004, Léčba nádorové a chronické nenádorové bolesti

Janssen Cilag - Durogesic

Zásady diagnostiky a léčby stabilního stádia chronické obstrukční plicní nemoci



IMPLEMENTACE
DOPORUČENÝCH
POSTUPŮ

Doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc.¹, Prim. MUDr. Viktor Kašák², Doc. MUDr. František Salajka, CSc.³,
MUDr. Vastimil Jindrák⁴, MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.⁵

¹Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Lerymed s r.o., Praha

³Klinika tuberkulózy a respiračních chorob, FN Hradec Králové

⁴Mikrobiologické oddělení, nemocnice Na Homolce, Praha

⁵Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn:

Definice i samotný název choroby, kterou nyní nazýváme chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), se vyvíjely s rozšiřováním jejího poznání. V současnosti je platná tato definice: CHOPN je nemoc charakterizovaná omezením průtoku vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukcí), které není zcela reverzibilní. Bronchiální obstrukce progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny.

Klíčová slova:

CHOPN, bronchiální obstrukce, FABA, LABA

V definici CHOPN se tedy již neobjevují pojmy „chronická bronchitida“ ani „plicní emfyzém“, které se významově posunuly do jiných oblastí. Chronická bronchitida (přítomnost kašle s expektorací sputa nejméně 3 měsíce v roce alespoň v posledních 2 letech) zůstává termínem klinickým a epidemiologickým. Emfyzém plic (abnormální trvalé rozšíření dýchacích cest periferně od terminálních bronchiolů spojené s destrukcí jejich stěny bez přítomnosti fibrózy) je termín patologický, který bývá často (ale nesprávně) klinicky používán.

Bronchiální obstrukce, dominantní znak CHOPN, je vyvolána kombinací poruchy malých dýchacích cest (obstrukční bronchiolitidy) a destrukce plicního parenchymu (plicního emfyzému), přičemž poměr těchto vlivů u jednotlivých pacientů výrazně kolísá. Remodelace, přestavba malých dýchacích cest v důsledku zánětu a destrukce plicního parenchymu vedoucí ke snížení elastického napětí plic způsobují ireverzibilitu bronchiální obstrukce. CHOPN patří celosvětově na jedno z předních míst v morbiditě i mortalitě. V USA se odhaduje, že u lidí ve věku mezi 25 a 75 roky je prevalence lehkého stádia CHOPN 6,9 %, středního stupně 6,6 %. Celosvětová prevalence CHOPN je 4 – 10 %. Celosvětová mortalita je 4,7 milionů osob. Alarmující je vývo-

jový trend, kdy prudce narůstá morbidita i mortalita, takže podle odhadů SZO se CHOPN posune ze 6. místa z nejčastějších příčin úmrtí v r. 1990 na místo 3. v r. 2020. V ČR se odhaduje prevalence na 7,7 %. Nej důležitějším rizikovým faktorem pro vznik CHOPN je kouření cigaret. CHOPN je charakterizována trvalou obstrukční ventilací poruchou, která vzniká obvykle

na podkladě kombinace současného postižení emfyzémem a obstrukcí na úrovni periferních dýchacích cest vyvolaném chronickou bronchitidou. Projevem je snížení maximálních výdechových rychlostí a zpomalení vyprazdňování plic. Reverzibilita obstrukce je malá (< 12 %).

Ireverzibilní komponenta obstrukce je způsobena emfyzémem, ztrátou elastického tahu, zesílením stěny bronchů a deformací jejich průběhu a jejich kolapsibilitou.

Podkladem **reverzibilní komponenty** je kontrakce hladké svaloviny bronchů, edém sliznice, stáza vazkého hlenu.

V průběhu CHOPN vzniká i **chronická hypoxémie**, která vyvolá plicní hypertenzi a hypertrofii pravé komory (cor pulmonale).

O diagnóze CHOPN by se mělo uvažovat u všech nemocných starších 35 let, kteří mají v anamnéze rizikový faktor (kouření cigaret) a kteří mají námahovou dušnost, chronický kašel, často vykašlávají sputum, během zimních měsíců mají časté bronchitidy nebo sípání.

Dušnost, která patří mezi dominující příznaky, bývá pozvolná, progresivní, trvalá, zhoršující se při tělesné zátěži nebo respirační infekci.

tabulka č. 1

Klasifikace závažnosti CHOPN

| Stádium | Charakteristika |
|------------------|--|
| 0 – rizikové | normální hodnoty plicní funkce, chronické příznaky – kašel, expektorace (nejde tedy o pacienty s prokázanou CHOPN, ale o osoby s vysokým rizikem jejího vzniku) |
| I – lehké | FEV ₁ /FVC < 70 %, FEV ₁ ≥ 80 % n.h., chronické příznaky mohou, ale nemusí být vyjádřeny |
| II – střední | FEV ₁ /FVC < 70 %, 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % n.h., chronické příznaky mohou, ale nemusí být vyjádřeny |
| III – těžké | FEV ₁ /FVC < 70 %, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % n.h., chronické příznaky mohou, ale nemusí být vyjádřeny |
| IV – velmi těžké | FEV ₁ /FVC < 70 %, FEV ₁ < 30 % n.h. nebo FEV ₁ < 50 % n.h. spolu s respiračním selháním nebo klinickými známkami cor pulmonale |

Pozn.: n.h. – náležitá hodnota, respirační selhání – pokles PaO₂ pod 8,0 kPa

Při fyzikálním vyšetření nemocného ve stabilizovaném stavu nacházíme u některých nemocných soudkovitý hrudník, cyanózu, klidovou dušnost, dýchání sešpulenými rty. Nejnapadnějším poslechoвым nálezem jsou expirační pískoty a vrzoty, často spolu s prodlouženým expiriem.

Průkaz bronchiální obstrukce jako základního kritéria CHOPN přinese vyšetření plicní funkce, provedené standardizovanou technikou. K základní orientaci a k průkazu bronchiální obstrukce si všímáme především hodnot vitální kapacity (VC, resp. FVC), usilovně vydechnutého objemu vzduchu za první vteřinu (FEV_1) a jejich vzájemného poměru. Bronchiální obstrukci považujeme za prokázanou, klesne-li poměr FEV_1/VC nebo FEV_1/FVC pod 70 %. Podle závažnosti zjištěné obstrukce dělíme CHOPN do jednotlivých stádií – viz tabulka 1. Součástí vyšetření plicní funkce je i bronchodilatační test. Obstrukce není reverzibilní, není-li po podání bronchodilatačního agens (nejlépe salbutamol 4 vdechy z dozované nádobky, což je 0,4 mg) dosaženo zlepšení FEV_1 nejméně o 12 % výchozí hodnoty a současně nejméně o 200 ml. U nemocných s poklesem FEV_1 pod 40 % nebo při podezření na přítomnost respirační insuficience je nutné vyšetřit saturaci hemoglobinu kyslíkem pomocí pulzního oxymetru (S_pO_2). Je-li saturace větší než 92 %, můžeme přítomnost respirační insufici-

ence vyloučit. Pokud je tato hodnota nižší, je třeba vyšetřit krevní plyny v arteriální krvi. Nedílnou součástí prvotního vyšetření je skia-gram hrudníku, který je důležitý především pro diferenciální diagnózu. U mladších nemocných (tj. u nemocných pod 45 let věku), zejména u těch s převahou emfyzému, nebo u pacientů s velkou rodinnou zátěží CHOPN, je na místě vyloučení deficitu alfa – 1 – antitrypsinu.

