



Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

practicus

číslo 7/2006

ročník 5

určeno všem
praktickým
lékařům



“Život je naším
životním posláním”



Boehringer
Ingelheim

HARTMANN



Vydává
Practicus s.r.o.

www.practicus.cz



znalostní test
hodnocen
5 kredity ČLK
nově na konci
časopisu

Z obsahu:

Hypertenze u seniorů

Blokátory vápníkových kanálů

Rizikové faktory aterosklerózy

Chřipka - sezónní, pandemická a ptačí

Informační stránky SVL ČLS JEP

**nejjoblíbenější časopis
praktických
lékařů**
(Cesgidim,
září 2005)

Pfizer - Sortis



EDITORIAL

Vážené kolegyně a kolegové,

podzimní měsíce jsou vždy bohaté na události. Po letní odmlce se vše vrací do normálních kolejí a dohání to, co se nestihlo na jaře. Trvalé změny na politické scéně přináší novinky a změny téměř každý den. Po bouřlivém prvním pololetí tohoto roku se situace pro praktické lékaře opět zlepšuje. 6. září 2006 byla podepsána nová dohoda o cenách a regulacích v segmentu praktických lékařů pro celý rok 2007, která přináší mnoho pozitivních změn v úhradách, kromě návratu ke sledování komplexních nákladů pro výpočet regulací se dosáhlo i toho, aby výše úhrad a regulací pro praktické lékaře nemohla být měněna ze strany Ministerstva zdravotnictví. (Více informací najdete na www.splcr.cz). Doufejme jen, že tento pozitivní trend bude pokračovat.

V září proběhly korespondenční volby do výboru naší společnosti (SVL ČLS JEP). Nový výbor bude mít 17 členů + 3 členy revizní komise a je volen na období 4 roky. Poprvé bude představen na výroční konferenci společnosti v listopadu t.r. Výsledky přineseme v příštím čísle.

Kromě politických událostí je zde i bohatá nabídka odborných akcí. Nejvýznamnější je výroční konference Společnosti všeobecného lékařství, která se koná ve dnech 8.-11. listopadu v Karlových Varech. Na konferenci je stále možno se přihlásit. Více informací na www.svl.cz. 11.-14. října se bude v Praze konat pracovní schůze výboru Euractu (Evropská akademie učitelů praktického/rodinného lékařství, www.euract.org), na kterou přijede přes 30 národních zástupců z Evropy. Na programu jsou sjednocující jednání o pregraduální a postgraduální výuce v praktickém lékařství, jednání o možnostech a způsobech celoživotního vzdělávání. V rámci tohoto setkání bude pořádána i konference otevřená pro české praktické lékaře. Tématem konference je internetové vzdělávání v medicíně. Konat se bude v pátek 13. října od 14 hodin v hotelu Belvedere na Praze 7. Zájemci jsou srdečně zváni. Bližší informace najdete uvnitř tohoto čísla.

V záplavě jiných informací však nezapomeňme na pravidelná měsíční setkání na seminářích SVL ČLS JEP v regionech. V každém měsíci je představován nový doporučený postup spolu s doprovodnými přednáškami a diskusemi k tématům. V září probíhá vzdělávání na téma péče o diabetika a současně je představován a diskutován nový doporučený postup na diagnostiku a léčbu diabetu pro praktické lékaře. Říjen je věnován problematice onemocnění prostaty, listopad náhlým příhodám břišním a v prosinci se budeme věnovat osteoporóze. Kromě hlavních témat k doporučeným postupům jsou přiřazována další témata podle aktuálních potřeb vzdělávání, vyplývajících také ze zpětných vazeb účastníků na seminářích. Na seminářích jsou rozdávány doporučené postupy v tištěné podobě a pro ty, kteří se nemohli zúčastnit přímo seminářů, postupně rozesíláme doporučené postupy v příloze tohoto časopisu. Podrobné a aktuální informace o konání seminářů najdete vždy na stránkách www.svl.cz.

Přeji nám všem, abychom všechny turbulence v českém zdravotnictví ve zdraví přežili, abychom zdravili své pacienty s laskavým úsměvem a měli radost ze své práce.

MUDr. Jaroslava Laňková
místopředsdkyně SVL ČLS JEP
pro kontinuální vzdělávání

Redakční rada

► Předsdkyně redakční rady:

MUDr. Jaroslava Laňková
(místopředsdkyně 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 Hl. 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 Vlnář, DrSc.
(Samostatná psychiatrická ambulance, Praha 8)
Doc. MUDr. Ludmila Vyhnanáková, CSc.
(ORL, FN Motol, Praha)

Najdete v příštím čísle...



- Průjmy
- Kašel
- Doporučené postupy terapie bolesti
- Chronické hepatitidy

Obsah

▶ Chronická žilní nedostatečnost a varikózní syndrom Prim. MUDr. Ivo Hofírek	286
▶ Hypertenze u seniorů Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.	290
▶ Intervenční preventivní medicína MUDr. Jozef Čupka	294
▶ Akutní hepatitidy Prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.	298
▶ Komentář k doporučením National Institut for Health and Clinical Excellence... Doc. MUDr. Věra Adámková	305
▶ SVL informuje	306
▶ Poznatky o mechanismech působení NSA a ochranných vlivech působících na sliznice zažívacího traktu MUDr. Zdeněk Fojtík, PhD.	309
▶ POEM	314
▶ Blokátory vápníkových kanálů - antagonisté vápníku Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.	316
▶ Rizikové faktory aterosklerózy MUDr. Miroslav Kocík	320
▶ Chřipka sezónní, pandemická a ptačí Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.	324
▶ Kazuistika: Náhlá srdeční smrt	329
▶ Znalostní test	330



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

Předsedkyně redakční rady:

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

Odpovědná redaktorka:

Renata Brtnická



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

Distribuván 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...

- ▶ Boehringer Ingelheim
- ▶ Hartmann Rico
- ▶ Hospimedica
- ▶ Janssen-Cilag
- ▶ JS Partner
- ▶ Orion Diagnostica
- ▶ Pears Health Cyber
- ▶ Pfizer
- ▶ PRO.MED.CS
- ▶ Sanofi-Pasteur
- ▶ Servier
- ▶ Svus Pharma
- ▶ Zentiva

Janssen Cilag - Durogesic

Chronická žilní nedostatečnost a varikózní syndrom

Prim. MUDr. Ivo Hofírek

I. interní kardiologická klinika, FN U sv. Anny, Brno

Souhrn:

Chronická žilní nedostatečnost je nejčastější cévní onemocnění a patří spolu se svými následky k nejnákladnějším kardiovaskulárním onemocněním. Příčinou chronické žilní nedostatečnosti je zvýšení žilního krevního tlaku a žilní krevním městnání, především v dolních končetinách. Podmíněna je nedostatečností žilních chlopní v hlubokém nebo v povrchovém žilním systému nebo v obou. A to z rozličných příčin, jako následek prodělané hluboké žilní trombózy, tedy posttrombotickým syndromem. Nebo na povrchovém systému po flebitidách, vrozených poruchách stěny žil nebo poruchách samotných chlopní. Terapie žilní nedostatečnosti není jednoduchá, zaměřuje se většinou pouze na symptomatologii a korekci některých abnormalit. Stupňovaná komprese je základem terapie. Povrchovou žilní nedostatečnost je možné řešit odstraněním žil s refluxem, hlubokou žilní nedostatečnost lze ovlivnit jen částečně nebo minimálně.

Klíčová slova:

chronická žilní nedostatečnost, posttrombotický syndrom, hluboká žilní trombóza, varixy

Krev se většinou navrácí žilním systémem k srdci proti působení gravitace. Pohybu krve pomáhá svalová pumpa a tlakový spád v žilním řečišti, ale směr určují jednosměrné žilní chlopně. Přetlak a nedostatečná činnost (hlavně chlopní) a kapacita žilního systému jsou příčinami rozvoje projevů žilní nedostatečnosti a hromadění tekutiny. Tu do jisté míry pomáhá podle své omezené kapacity odvádět lymfatický systém.

Chronická žilní nedostatečnost (CVI) tvoří převážnou část onemocnění žil, které se v téměř 97 – 99 % případů objevují na dolních končetinách. Žilní systém končetin, dolních končetin, je tvořen povrchovým a hlubokým žilním systémem. Povrchový žilní systém je uložen supra – nebo epifasciálně. Hluboký žilní systém ve vnitřním prostoru končetiny. Fyziologický žilní krevní proud směřuje vždy k srdci, z povrchu do hloubky a proximálně. Normálně proti žilní nedostatečnosti působí

funkční bikuspidální chlopně a při chůzi komprese žil svalovými skupinami končetin. (9, 12, 16)

Chronická žilní nedostatečnost je dána zvýšením žilního krevního tlaku a městnáním žilní krve. Vzniká při narušení fyziologického směru proudu žilní krve, návratem krve opačným směrem zpět (refluxem) do distálních oblastí žilního systému nebo ztížením odtoku. Příčinou CVI bývá nedostatečnost žilních chlopní ve spojeních povrchového a hlubokého žilního systému nebo přímo v hlubokém nebo v povrchovém žilním systému (9, 12).

Žilní varixy (Vx) nejsou synonymem pro chronickou žilní nedostatečnost. Jsou charakterizovány místně se měnícím průměrem žíly a vinutým průběhem. Chlopně u primárních varixů nejsou postiženy, k jejich nedomykavosti dochází až při dilataci žíly. Postižení se týká povrchového žilního systému, protože jejich konstruk-

ce a fascie zabraňuje hlubokým žilám končetin v dilataci (to se ale netýká žil oblasti malé pánve). Mnohdy bývají zpočátku postiženy úseky spojení povrchového a hlubokého žilního systému, odstupů v. saphena magna (VSM) a v. saphena parva (VSP) nebo spojky, perforátory. Pokud se v postižených úsecích nezvýší žilní tlak a nedochází k městnání, nejsou varixy doprovázeny CVI. Histologicky se nachází místní hypertrofie a jinde atrofie medie žilní stěny. Intima nebývá postižena. Etiologie není jasná, jejich vývoj u člověka může hypoteticky souviset se vzpřímeným postojem (podobně jako degenerativní onemocnění páteře) (2, 9, 16).

U chronické žilní nedostatečnosti je vysoký žilní tlak v povrchových žilách výsledkem postižení klíčových chlopní v bodech spojení mezi povrchovým a hlubokým žilním systémem. Nejvýraznějšími jsou chlopně spojení hlavních povrchových žil (v. saphena magna v tříse – safenofemorální junkce a v. saphena parva v podkolení – safenopopliteální junkce) a chlopně ve spojkových žilách (perforátorech) mezi hlubokým a povrchovým žilním systémem. Obvyklé umístění primárních perforátorů je v oblasti středního až distálního stehna (na úrovni Hunterova kanálu; Hunterovy perforátory), dále na proximálním (Boydovy perforátory) a na distálním bérce.

Normální tlak v žilním systému dolních končetin se při chůzi pohybuje kolem nulky. Arteriální proud plní pomalu žíly a žilní tlak odpovídá výšce vodního sloupce v úseku mezi nejbližšími funkčními chlopněmi. Při delším stání jsou žíly zcela naplněné a žilní chlopně jsou otevřeny a volně se vznášejí v žilním krevním proudu, tak dochází ke zvětšení sloupce krve v žilách a zvýšení hydrostatického žilního tlaku (4, 11, 12, 16).

Přestože nejsou známy veškeré patofyziologické mechanismy, venózní onemocnění dolních končetin funkčně limituje svého nositele. S tíží onemocnění vzrůstají životní omezení až do významných

Servier - Detralex

stupňů, včetně snížení pracovní výkonnosti. Současně narůstá riziko tromboembolické nemoci. (7)

CVI tvoří významný sociálně – ekonomický problém. Například v Německu se již v roce 1987 pohybovaly náklady za ztrátu pracovní doby z důvodů CVI v přepočtu kolem 500 miliónů eur. V Itálii se vlastní zdravotnické náklady na chronickou žilní nedostatečnost v roce 1999 pohybovaly kolem 384 miliónů eur, (z toho činily náklady na hospitalizaci 288 miliónů eur, náklady na preskripci léků na CVI 83 miliónů eur a na lékařská vyšetření 13 miliónů eur). (1, 8)

Četnost chronické žilní nedostatečnosti není přesně známa. Prevalence se uvádí kolem 1,5 až 5,3 %, ale i až 7 – 12 %. Vyrůstá s věkem. Výskyt venózních ulcerací se uvádí mezi 0,1 – 1,3 %. Častěji se výskyt uvádí u žen, ale zdaleka ne všech – na pozorování přinášejí podobné rozdělení. (4)

Rizikovými faktory CVI je ženské pohlaví, ženy jsou postiženy častěji než muži (cca 2 – 3 : 1). Dále vyšší věk, těhotenství, geografická oblast, rasa, hormonální terapie (antikoncepce, substituce), menšími riziky jsou vyhodnoceny rodinná historie a faktory pracovního prostředí. Kolem obezity se vedou stále diskuze, obezita nebyla označena za rizikový faktor CVI. Avšak k rizikům tromboembolické nemoci patří. (4, 11, 12, 16)

U varixů taktéž není četnost známa. Výskyt se v populaci na základě místních studií odhaduje na 5 – 35 %, obvykle se uvádí mezi 15 – 20 %. Významným rizikovým faktorem je věk. Část varikozit se objevuje na přelomu mezi druhým a třetím deceniem, v některých případech již v období dospívání. Výskyt Vx pokračuje s věkem, koncem šestého decenia se jejich výskyt může zvyšovat významněji. K rozvoji varikozit přispívají vrozené dispozice (při výskytu varikozit u obou rodičů je cca 40 – 70 % předpoklad jejich vzniku u dětí). Dále obezita, statické zatěžování dolních končetin (délodobé sezení, stání), zvyšování nitrobršního tlaku (např. těhotenství), p.o. antikoncepce. Ženy jsou postiženy častěji než muži (cca 2 – 3 : 1), avšak při některých lokálních šetřeních byly Vx pozorovány častěji u mužů. (1, 3, 6, 12)

Některé osoby nemají při varixech potíže, větší část ale pociťuje těžkost a únavu v končetinách, někdy pálivou bolest. Dyskomfort se objevuje po déledobé statické zátěži končetin a obvykle se mírní

nebo mizí po fyzické dynamické činnosti. Nedostatečnost hlubokého žilního systému (CVId) vychází s poškozením chlopní v hlubokém žilním systému nebo jeho samotného. Převážně následkem proběhlé hluboké žilní trombózy, posttrombotického syndromu (PTS). Ten bývá příčinou veškeré chronické žilní nedostatečnosti v 80 a více procentech případů. Proto je mnohdy výrazem posttrombotický syndrom míněna vlastní chronická žilní nedostatečnost. Posttrombotický syndrom v tíži odpovídající tř. C3 – 6 klinického hodnocení CEAP klasifikace (viz níže) se následně rozvíjí přibližně u 22 – 36 % pacientů s prodělanou hlubokou žilní trombózou (deep venous thrombosis, DVT). Zahrnují-li se i hraniční stavy, objevují se po prodělané hluboké žilní trombóze (DVT) projevy posttrombotického syndromu až u 70 – 75 % pacientů. (12, 13)

nické žilní nedostatečnosti výhodná CEAP klasifikace. (6)

CVI se může projevovat pocitem tíhy a únavy končetin, paresteziemi, svěděním, pocitem pálení, bolestmi a křečemi v končetinách, pocitem těžkých, unavených dolních končetin, pocitem neklidných končetin, intermitentními nebo trvalými otoky, změnami barvy a pigmentacemi, trofickými změnami kůže, drobnými kožními infarkty (atrophia blanche), celulitidou, podkožními záněty, ulceracemi. (11, 12, 13, 16)

I malé teleangiektazie s průměrem vstupní žíly kolem 1 mm se mohou klinicky projevovat. Trunkální varikozity mohou vyvolávat trvalé potíže (asi 18 % postižených), ale většinou jde o epizodické symptomy (asi 50 % případů). CVId se může projevovat bolestivostí, těžkostí končetin a podrážděností (neklidem končetin). Avšak pacienti s hlubokou žilní

tabulka č. 1

Klasifikace chronické žilní nedostatečnosti (CEAP)

Klinické příznaky (C); A - asymptomatické; S - symptomatické;

tř. 0	žádné viditelné ani hmatatelné zn. žilního onemocnění
tř. 1	teleangiektazie, retikulární žíly, změny kolem kotníků
tř. 2	křečové žíly
tř. 3	otoky bez kožních změn
tř. 4	kožní změny provázející žilní onemocnění (pigmentace, ekzémy, lipodermatosklerosa)
tř. 5	uvedené kožní změny (tř.4) se zhojenými ulceracemi
tř. 6	kožní změny (tř.4) s aktivními ulceracemi

Etiologická klasifikace (E): vrozené, primární, sekundární

Anatomické umístění (A): povrchové, hluboké, postižení perforátorů nebo kombinace.