V rámci diferenciální diagnózy musí být brány v úvahu všechny choroby projevující se podobnými příznaky jako CHOPN. Dušnost při městnavém srdečním selhání se liší poslechoвым nálezem chrůpků, obrazem rozšíření stínu srdečního na skia-gramu hrudníku a změnami při elektrokardiografickém a echokardiografickém vyšetření. Expektorace spojená s přítomností bronchiektázií je obvykle hojná, hnisavá, objevují se recidivující pneumonie. Průkazem je HRCT vyšetření. Nejdůležitější a současně nejobtížnější a někdy dokonce nemožné je odlišení od bronchiálního astmatu. Nejdůležitější rozdíly jsou uvedeny v tabulce 2. Je však důležité si uvědomit, že obraz obou chorob do sebe může u některých nemocných plynule přecházet; mluvíme potom o např. bronchiálním astmatu s rysy CHOPN. Cílem léčby CHOPN je zabránění progresu nemoci tj. zmírnění příznaků, zvýšení tělesné zdatnosti resp. zvýšení tolerance fyzické zátě-

že, zlepšení celkového zdravotního stavu, zabránění vzniku a léčba exacerbací, snížení mortality.

Základní podmínkou léčby CHOPN je absolutní zanechání kouření a vyloučení ostatních možných rizikových faktorů ze zevního prostředí. Dalším krokem je farmakoterapie a od II. stádia CHOPN i plicní rehabilitace. Při vzniku chronické respirační insuficience je po splnění indikačních kritérií vhodná dlouhodobá (tj. kyslík je nutno podávat alespoň 16 hodin denně) domácí oxygenoterapie (DDOT). U malého procenta nemocných je vhodná chirurgická intervence tj. provedení bulektomie, volumredukčních výkonů (LVRS) nebo transplantace plic.

Léčebné schéma stabilizované CHOPN je jako u astmatu stupňovité (viz tabulka č.3). Proti astmatu se u stabilizované CHOPN s léčbou tj. s její intenzitou a dávkováním, neklesá na nižší stupně. Žádná současná léčba CHOPN není schopna zabránit dlouhodobému poklesu funkce plic (mírou je roční pokles FEV_1). Proto je farmakoterapie CHOPN pouze symptomatická, zmírňuje příznaky nebo komplikace, nejmodernější léky navíc snižují četnost a tíži exacerbací, zlepšují toleranci fyzické zátěže a zlepšují kvalitu života. Hlavními bronchodilatačními léky jsou bronchodilatacia (beta2 – mimetika, anticholinergika nebo metylxantiny a jejich kombinace).

Boehringer Ingelheim - Silomat

tabulka č. 2

Diferenciální diagnostika CHOPN a bronchiálního astmatu

| | CHOPN | Astma |
|--------------------------------------|--|---|
| začátek potíží | střední věk | často dětství |
| anamnéza | obvykle kouření | často atopie a alergie |
| vývoj | pozvolna progresivní | kolísavý |
| potíže | ve stabilizovaném stavu stálé | velká variabilita v kratších časových úsecích |
| dušnost | trvalá, konstantní intenzita při určitém stupni zátěže | záchvatovitá, značné výkyvy intenzity |
| kašel | trvalý, s expektorací | záchvatovitý, minimální expektorace |
| bronchiální obstrukce | nereverzibilní | reverzibilní, nemusí být vůbec přítomna |
| hyperreaktivita bronchiální sliznice | malá nebo žádná | významná |

tabulka č. 3

Léčba stabilizované CHOPN

| Stádium | Vyhnutí se rizikovým faktorům (zanechání kouření) Očkování proti chřipce | Přidat Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby | Přidat Jedno nebo více bronchodilatací s dlouhodobým účinkem Rehabilitaci | Přidat IKS Zvážit | Přidat DDOT Chirurgickou léčbu |
|------------------|--|--|---|-------------------|--------------------------------|
| 0 - rizikové | XXXXXX | | | | |
| I - lehké | XXXXXX | XXXXXX | | | |
| II - střední | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | | |
| III - těžké | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | |
| IV - velmi těžké | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX |

Pokud lze, preferujeme inhalační podání léků, proto je nutno individuálně vybrat i vhodný inhalační systém, nacvičit a kontrolovat správnou inhalační techniku.

Inhalační beta2 - mimetika s krátkodobým účinkem (SABA) se předepisují k prevenci nebo ke zmírnění příznaků buď podle potřeby nebo pro pravidelné užívání. Obecně u CHOPN platí, že depozice částic je větší v centrálních dýchacích cestách s fixovanou obstrukcí a snižena při nízkém inspiračním průtoku. Všechny druhy bronchodilatačních léků zvyšují u CHOPN odolnost vůči tělesné zátěži, aniž významně zlepšují FEV₁. SABA dostupná na našem trhu jsou salbutamol, bricanyl, terbutalin.

Inhalační beta2 - mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA) (**formoterol, salmeterol**) jsou u CHOPN indikována tam, kde je nutno podávat sympatomimetika pravidelně tj. od II. stádia CHOPN, neboť podávání 2x denně je účinnější, než podávání 3 - 4x denně. Fixní kombinace **formoterolu s budesonidem** či **fixní kombinace salmeterolu s flutikasonem** přichází v úvahu pro léčbu CHOPN stádia III a IV a je totožná s postavením IKS v léčbě CHOPN.

Nejdůležitějším působením anticholinergik u nemocných s CHOPN je blokáda acetylcho-

linového účinku na M3 receptorech, jež vede ke zmírnění bronchokonstrikce a ke zmenšení produkce hlenu v subkumozních žlázkách. Ipratropium bromid je neselektivní anticholinergikum, které současně s blokadou M3 receptorů nevhodně blokuje i M2 receptory.

Ipratropium bromid se předepisuje k prevenci nebo ke zmírnění příznaků buď podle potřeby nebo pro pravidelné užívání. Na našem trhu je ipratropium bromid samostatně v aerosolovém dávkovači, který by se měl při pravidelném podávání dávkovat 4 x 2 - 4 vdechy. V kapslích obsahuje vyšší dávku tj. 0,2 mg ipratropia umožňující pravidelné podávání 3 x 1 inhaleta denně, jenž se inhaluje pomocí **Inhalátoru M**. K dispozici je rovněž 0,025 % roztok, kdy v 1 ml roztoku tj. 20 kapkách je 250 µg ipratropia. Roztok je určený k léčbě akutní exacerbace CHOPN pomocí nebulizátoru, kdy se podává 0,5 - 2,0 ml ve 2 - 4 ml fyziologického roztoku. Použití vlhkého nebulizovaného roztoku s obličejovou maskou může způsobit akutní glaukom přímým působením roztoku na oči. **Ipratropium v kombinaci s fenoterolem** je v dozovaném aerosolu (MDI), v kapslích i v roztoku.

Inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem (**tiotropium bromid**) (cps. inh. 18 µg) je specifický, kompetitivní, reversibilní

antagonista M3 receptorů s dlouhodobým působením, které trvá minimálně 24 hodin, což umožňuje jeho podávání 1x denně. Klinickými studii, které zatím nejdéle trvaly 1 rok, bylo prokázáno, že tiotropium je dosud jediný lék, který dovede zpomalit progresi obstrukce u CHOPN. Díky snížení hyperinflace plic zlepšuje toleranci fyzické zátěže, snižuje četnost a tíži exacerbací CHOPN a zlepšuje kvalitu života nemocných. Má minimální nežádoucí účinky a nemá nežádoucí interakce s ostatními léky podávanými při léčbě CHOPN nebo u komplikujících onemocnění. Opatrnosti je třeba pouze u nemocných s těžkým postižením funkce ledvin (clearance kreatininu pod 50 l/min). K inhalaci tiotropia je určen inhalační systém **HandiHaler**. Tiotropium bromid je v ČR je povolen pro léčbu nemocných s CHOPN od II. stádia. Při léčbě tiotropiem není vhodné pravidelné podávání jiných preparátů obsahujících inhalační anticholinergika.