Patofyziologie (P): reflux, obstrukce nebo kombinace.

Povrchová žilní nedostatečnost (CVIs) se rozvíjí s přetlakem z hlubokém systému (na podkladě posttrombotického syndromu a hluboké žilní nedostatečnosti). Nebo na základě degenerativních změn žilní stěny vedoucích k jejich rozšíření a nedomykavosti chlopní. Pak jde o vrozené poruchy žilní stěny, přímá postižení flebitidou, traumatem i působením hormonů v těhotenství.

Mnoho případů nedostatečnosti povrchových žil vzniká také v jednotlivém místě vysokého žilního tlaku vlivem nedostatečné funkce spojek (perforátorů) mezi hlubokým a povrchovým žilním systémem. Přetlak jakéhokoli původu v povrchovém žilním systému se časem projeví rozšířením a vydutím průběhu povrchových žil – varikozitami.

I přes jisté nedostatky je k popisu chro-

nedostatečností jsou obvykle asymptomatické. Epizodická bolestivost při CVIs může být spojená s hormonálním stavem (fyziologickým nebo léčebným).

Ne všechny sekundární poruchy na dolních končetinách jsou spojené s žilní hypertenzí. Příčinou může být také venózní podmíněná porucha mikrocirkulace nebo nedostatečné odvádění produktů buněčného metabolismu. (8, 11, 12, 16)

Snížený odsun buněčných metabolitů nemusí být vždy spojený s venózní stagnací. V mnoha případech je venózní pohyb i rychlost normální. Příčinou je místní recirkulace žilního krevního proudu mezi normálními žilami a varikozitami, která prodlužuje čas odchodu žilní krve z oblasti. (Tato recirkulace může například vysvětlovat i zpomalení průchodu vyšetřovací látky žilním systémem při vy-

šetření radioizotopovou flebografií). Při varixech některé osoby nemají žádné potíže. Další část ale pociťuje těžkost a únavu v končetinách, někdy pálivou bolest. Nepříjemné pocity se dostávají po déleodobé statické zátěži končetin a obvykle se mírní nebo mizí po fyzické dynamické činnosti.

Asi polovina pacientů s neléčenými varikozitami někdy onemocní povrchovou tromboflebitidou. Při varikozitách je riziko hluboké žilní trombózy vyšší (dle některých autorů až 3x) než v běžné populaci.

Terapie žilní nedostatečnosti není jednoduchá, zaměřuje se většinou pouze na symptomatologii a korekci některých abnormalit. V případě posttrombotického syndromu je důležitá prevence spočívající v prevenci rozvoje hluboké žilní trombózy nebo včasné a účinné terapie hluboké žilní trombózy a zabránění postižení chlopní.

Hluboký žilní systém je při CVI rezistentní na terapii, ale povrchovou žilní nedostatečnost je možné řešit odstraněním žil s refluxem.

Stupňovaná komprese je základním prvkem terapie žilní nedostatečnosti. Komprese s tlakem 30 – 40 nebo 40 – 50 mmHg kolem kotníků a stupňovitě klesajícím tlakem proximálně. Velikost rozdílu tlaků je důležitým faktorem k obnovení normálního proudění žilním systémem a zabránění refluxu, dokonce i u pacientů s výraznou hlubokou žilní nedostatečností. Gradient na punčochách (kotník – proximální část punčochy) by se měl pohybovat mezi 30 – 40 mmHg. Kompresní gradient je velmi důležitý, protože punčochy bez rozdílu tlaků nebo vysokotlakové elastické bandáže mohou vést k turniketovému efektu se zhoršením žilní nedostatečnosti. (5)

Používané tzv. antiembolické punčochy nejsou dostatečné a vhodné pro terapii žilní nedostatečnosti.

Nedostatečnost hlubokých žil se řeší obtížně. Možné je provedení plastik chlopní, ale výkony jsou poměrně náročné a vznik pooperační hluboké žilní trombózy je častý. Venózní přemostění (bypassy) jsou úspěšné pouze u vhodně vybraných pacientů. Zkouší se externí bandáž oblastí insuficientních žilních chlopní. Řešení nedostatečnosti žilních chlopní je tak stále významný problém.

Základním léčebným postupem je u nekomplikovaných varixů jejich odstranění s cíleným vynětím nebo uzavřením posti-

žených úseků žil a zachováním zdravých větví (např. případně později využitelných jako štěpů k tepenným přemostěním). Nutné je si ale uvědomit, že varixy se nedají vyléčit, jen jejich rozvoj zpomalit. Toto zpomalení je u každého jedince individuální.

Krvácení z varixů se řeší kompresí krváceního místa a chirurgickým ošetřením, v indikovaných případech skleroterapií. Odstranění varixů není při krvácení vhodné.

Výkony na varixech se indikují raději v počátečních stadiích onemocnění, kdy jsou postiženy menší úseky žilního řečiště a nedošlo k rozvoji druhotných kožních změn. Avšak po pečlivém vyšetření s posouzením možného vývoje klinického stavu dle dosavadního průběhu i dle osobní a rodinné anamnézy. V případě nejistoty nebo váhání pacienta s výkonem lze zvážit i sledování a rozhodnutí až dle postupu onemocnění.

Přesto mohou být recidivy varixů časté a objevují se i na nových místech. Před výkony na varixech je potřebné získat informace o funkčnosti hlubokého žilního systému a spojek mezi povrchovým a hlubokým žilním systémem (perforátory). K tomu zcela poslouží základní klinické testy, Trendelenburgův I. a II. a Perthesův.

Endovenózní výkony na varixech s sebou přinášejí rychlejší rekonvalescenci a méně nepříjemných pocitů. Moderní techniky umožňují výkony i v anatomicky složitějších oblastech. (10, 14)

Přesto stále klasické chirurgické postupy, zejména při použití miniinvasivních technik jsou standardními postupy v chirurgickém řešení varixů. Recidivy varixů mohou být individuálně velmi časté a časté (15)

Venofarmaka jsou pomocným prostředkem. Mohou ovlivňovat nepříjemné pocity a otoky v dolních končetinách, některá mají uváděný i mírný nespecifický protizánětlivý účinek. Na rozvoj CVI nebo varixů nemají vliv.

Při hodnocení entiedematózního působení (otok je nejčastějším příznakem CVI) je pouze u malého počtu látek doložen důkaz o jisté klinické účinnosti. (6)

V české preskripci je zřejmý je vysoký podíl (40 – 60 % balení) přípravků, u nichž dle mezinárodního konsenzu není jasný důkaz o účinnosti. (17)

Antibiotika se podávají v případě indikace při ulceracích. (3, 5, 6)

Varikoflebitidy a tromboflebitidy se léčí

kvalitní kompresí končetiny. U proximálních (kmeny v. saphena magna) nebo rozsáhlých nebo vlekloucích se případů na bérce se doporučuje s.c. aplikace nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v dávkách odpovídajících přibližně 60 – 80 % plné dávky k léčení hluboké žilní trombózy. Terapie LMWH se považuje v akutní fázi za výhodnější než chirurgické řešení, které může následovat po zklidnění stavu. Shoda nepanuje na případnou pokračující p.o. antikoagulační terapii, ale nejsou-li kontraindikace, není její nasazení na závalu. Distální typy onemocnění, na bérce, mohou být ošetřeny pouze lokálními antitrombotiky v kombinaci s protizánětlivými a antiedémovými látkami, ale i zde se při rozsáhlejšímu postižení může zvážit podávání LMWH. Doplňující léčbou jsou venofarmaka, antibiotika nejsou u nekomplikovaných flebitid indikovány, podávají se jen při infekčních komplikacích. (3, 6, 11)

Literatura:

- 1) Allegra C.: Chronic Venous Insufficiency: The Effects of Health-Care Reforms on the Cost of Treatment and Hospitalisation – an Italian Perspective. *Curr Med Res Opin* 19(8):761 – 769, 2003
- 2) Benditt E. P., Schwartz S. M.: Blood vessels. In *Pathology 2nd ed.*, edited by Rubin E., Farber J. L. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia 1994: 454 – 501.
- 3) Boada J. N.: Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency *Clin Drug Invest* 1999 18(6):413 – 432, 1999.
- 4) Callam M. J.: Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994 Feb;81(2):167 – 73
- 5) Horáková M.: Kompresivní terapie ve flebologii. *Novinky v medicíně* 52: 51 – 84. Avicenum. Praha 1990
- 6) International Task Force. The management of chronic venous disorders of the leg: an evidence – based report. *Phlebology* 1999;14(Suppl 1): 23 – 34
- 7) Kaplan R. M., Criqui M. H., Denenberg J. O., Bergan J., Fronck A.: Quality of life in patients with chronic venous disease: Dan Diego Population study. *J Vasc Surg* 2003: 37: 1047 – 53
- 8) Laing W. Chronic venous diseases of the leg. London, UK: Office of Health Economics, 1992
- 9) Leu H. J., Lie J. T.: Diseases of the veins and lymphatic vessels, including angiodysplasia. In *Vascular pathology*, edited by Stehbens W. E. and Lie J. T. Chapman & Hall Medical, London 1995: 489 – 516
- 10) Min R., Zimmet S. E., Isaacs M. N., Forrestal M. D. Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:1167 – 1171
- 11) O'Donnell T. F. jr., Welch H. J.: Chronic venous insufficiency and varicose veins. In *Peripheral vascular diseases*, 2nd ed., edited by Young J. R., Olin J. W., Bartholomew J. R. Mosby – Year Book, St.Louis 1996
- 12) Puchmayer V., Roztočil K.: Onemocnění žil in *Praktická angiologie*. Triton, Praha 2000: 115 – 164
- 13) Přerovský I.: Doporučení pro diagnostiku a léčbu žilních chorob. *Cor Vasa* 1998; 40(8): K290 – 6
- 14) Rautio T., Ohnmaa A., Perala J., Ohtonen P., Heikkinen T., Wiik H., Karjalainen P., Haukipuro K., Juvonen T. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg* 2002 May;35(5):958 – 65
- 15) Roztočil K., Přerovský I., Bergmann P.: Sledování vývoje recidiv u pacientů po operaci varixů. *Prakt. flebol.* 1993, 3 – 4: 100 – 101
- 16) Tibbs D. J.: Varicose veins and related disorders. Butterworth – Heinemann Ltd., Oxford 1992.
- 17) Zemková M., Viček J. Mechanizmy účinku frekventně používaných léčiv a jejich terapeutická hodnota – venotonika. *Prakt. Lékařství* 2005, 1: 15

Hypertenze u seniorů

Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.

III. interní-kardiologická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn:

Prevalence hypertenze v ČR se v populaci 25 – 64 let pohybuje kolem 35 %, ve starší populaci se však dále podstatně zvyšuje (viz dále). Částečně se to týká i některých sekundárních hypertenzí (např. renovaskulární), které však nebudou součástí našeho přehledu a jsou probrány jinde (22). Stejně jako se v průběhu doby mnohokrát změnila diagnostická kritéria hypertenze, změnila se i názory na terapii hypertenze. Pravděpodobně nejvíce se to týká právě hypertenze starých osob.

Klíčová slova:

hypertenze, starší osoby, přidružená onemocnění, léčba

Za arteriální hypertenzi se pokládá hodnota krevního tlaku (TK) 140/90 a vyšší (dop.), za normální a optimální však pokládáme ještě nižší hodnoty (tab. č. 1). Tyto hodnoty platí pro příležitostné měření v prostředí zdravotnického zařízení, při domácím měření a při 24 hodinovém monitorování TK je norma položena ještě níže (tab. č. 1). Pokud bychom však měli například citovat učebnici vnitřního lékařství, z níž se naše generace učila ještě na 1. atestaci (19), hypertenze starých osob se většinou neléčí a léčba se řídí pouze výší diastolického krevního tlaku. Teprve později bylo zjištěno, že systolická hypertenze u starých by se měla radikálně léčit a dokonce léčba hypertenze starších osob přináší výraznější profit, než u mladších: dopad léčby na kardiovaskulární mortalitu je čtyřikrát vyšší, na cerebrovaskulární dvojnásobně.

Patofyziologické poznámky, přidružená onemocnění

Co je pozoruhodné na hypertenzi starších osob (má se na mysli 60 a více let) a co ji ve zkratce může odlišovat od mladších věkových skupin? V první řadě je nutno uvést, že především cévní stěna je ve srovnání s mladší populací již určitým způsobem změněna. Je méně poddajná (větší tepny), prekapilární arterioly vykazují hyalinní degeneraci medie (21). Vyšší rigidita je dána zvýšeným obsahem kolagenu a vápníku spolu se snížením elastinu v medii a proliferací pojivové tkáně i intimě cévní stěny. U starších osob je i nižší senzitivita baroreceptorů, nižší tvorba prostaglandinů a snížená schopnost ledvin vylučovat sodík.

Plazmatická reninová aktivita je obvykle snížena.

Častější je i postižení žilního systému s chronickou žilní nedostatečností, insuficíencí žilních chlopní, možností periferních otoků a posturální hypotenze. Kromě toho je u starších hypertoniků častější výskyt **dalších současných onemocnění**. Jde především o různé formy ICHS (20 – 30 %), srdeční selhání (10 – 20 %), hypertrofii levé komory (10 – 40 %), dyslipidemii (25 – 35%), diabetes mellitus 2. typu (20,21). U hypertenze starších osob je současně i vyšší riziko vzniku komplikací hypertenze.

Krevní tlak, typy hypertenze

U starších osob jde často o **systolickou hypertenzi** (systolický tlak nad 140 mm Hg při diastolickém pod 90 mm Hg). Posledně uvedený náleze souvisí s vyšší rigiditou stěn větších tepen při ateroskleróze (odtud i dřívější název „pružníková“). Pro častější výskyt výše zmíněné **ortostatické hypotenze** měříme TK u starších osob při první návštěvě i vstoje kromě běžného vyšetření vsedě či vleže. Tato hypotenze bývá obvykle asymptomatická, jde o pokles o 20 mm Hg a více po 1 – 3 minutách změny polohy (20). Bývá zvýšen i výskyt hypertenze bílého pláště a dále vyšší variabilita TK – vhodné je měření TK vícekrát, cca 6 – 9 x při 2 – 3 vyšetřeních (20).

Systolická hypertenze byla pokládána v nepřilíh vzdálené minulosti za nepodstatný náleze, patřící „fyziologicky“ k staršímu věku, význam se přikládal pouze diastolické hypertenzi – tento názor i dnes může přetrvá-

vat u některých laiků, ale i lékařů. Teprve poměrně nedávno bylo opakovaně prokázáno, že systolická hypertenze starších osob představuje mimořádně závažný prediktor komplikací včetně koronárních i cerebrovaskulárních příhod a vyšší mortality (12,13)

Výskyt

V této souvislosti nepochybně zaujme především vysoký výskyt hypertenze ve vyšších věkových skupinách, jak jsme se toho dotkli již výše. Skutečnost, že se s hypertenzí lze setkat daleko častěji u starších osob, je vcelku všeobecně známá již dlouhou dobu, za mého studie na lékařské fakultě se dokonce soudilo, že vcelku patří k věku a nevyžaduje většinou léčbu (tento strašlivý mýtus byl rozšířen především u systolické hypertenze). Z dat publikovaných v poslední době je zajímavá analýza Framinghamské studie (11), kdy bylo zjištěno, že osoby ve stáří 60 a více let mají krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg v 27 % a dalších 20 % mělo 160/100 a více. Mezi 80letými a staršími se prevalence hypertenze pohybovala kolem 75 %. Pouze 7 % z těchto nejstarších nemocných (80 a více let) mělo normální hodnoty krevního tlaku.

V této souvislosti je nutno také zdůraznit skutečnost, že procento starších osob narůstá v populaci všech vyspělých států včetně České republiky a tento trend bude dále pokračovat.