Názory na léčbu metylxantiny se stále mění. Všechny studie, které prokazují účinnost teofylinu (T) u CHOPN, byly prováděny s protražovaně působícími přípravky. T je u CHOPN účinný, ale vzhledem k jeho úzkému terapeutickému rozmezí je dávana přednost inhalačním bronchodilatacím. Kombinace T s inhalačními beta2 - mimetiky nebo anticholinergiky může přinést zlepšení plicních funkcí i celkového zdravotního stavu. T

umožňuje působení IKS u kuřáků. T mohou ve vysokých dávkách (10 mg/kg tělesné hmotnosti a více) způsobovat významné nežádoucí účinky, kterým se lze všeobecně vyhnout přiměřeným dávkováním a monitorováním. Individuální potřeba pacienta je různá, ale obecně je doporučeno udržovat během dlouhodobé léčby T ustálenou sérovou koncentraci teofylinu mezi 5 - 15 mg/l. IKS jsou indikovány k dlouhodobé léčbě CHOPN stádia III a IV při intenzivních příznacích a zlepšení ve spirometrii nebo při častých exacerbacích (více než 2 exacerbace v posledních 12ti měsících vyžadujících léčbu kortikosteroidy nebo antibiotiky). Pokud se IKS podávají bez kombinace s LABA jsou doporučeny jejich střední a vysoké dávky (viz tab. č. 4). Klinické studie z poslední doby prokazují dobrou účinnost fixních kombinací v dlouhodobé léčbě CHOPN, kdy jsou používány nejvyšší dávky fixních kombinací. Dlouhodobé podávání perorálních kortikosteroidů se při léčbě stabilizované CHOPN nedoporučuje. Rovněž se nedoporučuje provádět terapeutický test dvoutýdenním podáváním 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu, neboť má spornou prediktivní hodnotu pro účinnost dlouhodobé léčby IKS u CHOPN. Podání systémových kortikosteroidů má své opod-

tabulka č. 4

Ekvipotentní dávky IKS v mg pro dospělé

| | Nízká dávka | Střední dávka | Vysoká dávka |
|-----------|-------------|---------------|--------------|
| BDP - CFC | 200 - 500 | 500 - 1000 | > 1000 |
| BDP - HFA | 100 - 250 | 250 - 500 | > 500 |
| BUD | 200 - 600 | 600 - 1000 | > 1000 |
| FP | 100 - 250 | 250 - 500 | > 500 |

*BDP - CFC beklomethason dipropionat, kde je hnací plyn CFC,
CFC - HFA beklomethason dipropionat, kde je hnací plyn HFA,
BUD - budesonid, FP - flutikason propionat*

statnění při léčbě akutní exacerbace CHOPN. Léčba alfa 1 - antitrypsinem je indikována u mladých nemocných s vrozeným deficitem tohoto enzymu a s prokázaným emfyzémem. U stabilizované CHOPN není standardně doporučena dlouhodobá léčba mukolytiky. Zvažuje se však doporučení dlouhodobě podávat mukolytika s antioxidačním účinkem, která snižují četnost exacerbací. Jedná se o **N-acetylcystein** a **erdosteín**.

U nemocných s CHOPN je doporučena pravidelná každoroční **protichřipková vakcinace**. V léčbě stabilizované CHOPN se uplatňují i některé postupy nefarmakologické léčby. Velmi důležitá je rehabilitace, která zvyšuje fyzickou kondici nemocných, zlepšuje jejich kvalitu života a příznivě ovlivňuje počet a dél-

ku hospitalizací a celkovou délku přežití. Doporučená délka rehabilitačních programů je déle než 2 měsíce.

U nemocných se závažnou respirační insuficiencí je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT). Před jejím zahájením je nezbytné vyšetření na specializovaném pracovišti, při kterém se zjistí, zda tato léčba není u nemocného kontraindikována (např. z důvodu retence CO₂ během podávání kyslíku nebo kvůli kouření) a stanoví se optimální průtok kyslíku. U nemocných je nutné kontrolovat především dodržování minimální denní doby aplikace kyslíku zajišťující účinnost této léčby (více než 15 hodin).

Chirurgické postupy léčby se uplatňují především u nemocných s převahou emfyzému. Bu-

lektomie spočívá v odstranění velké buly, zatímco při volumredukční operaci se odebere část plic s nejméně vyjádřenými emfyzematózními změnami. Společným cílem obou těchto postupů je dekomprese zbylého funkčního plicního parenchymu a zlepšení ventilačních poměrů. V konečných stádiích choroby je možné zvážit transplantaci; nemocní jsou zařazeni na čekací listinu po vyšetření ve specializovaných indikačních centrech. Přestože kauzální léčba této nemoci dosud neexistuje, máme k dispozici léky, které dokáží zmírnit obstrukci, zlepšit kvalitu života, zmenšit frekvenci exacerbací. Proto terapeutický nihilismus je již v současné době neospravedlnitelný.

Literatura:

- 1) Musil J., Vondra V., Kos S.: Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence chronické obstrukční plicní nemoci, Vltavín, 2001, 208s (příklad)
- 2) Vondra V., Musil J., Kos S., Králíková E.: Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) /Moderní směry v diagnostice a léčbě/. Vltavín, 2002, 64s.
- 3) Celli B.R., MacNee W., and committee members: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Resp J, 2004, 23, s.932 - 946
- 4) National Institute for Clinical Excellence: Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guideline 12. 2004. www.nice.org.uk
- 5) Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated July, 2004, 27s
- 6) World Health Report 2002. Geneva: World Health Organisation, 2002.
- 7) www.who.int/whr/2002/en

Boehringer Ingelheim - Mucosolvan



Praktičtí lékaři by mohli mít problém na evropském trhu práce

Praktičtí lékaři by mohli mít problém s uplatněním na evropském trhu práce. Na rozdíl od svých kolegů v zemích EU se dělí na praktiky pro dospělé a pro děti. V EU je běžná profese rodinného lékaře, který pečuje o všechny. V Česku je vzdělávání k této specializaci připraveno, stát je ale finančně nepodpořil. ČTK to řekl vědecký sekretář Společnosti všeobecného lékařství Bohumil Seifert, prezident mezinárodního sympozia o praktickém a rodinném lékařství. Na dvou denní setkání v hotelu Praha přijelo 120 praktických lékařů ze Slovenska, Polska, Estonska, Litvy a Lotyšska, Maďarska, Slovinska, Rumunska a Bulharska. Spojuje je výchozí pozice jejich zemí, všechny vyšly ze státního zdravotnictví a procházejí reformami. Při srovnání těchto zemí ocenil Seifert systém vzdělávání v tomto oboru v Estonsku a Slovinsku. Česko je podle něj zase oceňováno pro způsob plateb za péči praktikům. Jde o kapitační platbu, kdy lékař dostává pevný měsíční poplatek za registrovaného pacienta, k tomu platby za prevenci. Evropská lékařská společnost podle Seiferta ocenila i systém doporučených léčebných postupů, jež odborná společnost vytvořila. Líbil se jim i systém spolupráce praktiků se specialisty. Ze 40.000 lékařů v Česku je 5000 praktiků pro dospělé a 2200 pro děti a dorost. Na primární péči jde 5,5 procenta ze zhruba 170 miliard, s nimiž zdravotní pojišťovny ročně hospodaří. Problém podle Seiferta je, že částka na primární péči dlouhodobě klesá, přestože obecně se zdůrazňuje význam této péče. Praktikům přibývá v ordinacích pacientů s tím, jak se zkracuje nemocniční léčba a stárne populace, zajišťují i domácí péči.