Léčba

Úvodem je třeba připomenout, že terapie hypertenze starších osob je neméně stejně důležitá jako u mladších, při srovnání s hypertoniky středního věku je dokonce dopad řádné antihypertenzní terapie na výskyt mozkových cévních příhod i celkovou mortalitu ještě vyšší (12). Týká se to systolicko-diastolické hypertenze, ale i systolické, typické pro starší věkové skupiny. Systolický tlak se dokonce jeví jako nejlepší prediktor koronárních i cerebrovaskulárních příhod (13), což je v rozporu s dřívějšími představami o hypertenzi a některými mýty, které z minulosti stále mohou přežívat. Zcela zásadní je vliv snížení systolického TK na výskyt mozkových cévních příhod. Jako u mladších, i zde jsou na místě **nefarmakologické postupy**. Jde o redukci tělesné hmotnosti (působí příznivě navíc i na

PROMED - Dapril

inzulinovou rezistenci, hyperlipidemií a. j.), zvýšení fyzické aktivity. Doporučujeme snížení příjmu NaCl (přívod soli by neměl být vyšší než 6 g denně, při výrazné restrikci však u starších osob hrozí volumová deplece). Alkohol spíše nedoporučujeme (v žádném případě nejsou vhodné dávky vyšší než 30 g u mužů a 20 g u žen).

Pro **farmakologickou** léčbu starších hypertoniků platí následující zásady (20):

- ▶ užívat spíše nižší dávky léků, vč. počátečních
- ▶ hodnoty TK snižovat pomalu
- ▶ užívat – pokud možno – preparáty působící 24 hodin
- ▶ nezapomínat na přítomnost a možné terapeutické ovlivnění přidružených chorob a na laboratorní kontroly.

Důvodem podávání preparátů s protrahovaným účinkem je častější výskyt mozkových cévních příhod v ranních hodinách, kdy dochází k aktivaci sympatiku a vzestupu krevní trombogenicity. Efekt léku by měl po 24 hodinách dosahovat alespoň 50 % svého nej-

ňován především na základě dat s některými preparáty 1. generace (neretardovaný nifedipin – dnes se již neužívá). Kromě jednoznačného účinku na pokles TK a vznik komplikací byla prokázána řada efektů, které především ve vyšších věkových skupinách se systolickou hypertenzí představují závažný argument pro jejich podávání u starších. V studii SYST – EUR (16) byl po podávání nitrendipinu u hypertoniků starších 60 let zjištěn pokles demence u sledovaných hypertoniků, studie byla předčasně ukončena pro 42 % pokles iktů ve skupině léčené nitrendipinem.

Příznivé působení blokátorů kalciového kanálu na ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality u hypertenze bylo prokázáno u většiny u nás dostupných preparátů: amlodipin – studie ALLHAT (17), diltiazem – studie NORDIL (7), felodipin, isradipin – studie STOP – 2 (8), nifedipin GITS – studie INSIGHT (2) a některé další. U starších osob se však většinou obáváme verapamilu ve vyšších dávkách pro možnost zhoršení

ramiprilu byl patrný pokles výskytu iktů i v primární prevenci (1), po perindoprilu byl snížen v primární prevenci výskyt infarktů myokardu (18).

Blokátory AT1 lze užít ve stejné indikaci jako inhibitory ACE, v praxi přicházejí v úvahu spíše u pacientů, kteří inhibitory ACE nesnášejí nebo je nelze podat. Starší data o efektu převyšujícím inhibitory ACE ze studie LIFE (5) nebyla jasně potvrzena dalšími studiemi, chybí údaje o srovnání s diuretiky a blokátory kalciových kanálů vyšších generací.

Betablokátory patří také mezi „klasická“ antihypertenziva. Upřednostňujeme je u současné ICHS, především po infarktu myokardu. Jejich podání se jistě nabízí u současného srdečního selhání, především těch, jejichž efekt byl v této indikaci prokázán (karvedilol, retardovaný metoprolol sukcinát, bisoprolol). Neužíváme betablokátory se silnější ISA (např. pindolol), zejména ne u ICHS, kde nemají ochranný vliv.

Některé další aspekty hypertenze starších osob

Věkový limit

Nejsou zcela jednoznačné doklady o účinnosti a bezpečnosti farmakologické léčby osob starších 80 let. Výsledky starší metaanalýzy ukazují, že by terapie mohla vést k významnému poklesu iktů o 36 %, snížení výskytu srdečního selhání, statisticky významné ovlivnění mortality však nebylo prokázáno (6). Příznivé výsledky léčby na výskyt MCP (pokles až 66 %) byly prokázány i v pilotní fázi novější studie HYVET (3), mortalita nebyla významněji ovlivněna (spíše trend k jejímu lehkému vzestupu, podobně jako u předešlé studie). Studie pracuje opět s populací hypertoniků starších 80 let, léčených perindopilem nebo jeho kombinací s indapamidem, na definitivní výsledky stále čekáme.

Terapie v primární prevenci

Je jednoznačně efektivní, jak ukázal m. j. Lawes ve své metaanalýze více než 40 randomizovaných studií (10). Každé snížení systolického TK o 10 mm Hg vede k poklesu rizika MCP o 1/3 u osob nad 60 let. Platí to pro fatální a nefatální iktů bez ohledu na pohlaví, geografické oblasti (stejně v Severní Americe, Západní Evropě i asijsko – pacifické oblasti). Tento vztah je kontinuální minimálně až do TK 115/70, pozitivní efekt je patrný i v 8. deceniu.

Demence

Vliv snížení krevního tlaku na rozvoj demence vaskulárního nebo jiného typu u starších

tabulka č. 1

Definice jednotlivých kategorií krevního tlaku (v mm Hg)(dop.)

Kategorie	Systolický	Diastolický
Optimální	pod 120	pod 80
Normální	120-129	80-84
Vysoký normální	130-139	85-89
Hypertenze při domácím měření	135 a více	85 a více
Hypertenze při 24hodinové monitoraci	125 a více	80 a více

vyššího antihypertenzního účinku. Pokud je při domácím měření ranní TK vyšší než 140/90, je třeba léčbu upravit ať již revizí podávaných léků nebo časového režimu jejich podávání (9).

Nepodávají se léky, které by mohly vyvolat ortostatickou hypotenzi, k níž mají starší osoby sklon (především typu prazosinu nebo vysokých dávek diuretik).

Diuretika patří mezi nejdéle používané antihypertenzní léky. Neužívanější jsou látky typu hydrochlorothiazidu nebo chlortalidonu, u nemocných s renální insuficiencí (pokles glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s nebo vzestup kreatininu nad 200 umol/l)(4). Většinou podáváme kličková diuretika (furosemid 20 mg a více ve dvou denních dávkách), kterým se jinak u hypertoniků snažíme vyhnout.

Blokátory vápníkového kanálu patří mezi antihypertenziva, jejichž výrazný efekt u starších hypertoniků byl prokázán v mnoha především novějších studiích, zatímco v minulé dekádě byl jejich účinek zpochyb-

časté stávající poruchy SA a AV vedení a/nebo dysfunkce levé komory. Výhodou této skupiny léků je skutečnost, že nevyvolávají ortostatickou hypotenzi, nepodporují sklon k retenci natria a vody, neovlivňují metabolismus lipidů a glycidů, nepůsobí bronchokonstrikci.

Inhibitory ACE patří mezi velmi často podávaná antihypertenziva u starších, a to buď v monoterapii nebo kombinacích (většinou s diuretiky a blokátory vápníkového kanálu). Zvláště vhodné jsou u současného srdečního selhání, po infarktu myokardu, diabetu mellitu I. typu s diabetickou nefropatií a většinou renálních onemocnění s proteinurií. O vlivu inhibitorů ACE na výskyt komplikací u hypertoniků existuje řada dokladů. Především ze studie HOPE s ramipilem (1) a PROGRESS s perindopilem (18) vyplývá jednoznačný vliv na výskyt iktů i jejich recidivy (o 28 %), výraznější efekt byl u kombinace s diuretikem (perindopril + indapamid) (18). Pozoruhodný byl vliv perindoprilu i u normotenzních osob (18). Po

je stále předmětem kontroverzí. V studii SYST – EUR (16) byl po nitrendipinu hyperonikům starších 60 let zjištěn významný pokles výskytu všech typů demence u sledovaných hypertoniků – pokles dosahoval 50%, týkalo se to i demencí Alzheimerova typu. Efekt přetrvával nejen po dobu trvání dvojité slepé studie, ale i další období otevřeného sledování stejného souboru. Pokles výskytu demencí byl zaznamenán i po perindoprilu ve studii PROGRESS (18), ve srovnání s nitrendipinem v studii SYST – EUR však pouze u nemocných s recidivou mozkové cévní příhody (o 34 %). U osob bez recidivy byl výskyt demence stejný po perindoprilu i placebo. Podávání betablokátorů ani blokátorů AT – 1 receptorů nemá na výskyt demence vliv.

Závěr

Z posledních dat se zdá, že výskyt poruchy kognitivních funkcí u starších hypertoniků souvisí s variabilitou TK, zjištěnou 24 hodinovým monitorováním (14). Běžně jsou známy variace mezi TK během dne a v noci ve spánku. Ve stáří dochází k nárůstu variability TK a při jejím výraznějším vzestupu dochází

i k nárůstu kognitivní dysfunkce. Zdá se, že vývoj poruchy kognitivních funkcí závisí i na velikosti pulsního tlaku u starších osob (rozdíl systolického a diastolického TK) (15). Je tedy možné, že razantnější antihypertenzní léčba u starších osob preparáty s dlouhou dobou účinku by mohla být spojena s výraznějším ochranným vlivem na vývoj demence u nich (14), tyto úvahy však ještě čekají na své ověření a v dávkování antihypertenziv starších osob jsme stále spíše opatrnější.

Literatura:

- 1) Bosh J. et al on behalf of the HOPE investigators. Use of ramipril in preventing stroke, double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 699 – 672
- 2) Brown M. J. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double – blind treatment with a long – acting calcium – channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study (INSIGHT). *Lancet* 2000; 256: 366 – 372
- 3) Bulpitt C. J. et al on behalf of Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) working group. Results from the pilot study. *J. Hypertens* 2003; 21: 2409 – 2417
- 4) Čifková R. a spol. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2004
- 5) Dahlöf B. et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995 – 1003.
- 6) Gueffier F. et al for the INDIANA group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta – analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793 – 796
- 7) Hansson L. et al: Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Nordic Diltiazem

(NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359 – 365

8) Hansson L. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751 – 1756

9) Kaplan N. M.: Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107: 1347

10) Lawes C. M. M. et al. : Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776 – 785

11) Lloyd – Jones D. M., Evans J. C., Levy D.: Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466 – 472

12) National High Blood Pressure Education Program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994, 23: 275 – 285

13) Psaty B. M. et al. : Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke and total mortality. *Arch Intern Med.* 2001, 161: 1183

14) Sakura K. et al. : The relationship between exaggerated blood pressure variability and cognitive dysfunction in the very elderly. American Society of Hypertension 21st Annual Scientific Meeting and Exposition, May 16 – 20, 2006, New York, Abstract p. 289

15) Sakura K. et al. : Increased 24 – hour pulse pressure affects cognitive dysfunction in the very elderly. American Society of Hypertension 21st Annual Scientific Meeting and Exposition, May 16 – 20, 2006, New York, Abstract p. 28

16) Staessen J. A. et al. : Morbidity and mortality in the placebo – control led European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 360: 757 – 764

17) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and Lipid – Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 – 2981 – 2997

18) The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1069 – 1075

19) Widimský J., sr. Hypertenze. In: Vnitřní lékařství, V. Kordač (ed.), Praha, Avicenum 1985, s. 473 – 513

20) Widimský J., sr. : Hypertenze starších osob a její léčba. *Kardiolog* 3: 2004: 48 – 55

21) Vidimský J., sr. : Hypertenze. Praha, Triton 2004

22) Widimský J., jr. : Sekundární hypertenze. Praha, Triton, 2003

PROMED - Monosan

Intervenční preventivní medicína

- nové možnosti pro primární péči v ČR?

MUDr. Jozef Čupka

Koordinátor SVL ČLS JEP pro závislosti na tabáku a intervenční prevenci

Souhrn:

Všeobecně známé výsledky epidemiologických dat za posledních 20 let ukazují cca 75 % mortalitu populace ČR v důsledku kardiovaskulárních a onkologických onemocnění.

Zdraví obyvatel přitom představuje současný i budoucí kapitál pro širší sociální a ekonomický rozvoj zemí, čímž je zvýrazněna odpovědnost zdravotních systémů států nejen na formulování, ale i realizaci cílů zaměřených na zlepšení zdraví populace.

Klíčová slova:

podpora zdraví, intervenční preventivní programy, společnost pro prevenci nemocí

Definice pojmu „podpora zdraví“ vycházející z dokumentů WHO je klasifikována jako: „Proces, který lidem umožňuje zvyšovat kontrolu nad determinantami svého zdraví, a tak zlepšovat svůj zdravotní stav“. Většina subjektů zdravotního systému ČR si naléhavě uvědomuje nutnost akční koncepce preventivních opatření a podpory zdraví obyvatelstva republiky. Vede nás k tomu nejen světové přední postavení naší země ve výskytu tumorů GITu a obezity, narůstající incidence tumorů plic, ale i závěry studií WHO a projekty pro podporu zdraví obyvatel připravované EU.

Na základě statistických údajů víme, že v ČR více než 50% populace žije ve městech a obcích s počtem obyvatel od 100 do 20 000. Zařízení primární péče jsou proto již i z hlediska svého postavení ve zdravotním systému a úzkého kontaktu s pacienty schopny postihnout širší sociální a ekonomické determinanty zdraví populace (např. bydlení, dosažené vzdělání, zaměstnání, sebeurčení, sociální a rodinná soudržnost, závislosti, výživa, doprava atd.).

Počet zdravotníků primární péče a celoplošné rozmístění po území České republiky z lékařů prvního kontaktu vytváří nejvhodnější a neefektivnější složku zdravotního systému určenou k realizaci, výzkumu a implementaci výsledků pro postupy při podpoře zdraví populace.

Dosud se u nás v rámci pravidelných preventivních prohlídek hrazených pojišťovnami provádí **diagnostická prevence** k určení rizik a odhalení iniciálních stadií onemocnění. Výsledkem tohoto typu prevence je zhodnocení aktuálního stavu jedince s doporučením úpravy nebo změny

statusu (např.: zhubněte!, nekuřte!, sportujte!, držte dietu diabetickou nebo nízkotučnou!, snižte pití alkoholu nebo abstinujte!., užívejte léky pravidelně!)

Intervenční preventivní programy se zaměřují na zhodnocení výsledků diagnostické prevence, kdy následuje po konstatování zjištěného stavu i kontinuálně navazující intervence. V současnosti nejrozšířenější preventivní intervencí v primární péči ČR je pravděpodobně léčba dyslipidemií. Může mít ovšem různou formu dle závažnosti a etiologie lipidémie - (např. dietu, abstinenci kouření, hubnutí, zvýšení fyzické aktivity, farmakologickou terapii nebo kombinace všech složek). Vzhledem k dominantnímu podílu nádorové a kardiovaskulární mortality v rozvinutých zemích, přisuzované zejména vlivu dvou nejvýznamnějších specifických faktorů - kouření tabáku a výživy včetně obezity či alkoholu, se intervenční programy WHO v EU a USA zaměřují právě na tyto determinanty. **Společnost všeobecného lékařství** reflektovala vývoj i potřeby ke zlepšení zdraví obyvatelstva a již v loňském roce připravila a v tomto roce vydala i doporučené postupy na téma obezita, léčba závislosti na tabáku a preventivní postupy u nádorových onemocnění, kterých se stovky z Vás aktivně účastnili.

Na 1. mezinárodní konferenci praktických lékařů ze střední a východní Evropy konané na jaře tohoto roku, se účastníci mohli při jednotlivých blocích přesvědčit, že obdoba témat řeší i naši kolegové ze sousedních „postkomunistických“ zemí.

Složky primární péče v ČR však v sobě zahrnují nejen praktické lékaře pro dospělé, ale i lékaře pro děti a dorost, sociální pra-

covníky a další skupiny pracovníků ve zdravotnictví.

Sjednocujícím prvkem pro intervenční preventivní programy v primární péči ČR může být **Společnost pro prevenci nemocí**, která připravuje víkendové certifikované kurzy pro lékaře i zdravotní sestry prvního kontaktu, školící k praktickému provádění intervence u pacientů závislých na nikotinu a intervence aktivního vedení výživy i životního stylu pacientů k redukci hmotnosti. Pro své registrované členy zdarma nebo s výraznou slevou umožní za podpory dotací a grantů vybavení ordinací primární péče potřebnými a vhodnými přístroji k provádění intervencí, zajistí potřebný reklamní a vzdělávací materiály pro pacienty, zprostředkuje kontakt na lokální organizace pacientů a instituce. Na svých internetových stránkách www.prevenenemoci.cz nabízí odborné a zajímavé informace z oblasti prevence KV a nádorových onemocnění v primární péči.

Intervenční preventivní programy se dle zkušeností již existujících prvních průkopníků mohou stát zajímavou alternativou v ordinacích praktických lékařů pro dospělé, pediatriu i ambulantních specialistů. Zvyšují totiž kredibilitu jejich poskytovatelů ve svém okolí i při postupně narůstající konkurenci zdravotnických zařízení všech typů. Případně mohou být možností obohacující, rozvíjející a vyplňující dle vyhlášky stále platnou denní 7-mi hodinovou ordináční dobu. Platby za výkony tohoto typu prevence jsou zatím přímo od pacientů, čímž se navýší i finanční příjem ordinací.

Vhodné vytvoření sítě pracovišť intervenční preventivní medicíny primární péče v každém městě republiky při zachování jejich působnosti ve vlastních prostorách reálných ordinací umožní ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem a Ministerstvem zdravotnictví připravit podmínky pro specifické mimokapitační ohodnocení práce těchto „center“, jak to vidíme v některých zemích v zahraničí. Pro zájemce o intervenční preventivní programy připravuje SVL organizační koordinaci iniciace „Center intervenční preventivní péče prvního kontaktu“ v ČR, o čemž budeme na stránkách časopisu Practicus kontinuálně informovat.

Literatura u autora

Zentiva - Helicid

SVUS - P.R. článek

SVUS - inzerce

Akutní hepatitidy

Prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

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

Souhrn:

Akutní virové hepatitidy jsou od nepaměti stálým problémem zdravotnictví. Dnes známe celou řadu etiologických agens, označujeme je velkými písmeny A až G. Ohrožují nemocné nejen v akutním stadiu, ale především přechodem v chronicitu, kdy jsou příčinou rozvoje jaterní cirhózy a jejích komplikací, případně hepatocelulárního karcinomu. Nejdůležitějšími jsou z tohoto hlediska virus hepatitidy B (HBV) a C (HCV). Celosvětově jsou jimi chronicky infikovány miliony obyvatel, zejména v některých oblastech, a miliony na ně každoročně umírají. Hepatitida A se objevuje v mladších kolektivech, probíhá benigně, do chronicity nepřechází. Akutní hepatitidy často probíhají klinicky nenápadně, což vede k přehlédnutí tohoto stadia a onemocnění je diagnostikováno opožděně, často i desítky let po získání infekce. Rozvoj citlivých metod dnes umožňuje dobrou diagnostiku jednotlivých forem virových hepatitid a sledování jejich průběhu. Terapie je u většiny symptomatická, jen u hepatitidy C se snažíme o co nejúčinnější léčbu. Důležitá je možnost zabránění přenosu virů, zejména u mladistvých v rizikových skupinách. Vždy jsou v popředí hygienická opatření, u hepatitidy A a B možnost použití aktivní i pasivní imunizace. Bohužel u dnes nejdůležitější formy – hepatitidy C – zatím tuto možnost nemáme.

Klíčová slova:

virové hepatitidy, hepatitida A, hepatitida B, hepatitida C, diagnóza akutních hepatitid, profylaxe virových hepatitid

Akutními hepatitidami rozumíme skupinu onemocnění, která má podobný klinický obraz, ale liší se geografickým rozložením, etiologicky, patogenezi, způsobem přenosu, průběhem, následky, terapií i prognózou.

Nejdůležitější infekční příčiny jsou shrnuty v tab. č. 1. Vyšetřovací metody k určení etiologie jsou voleny podle podezření na vyvolávající agens, jsou nejčastěji sérologické.

Nejdůležitější skupinu tvoří hepatotropní viry, kterým se budeme věnovat.

Virové hepatitidy

Onemocnění vyvolaná hepatotropními viry jsou stále častá. Jejich význam spočívá nejen v akutním poškození jater, ale i v jejich tendenci k přechodu do chronicity. Zprávy o výskytu „žloutenek“, jak by-

ly tyto choroby nazývány, jsou známa již od starověku. Hippokrates popsal klinický obraz tak, jak jej známe až do současnosti. Velmi dramaticky vylíčil fulminantní formu, jako lék doporučoval speciální dietu a mellikraton (víno ředěné vodou s medem). Epidemie hepatitid byly věrným průvodcem nepříznivých životních situací (válečná tažení). R.1883 popsal Lurmann

epidemii po vakcinaci v Brémách, za II. světové války bylo postiženo mnoho vojáků očkovaných např. proti žluté zimnici. Průkaz, že existují dvě formy hepatitidy podal Krugman a spol. Byly nazývány jako hepatitida epidemická a sérová. Termín hepatitida B pro sérovou hepatitidu použil MacCallum v r. 1947 a oficiálně byly hepatitidy označovány A nebo B od r. 1973. Třetí skupinu tvořily hepatitidy non-Anon-B (NANB). Sférické partikule hepatitidy A ve stolici nemocného nalezl elektronovým mikroskopem v r. 1973 Feinstone. R. 1965 objevil Blumberg „australský antigen“, později nazvaný virem hepatitidy B (HBV). Rizzotto a spol. v r. 1977 identifikovali virus „delta“, dnes označený jako virus hepatitidy D (HDV). Ale až r. 1989 byl identifikován další původce – virus hepatitidy C (HCV). Dnes je právě tento virus v popředí zájmu, protože další studie prokázaly, že je jednou z hlavních příčin chronických jaterních chorob. Brzy na to bylo objeveno agens přenosné enterální cestou, proto virus E (HEV). Tím bylo dosaženo nejdůležitějších poznatků o hepatotropních virech. Další (F, G...) pak mají jen malý význam, (7,14, 18) nebo jejich bližší poznávání teprve probíhá. Je jistě pravděpodobné, že výčet ani dnes není konečný.

Pro dobrou srozumitelnost a jasné odlišování jednotlivých forem virových hepatitid dnes používáme prostě označování velkými písmeny A až G.

tabulka č. 1

Infekční onemocnění vyvolávající obraz akutní hepatitidy

Virová	Ostatní
Hepatotropní viry u nás hlavně:	
A, B, C, (D)	Leptospiroza
Virus Epstein-Barrové	Lymfická borelióza
Cytomegalovirus	Pneumokoková pneumonie
Herpes simplex virus	Mykoplazmóza
Coxsackie-viry	Lues
Enteroviry	
Respirační viry	

Od 70. let máme díky rozvoji nových laboratorních metod k dispozici řadu diagnostických testů, jak sérologických, tak na podkladě molekulárních technik zejména pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Od 80. let můžeme nemocné chránit očkováním proti hepatitidě A a B. Devadesátá léta pak zahájila možnosti terapeutické, které se stále rozšiřují.

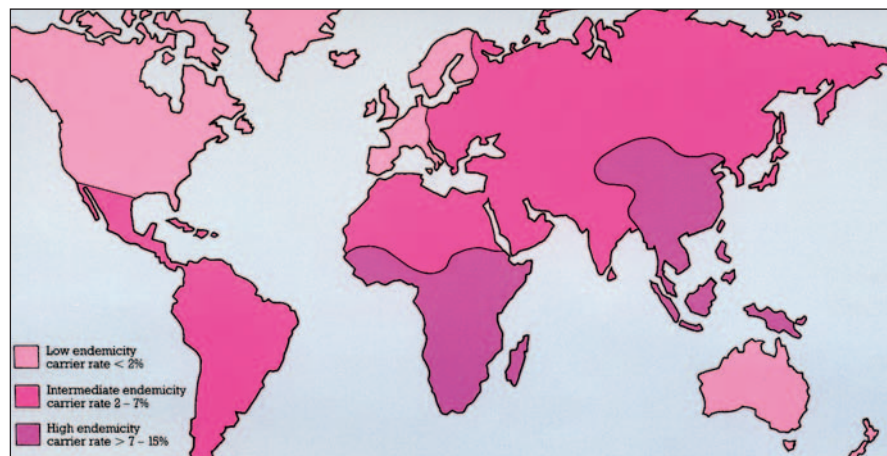
Prevalence

VHA: Nejvyšší výskyt je ve střední Africe, na Blízkém a Středním východu, v Indii, Latinské Americe. Zde se většina infikuje již v dětství. V zemích střední Evropy je výskyt nízký, jen občas se objeví malé epidemie, obvykle v kolektivech s nižší hygienickou úrovní.

Infekce pak může postihnout i osoby ve vyšším věku. Přenos z matky na plod nebyl popsán.

VHB: Prevalence široce kolísá v různých geografických oblastech. Je problémem hlavně v rozvojových zemích. Vysoký výskyt je v zemích východní Asie, Číny, Střední a Jižní Ameriky, Afriky, kde se vyskytuje endemicky, séropozitivita se pohybuje mezi 8 – 15 %. Střední výskyt najdeme ve Středomoří (2 – 7 % pozitivních), stejně jako ve Střední Asii, Středním východu, Japonsku, Střední a Jižní Americe. S nízkým výskytem se setkáváme v západní Evropě, Severní Americe, Australii, Novém Zélandu – s výskytem 0,1 – 2 %. Odhaduje se, že během života se nakazí více než 2 miliardy osob a chronicky je infikováno 300 – 400 milionů z nich. Ročně pak zemře 1 – 2 miliony nemocných na následky infekce virem hepatitidy B, hlavně na jaterní cirhózu a její komplikace a hepatocelulární karcinom. Nosičství antigenu VHB (s pozitivním HBsAg) je v civilizovaných západních zemích nízké 0,1 – 0,2 %, v rizikových skupinách pak kolem 1 %. V zemích s vysokým výskytem VHB (asijské a africké země) pak dosahuje asi 15 % (4, 10, 14).

HCV: Celosvětově je infikováno asi 170 – 200 milionů osob (přesný počet není znám). Prevalence se pohybuje od několika desetin procenta až po 3 %. U nás je udávána 0,2 %. I zde jsou značné geografické rozdíly. Větší výskyt je v oblastech s nízkou sociálněekonomickou úrovní. Nejčastěji v Africe, Jižní Americe, jihovýchodní Asii, v Evropě ve Středomoří.



Obr. č. 1 - Výskyt nosičství viru hepatitidy B. Tmavá místa - vysoký = 7-15%, středně růžová místa - střední = 2-7%, světlá místa - nízký = pod 2%

ř. Výskyt roste s věkem, maximum je ve 4. a 5. dekádě života. Většina pozitivních získala infekci před 10 – 20 léty (1, 9, 18).

HDV: Virus hepatitidy D (VHD) postihuje jen nemocné infikované virem hepatitidy B. Infekci HDV pak nemocný získává současně (koinfekce) nebo častěji později jako superinfekci. Nejvyšší výskyt je ve Středomoří a v Rumunsku.

HEV: Virus hepatitidy E (VHE) se v epidemiích vyskytuje hlavně v Indii, Východní a Střední Asii, Africe, Mexiku. Maximální doba výskytu je v období dešťů, v nepříznivých podmínkách utečeneckých táborů apod. U nás na ni myslíme u osob, které pobývali v této oblasti nebo v azylových zařízeních pro cizince.

Původci onemocnění

Virová hepatitida A (VHA)

Původcem je picornavirus. Genom obsahuje lineární RNA. Existuje značný stupeň rozdílu mezi kmeny HAV v různých oblastech, ale všechny patří k jednomu sérotypu. Virus je cytopatogenní, destruuje hepatocyty pravděpodobně bez větší účasti imunitních reakcí. Játra jsou jediným místem jeho replikace. Vylučuje se převážně stolicí, a to hlavně na konci inkubační doby (obr. č. 2).

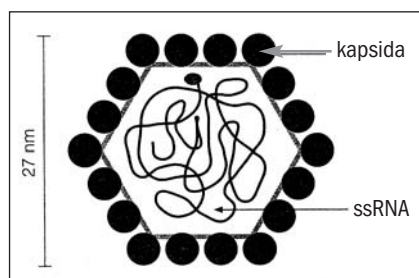
Virová hepatitida B (VHB)

Původcem je HBV DNA hepadnavirus. Kompletní virion o průměru 42 nm je nazýván Daneovou částicí. Obsahuje zevní obal s antigenem HBs (surface antigen) a jádrový antigen HBc (core antigen). V jádře je dále přítomen antigen HBe, dvouřetězcová částečně cirkulární molekulární HBV DNA a enzym polymeráza.

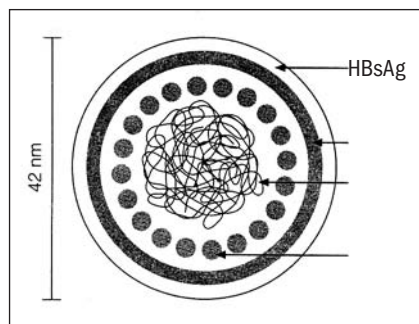
(obr. č. 3) HBV je náchylný k tvorbě mutant, zejména při delším průběhu a terapii. Z tohoto hlediska jsou důležité vznikající mutanty, hlavně ty, které nevytváří HBeAg (precore e-minus mutanta) a další mutanty vznikající při terapii např. lamivudinem. HBsAg je v séru přítomen asi za 2 – 8 týdnů po infekci, u většiny pak do 4 měsíců vymizí. HBeAg je záhy vystřídán objevením se protilátek antiHBe, které svědčí pro dobrou imunologickou odpověď organismu. Význam jednotlivých antigenů a protilátek proti nim je shrnut v tab. č. 2. HBV není přímo cytopatogenní, poškození jater je zprostředkováno imunitními pochody. Virové antigeny HBcAg a HBeAg jsou exprimovány na povrchu hepatocytů společně s bílkoviny hlavního histokompatibilního systému třídy I. Infikované hepatocyty jsou tak „zviditelněny“ a po té napadány přirozenými zabíječi a cytotoxickými T lymfocyty (CD8+) za spoluúčasti cytokinů. Výsledkem je lýza postižených hepatocytů a jejich odstraňování z organismu. Nepříznivě tento proces ovlivňuje imunosuprese nebo vyšší výskyt zmíněných mutant. Při imunotoleranci dojde k integraci genomu HBV do genomu hepatocytů (4, 6, 10, 14, 17).

Virová hepatitida C (VHC)

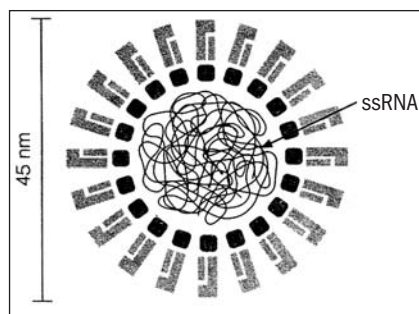
Původcem je flavivirus o velikosti 55 – 65 nm. Genom obsahuje jednovláknovou RNA. (obr. č. 4). V důsledku genetické nestability existuje celá řada typů a podtypů. Vysoká proměnlivost pak zvyšuje rezistenci viru na naši terapii. Genotypy jsou číslovány 1 – 6, subtypu malými číslicemi a, b, c... V Evropě jsou nejčastěji zastoupeny subtypy 1a, 2a, 2b. V ČR 1b a 1a. Mechanismus poškození hepatocytů je asi také zprostředko-



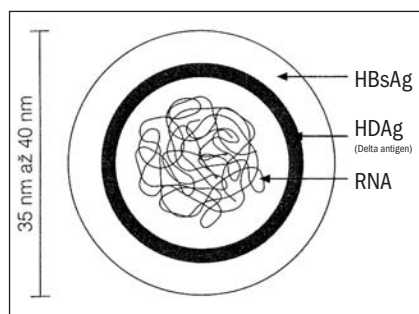
Obr. č. 2 - Diagram struktury viru hepatitidy A (HAV). Kapsida je dvacetistěnná, uvnitř je jednovláknová RNA.



Obr. č. 3 - Virus hepatitidy B (Daneho tělísko)



Obr. č. 4 - Virus hepatitidy C



Obr. č. 5 - Virus hepatitidy D (virion)

ván imunitní odpovědi hostitele. Přítomnost HCV v hepatocytu zahajuje kaskádu imunitních reakcí, které vedou k destrukci hepatocytů prostřednictvím specifických cytotoxických T lymfocytů (CD8+). I zde se uplatní cytokiny (4, 9, 18).

Virová hepatitida D (VHD)

Aby se virus hepatitidy D mohl uplatnit, musí být v organismu nezbytně přítomen HBsAg, který mu vytvoří jakýsi ochranný plášť. Specifické partikule viru obsahují jednoduchou cirkulární RNA a jednoduchý antigen HD, který je obklopen HBsAg

(obr. č. 5). Zatím známe několik genotypů (nejméně 3). I zde se při destrukci spoluúčastní imunitní pochody.