Britští vědci zjistili globální pokles krevního tlaku

Britští vědci zjistili, že se celosvětově snižuje lidem krevní tlak. Nevědí ale proč. O výsledcích studie v 21 zemích na čtyřech kontinentech informují v nejnovějším čísle odborného časopisu British Medical Journal. Během deseti let se celkový krevní tlak u populace snížil v průměru o dva milimetry rtuťového sloupce. Příčinou podle odborníků ale není zvýšené používání léků. „Zdraví závisí na mnohem více faktorech, než jen polykání pilulek,“ napsal autor studie Hugh Tinstall-Pedoe, který je profesorem kardiologie a epidemiologie v Dundee. Jedním z důvodů, proč podle výzkumného týmu nejsou příčinou snížení tlaku léky, je skutečnost, že bylo zaznamenáno ve všech skupinách, ale léky obvykle berou jen lidé s nebezpečně zvýšeným tlakem. „Ukázalo se, že hodnoty u lidí se středními nebo nízkými hodnotami se tlak snížil stejně jako u této populace (s vysokým tlakem),“ vysvětlil Tinstall-Pedoe. Příčinou nemůže být ani zlepšení životního stylu. Pokud by tomu tak bylo, musela by se snižovat obezita, ale trend je přesně opačný.

Zdroj: www.zdravcentra.cz

Screening deprese v primární péči

MUDr. Jaroslava Laňková

Koordinátora projektu za SVL ČLS JEP

Souhrn:

Deprese patří k nejčastějším duševním poruchám a postihne alespoň jednou za život 10-15% populace. Díky své vysoké prevalenci, riziku chronicity a invalidity a v neposlední řadě i riziku předčasné smrti představuje obecný zdravotní a hospodářský problém. Přitom včasný záchyt a léčba může nejen zachránit postiženého, ale přinést i významné ekonomické úspory společnosti.

Klíčová slova:

screening, deprese, pilotní projekt, CDP-PL

Primární péče jako místo prvního kontaktu má unikátní příležitost pro záchyt časných stádií nemocí. Je to však nelehký úkol, protože právě včasné stádia, bez rozvinutých typických příznaků, se diagnostikují těžko, vyžadují bdělost a dobrou znalost problému. Silná a erudovaná primární péče je základním pilířem všech vyspělých zdravotních systémů.

Podle údajů v doporučených postupech vydaných Centrem doporučených postupů pro praktické lékaře (CDP-PL) může praktický lékař očekávat ve své denní klientele asi 10% depresivních pacientů, z toho dvakrát více žen než mužů. Depresí bude trpět 47% pacientů po cévních mozkových příhodách, 45% pacientů po infarktu myokardu a například i každá pátá bezdětná kuřačka nebo vdova. Asi 5% depresivních pacientů ukončí svůj život sebevraždou, muži přitom 4x častěji než ženy.

Každý desátý pacient

Navštíví-li praktického lékaře se svými obtížemi 150 pacientů, což je asi týdenní obrát v ordinaci, můžeme předpokládat (odmyslíme-li chybu malých čísel), že přibližně 15 z nich bude trpět depresivní poruchou, z toho bude pravděpodobně 10 žen a 5 mužů.

Pacienti s depresí trpí, duševně i tělesně. Proto lze předpokládat, že naprostá většina z nich dříve nebo později svého - nejčastěji praktického - lékaře navštíví pro různé somatické obtíže. Bohužel odha-

dem jen polovina z nich je rozpoznána a správně diagnostikována. Ovšem mnohem více alarmující je zjištění, že celých 40% z těch, kdo spáchali sebevraždu, navštívilo v předcházejících čtyřech týdnech lékaře.

Screening už v dubnu

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP si je vědoma rezerv a možností primární péče pro včasnou diagnostiku a léčbu depresivních poruch. Koncem roku 2004 vydala cestou CDP-PL doporučený postup pro praktické lékaře na diagnostiku a léčbu deprese a rozeslala ho v písemné a elektronické podobě všem praktickým lékařům. V lednu 2005 uspořádala na toto téma sérii regionálních seminářů a doprovodila je řadou článků v odborných časopisech. Nyní rok po základní implementaci doporučení pro diagnostiku a léčbu připravuje program na screening deprese.

Pilotní projekt bude ve vybraných ordinacích praktických lékařů ve všech regionech spuštěn počátkem dubna. Cílem projektu bude nejen zjištění prevalence deprese v daných lokalitách, ale i vyzkoušení a výběr vhodné a praktické metody pro všeobecný screening deprese. První výsledky tohoto projektu budou předneseny na výroční konferenci SVL ČLS JEP v listopadu 2006 v Karlových Varech.

Literatura u autorky

Zentiva - Citalec

POEM (Patient oriented evidence that matters)

Vědecké důkazy aplikovatelné v každodenní péči o pacienta

Zvýšená tolerance glukózy předpovídá mortalitu u nediabetiků

► **Klinická otázka:** Může vyšší hladina glykémie nalačno nebo vyšší hodnota glykémie 2 hodiny po jídle předpovídat u mortalitu u mužů?

► **Závěr:** Vyšší hladina glykémie nalačno nebo vyšší hodnota glykémie 2 hodiny po jídle u mužů středního věku mají prediktivní hodnotu pro následnou mortalitu. Nicméně to nezbytně neznamená, že snižování této glykémie léčbou snižuje mortalitu; toto demonstrováno nebylo - viz the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group. *Lancet* 1998;352:837-53). (LOE = 1b)

► **Reference:** Sorkin JD, Fleg JL, Muller DC, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality. *Diabetes Care* 2005;28:2626-32.

► **Typ studie:** Kohortní (prospektivní)

► **Financování:** Vláda

► **Prováděcí prostředí:** Populace

► **Synopse:** Autoři začali v r. 1963 a zapojili 1236 mužů do dlouhodobé studie o stárnutí. Žádný z mužů neměl v době zapojení do studie diabetes. V době zapojení do studie byla u mužů vyšetřena glykémie nalačno a později také postprandiální glykémie 2 hodiny po jídle. Muži byli sledováni průměrně po dobu 13,4 let, setrvávání ve sledování bylo téměř 100%.

Průměrný věk mužů v době zapojení do studie byl 53 let, 35% mužů zemřelo během sledovaného období. Riziko mortality se zvyšovalo s hladinou glykémie vyšší než 6,1 mmol/l. Při hladině glykémie 6,1-6,9 mmol/l dosahovalo relativní riziko hodnoty 1,41 41 (95% CI, 1,01-1,97); při hladině glykémie 7,0-7,7 mmol/l bylo relativní riziko 2,02 (1,09-3,73). Podobně to bylo u postprandiální glykémie 2 hodiny po jídle. Glykémie vyšší než 7,8 mmol/l také předpovídala vyšší riziko mortality.

Důležité upozornění: Tento typ studie prezentuje vztah, který může nebo nemusí být příčinou. Jinými slovy - přestože vyšší hladiny glykémie jsou asociovány s vyšším rizikem mortality, neznamená to ještě, že snížení hladiny glykémie zvrátí toto riziko; zvýšená hladina glykémie může být pouhým márkem ale ne příčinou mortality.

Nízkotučná dieta nepůsobí zvýšení váhy u postmenopauzálních žen

► **Klinická otázka:** Zvyšují nízkotučné

diety bohaté na karbohydráty riziko obezity u postmenopauzálních žen?

► **Závěr:** Dodržování dlouhodobých doporučení na snížení tuků v jídle a zvýšení příjmu ovoce, zeleniny a celozrnných potravin u postmenopauzálních žen nepůsobí zvýšení jejich váhy. (LOE = 2b)

► **Reference:** Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: The Women's Health Initiative dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:39-49.