Virová hepatitida E (VHE)

Calicivirus hepatitidy E je jednoduchý, obsahuje jednovláknovou RNA.

Virová hepatitida F (VHF)

Virus hepatitidy F byl izolován ze stolice francouzského nemocného. Zdá se, že v patologii jaterních chorob nehraje významnou úlohu.

Virová hepatitida G (VHG)

Virus byl objeven r. 1995, obsahuje jednovláknovou RNA. Má 3 hlavní genotypy s odlišnou geografickou distribucí. (7). Je rozšířen po celém světě, častěji je prokazován u dárců krve a lidí, kteří dostali více krevních transfuzí. Jeho význam není bezpečně stanoven, předpokládá se, že má malou agresivitu vůči hepatocytům.

TTV

Byl objeven v Japonsku 1997 u nemocného s posttransfúzní hepatitidou (je označen podle iniciál nemocného). Jde o neobalený, jednovláknový DNA virus s řadou genotypů. Je rozšířen po celém světě i u zdravých. Jeho význam je zatím problematický.

Přenos infekce

HAV

Zdrojem nákazy je člověk a primáti. Přenos je prakticky pouze orálně – fekální cestou, hlavně od nemocného na konci inkubační doby, v kolektivech, je usnadněn nízkou hygienickou úrovní („nemoc špinavých rukou“) a nahromaděním osob (válek). Přenos krví je možný, ale vzácný. Je možné šíření kontaminovanou vodou, mlékem, potravinami, ovocem, zeleninou.

HBV

Zdrojem nákazy je nemocný člověk nebo vironosič. Přenos se děje hlavně cestou parenterální – krví, krevními deriváty. Tento způsob značně poklesl, neboť dárci jsou testováni nejen na HBsAg ale i přítomnost antiHBc protilátek. Může jít o kontaminaci oděrek, píchnutí jehlou, nástrojem (laborantky, zdravotnický personál), při chirurgických výkonech, gastroenterologických zákrocích, tetování, piercingu, akupunkturách. Je možný i přenos na nemocného ošetřujícím lékařem (např. stomatologem).

Závažný je přenos u narkomanů s intravenózní aplikací drogy. Až 80 % získá infekci do 2 let od začátku aplikace.

Sex

Významný je přenos sexuální, hlavně v rozvojových zemích a u homosexuálů, promiskuitních heterosexuálů. U monogamních se odhaduje na 1 %. Virus je přítomem v ejakulátu i vaginálním sekretu. Přenos usnadňuje současná jiná pohlavní infekce.

Horizontální přenos

V rodině: hlavně u novorozenců a malých dětí. Je možný oboustranně – z rodičů na děti i z dětí na rodiče. Zdrojem jsou sliny (kousnutí), výpotky, sekrety s krví, tekutiny z ran, škrábanců. Půjčování si osobních věcí – zubních kartáčků, holících nástrojů.

Ve vztahu k porodu

- ▶ prenatálně – intrauterinně. Není častý. V séru novorozenců ještě 3 měsíce po narození je průkazný HBsAg.
- ▶ perinatálně – zdrojem je HBsAg a hlavně HBeAg (HBV DNA) pozitivní matka. Tento způsob je nejčastější v asijských a afrických zemích.
- ▶ postnatálně – od pozitivní matky při ošetřování, kojení (ragády), drobná poranění.

Transplantace orgánů, nejen jater, ale i ledvin, rohovky oční.

HCV

Zdrojem nákazy je infikovaný člověk, předměty denní potřeby. Rizikové faktory: krev a krevní deriváty – posttransfúzní hepatitida – dříve až 50 %, od 90. let při testování dárců na přítomnost antiHCV protilátek je patrný pokles. Iatrogeně – nesterilní nástroje, chirurgické výkony (hlavně gynekologické, porodnické, oční), endoskopické výkony. Tetování, piercing, akupunktury. Narkomani s intravenózní aplikací drog – až u 85 % dlouhodobě závislých, během prvních 3 měsíců se nakazí až 70 %, pak nárůst pomalejší. Profesionální riziko – více u chirurgických výkonů, poranění jehlou 2 – 5 %. Přenos z lékaře na nemocného zcela výjimečně. Sex – riziko menší než u infekce HBV. Větší riziko u promiskuitních osob a osob s dalšími riziky pohlavně přenosných infekcí (vaginální trichomonáda). U mono-

tabulka č. 2

Význam stanovení markerů hepatitidy B**MARKERY****Antigeny**

HBsAg	základní diagnostický marker HBV infekce je přítomen ve vysoké koncentraci (dobře určitelný) vhodný pro screening pozitivní již v době inkubace
HbCag	v séru neprůkazný lze jej určit jen v játrech
HBeAg	svědčí pro replikaci viru a infekčnost
HBV DNA	přímý znak virové přítomnosti, replikace a infekčnosti

Protilátky

antiHBc	IgM	akutní hepatitida (po několik měsíců) u chronických hepatitid kolísá
	total	svědčí pro proběhlou HBV (dlouhodobě)
antiHBe		u akutní hepatitidy signalizuje tendenci k uzdravě u chronické: zástava replikace viru, nízká infekčnost
antiHBs		jsou znakem imunity po proběhlé infekci jsou důkazem úspěšné vakcinace

gamních riziko menší.

V rodině: společné používání zubních kartáčků, holících pomůcek.

Z dítěte na rodiče: hlavně kousnutím.

Ve vztahu k porodu:

Prevalence výskytu positivity antiHCV u těhotných je udávána kolem 1 % (Egypt až 20 %).

- ▶ prenatálně – transplacentárně – anti-HCV protilátky přetrvávají 15 – 18 měsíců, HCV RNA je pozitivní 3 – 6 měsíců, matka i dítě mají stejný genotyp – proto je dítě po tuto dobu sledováno
 - ▶ perinatálně – přenos kolem 2 %
- Hemodialýza: nejrizikovější skupina. Postižení až u 1/3. Ukazuje se, že nejdůležitější je prostorové uspořádání sálu, k oddělování antiHCV pozitivních a negativních nemocných (18).
Orgánové transplantace, nejen jater (15).

Často se vyskytují formy, u nichž zdroj nenajdeme, pak mluvíme o sporadických formách.

HDV

Jen u nemocných infikovaných virem hepatitidy B.

HEV

Přenos orálně – fekální cestou, infikovanou vodou. U nás jen importovaná infekce.

Kombinace infekce virem hepatitidy B nebo C s infekcí HIV virem

Kombinace těchto infekcí nejsou vzácné. Udává se, že HBV a HIV se vyskytuje asi

v 8 %, HCV + HIV až ve 40 %. K přenosu dochází hlavně při různých sexuálních aktivitách, při i.v. aplikaci drog, nebo se přenáší z matky na dítě. Získání infekce HBV nebo HCV má pak význam pro morbiditu i mortalitu nemocných s AIDS (3, 17).

Klinický obraz

V průběhu akutních hepatitid lze obvykle rozlišit několik stadií:

- ▶ inkubace – dle vyvolávajícího agens.
- ▶ prodromální (preikterické) stadium je provázeno nespecifickými „chřipkovými“ nebo dyspeptickými příznaky. Toto stadium trvá obvykle několik dnů až týdnů. Na jeho konci začne tmavnout moč, stolice je světlejší. U ikterických forem začíná růst ikterus.
- ▶ ikterické stadium trvá obvykle několik týdnů, zpočátku je ještě provázeno uvedenými nepříjemnými pocity s únavou, nechutenstvím. Ale s rozvojem ikteru celkové příznaky ustupují, nemocný se začne cítit lépe, zlepší se chuť k jídlu.
- ▶ v rekonvalescenci se stav pomalu upravuje, nejdéle přetrvává slabost, únava. K úplné uzdravě je třeba 3 – 6 měsíců podle průběhu a vyvolávajícího agens.

Popsaný průběh je nutno brát jako orientační základní schéma, které je často výrazně modifikováno. Spíše nutno zdůraznit, že většina akutních hepatitid probíhá atypicky. Nejčastěji:

- ▶ inaparentně – klinicky se neprojeví.

Průkazem je pozdější přítomnost protilátek.

- ▶ abortivně – klinický obraz je nevýrazný, nejčastěji jako běžná viróza. S touto formou se nejčastěji setkáváme při aktivním screeningu u osob, které byly v kontaktu s nemocným s akutní hepatitidou A. I zde se vytváří protilátky.
- ▶ u anikterických forem chybí pro nemocného důležitý příznak – žloutenka, takže se domnívá, že pokud o onemocnění šlo, bylo lehké a podcení ho. Ale tyto formy mohou naopak být velice provleké nebo častěji přecházet v chronicitu. Samozřejmě všechny uvedené atypické formy jsou zdrojem nákazy pro okolí.
- ▶ cholestatické formy jsou provázeny příznaky obstrukčního ikteru (svědění, celkové chátření), vyšší hladinou ALP a GMT. Obvykle jsou provleklejší, častější u starších osob.
- ▶ fulminantní forma je obávaným těžkým onemocněním, naštěstí vzácným. Za nepříznivé faktory se považuje vyšší věk, klimakterium, alkoholismus, neobvyklá zátěž v době inkubace. Příčinou může být i koinfekce VDH, případně HIV (5, 14, 18).

Průběh jednotlivých forem virových hepatitid**Hepatitida A**

Inkubace 15 – 45 dnů (průměrně 30). Je častější u mladistvých, mívá sezónní výskyt s maximem na podzim. V rozvoje zemích se většina infikuje už v dětství, v ČR lze pozorovat určité cykly výskytu, kdy onemocnění získá nová vnímavá populace. Obvykle proběhne benigně, inaparentně nebo abortivně, fulminantní průběh je vzácný, a to u osob s další jaterní chorobou. Spadá se spol. upozorňuje na zvýšené riziko průběhu s vysokou mortalitou u chronických drogově závislých s intravenózní aplikací drog (13). Někdy se v rekonvalescenci objeví relaps, ale i ten končí uzdravou. Po akutní fázi je pravidlem úplná uzdrava s celoživotní imunitou. Do chronicity přechází výjimečně (u imunosuprimovaných).

Hepatitida B

Inkubace 30 – 180 (průměrně 70) dnů. Je závažným typem žloutenky. Probíhá pod velice pestrým obrazem, ikterických

tabulka č. 3

Diagnóza akutních virových hepatitid**Laboratorní běžná vyšetření:**

u všech výrazné zvýšení aminotransferáz (desetinásobky)
ALT je vyšší než AST
později lehké zvýšení ALP, GMT
výrazné u cholestatických forem
bilirubin – zvýšení dle forem hepatitidy

Antigeny a protilátky u jednotlivých forem:

Hepatitida A	pozitivní antiHAV protilátky ve třídě IgM
Hepatitida B	pozitivní HBsAg (pozitivní protilátky antiHBc ve třídě IgM)
Hepatitida D	pozitivní HBsAg pozitivní antiHDV
Hepatitida C	antiHCV obvykle negativní (i týdny) HCR RNA pozitivní dříve – v prvních týdnech antiHCV vyšetření opakovat za 4 – 6 týdnů pak již obvykle pozitivní
Hepatitida E	pozitivní antiHEV

forem přibývá s věkem (20 – 50 %),
u dětí jen 10 %.

Často klinicky těžší, provleklejší formy
a formy s cholestázou, event. fulminantně.
Mohou se přidružit poruchy z tvorby
imunokomplexů (teploty, kožní vyrážky,
artralgie, ale i poškození glomerulů, po-
lyarteritis nodosa). Do chronicity přechá-
zí častěji, hlavně u novorozenců a dětí.
Jako okultní hepatitida B je označována
infekce definovaná přítomností HBV DNA
v krvi, nebo v játrech v nepřítomnosti
HBsAg. Předpokládá se, že jde o infekci
a malou replikační aktivitou (8). Vyšetře-
ní nutno opakovat, neboť nálezy mohou
kolísat.

Hepatitida C

Inkubace se odhaduje na 14 – 180 (prů-
měrně 50) dnů. V akutním stadiu není
obvykle diagnostikována, proběhne ina-
parentně (v 43 – 86 %). Jindy jako u ji-
ných forem (kolem 20 – 25 %) s nespeci-
fickými příznaky, většinou aniktericky jen
s nevelkou hepatomegalií, event. spleno-
megalií. Fulminantní formy jsou výjimeč-
né, nebo je nediodagnostikujeme. Úplnou
úzdavu můžeme očekávat jen u menšiny,
i když původní odhady přechodu v chroni-
citu jsou opravovány na příznivější hod-
noty (kolem 50 %). Tsui a spol. upozor-
ňuje na těžší, nepříznivější průběh
u chronických alkoholiků (16).
U novorozenců s vertikálně získanou HCV
infekcí je pravděpodobné, že novorozenci
jsou schopni daleko častěji eliminovat vi-
rus nežli dospělí. Vysvětlení zatím chybí.

Hepatitida D

Na toto onemocnění myslíme u těžce
probíhajících akutních hepatitid B nebo
při náhlém zhoršení nemocného s chro-
nickou infekcí HBV. Onemocnění může
probíhat klinicky výrazně, těžce až s ja-
terním selháním. Ale u většiny končí sta-
bilizací nebo i úzdavou. Do chronicity
přechází málokdy.

Hepatitida E

Inkubace 14 – 60 (průměrně 40) dnů.
Klinickým průběhem se blíží hepatitidě
A, s obvyklou úzdavou, nepřechází do
chronicity. Výjimkou je průběh u gravid-
ních žen, zejména v posledním trimestru,
kdy může být rozvoj rychlý, nepříznivý,
častěji s cholestázou event. s rozvojem
diseminované intravaskulární koagulace
s mortalitou až 20 – 25 %.
Všechny formy virových hepatitid mohou
být nepříznivě ovlivněny nejen imunitním
stavem nemocného (často terapií), ale
i současnou infekcí více viry (HBV + HDV,
HBV + HDV, kombinací s HIV. Jsou možné
i kombinace infekce více viry současně,
např. i všech tří nejdůležitějších agens
s HIV. Průběh může zhoršovat i chronický
alkoholismus či aplikace dalších léků (3,
10, 17).

Objektivní nález

Může být nenápadný, podle formy posti-
žení. Nejčastěji je přítomná lehká hepa-
tomegalie, játra jsou citlivá. Někdy se
lehce zvětšuje slezina. Pátráme po eflo-
rescencích kožních, samozřejmě ikteru,

kteří může být jen nevýrazný (patrný na
očích, měkkém patře).

Diagnóza

U typických forem nebývá obtížná. Zhod-
notíme epidemické údaje, anamnézu,
objektivní vyšetření, laboratorní nálezy.
K ověření není třeba jaterní biopsie. Sta-
novení markerů hepatitid umožní přesné
určení vyvolávajícího agens.
Provedeme základní vyšetření, která jsou
uvedena v tab. č. 3. Stálým diagnostic-
kým problémům u hepatitidy C mají od-
pomoci i podrobnější vyšetření. Běžně
jsou určovány antiHCV ve třídě IgG, po-
moci mají i protilátky ve třídě IgM (12).
Vyšetření se běžně neprovádí, jeho sku-
tečná cena čeká na zhodnocení.

Diferenciální diagnóza

Je uvedena v tab. č. 4.

Terapie

Při podezření nebo průkazu akutní virové
hepatitidy je v ČR povinná izolace na in-
fekčním oddělení, a to nejméně 2 týdny.
Dietní opatření se dnes stala velmi málo
omezující. Doporučuje se snížení tuků,
dostatek sacharidů. Dieta má být co
nejpestřejší, podávána častěji v malých
porcích, řídí se především chutí nemoc-
ného a tolerancí požívaných potravin.
Důležitější než složení potravy je její
technologická úprava. Volíme takové
postupy, které brání přepalování tuků
(vaření, dušení). Nemocný dodržuje ur-
čité omezení nejčastěji půl roku od za-
čátku onemocnění, dieta je rozšiřována
postupně, opět především dle toleran-
ce. Absolutní zákaz alkoholu nemocný
obvykle již předpokládá, doporučuje se
ho dodržovat rok (6 měsíců po normali-
zaci laboratorních výsledků).
U většiny hepatitid, které probíhají ne-
komplikovaně, je terapie vesměs pod-
půrná – vitaminy, hepatoprotektiva
(esenciální fosfolipidy, silymarin). Nes-
pecifická terapie má zmírnit nepříjemné
příznaky – hlavně dyspepsii (pankreatic-
ké extrakty, antacida, spasmolytika)
a poruchy spánku (malá dávka např. di-
azepamu, nebo barbiturátů). Kortikoidy
a imunosupresiva se dnes nepodávají,
obviňují se z usnadnění replikace virů
a nepříznivého ovlivnění imunity. Mají
své místo u těžkých, cholestatických
a provleklých forem. U hepatitidy C se
aplikuje interferon alfa, v různých léčeb-
ných schématech, nejčastěji denně,
abychom snížili nebezpečí přechodu

tabulka č. 4

Diferenciální diagnóza akutní hepatitidy

Onemocnění	Pomocné vyšetření
Autoimunní hepatitida	průkaz přítomnosti protilátek
Poškození jater léky „hepatitis like“	anamnéza
Wilsonova choroba	koncentrace mědi v séru, moči hladina ceruloplazminu v séru
Akutní alkoholická hepatitida steatóza	anamnéza
Akutní jaterní steatóza	těhotenství, léky
Otrava houbami	anamnéza
Extrahepatální obstrukce	USG, ERCP, CT, MR
Začátek gravidity	gynekologické vyšetření
Akutní exacerbace chronického onemocnění jater	rozdílný nález objektivní laboratorní
Benigní hyperbilirubinémie	jen zvýšení nepřímého bilirubinu

v chronickou infekci HCV (1, 6, 9, 10, 11, 15, 18, 20). Fulminantní formy jsou hospitalizovány na odděleních intenzivní péče, léčeny komplexně (jako jaterní insuficience), případně akutní transplantací jater (2). U dalších forem hepatitid (hlavně B) mohou být příslibem nová nukleosidová analoga, která lze podávat per os a mají málo vedlejších účinků (famciclovir) (6).

Režimová opatření spočívají ve snížení fyzické aktivity i psychické zátěže. Cvičení je jen kondiční, zvyšuje se postupně asi po 3 měsících normalizace laboratorních testů. Sexuální aktivita neovlivňuje průběh choroby. U nemocných s pozitivním HBsAg je riziko přenosu infekce na partnera. U HCV infekce také, ale značně menší. Doporučíme používání kondomů, velice přínosné je očkování partnera (i všech členů rodiny) proti hepatitidě B. Je nutné vysvětlit dodržování všech hygienických opatření (zubní kartáčky, pomůcky k holení apod.)

Pracovní neschopnost trvá obvykle 2 – 3 měsíce, delší u hepatitidy B. Samozřejmě přihlédneme k průběhu, případně k časovému trvání onemocnění. Není vhodná práce fyzicky náročná, práce v noci nebo ve směnách. Musíme nemocného vyloučit z prostředí s možností poškození hepatotoxickými látkami a alkoholem.

Kontroly po propuštění

V našich podmínkách bývá zvykem, že prvních 12 měsíců po propuštění je nemocný kontrolován na infekčním oddělení, kde byl hospitalizován. U těžších fo-

rem a později je pak předáván specializovaným hepatologickým pracovištím. Při kontrole se hodnotí známky aktivity jaterního onemocnění (hlavně podle výše aminotransferáz) a sérologické znaky virové infekce (viz tab. č. 2).

Opatření proti vzniku virových hepatitid

Prevence je nejúčinnější cestou jak zabránit vzniku poškození jater virem. Cílem očkování je snižovat výskyt virových hepatálních onemocnění vůbec. Tím bráníme i možnostem vzniku jejich komplikací, především chronickým průběhům s rozvojem chronické hepatitidy, cirhózy či hepatocelulárního karcinomu. Zabráněním vzniku infekce snižujeme i jeho přenos na další osoby, především na ty, které jsou ve vysokém riziku vzniku onemocnění. V současnosti máme možnost účinně chránit nemocné pouze proti hepatitidě A a B.

Hygienická opatření

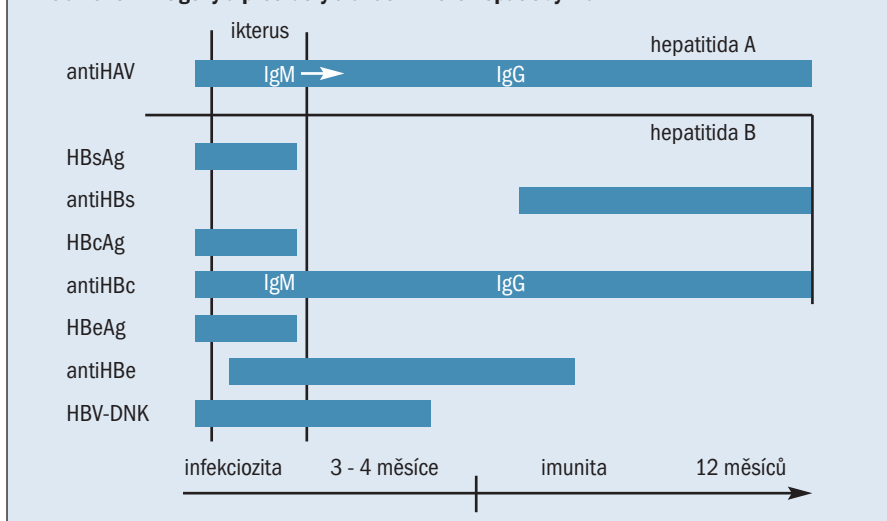
Základem musí být u všech forem dobrá osobní a komunální hygiena. Ve zdravotnických zařízeních používáme, pokud je to možné, pomůcky na jednorázové použití, ochranné pomůcky. Dodržujeme předepsanou sterilitu a desinfekci. Jak bylo uvedeno u přenosu hepatitid u chronicky hemodialyzovaných, nepomeneme i na dobré oddělení infikovaných nemocných. Chráníme se před kontaktem s krví a tělesnými sekrety (odběry krve, laboratoře). Je povinností pečlivě vyšetření dárců krve nejen na vý-

ši aminotransferáz, ale i markerů hepatitidy B a C. Doporučíme chráněný sexuální styk. V oblastech s vysokým výskytem nebezpečných virů a s nižší komunální hygienou poučíme nemocného před cestou do těchto oblastí, že mají konzumovat jen tepelně zpracovanou stravu, loupané ovoce, nápoje jen z neporušených originálních obalů, nepřidávat do nápojů led. Nejíst nic ze stánků na ulici. Vždy si opakovaně mýt ruce!

Opatření u hepatitidy A

- Uvedená hygienická opatření
- Aktivní imunizace:
vakcína proti HAV obsahuje inaktivovaný virus, který je připraven na kulturách lidských fibroblastů a je adsorbován na hydroxid hlinitý. Vakcíny jsou vysoce účinné, již po první dávce se do 1 měsíce dosáhne účinné hladiny protilátek u dětí a mladistvých. Podává se i.m. Je možno je podat těhotným či imunosuprimovaným. Vedlejší účinky jsou malé, asi u poloviny se objeví bolestivost či zarudnutí v místě aplikace, někdy bolest hlavy s únavou. Příznaky bývají krátkodobé. Kontraindikací jsou alergické reakce na podanou vakcínu.
Základní schéma je jednoduché: nejčastěji se aplikují 2 dávky vakcíny v intervalu 6 – 12 měsíců (tedy 0, 6 – 12 měsíců), a to pro dávku 720 EU (ELISA jednotek) i pro 1440 EU. Při nebezpečí z prodlení někdy aplikujeme jen 1 dávku (např. před neplánovanou cestou do rizikové oblasti). Vždy ale musíme nemocného upozornit, že k rozvoji protilátek je třeba asi 4 týdnů, tedy že očkování má proběhnout s předstihem (19). Hlavní indikací jsou cestující do rizikových oblastí s vysokým výskytem HAV a nízkou hygienickou úrovní. Očkování zdravotníků, očkování mají být i osoby, které jsou v pravidelném kontaktu s osobami rizikových skupin obyvatelstva (narkomani, Romové, sociální pracovníci). Ochranný účinek vakcinace je dlouhodobý – i 20 let
- Pasivní imunizace:
expoziční ochrana je používána u osob, které byly v kontaktu s nemocným s hepatidou A. Aplikuje se co nejdříve po kontaktu (7 – 14 dnů), používáme standartní imunoglobulin v dávce 0,2 ml/kg hmotnosti.

Obr. č. 6 - Antigeny a protilátky u akutní virové hepatitidy A a B



Opatření u hepatitidy B

- Hygienická opatření, zejména v transfúzní službě a při nemocniční péči.
- Aktivní imunizace: je nejdůležitějším opatřením při naší snaze o zvládnutí vzniku infekce HBV, jejím komplikacím. Ideálním řešením, které naráží na nedostatek finančních prostředků, je plošné očkování. U nás začala zatím akce chránící kojence a mladistvé (12ti leté). Vakcína je připravována rekombinantní technologií DNA, obsahuje nejvíce invazivní část HBsAg. Proto vznikající protilátky jsou antiHBs. Tato protilátka se naváže na příslušnou oblast HBsAg a tím znemožní vniknutí viru do hepatocytu. Vakcíny jsou bezpečné, jsou připraveny rekombinantní technologií, nelze jí tedy přenést žádné jiné viriony. Vedlejší účinky jsou nevýrazné, někdy krátce trvající teploty, bolestivost či zarudnutí v místě vpichu, více u dětí. Aplikace se provádí do deltového svalu. Kontraindikací je jen vzácná přecitlivělost na některou součást vakcíny. Indikací k očkování jsou zejména:
 - zdravotníci (již v době studia),
 - osoby zahajující pohlavní život (žádané očkování do 18 let),
 - osoby žijící s HBV infikovanou osobou v jedné domácnosti (zejména sexuální partneři),
 - osoby s rizikovým chováním (promiskuitní, homosexuálové, narkomani, hemodialyzovaní),
 - osoby s jiným onemocněním jater, zejména těch, u nichž uvažujeme o možné transplantaci jater. Zá-

kladním schematem je aplikace 3 dávek vakcíny v rozmezí 0,1, a 6 měsíců. Účinnost vakcíny u dětí a mladistvých je až 95 %. Dostačetně vysoký ochranný titr protilátek přetrvává 5 – 10 let. Séroprotektivní titr pro osoby s nízkým rizikem vzniku je udáván 10 IU/l, s vysokým rizikem pak 100 IU/ml. Přetrvává 7 – 10 let, při poklesu pod uvedené hodnoty je indikováno přeočkování jedinou booster dávkou (19).

- Pasivní imunizace: u HBV je nutná aplikace hyperimunního imunoglobulinu (Aunativ, Hepatetect), pro dospělého v dávce 5 ml. Má být podán do 24 hodin po expozici. Je aplikován hlavně u zdravotníků, kteří se poranili nebo kontaminovali krví nemocného s infekcí HBV. Je podáván dětem matek s pozitivní infekcí HBV, a to již první den po narození (1 ml). Stejně je aplikován u nemocných při akutní hemodialýze. Současně je zahájeno očkování proti hepatitidě B. Oba preparáty mohou být podány jeden den, ale ne v jedné stříkačce a ne na stejné místo.

Dnes máme možnost podat kombinovanou vakcínu proti hepatitidě A i B.

Opatření u hepatitidy C

Jsou možná jen hygienická, zejména dobrá transfúzní služba. Očkování ani podávání specifického imunoglobulinu není stále k dispozici.

Prognóza

U většiny virových akutních hepatitid je

příznivá. Až 90 % nemocných se zcela uzdraví. Obecně je prognóza horší u starších nemocných, u nemocných ve špatném celkovém stavu, polymorbidních, u žen v klimakteriu, u alkoholiků, u nemocných s nespecifickými střevními zánežty, s hypertyreózou či imunosuprimovaných.

Relaps (nové vzplanutí choroby) může být vyvolán fyzickým či psychickým přetížením, ale nejčastěji interkurentní běžnou virózou. Může mít klinickou manifestaci se všemi příznaky, ale častěji zachytíme jen laboratorní zvýšení hlavně sérových aminotransferáz. Snad jsou relapsy nejčastější u hepatitidy C. Význam relapsu nelze vždy předem odhadnout, ale většinou po zpřísnění režimu dojde k úplné úzdavě. Jindy může signalizovat přechod onemocnění v chronicitu, kombinaci s jiným virem hepatitidy, event. končit i fulminantní hepatitidou.

Literatura:

- 1) Banait G. *Diagnosis and management of hepatitis C*. Update 2003: 4: 7 – 15.
- 2) Brodanová M. *Farmakoterapie jaterních chorob*. In: Marek J. a kol. *Farmakologie vnitřních nemocí*. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2005: 211 – 236.
- 3) Brook G. *Prevention of viral hepatitis in HIV co - infection*. J. Hepatology 2006: 44: S101 – S107.
- 4) Hatzakis A., Magiorkinis E., Haida C. *HBV virological assessment*. J. Hepatology 2006: 44: S71 – S76.
- 5) Havlík J. et al. *Infekční nemoci. Příručka pro praktické lékaře*. Praha: Galén 1998. 220 s.
- 6) Hoofnagle J. H. *Therapy of viral hepatitis*. Digestion 1998: 59: 563 – 578.
- 7) Kim J. P., Fry K. E. *Molecular characterization of the hepatitis G virus*. J. Viral Hepatitis 1997: 4: 77 – 79.
- 8) Minuk G. Y., Sun D., Uhanova J. et al. *Occult hepatitis B virus infection in a North American community - based population*. J. Hepatology 2005: 42: 480 – 485.
- 9) Mondelli M. U., Cerino A., Cividini A. *Acute hepatitis C: diagnosis and management*. J. Hepatology 2005: 42: S108 – S114.
- 10) Pawlowsky J. - M. *Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets*. J. Hepatology 2006: 44: S10 – S13.
- 11) Rožnovský L. *Současné možnosti léčby virové hepatitidy C*. Medicina pro praxi 2006: 4: 160 – 163.
- 12) Sagnelli E., Coppola N., Marrocco C. et al. *Diagnosis of hepatitis C virus related acute hepatitis by serial determination of IgM anti - HCV titres*. J. Hepatology 2005: 42: 646 – 651.
- 13) Spada E., Genovese D., Tosti M. E. et al. *An outbreak of hepatitis A virus infection with high case - fatality rate among injecting drug users*. J. Hepatology 2005: 43: 958 – 964.
- 14) Stránský J. *Virová hepatitida B a její klinický význam*. Praha: Grada Publishing 2001. 202 s.
- 15) Trunečka P., Ryska M., Kolník P. et al. *Rekurence virové hepatitidy C po transplantaci jater*. Čes. a slov. gastroenterologie 1998: 52: 96 – 100.
- 16) Tsui J. I., Pletcher M., J., Vittinghoff E. et al. *Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol - related problems*. J. Hepatology 2006: 44: 262 – 266.
- 17) Thimme R., Spangenberg H. CH., Blum H. E. *Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection*. J. Hepatology 2005: 42: S37 – S44.
- 18) Urbánek P. *Infekce virem hepatitidy C*. Praha: Galén 2004. 221 s.
- 19) Urbánek P. *Očkování proti virovým hepatitidám - aktuální problém*. Interní medicína pro praxi 2003: 5: 471 – 473.
- 20) Zekry A., Patel K., McHudchison J. G. *Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of the puzzle ?*. J. Hepatology 2005: 42: 293 – 296.

Komentář k doporučením National Institute for Health and Clinical Excellence - Hypertension - Management of hypertension in adults in primary care - June 2006

Doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

Vážení kolegové,

v průběhu července a srpna se na mne obrátilo několik kolegů, praktických lékařů a ambulantních internistů, s otázkou další léčby hypertenze, protože byli v letních měsících navštíveni reprezentanty některých farmaceutických firem s reprintem - „Hypertension-Management of hypertension in adults in primary care“, tedy britskými doporučeními léčby hypertenze, která byla vydána v červnu 2006 národní britskou odbornou společností - National Institute for Health and Clinical Excellence. Musím říci, že mi dosud není zcela jasné, proč bychom měli být odkázáni na cizí národní doporučení, protože máme naše česká platná doporučení pro léčbu hypertenze, která byla vypracována naší českou odbornou společností (Česká společnost pro hypertenzi) a kde byla zohledněna naše vlastní kritéria (rizikových faktorů, úmrtnosti na kardiovaskulární choroby, cévní onemocnění mozku, komplikace hypertenze atd.).

Kolegové měli obavu, že se zúží možnost preskripce skupin antihypertenziv, což by jistě vedlo ke zhoršení kvality léčby hypertenze, která je jasně velice důležitým rizikovým faktorem pro ischemickou chorobu srdeční a zcela dominantním rizikovým faktorem pro cévní onemocnění mozku. Je třeba si uvědomit, že cca 20-50% naší dospělé populace trpí hypertenzí. Na kardiovaskulární choroby umírá ročně více než 50 000 osob (úmrtí na kardiovaskulární choroby jsou u nás stále nejčastější příčinou úmrtí dospělých) a podle populačních šetření, provedených v posledních letech na 1% randomizovaného vzorku české populace produktivního věku, se zlepšila úroveň léčby hypertenze. Ve Velké Británii je podle literárních údajů efektivně léčeno zhruba asi 6% hyperteniků, zatímco u nás jsme řádově lepší (cca 18%).