► **Typ studie:** Randomizovaná kontrolovaná studie (jednostranně zaslepená)

► **Výběr:** nejisté

► **Financování:** Vláda

► **Prováděcí prostředí:** Ambulantní (jakékoliv)

► **Synopse:** Vede se polemika o tom, zda-li diety s nízkým obsahem tuků zvyšují riziko obezity. Autoři náhodně rozdělili (nejisté utajení výběru) 48,835 postmenopauzálních žen ve věku 50 až 79 let do skupiny intervenční -s dietou s nízkým obsahem tuků (n = 19,541) a do skupiny kontrolní- s vlastním výběrem diety (n = 29,294). Ženy v intervenční skupině prošly sérií školení na snížení obsahu tuků v dietě (na 20%) a zvýšení příjmu ovoce, zeleniny a celozrnných potravin. Účastnice byly informovány o tom, že dieta nebyla zaměřena na redukci váhy. Ženy v kontrolní skupině obdržely obecné dietní rady a bylo jim dovoleno, aby si samy vybraly svou dietu. Subjekty si samy monitorovaly svou dietu za použití dotazníků na frekvenci jídel. Poměr vyplněných formulářů byl 81% po 8 letech. Pracovníci zaslepení k rozdělení skupiny provedli antropometrické hodnocení. Za použití analýzy se záměrem léčit bylo zjištěno, že ženy v intervenční skupině snížily v prvním roce váhu průměrně o 2,2kg a udržovaly ji signifikantně níže než ženy v kontrolní skupině (rozdíl o 1,9 kg v 1. roce a 0,4kg v 7,5 roce). Mezi ženami v intervenční skupině nebylo v době sledování zaznamenáno žádné zvýšení váhy nad výchozí hodnoty. Navíc nebyl pozorován ani žádný sklon ke zvyšování váhy jak v různých věkových, tak etnických skupinách nebo různých výchozích BMI (body mass index).

Léčba gastroesofageálního refluxu má minimální vliv na chronický kašel

► **Klinická otázka:** Je léčba gastroesofageálního refluxu u dětí a dospělých s nespecifickým kašlem přínosná pro zlepšení kašle?

► **Závěr:** Léčba gastroesofageálního refluxu (GERD) u pacientů s chronickým kašlem může být u některých pacientů účinná, ale účinek není všeobecný nebo konzistentní. Může být vhodné léčbu zkusit, ale neočekávejte, že se mnoho pacientů zlepší. (LOE = 1a)

► **Reference:** Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-14.

► **Typ studie:** Meta-analýza (randomizované kontrolované studie)

► **Financování:** Nadace

► **Prováděcí prostředí studie:** Ambulantní (jakékoliv)

► **Synopse:** V rámci této meta-analýzy autoři prozkoumali MEDLINE, the Cochrane Controlled Trials Registry, a EMBASE se zaměřením na výzkumy hodnotící léčbu GERD u pacientů s kašlem trvajícím alespoň 3 týdny. Hledali také odkazy na články a kontaktovali autory. Dva recenzenti nezávisle prostudovali vyhledávací literatury a vybrali 11 studií včetně studií uvedených v tomto přehledu. Výše uvedený přístup k chronickému kašli byl studován pouze u 338 pacientů, pro některé výstupy byl tento počet pacientů malý.

Dvě studie u dětí zjistily určité zlepšení u symptomů GERD, ale nenašly stálý účinek na kašel. Výsledky studie nemohly být zařazeny do meta-analýzy. U dospělých byly provedeny pouze 3 studie, které zapojily do sledování celkem 49 pacientů, hodnotily přítomnost kašle na konci sledování. Žádná z těchto třech studií nezjistila příznivý účinek a nebyl zjištěn žádný efekt, ani když studie byly sloučeny.

Stupeň kašle nebyl konzistentně zlepšen ani v jiných studiích s inhibitory protonové pumpy; 2 studie s omeprazolem, když byly sloučeny, ukázaly sice malý, ale signifikantní účinek na zlepšení stupně kašle, zatímco na druhé straně 2 studie na jiný inhibitor protonové pumpy účinek nezjistily. Dvě křížené studie, ve kterých každý pacient dostal placebo a potom aktivní léčbu, zjistily signifikantní zlepšení stupně kašle během aktivní léčby, ale tyto dvě studie zahrnovaly pouze 35 pacientů.

Copyright © 2006 by Wiley Subscription Services, Inc. All rights reserved.
(připravila Jaroslava Laňková)

Inhalační kortikosteroidy

MUDr. Ján Dindoš

Privátní plicní a praktický lékař, Neratovice

Souhrn:

V posledních letech se výrazně zvýšila obliba i spotřeba inhalačních kortikosteroidů (IKS) jak léků číslo 1, tak v preventivní léčbě perzistujícího bronchiálního astmatu a v léčbě alergické rýmy. Od r. 2004 jsou IKS zařazeny i do léčby CHOPN. Dnes je jednoznačně preferováno podávání léku inhalační cestou, neboť lék se tak dostává přímo do dýchacích cest, kde poměrně rychle dosahuje vysokých účinných koncentrací a přitom má minimální nebo žádné klinicky významné nežádoucí systémové účinky, protože je výrazně snížena jeho biologická dostupnost, tedy podíl léku, který dosáhne systémové cirkulace.

I když astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) jsou morfologicky dvě rozdílné nemoci a každá z nich má jinou prognózu a také strategii léčby, obě jsou charakterizovány chronickým, v současné době zatím nevyléčitelným a tedy celoživotním zánětem dýchacích cest. V léčebné strategii astmatu a CHOPN vybíráme individuálně nejenom lék pro pacienta, ale také i vhodný inhalační systém, se kterým je nutno pacienta dokonale seznámit a kontrolovat jeho správnou inhalační techniku.

Klíčová slova:

inhalační kortikosteroidy, astma bronchiale, alergická rýma, CHOPN

Úvod

Podle údajů expertů WHO je ve světě 600 miliónů lidí s chronickou obstrukční plicní nemocí a 300 miliónů lidí s bronchiálním astmatem. Oběma nemocemi tedy trpí celkem více než 1/7 lidské populace. Onemocnění dýchacích cest se stala v posledních několika desetiletích velmi závažným problémem lidstva, se stoupající morbiditou a mortalitou. Díky tomu způsobují značnou zdravotní a ekonomickou zátěž nejenom pro jednotlivé nemocné, ale i pro celou společnost. Tyto nemoci jsou příčinou značného omezení pracovní schopnosti populace, vedou také k četným pracovním a školním absencím a způsobují enormní náklady jak na léčbu, tak nepřímě i na snížení pracovní schopnosti a společenského uplatnění nemocných.

Nové léčebné postupy vycházejí z poznání zářet jako podstaty obou těchto nemocí. U astmatu a CHOPN jde v podstatě o zářetlivé procesy do značné míry odlišné, protože u astmatu jde především o „eosinofilní zá-

něť“, u CHOPN zase o „neutrofilní zářet“. Odlišné jsou nutně i léčebné postupy. Přesto dochází v léčbě nejen k souběhu obou nemocí (celkem 10 % ze všech pacientů má astma i CHOPN dohromady), ale i k určitému sblížení a překrývání v terapii obou nemocí. Ještě před pár lety se tvrdilo, že pokud jsou v léčbě nemoci efektivní inhalační kortikoidy, jde jednoznačně o bronchiální astma a jistě se nejedná o CHOPN, která je tzv. kortikorezistentní. Jak ukázaly ale poslední výzkumy, i inhalační kortikosteroidy můžou zlepšit stav nemocných s CHOPN, která tím pádem není a priori jednoznačně onemocněním, kde terapie je stále bez efektu. Proto tento fakt vzaly do úvahy jak celosvětové, tak i celonárodní dokumenty týkající se diagnostiky, prevence a léčby CHOPN, které byly revidovány a znova publikovány v r. 2004 pod záštitou WHO, z celosvětové iniciativy tzv. Globální iniciativy proti chronické obstrukční plicní nemoci (v anglické zkratce GOLD), resp. Českým občanským sdružením proti CHOPN (ve zkratce ČOPN). Obdobná

iniciativa ale existuje i pro astma bronchiale, a to již 11 let, která se v celosvětovém měřítku jmenuje Globální iniciativa pro astma (angl. zkratka GINA) a její národní obdoba je známa i mezi praktiky a laickou veřejností jako ČIPA, tedy Česká iniciativa pro astma. Také terminologie inhalačních systémů se odvíjí z anglické terminologie uváděné v základním dokumentu GINA.