Hlavní otázkou kolegů byla možnost další preskripce antagonistů receptoru angiotenzinu II (sartanů). Podle našich posledních doporučení jsou sartany, stejně jako ostatní antihypertenziva, lékem první volby léčby hypertenze. Toto doporučení je podloženo vědeckými mezinárodními multicentrickými studiemi.

Myslím, že kolegové nebyli seznámeni s faktem, že u těchto nových bodů britského doporučení je odkaz na písmeno C*, které podává další vysvětlení. Appendix A těchto „Doporučení“ jasně vysvětluje, že odkazy, které jsou opatřeny C*, jsou tam, kde nejsou jasné vý-

zkumná, vědecká data, ale doporučení bylo získáno pouze jakýmsi konsenzem, bez bližšího objasnění, či vědeckých podkladů. Nově se v britských doporučeních objevuje vyřazení blokátorů beta adrenergních receptorů (BB) z léků I. volby léčby hypertenze a ponechávají se případně pro mladé hyperteniky, kteří netolerují ACEI a sartany nebo mají zvýšenou sympatickou aktivitu, eventuálně pro mladé hyperteniky ve fertilním věku, dále jsou doporučovány až do kombinální léčby hypertenze.

Nebudu a nechci rozebírat britské možnosti léčby hypertenze, ani samozřejmě neznám jejich ekonomické možnosti a výhledy, které mohou také hrát roli, ale jsem pevně přesvědčen, že se máme řídit našimi národními doporučeními a nezužovat možnosti léčby hypertenze, zejména v našem prostředí, kde naším cílem je zlepšování léčby hypertenze, a tím zlepšení zdravotního stavu populace. Pro připomenutí shrnuji základní body nejnovějších Českých doporučení pro léčbu hypertenze - verze 2004 (úplné znění je možno nalézt, kromě jiného, v Bulletinu České společnosti pro hypertenzi - 2/2004).

Arteriální hypertenze s vysokou prevalencí (20-50%) představuje závažný zdravotní problém v dospělé populaci ve vyspělých zemích. Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení krevního tlaku $TK \geq 141/90$ mm Hg (nikoli jedno změření), naměřené minimálně ve dvou různých návštěvách. Za hypertenzi považujeme i izolované zvýšení systolického krevního tlaku $STK \geq 140$ mm Hg, kdy diastolický $TK < 90$ mm Hg.

I v rozmezí tzv. normálních hodnot TK existuje další stratifikace - normální krevní tlak ($STK = 120-129$ mm Hg a $DTK = 80-84$ mm Hg, optimální $TK = STK < 120$ mm Hg a $DTK < 80$ mm Hg. Hodnoty $STK 130-139$ mm Hg anebo DTK v rozmezí 85-90 mm Hg označujeme jako vysoký normální krevní tlak).

Za mírnou hypertenzi potom považujeme $TK = 140-159/90-99$ mm Hg, za středně závažnou hypertenzi $TK = 160-179/100-109$ mm Hg a za závažnou hypertenzi $TK \geq 180/110$ mm Hg. Existuje pojem rezistentní hypertenze, za kterou považujeme hypertenzi, kdy ani trojkombinací antihypertenziv nedosáhneme hodnoty $TK < 140/90$ mm Hg.

Je třeba věnovat velkou pozornost technice měření TK.

Standard pro řádné měření krevního tlaku: sedící pacient, po 10 minutovém zklidnění - volně podložený předloktí ve výši srdce, rtuťo-

vý sfýgmomanometr, stupnice po 2 mm.

Nutné je použít řádně širokou manžetu:

- obvod paže do 33 cm - 12 cm manžeta

- obvod paže 33-41 cm - 15 cm manžeta

- obvod paže nad 41 cm - 18 cm manžeta.

Krevní tlak odčítáme vždy na stupnici po 2 mm (dosluhující 5 mm stupnice není pro řádné měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení již dostačující). TK bychom měli měřit na konci dávkovacího intervalu antihypertenziva, tedy před požitím další dávky léčby. Pokud jsou kontroly v časných ranních hodinách, je výhodnější pro informaci o hodnotě TK vzít léky po kontrole. Chybou je, že i někteří hypertenici, kteří přicházejí na kontrolu krevního tlaku až před polednem nebo dokonce po obědě, neberou svou ranní dávku léčiv s odvodněním, že jdou na kontrolu. Zde je třeba, aby pacienti dodrželi svůj ranní léčebný režim a zbytečně jej nenarušovali. U starších osob a u diabetiků měříme krevní tlak i vestoje pro možnost odhalení ortostatické hypotenze, abychom mohli pacienty řádně poučit a varovat je před možnými komplikacemi.

Velmi často jsou pro měření krevního tlaku užívány aneroidní manometry, ale jejich přesnost je spíše orientační, přístroj musí opakovaně kalibrován oproti rtuťovému sfýgmomanometru. Rovněž přesnost poloautomatických přístrojů musí být kontrolována, chceme-li se jimi řídit.

Jistě však možnost změřit si krevní tlak a mít tak kontrolu je důležitá pro pacienta, a tam i změření, které má určitou chybu, je přínosné. Léčba hypertenze je podle její závažnosti a podle celkového zdravotního stavu pacienta, jeho dalších chorob, metabolických ukazatelů i dalších laboratorních parametrů v rukou ošetřujícího lékaře, který doporučí další postup a vhodnou farmakologickou i nefarmakologickou léčbu, která je pro daného pacienta nejvhodnější.

Jako léky první volby mohou být použity, podle českých doporučení, tyto skupiny antihypertenziv - diuretika, blokátory kalciových kanálů, inhibitory angiotensinkonvertujícího enzymu, blokátory receptoru angiotenzinu II - sartany, centrálně působící antihypertenziva, blokátory beta receptorů a to, jak pro monoterapii, tak pro kombinaci.

A s dalšími otázkami si musíme počkat na novou verzi českých národních „Doporučení pro léčbu hypertenze“, o kterých se v odborné veřejnosti již diskutuje.

Přeji hodně úspěchů v léčbě, nejen hypertenze.

**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

ZPRÁVA Z KONFERENCE PRAKTICKÝCH/RODINNÝCH LÉKAŘŮ WONCA REGION EUROPE

Florence, Itálie 2006

Tradiční konference evropské větve světové organizace praktických/rodinných lékařů **WONCA - region Europe** se konala ve dnech 27. až 30. srpna ve Florencii, v překrásném městě italského Toskánska. Atraktivní, dobře dostupná lokalita, sympatický termín a dobře připravený odborný program přilákaly na konferenci rekordní 4 tisíce účastníků.

Nosnou myšlenkou konference byla příznačně snaha o renesanci lékařství ve smyslu vytváření mostů mezi biologickou medicínou a lidstvem.

Odborný program byl pak rozdělen do následujících sekcí:

1) Biologie a lidskost

Prezentace zaměřené na jedinečnou roli a postavení praktického/rodinného lékaře (PL/RL) v moderní medicíně. Na toto téma také promluvili klíčoví přednášející z předních evropských univerzit a jako obvykle byli skvělí v tom, jak vznešeně formulovali atributy našeho oboru, pohladili srdce přítomných praktických lékařů a zvýšili naše sebevědomí.

2) Riziko a bezpečnost

Jak vyplývá z definice oboru, PL/RL by měli chránit své pacienty před zbytečnými a rizikovými intervencemi, před informacemi, které je vedou k zbytečnému vyšetřování a léčení, ale i před vlastními chybami. PL/RL si jsou vědomi limitů medicíny založené na důkazech.

3) Výzkum v praktickém/rodinném lékařství

Budování výzkumné kapacity v PL/RL je velmi důležité k získání důkazů z vlastního prostředí primární péče, z běžných ordinací. Velmi zajímavý workshop proběhl na téma podpory rozvoje výzkumu v zemích s nízkou výzkumnou kapacitou v primární péči. Na podkladech k tomuto semináři spolupracovala i Česká republika. V prezentacích studií z primární péče dominovali jako obvykle Holanďani a Britové, ale daleko více než v loňském roce bylo vidět posterů a prezentujících kolegů ze zemí střední a východní Evropy.

4) Péče o celý svět

Úkolem WONCA je napomoci snižování nerovností v poskytování péče zejména na africkém a jihoamerickém kontinentu. Země středomořské oblasti organizují řadu podpůrných pro-



gramů na pomoc rozvoji primární péče v těchto oblastech.

5) Kvalita PL/RL

Na konferenci zaznělo, že je třeba se posunout od problémově orientovaného zvyšování kvality k rozvoji kvality orientované na dosažení cílů a na pacienta a uspokojení jeho potřeb. Zvyšování kvality péče je aktivní proces, propojený s celoživotním vzděláváním, ke kterému musí být motivován každý lékař v praxi.

Jeden z nejzajímavějších workshopů byl věnován rozboru nejistoty v praxi, fenoménu o kterém lékaři příliš mezi sebou nemluví. Lékaři si v mnohanárodnostních skupinách připomínali svoje zkušenosti

s nejistotou, jejími příčinami a hledali doporučení, jak s pocitem nejistoty zacházet a jak nejistotu přežít. Pro autora zprávy to byl nejsilnější odborný zážitek z celé konference.

6) Vzdělávání

Konference WONCA je vždycky příležitostí získat informace a vyměnit si zkušenosti s výukou mediků a lékařů v přípravě. Zajímavý byl workshop, pořádaný holandskými kolegy, zaměřený na konstruktivní kritiku holandského modelu postgraduálního vzdělávání. Specializační příprava v Holandsku je tradičně tříletá; po závěrečném roce lékařského studia, který je prakticky orientovaný a probíhá na různých odděleních nemocnic, stráví absolvent první rok u PL-školitele, pak je rok v nemocnici a poslední rok opět v praxi. Holanďané překvapivě tvrdili, že rok nemocniční přípravy je až příliš dlouhý. Kolegové ze severovýchodních zemí, kde je příprava 5-letá, považovali takové 3-letou přípravu za dostatečnou. Závěrem diskuze bylo, že nezáleží na délce přípravy, ale především na její kvalitě a organizaci. 3-letá příprava je dostatečná, 4-letá optimální.

Do Florencie přijelo letos 38 účastníků z České republiky. Česká účast tentokrát byla znát i po odborné stránce.

Přivezli jsme tři poster na téma:

- **Preventivní onkologické programy (Seifert, Skála, Miškovská, Býma, Bencko),**
- **Kontinuální vzdělávání a doporučené postupy (Býma, Laňková, Herber),**

- Informovaná sebekpěče (Seifert, Zeman, Mucha, Laňková, Vojtíšková, Struk, Kubů)

V gastroenterologické sekci zaznělo sdělení **Screening kolo-
rektálního karcinomu (Seifert)**. Dále byly prezentovány vý-
sledky výzkumu, na kterém se podílel Ústav všeobecného lé-
kařství 1. LF UK. Průzkum mimo jiné prokázal v evropském
kontextu vysokou úroveň znalostí českých praktických lékařů
v oblasti managementu horního dyspeptického syndromu
a refluxní choroby, což lze hodnotit jako efekt doporučených
postupů v gastroenterologii. V sekci, zaměřené na racionální
farmakoterapii jsme prezentovali sdělení: **Interdisciplinární
konsensus k užívání NSA (Seifert, Vojtíšková, Dítě, Pavelka)**.

Součástí konference WONCA byly setkání pracovních skupin,
ve kterých jsou i čeští zástupci; EURACT (organizace učitelů,

Laňková), EGPRN (společnost pro výzkum, Červený), EQUIP
(skupina pro kvalitu, Seifert, Struk), EUROPREV (skupina pro
prevenci, Konštacký), ESPCG (gastroenterologie, Seifert),
ESPCC (kardiologie, Červený). Česká republika měla také po-
prvé zástupce v programu pro mladé praktické lékaře Vasco
de Gama.

Příští konference bude na podzim 2007 v Paříži. V roce 2008
očekává PL/RL Istanbul a v roce 2009 Malaga. Společnost
všeobecného lékařství ČLS byla aktivně vyzvána předsedou
WONCA-region Europe, profesorem Švábem, aby připravila
svou nabídku k pořádání konference na rok 2010 nebo 2011.
To je již výzva pro nový výbor odborné společnosti.

Zapsal

Bohumil Seifert

Vědecký sekretář SVL ČLS JEP



si Vás dovoluji pozvat na konferenci na téma

**„E-learning a management informací
v každodenní praxi všeobecného praktického lékaře“**

Interaktivní konference o možnostech elektronického vzdělávání

Konference se uskuteční 13. října 2006 v hotelu Belvedere, Praha 7

Program konference:

- 14:00 – 14:15 **Zahájení konference**
MUDr. Jaroslava Laňková, Katedra všeobecného lékařství, I. LF UK Praha
- 14:15 – 14:30 **Kontinuální vzdělávání lékařů v ČR**
Možnosti akreditace elektronického vzdělávání
MUDr. Aleš Herman, předseda vědecké rady České lékařské komory
- 14:30 – 14:45 **Vzdělávání na základě diskuse ve světě internetu**
Prof. Bernhard Rindlisbacher, Institute of Medical Education, Steffisburg (Švýcarsko)
- 14:45 – 15:00 **Virtuální klinika: Vzdělávání s využitím počítačů - zkušenosti z výuky studentů medicíny na Univerzitě v Tel Avivu**
MUDr. Yonah Zapne, Fakulta rodinného lékařství, Rabin Medical Centre and Sackler Fakulta medicíny, Tel Aviv University (Izrael)
- 15:00 – 15:15 **E-learning a management informací u praktického lékaře**
Professor Francesco Carelli, University of Milan (Italy)
- 15:15 – 15:30 **Představení projektu E-UNI**
PharmDr. Vladimír Finsterle, MBA
- 15:30 – 16:15 **Interaktivní část – předvedení lekce E-UNI**
MUDr. Jaroslava Laňková
- 16:15 – 17:00 **Panelová diskuse se všemi přednášejícími**
- 17:00 Závěrečný raut

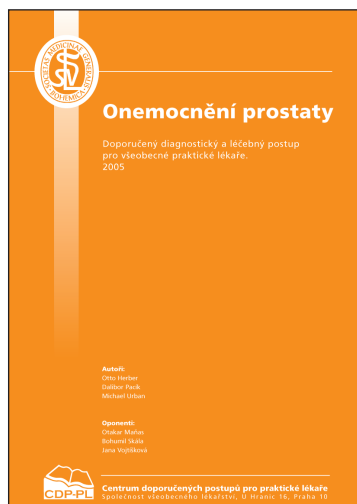


Orion Diagnostica



Konferenci organizačně zajišťuje Pears Health Cyber s.r.o.
**Vaši účast, prosím, potvrďte na tel: 272 732 996,
na www.edukace.cz, nebo na e-mail edukace@edukace.cz**

POZVÁNÍ NA SEMINÁŘE SVL ČLS JEP - PODZIM 2006



O čem se mimo jiné bude diskutovat?

Podle odhadů je v ČR cca 270.000 mužů s obtěžujícími příznaky BHP, kteří nebyli diagnostikováni, nejsou léčeni a trpí středně těžkými až závažnými příznaky BHP.

- Jak nejlépe diagnostikovat?

- Jaký je vztah mezi BHP a LUTS?

(LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms - Symptomy dolních močových cest, BHP - Benigní Hyperplazie Prostaty)

Zdaleka ne všichni muži s histologickými příznaky BHP mají LUTS. Ne všichni pacienti s BHP a LUTS mají zvětšenou prostatu.

- Co je I-PSS skóre?

- Jak interpretovat PSA?

- Jaké jsou možnosti prevence?, genomická mutace?, radikální prostatektomie před 40. rokem věku?, kastrace před pubertou? farmakoterapie?

Přijďte si poslechnout a živě diskutovat nad těmito otázkami a podpořit tak snahu o získání kódu pro dispenzarizaci prostaty, zvýšení kompetence praktického lékaře v oblasti farmakoterapie BHP, a navýšení lékových limitací stran regulací.

Říjen

Téma:

Onemocnění prostaty

2.10. Zlín, 5.10. Ústí nad Labem, 12.10. Praha a Liberec, 14.10. Karlovy Vary, 18.10. Jihlava, 21.10. Plzeň, Olomouc a Brno, 25.10. Praha, České Budějovice a Ostrava, 26.10. Hradec Králové, 28.10. Praha

Představení nového doporučeného postupu.