Inhalační systémy používané pro aplikaci inhalačních kortikosteroidů

- ▶ První skupinu tvoří inhalační systémy používající ke své činnosti stlačený hnací plyn. Patří sem aerosolové dávkovače (MDI – metered dose inhaler), jde o dávkovače, ve kterých se dnes používá jako hnací plyn hydrofluoroalkan, proto mají někdy i zkratku MDI – HFA. Jejich kontejner mívá obvykle 200 dávek léku. Dávkovače, kde byl hnacím plynem freon, končí také díky Kjotskému protokolu i v ČR!
 - ▶ Druhou skupinu tvoří dávkovače pro práškovou formu léku (angl. zkratka DPI – dry powder inhaler), které je možné rozdělit do několika podskupin:
 - ▷ Jednodávkové inhalátory (Aerolizer, Handihaler, Inhalátor M), kde se vždy po využití léku musí prášek nahradit opět novým.
 - ▷ Malé mnohodávkové (Diskhaler), kde je zásobník (cartridge) pro 8 dávek léku.
 - ▷ Vícedávkové s předem oddělenými dávkami (Diskus – má celkem 60 dávek).
 - ▷ Vícedávkové rezervoárové, kde je nutno dávku oddělit bezprostředně před inhalací (Turbuhaler 60 – až 200 dávek, Easyhaler 100 – až 200 dávek).
- Problém práškových aerosolů je v tom, že se jedná o velice malé množství léku, a proto, aby došlo k jeho účinku v plicních alveolech, je nutné navázat je na nosič, kterým bývá krystalická laktóza, nebo agregovat tyto malé dávky léku do větších částic a pak je za pomoci disperzní mřížky deagregovat znovu na malé částice.
- ▶ Další skupinu inhalačních systémů tvoří nebulizátory, které produkují tzv. vlhký aerosol. Tato léčba je jedna z neúčinnějších, ale problémem je relativně vysoká

cena nebulizátoru. Používá se jich v ambulancích ORL, TRN, také na odděleních interní medicíny a ARO, nebo pro domácí léčbu těžkých astmatiků. Je jenom otázkou času, kdy se stanou normální součástí výbavy ordinace praktického lékaře. Dnes se jednoznačně preferuje nebulizační léčba astmatického záchvatu, a proto by inhalátor neměl v ambulanci PL chybět!

- ▶ Poslední skupinou, která je také velice důležitá pro svou lehkou manipulaci, je skupina dechem aktivovaných aerosolových dávkovačů, nebo dokonce i pro práškovou formu léku. Jsou označeny jako dechem aktivované inhalační systémy (angl. zkratka BAI – breath – actuated inhaler).

Účinná inhalační léčba ale v základě spočívá v úspěšném dopravení léku na jeho místo určení, tj. do průduškového stromu a do plicních alveolů. Proto při aplikaci inhalačních přípravků do dýchacích cest si je třeba uvědomit, jaké jsou podmínky a mechanismy pro sedimentaci a adsorpci dispergovaných částic, v závislosti na jejich **velikosti!** Plocha stěn dýchacího ústrojí se směrem od dutiny ústní do dolních dýchacích cest enormně zvětšuje a v alveolách narůstá až na 70 – 100 m². V souvislosti s tím se značně mění i rychlost proudění vzduchu v dýchacích cestách. V horních dýchacích cestách proudí vzduch podstatně větší rychlostí, a proto se tam zachycují jen částice větší než 12 μm. V bronchiolách však výrazně klesá rychlost vzduchového proudu, a proto tam proniknou částice menší než 10 μm, částice menší než 10 μm jsou unášeny až do alveolu. Neúčinnější a nejvýhodnější pro inhalační efekt aerosolové léčby v plicním parenchymu jsou proto částice o velikosti od 0,5 do 5 μm. Pro inhalační prášky se udává zase neefektivnější velikost do 8 μm.

Částice menší než 0,3 μm jsou z velké části vydechovány ihned ven, a tak jsou také bez efektu.

Základní charakteristiky inhalačních systémů

Mezi základní charakteristiky patří: vnitřní odpor inhalačního systému, který čím je menší, tím je nutné menší inspirační úsilí a může být proto efektní i u dušných pacientů s těžkou obstrukční ventilační poruchou. Tady je nejvíc účinný Aerolizer. Dále je to konzistence léku, která je ovlivněna vlhkostí a manipulací s lékem. Rolí hraje také tzv. respirabilní frakce inhalačně podaného léku, kde je důležité, aby bylo co nejvíce částic

v rozmezí od 2,1 do 4,7 μm. Částice nad 4,7 μm jsou označovány jako hrubé částice. Plicní depozice představuje množství léku vyjádřené v % nominální dávky, které se dostane na místo určení, tj. do průduškového stromu a do plicních sklípků. Z DPI má nejvyšší depozici Turbuhaler a to 32 – 36 %, pak Easyhaler 24 – 26 %, obdobnou depozici má i Glenil jet – kolem 25 %.

Biologická dostupnost je jednou z farmakokinetických veličin, která vyjadřuje celkový podíl léku, který se po podání dostane do systémové cirkulace. U inhalačních léků platí jak pro inhalační kortikosteroidy, tak i pro inhalační bronchodilatancia, že musí mít nízkou systémovou biologickou dostupnost a orální biologickou dostupnost, ale vysokou plicní biologickou dostupnost.

U inhalačních kortikosteroidů se udává, že až 70 % z podaného léku se dostává z orofaryngu po polknutí do žaludku a následně se absorbuje ve střevech, zatímco do plic se dostane jenom 15 – 20 %, kde mají pak svůj lokální terapeutický účinek. I tady se z nich část absorbuje a dostává se krví do jater, kde jsou pak kortikosteroidy společně i s tou částí, která se do jater dostala ze střeva, inaktivovány při prvním průchodu játry. Neaktivovaná část spolknutého inhalačního kortikosteroidu pak zodpovídá za možné nežádoucí systémové účinky, jakými jsou chrapot, kandidóza úst a jícnu, vzácně se vyskytující kožní reakce a dermatitidy, nebo ještě vzácnější psychické příznaky, jako neklid a nervozita.

Opatrně se užívají v graviditě, ideální by bylo se jim vyhnout v prvním trimestru. Pokud dojde po jejich vysazení v graviditě ke zhoršení astmatu, preferujeme budesonid, který má velké studie, ve kterých je prokázáno, že k poškození plodu po něm nedochází. Také u dětí se při dávce do 200 mikrogramů budesonidu nebo jeho ekvivalentu (viz tabulka

č. 2) neprokázal zpomalený růst, jak to bývalo skoro pravidlem u perorálních kortikoidů.

Jednotlivé inhalační systémy

Tlakové aerosolové dávkovače (dávkované aerosoly)

Pro použití a dobrý efekt tlakového aerosolového dávkovače (MDI) je důležitá jeho správná aplikace, protože právě u nich dělájí pacienti nejvíce chyb. Pacienta je nutné aplikaci naučit, při návštěvě v ambulanci kontrolovat, zda lék správně užívá. Dnes se již neužívá freon jako hnací plyn, proto se upouští od nutného protřepávání přípravku, kterým rituál aplikace vždy začínal po sejmutí krytu (také to je důležité kontrolovat! V Anglii se ukázalo, že 5 % pacientů nechávalo ochranný kryt, nebo uzávěr na léku!) Pacient správně musí orientovat nádobku tak, aby byl náustek dole a nasadit si na něho ústní nástavec, nebo vdechovací nástavec (Spacer, Volumatic AeroChamber), který je v moderních doporučených postupech GINY a ČIPY doporučován pro všechny pacienty a pro všechny situace. Zvyšuje se tím podíl laminárního proudění, a tím se zlepšuje dodávání léku do plic s nižším výskytem nežádoucích účinků. Moderní CLENILI JET má již vdechovací nástavec, který se podobá šneku, jako součást léku.

Do této skupiny patří na českém trhu tyto inhalační kortikoidy: ALDECIN inhal. susp. pss. (Beclometazon dipropionát), který má 2 aplikátory, a to nosní, ALVESCO INHALER 160 inh. sol. pss. (Ciclesonid), jehož velkou výhodou je, že účinná látka se uvolní až v plicním parenchymu, a tak se výrazně sníží možnost kandidóz! BECLOFORTE INHALER, BECOTIDE INHALER a INFLAMMIDE by měly končit, protože mají jako hnací plyn freon. CLENIL JET 250 inh. sol. pss. (Beclometazon dipropionát v dávce

tabulka č. 1

Efektivita inhalace a její závislosti

- ▶ na charakteristice inhalačního systému
- ▶ na manipulaci s inhalačním systémem (proto nutné kontroly manipulace pacienta u PL!)
- ▶ na inspiračním manévru
- ▶ na plicní depozici
- ▶ na biologické dostupnosti

tabulka č. 2

Odhad ekvipotence dávek inhalačních kortikosteroidu (IKS)

| IKS/Dávka v mikrogramech | Nízká | Střední | Vysoká |
|--------------------------|---------|----------|---------------|
| Beklometazon HFA | 100-500 | 250- 500 | více než 500 |
| Budesonid DP | 200-600 | 600-1000 | více než 1000 |
| Flutikazon DP | 100-500 | 250-500 | více než 500 |

0,25 mg), ECOBEC INHALER a ECOBEC EASI BREATH inh. susp. pss. , jenž oba obsahují beclometazon dipropionát, ale druhý je aplikátor aktivovaný vdechem. FLIXOTIDE INHALER inh. susp. pss. se používá málo, protože se dnes v léčbě astmatu i CHOPN preferuje podávání tohoto léku společně s tzv. dlouhodobě – účinným beta – 2 – mimetikem, tzv. LABA, konkrétně jde o salmeterol, ovšem v prášku, pod názvem SERETIDE DISCUS, nebo DUASPIR DISCUS.

Inhalátory pro práškovou formu léku – DPI

Mají proti MDI výhodu ve snadnějším použití, neboť jde o dechem aktivované systémy, kde odpadá nutná koordinace ruka – nádech, jsou ale dražší. Na našem trhu se skvěle uplatňují pro svoji efektivnost a pro ekologickou inertnost. Patří sem BECLOMET EASYHALER, inh. plv. dos. (beklometazon dipropionát), BECODISKS inh. plv. dos. , také obsahuje beklometazon propionát, EASI – CORT inh. plv. dos. , obsahuje budesonid, dnes se ale preferuje PULMAX AIRMAX inh. plv. dos. , kde je také budesonid, ale s počítadlem. FLIXOTIDE DISCUS, inh. plv. dos. , který obsahuje flutikazon propionát, GLONA EASYHALER, inh. plv. dos. , kde je budesonid, MIFLONID AEROLIZER, kde je také účinnou látkou budesonid, ale pro více jemných částic pod 5 µm, má potenciál pro svojí vyšší účinnost. PULMICORT TURBUHALER inh. plv. dos. , je jedním z prvních inhalátorů pro práškovou formu v ČR, který také obsahuje budesonid. Dnes ale preferuje podávání tak u astmatu, jako i u CHOPN jeho kombinace s dlouhodobě – účinným beta – 2 – mimetikem, formoterolem, pod názvem SYMBICORT TURBUHALER.

V léčbě astmatu, která má být „šitá na míru pro konkrétního pacienta“, na začátku tohoto tisíciletí výrazně převládají kombinované preparáty. Jde o Symbicort a Seretide, nebo Duaspir, které se efektně užívají nejen v léčbě persistujícího astmatu, ale také poslední roky i v léčbě CHOPN od třetího stádia nemoci, dle upraveného doporučeného postupu („guidelines“) GOLDu z r. 2004!. Studie COSMIC dokázala, že podávání Seretide Discus 50/500, vede po 1 roku léčby k významnému ovlivnění dušnosti, poklesu FEV₁ oproti samotnému salmeterolu a také významně stoupl počet dní bez užití úlevové medikace a četnost exacerbací se také snížila. Calverley P. M. zase našel ve své studii, kde porovnával Symbicort 400/12, se samotným budesonidem a samotným formoterolem proti placebo, až 254 dní bez exacerbace, což také ukazuje u obou léků na jasný synergismus, který je ve prospěch pacienta!

Inhalační kortikoidy jsou užívány také v léčbě alergické rýmy, kde jejich intranasální podávání je podle studií, které srovnávaly účinnost jednotlivých typů léků, neúčinnější a jsou také v léčbě lékem č. 1. Jedná se o výsledky meta – analýz klinických studií, které vyhovely i požadavkům „medicíny založené na důkazech“. Patří sem BECLOMET NASAL AQUA, nas. spr. susp. , BECLONASE VODNÍ NOSNÍ SPREJ, FLIXONASE VODNÍ NOSÍ SPREJ, nas. spr. sus. , NASACORT AQ. ,nas. spr. sus. , NASOBEC nas. spr. sus. , NASONEX nas. spr. sus. , RHINOCORT Aqua, nas. spr. sus. a TAFEN nas. spr. sus.

Poznámka autora: Tyto léky opět od 1.1. 2006 mohou psát pro své pacienty i praktičtí lékaři!

Největším problémem inhalační léčby je často ochota k přijetí tohoto druhu léčby pacientem, čemuž dnes odborně říkáme compliance pacienta. Klinické studie ukázaly, že až 50 % pacientů nedodrží pravidelné dávkování inhalačních kortikoidů. Proto základem této dnes neúčinnější preventivní léčby inhalačními kortikoidy je dobrá komunikace s pacientem, upoutání pozornosti v interaktivním dialogu, kde bude pacient nejen poučen, ale někdy i pochválen a povzbuzen. Navíc je dobré stanovit si společné cíle tak, aby s eléčba astmatu dostala pod plnou kontrolu a navíc byla i bezpečná.

Literatura:

- 1) Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Špičák V., Kašák V., Pohunek P. ČIPA, Jalná, 2003, 188 s.
- 2) Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci, ČOPN, Vltavín, 2001, 210s.
- 3) Inhalační systémy, Feketeová E., Kašák V., Pohunek P., MediForum 2004, 26s.
- 4) Alergická rýma a její vliv na astma, Kolektiv ARIA, ČIPA, 2002 r., 38s.
- 5) Calverley PM, et. al.: Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. J. Respir. Journal, 2003, 22, 912 – 919s.

kazuistika...

Proktalgie jako první známka dekompenzované jaterní cirhózy

MUDr. Jiří Prokeš

Praktický lékař, Příbor

Jaterní cirhóza není onemocněním vzácným. Za posledních 30-50 let se úmrtnost na ni zdvojnásobila. Cirhóza může někdy probíhat zcela asymptomaticky nebo jsou příznaky nespecifické, a tak se někdy diagnostikuje až sekundárně. Ve střední Evropě se udává procento takových cirhóz mezi 20-30%. S touto nepříjemně překvapivou diagnózou jsem se setkal u svého pacienta XY, ročník 1935, obyvatele domova důchodců. Pacient trpěl dlouhá léta diabetem, v roce 2003 měl nepříjemnou a terapii dlouho odolávající Bellovu obrnu lícního nervu, posléze byla u něho diagnostikována Parkinsonova nemoc. Měl v anamnéze anikterickou formu infekční hepatitidy, která přešla do chronického stádia. Občasné kontroly „jaterních testů“ nesignalizovaly hrožící nebezpečí. Bilirubin byl v normě, AST a ALT těsně nad 1,0, GMT 5,29, kreatinin 120. Měl chronickou ischemickou chorobu srdeční se stavem po zadním IM.

Tento pacient si začal v polovině října 2005 stěžovat na bolesti, později svědění a pálení v okolí konečníku. Vyšetření zevního anu i per rektum bylo negativní. Nemocný dostal anti-hemoroidální čípky a mast. 2. 12. bylo provedeno proktologické vyšetření, které vyznělo negativně. Při kontrole 21. 12. je popisován zbytnělý vykrvácením z jícnových varixů. Doporučená léčba byla symptomatická. V těchto dnech si pacient rovněž začal stěžovat na svědění trupu a pravého ramene. Objektivně nebylo možno prokázat patologii, kůže byla anikterická.

2. 1. 2006 jsem byl k pacientovi přivolán pro zvracení krve. Nemocný byl při vědomí, hypotenzní, anemický. Přivolaný lékař RZP zajistil ihned převoz na mezioborovou jednotku intenzivní péče, kde však nemocný přes veškerou péči zmirá na hemoragický šok způsobený vykrvácením z jícnových varixů. Příčina smrti jasná, pitvou zjištěná jaterní cirhóza by nebyla tak překvapivá, kdybych pomyslel na prodělanou infekční hepatitidu a po ní přicházející chronickou hepatitidu. Tuto skutečnost si rezervuji k důkladnému sebezpytování a uvažuji dále - je možné zařadit proktalgiu mezi klinické známky počínající dekompenzace jaterní cirhózy? Po této zkušenosti se domnívám, že ji lze zařadit mezi známky nespecifické. Vnitřní hemoroidy jsou sice v populaci tak široce rozšířené, že pouhá jejich existence nedovoluje usuzovat na koliki. Začneli se však s nimi nebo v jejich okolí něco dít - bolest, pálení či jiné nepříjemné senzací a je endoskopicky zjištěna jejich zvýšená krevní náplň, je možné při znalosti anamnézy pomýšlet i na tak závažné onemocnění. Tento klinický příznak je bohužel velmi pozdní. Signalizuje již pokročilou přestavbu jaterní tkáně a je otázkou, zda může zajistit pacientovi, při jeho správné interpretaci, delší přežití. Tato kazuistika však přináší i jedno další poselství - nemysleme si, že pacienty, o které se dlouhá léta staráme, dobře známe. Při výskytu i velice nespecifických obtíží, a byť se jedná o seniora, neváhejme pacienta podrobněji vyšetřit, zalistovat v anamnéze, zvážit skutečnosti a ušetřit si tak nejedno nepříjemné překvapení.



znalostní test č.3/2006 - hodnocen **5 kredity ČLK**

Správné odpovědi testu č. 2/2006: 1c; 2c; 3b; 4a; 5a; 6b; 7a; 8b; 9c; 10a

Tento test je zařazen do kontinuálního vzdělávání ČLK a za správné vyřešení testu bude řešitelům přiděleno **5 kreditů ČLK**.

Podmínkou ČLK pro přidělení kreditů je zaslání odpovědí v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na www.svl.cz, a to nejdéle do **30.4.2006**.

Písemné odpovědi zasílejte na adresu **Oddělení vzdělávání SVL ČLS JEP, U Hranic 16, 100 00 Praha 10**

Využijte tři platné pokusy o vyřešení tohoto testu elektronickou cestou na adrese www.svl.cz.

Získané kredity budou úspěšným řešitelům připočítány k ročnímu souhrnnému certifikátu člena SVL ČLS JEP. Lékařům, kteří se nemohou prokázat číslem člena SVL ČLS JEP, kredity bohužel přidělovány nebudou.

Léčba perorálními antidiabetiky

1. Možnost farmakoterapie zvažujeme, nedaří-li se režimovými opatřeními dosáhnout:

- a) lačné glykémie pod 6 mmol/l a hladiny HbA1C pod 4%
- b) lačné glykémie pod 6 mmol/l a hladiny HbA1C pod 6%
- c) lačné glykémie pod 7 mmol/l a hladiny HbA1C pod 6%

2. Deriváty sulfonylurey jsou prvním lékem volby:

- a) u neobézních diabetiků 2. typu (BMI do 27 kg/m³)
- b) nejsou nikdy prvním lékem volby
- c) pouze u obézních diabetiků 2. typu (BMI nad 27 kg/m³)

3. Maximální celková denní dávka metforminu je:

- a) 2000 mg
- b) 3000 mg
- c) 4000 mg

4. Kontraindikací léčby thiazolidindiony je:

- a) renální insuficience
- b) respirační insuficience
- c) kardiální insuficience

Antihistaminika

5. Antihistaminika byla do klinické praxe zavedena roku:

- a) 1940
- b) 1966
- c) 1972

Léčba akné v praxi

6. Nepravé akné, čili akneiformní erupce se liší od pravého akné:

- a) přísnou lokalizací v seboroické predilekci
- b) nepřítomností komedonů
- c) polymorfními projevy

Onemocnění prostaty

7. Mezi potenciálně rizikové faktory vzniku karcinomu prostaty patří:

- a) konzumace živočišných produktů obsahujících tuky (zejm. červené maso)

- b) potraviny s vysokým obsahem lykopenu (rajčata, grapefruity, červený meloun)
- c) nadměrné pití zeleného čaje

8. Muži s karcinomem prostaty mohou mít stále normální hodnoty PSA, a to:

- a) asi ve 3% případů
- b) asi ve 10% případů
- c) asi ve 25% případů

Zásady diagnostiky a léčby stabilního stádia chronické obstrukční choroby

9. O diagnóze CHOPN by se mělo uvažovat u nemocných se suspektními příznaky a ve věku:

- a) nad 35 let
- b) nad 45 let
- c) nad 50 let

10. Bronchiální obstrukci posuzujeme podle hodnot:

- a) VC (FVC)
- b) FEV1
- c) poměru FEV1/VC (FVC)

odpovědní lístek - test č. 3/2006

Jméno a příjmení

Adresa pracoviště

Členské číslo SVL (povinný údaj)

(bez tohoto čísla kredity nemohou být přiděleny)

řešení:

| | | | |
|---|--------------------------|----|--------------------------|
| 1 | <input type="checkbox"/> | 6 | <input type="checkbox"/> |
| 2 | <input type="checkbox"/> | 7 | <input type="checkbox"/> |
| 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> |
| 4 | <input type="checkbox"/> | 9 | <input type="checkbox"/> |
| 5 | <input type="checkbox"/> | 10 | <input type="checkbox"/> |

Pfizer - Accuzide

Pfizer - Zorem