„Jediným typickým příznakem akutní appendicitidy je její nevypočitatelná potměšilost“ (Profesor Arnold Jirásek)

Osud nemocného je ovlivněn včasným rozpoznáním NPB již v ordinaci PL

- Akutní stav ohrožující život pacienta
- Náhle vzniklá bolest, nevolnost, zvracení
- Teplota, zrychlený puls
- Možnost úmrtí do 72 hodin
- Těžké komplikace po 6 - 12 hodinách

O problematice včasné diagnostiky náhlých břišních příhod bude hovořit a diskutovat chirurg, gynekolog a praktický lékař.



Prosinec:

Téma:

Osteoporóza

Podle statistických údajů trpí osteoporózou 7-8% české populace, po 65. roce proporce postižených osteoporózou tvoří až 40%. Osteoporóza je tichý zloděj. Pacient nemusí mít při osteoporóze žádné obtíže a může přijít až se závažnou zlomeninou.

- Jaká je efektivní prevalence?

- Jakou roli v prevenci

a včasném zachytu onemocnění hraje praktický lékař a jaké má možnosti?

Na tyto a podobné otázky budou odpovídat a diskutovat pozvaní přednášející.

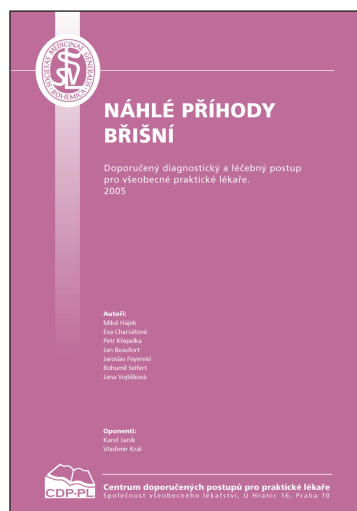
Aktuální informace o konaných seminářích najdete na www.svl.cz

inzerce

V této rubrice je možno otisknout požadavky na zástupy, lékaře na dovolenou, možnost zaměstnání asistenta, lektory, pronájem místností apod.
Pro členy SVL ČLS JEP ZDARMA.

Naděje přijme praktického lékaře/ku

Naděje, občanské sdružení přijme praktického lékaře/lékařku do ordinace pro klienty v sociální nouzi. Požadujeme: atestaci I. st. všeobecného lékařství, samostatnost a sociální citění. Praxe v oboru vítána. Nástup 1.1. 2007. Pracoviště Praha. Kontakty: Naděje, Varšavská 37, 120 00 Praha 2, tel.: 222 521 110, e-mail: personalista.praha@nadeje.cz



Plzeň, Praha, 29.11 Jižní Čechy

Představení nového doporučeného postupu

Listopad:

Téma:

Náhlé příhody břišní

Doprovodný program tentokrát i pro sestry praktických lékařů na téma ošetřování ran
26.10 Ostrava, 1.11 Pardubice, 2.11 Ústí nad Labem, 6.11 Zlín, 9.11 Liberec, 14.11 Znojmo, 15.11 Jihlava, 16.11 Praha, 21.11 Hradec Králové, 22.11 Praha, 25.11 Brno, Karlovy Vary, Olomouc,

Poznatky o mechanismech působení NSA a ochranných vlivech působících na sliznice zažívacího traktu

MUDr. Zdeněk Fojtík, PhD.

Revmatologická ambulance, Interní hematologická klinika, FN Bohunice

Souhrn:

Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří k nejčastěji používaným lékovým skupinám u nemocných s revmatickými chorobami, a to jak zánětlivými, tak i degenerativními. V revmatologii, ale také i v jiných lékařských oborech, je využívána hlavně jejich vlastnost působit analgeticky a protizánětlivě, v některých případech i antipyreticky. V případě zánětlivých revmatických onemocnění, kdy hlavními zástupci jsou revmatoidní artritida a ankylozující spondylitida, nemocní obvykle užívají NSA každodenně, v plných terapeutických dávkách a to dlouhodobě po řadu let, v mnohých případech v podstatě celoživotně. V případech degenerativních kloubních potíží nemocní užívají NSA dle potřeby, ale často v maximálních dávkách. Typickým příkladem jsou vertebrogenní algický syndrom a dekompenzace např. gonartrózy.

Klíčová slova:

NSA, COX koncept, poškození GIT, prevence NSA, gastropatie

Mechanismus působení NSA

Mechanismus účinku NSA jako protizánětlivě působících léků byl dlouhou dobu nepoznáán. Již před více než 100 lety Felix Hoffman z firmy Bayer Industries poprvé úspěšně syntetizoval první NSA - kyselinu acetylosalicylovou, která byla nazvána aspirin (5). Teprve o 40 let později byla poprvé v literatuře zaznamenána endoskopická evidence nežádoucího účinku na zažívací trakt po užívání aspirinu (4). V 70-tých letech minulého století byla vyvíjena snaha o pochopení účinku NSA a vzniku GI toxicity, dále byly vyvíjeny různé molekuly s vlastnostmi NSA a aby byl zajištěn co nejnížší výskyt nežádoucích účinků při léčbě NSA. Mechanismus účinku byl poprvé postulován v roce 1971 (21). Vazbou na COX (cyklooxygenázu, resp. prostaglandin H2 syntetázu) a její inhibicí je vysvětlován hlavní, protizánětlivě působící účinek (23).

U zánětlivých kloubních onemocnění vzniká zánět nejčastěji v oblasti synoviální výstelky kloubních dutin jako odpověď tkání na poškození či chronické podráždění. Tento pochod zahrnuje celý komplex aktivace enzymů, uvolňování různých mediátorů, extravazaci tekutiny. I když role prostaglandinů v zánětlivém procesu není doposud plně objasněna, protože stabilní prostaglandiny mají jak prozánětlivé, tak i protizánětlivé vlastnosti, hrají důležitou

úlohu v procesu zánětu (24). Aktivací fosfolipázy A2 se z buněčných membrán polymorfonukleárů a endotelií uvolňuje kyselina arachidonová (KA). Tato je dále metabolizována cyklooxygenázou (COX) za vzniku prostaglandinů, z kterých zejména PGE₂ hraje významnou roli jako mediátor zánětu (podporuje vazodilataci s následnou hyperperfuží, zvyšuje vaskulární permeabilitu, působí jako pyrogen) (23). Dalším produktem působení COX na KA je vznik tromboxanu A₂. Ireverzibilní blokáda tohoto tromboxanu v trombocytech kyselinou acetylosalicylovou se s úspěchem využívá v primární či sekundární prevenci ICHS, kdy je významně snížena adherence a agregabilita trombocytů. PGF₂ jako další z produktů metabolismu KA působí vasodilataci v ledvinových cévách.

COX koncept

Dle současných poznatků je jisté, že existují 2 (možná i více) izoformy COX (9, 14). Řada buněk obsahuje nejen tzv. konstitutivní formu (COX-1), ale i tzv. indukovatelnou formu (COX-2), která je aktivována endotoxiny či jinými mediátory (14). COX-1 se přirozeně vyskytuje v řadě tkání a je produkována trvale řadou buněk a je zodpovědná za fyziologickou produkci PG zejména v oblasti žaludku, dvanáctníku a ledvin. Blokáda této izoformy COX-1 pomoci

NSA je zodpovědná za nežádoucí účinky v oblasti GIT a ledvin. Druhá izoforma COX-2 se si přirozeně vyskytuje v mozku, ve většině ostatních tkání je však tvořena pouze po indukci zánětlivými mediátory (13). COX-2 byla nalezena v leukocytech a v lidských synoviocytech postižených revmatickým procesem a zprostředkovává syntézu prostanoidů v procesu zánětu a bolesti (2). Rozdíly mezi selektivní blokádou COX-1 a COX-2 (tedy konstitucí a zánětlivě indukovanou izoformou) u různých NSA přispívá k různě intenzivně vyjádřeným nežádoucím účinkům jednotlivých chemických skupin (22).

Objev dvou rozdílných forem COX, konstitutivní a zánětlivě indukované, vedl k intenzivní snaze o syntézu nových generací NSA, které by si zachovaly účinnost tradičních NSA, ale které by současně eliminovaly jejich nejzávažnější nežádoucí účinky, zejména riziko poškození gastrointestinálního traktu. Obě formy se navzájem liší v primární sekvenci aminokyselin, terciální struktuře, lokalizaci a fyziologické roli v organismu. Pro porovnání selektivní blokády COX bylo navrženo několik způsobů. Biochemická definice měří schopnost látky inhibovat in vitro purifikované rekombinantní enzymy COX-1 a COX-2. Za nejvíce relevantní model se v současné době považuje tzv. „model plné lidské krve“. V tomto modelu se aktivita COX-1 (exprimována zejména v trombocytech) hodnotí podle plazmatické koncentrace tromboxanu B₂ ve srážlivé krvi, aktivita COX-2 (exprimována v monocytech/makrofázích) podle plazmatické koncentrace prostaglandinu E₂ po stimulaci bakteriálním lipopolysacharidem (20). Výsledky těchto testů se uvádějí jako IC₅₀ pro COX-1 a COX-2, tedy takové koncentrace ledovaných NSA, které inhibují aktivitu COX-1, resp. COX-2 z 50 %. Poměr COX-2/COX-1 se označuje jako farmakodynamický index, kdy hodnota tohoto indexu blízká 1 svědčí pro ekvipotentní inhibici obou izoform, zatímco hodnota indexu výrazně menší než 1 ukazuje na preferenční inhibici COX-2 izoformy. Čím je tato hodnota nižší, tím je blokáda COX-2 selektivnější. Konečně pro praktické využití je nejrelevantnější potvrzení selektivity předpokládané z modelů „in vitro“

tabulka č. 1

Gastrointestinální komplikace vznikající při léčbě NSA**Mírné**

- dyspepsie
- tlak za prsní kostí
- břišní dyskomfort

Vážnější

- žaludeční vřed
- duodenální vřed

Život ohrožující

- krvácení do GIT
- ulcerace s perforací vředu

a „in vivo“ rovněž v kontextu klinických studií. Fyzikálně chemické vlastnosti jednotlivých skupin NSA určují distribuci v organismu, a takto ovlivňují i různé léčebné možnosti v jednotlivých tkáních. Velká většina NSA jsou slabými kyselinami (pKa 3-5), což jim umožňuje lepší distribuci v synoviální tkáni zánětlivých kloubů (16). NSA v neionizované formě snadněji prostupují lipidními membránami, což významně ovlivňuje jejich distribuci v organismu.

Nežádoucí účinky - NSA gastropatie

K nejzávažnějším nežádoucím účinkům nejen při dlouhodobé, ale i při krátkodobé léčbě NSA řadíme poškození zažívacího traktu (viz tab. č. 1). Gastrointestinální komplikace při medikaci NSA postihují nejčastěji žaludek a duodenum, ale díky systémovému efektu dochází k možným lézím i na tenkém a tlustém střevě. Negativní vliv NSA na gastrointestinální sliznici byl označen jako „gastropatie indukovaná nesteroidními antirevmatiky“ (7). Tato NSA gastropatie se projevuje dyspeptickými potížemi, a nebo slizničními lézemi endoskopicky verifikovanými, které se označují jako PUB (Perforace, Ulcerace, Bleeding - krvácení).

NSA gastropatie se stává problémem epidemiologického rozsahu, který je způsoben širokým předpisem léků této lékové skupiny, zejména u starších jedinců. Z důvodů širokého a nespecifického zadefinování gastrointestinálního poškození vznikajícího po užití NSA, rozdílnosti v populacích léčených NSA, různými dávkami a délkou podávání a podáním jednotlivých preparátů s rozdílnými vlastnostmi, prevalence těchto nežádoucích účinků výrazně kolísá (25). Přibližně u 20 % nemocných léčených denně NSA lze endoskopicky zjistit eroze GI sliznice nebo vředy. Naopak můžeme říci, že přibližně 60 % nemocných vyšetřovaných pro krvácení a perforace jsou uživateli NSA (16). Z některých epidemiologic-

kých studií prováděných v USA vyplývá, že ročně dochází přibližně k 200 000 případů krvácení do GIT a 10 000 - 20 000 úmrtí u nemocných, kterým byly předepsány NSA. Z těchto údajů lze konstatovat, že mortalita zapříčiněná medikací NSA je větší než mortalita na HIV (12). Ve Velké Británii umírá na komplikace NSA gastropatie asi 1 200 osob ročně (9). V průběhu 6 měsíců užívání NSA 5-15 % nemocných s revmatoidní artritidou ukončí toto užívání z důvodu dyspepsie (17). Obdobné byly výsledky z prospektivního sledování (ARAMIS projekt), kdy 13 z každých 1 000 nemocných s revmatoidní artritidou, kteří užívali NSA po dobu 1 roku měli vážné GIT komplikace, riziko těchto komplikací u nemocných s osteoartrózou bylo o něco nižší - 7,3 na 1 000 nemocných za rok (18).

Předpokládané mechanismy poškození gastrointestinálního traktu

NSA působí poškození stěny zažívacího traktu za přítomnosti kyseliny v podstatě těmito mechanismy:

1. požití NSA

a) lokálním fyzikálně chemickým ovlivněním žaludeční slizniční bariéry, tedy přímou místní buněčnou toxicitou. Ionizované formy NSA se koncentrují v buňkách epitelu a mění buněčnou permeabilitu,

b) inhibicí žaludečních prostaglandinů vedoucí ke snížení produkce bikarbonátů a poruše dalších místních obranných prostředků,

2. enterohepatální oběh může prodlužovat vystavení žaludeční sliznice působení NSA,

3. systémovou inhibicí slizničních protektivních mechanismů cestou inhibice COX akti-

vity (viz tab. č. 2).

V oblasti žaludku a duodena existují obranné mechanismy, které jsou schopny do určité míry reparace a obrany vůči působení NSA. Jedná se o fosfolipidové rozhraní nad semipermeabilní viskozně elastickou gelovou vrstvou mucinu zesílenou bikarbonátovými ionty v neporušené vodní vrstvě, vytvářející pH neutrální rozhraní mezi epiteliálními buňkami sliznice a kyselým lumen (15). Zachovalou obnovu epiteliálních buněk také podporuje neporušená mikro a makrocirkulace sliznice. Významnou roli zde hraje produkce malých množství endogenních prostaglandinů, které inhibují sekreci HCL a pepsinu, podporují protekci sliznice, stabilizují lysosomální membrány buněk mukózy (16). Nově se uvádí i protektivní působení oxidu dusnatého (NO) (9).

Protože dyspeptické symptomy nepředstavují významné varovné signály, respektive významné krvácení může vzniknout bez dyspeptických počátečních symptomů a naopak u řady nemocných trpících dyspepsií endoskopickým ověřením se neprokazuje výrazné poškození žaludeční sliznice, je důležité identifikovat faktory, které zvyšují riziko vzniku závažných GI nežádoucích účinků a určit postupy, které mohou toto riziko snížit. Vzhledem k poznatkům o mechanismu působení NSA a znalosti gastroprotektivních účinků lze ze skupiny nemocných krátkodobě či dlouhodobě medikujících NSA vybrat více rizikovou skupinu (viz tab. č. 3), u které je nutno s možností vzniku NSA gastropatie počítat a eventuálně ji i předcházet (12 a 25). Z výsledků řady studií vyplývá, že užívání kyseliny acetylosalicylové představuje nezávislý rizikový faktor pro vznik GI komplikací. Riziko NSA

tabulka č. 2

Mechanismy, kterými NSA indukují gastroduodenální poškození

- snížení produkce mucinu a bikarbonátů
- omezení průtoku krve poškozenými oblastmi sliznice
- působení na obnovu epiteliálních buněk (není doposud plně objasněno)
- předpokládané snížení hydrofóbních vlastností povrchových fosfolipidů
- působení na syntézu a koncentraci endogenních prostaglandinů
- zvýšení motility s poruchami mikrocirkulace při abnormálních spasmech žaludeční stěny

tabulka č. 3

Rizikové faktory pro gastrointestinální poškození při medikaci NSA (dle 25)

- anamnéza vředu nebo dyspepsie
- vyšší věk (nad 65 let)
- současná medikace kortikoidů a antikoagulantů
- vysoké dávky NSA ev. Jejich kombinace při p.o. použití
- snížení soběstačnosti pacientů
- vlivy základního onemocnění (revmatoidní artritida, osteoartróza)
- kouření a abusus alkoholu
- současná infekce *Helicobacter pylori* (pravděpodobně)

tabulka č. 4**Možnosti snížení NSA gastropatie**

- enterosolventní tablety
- antacida
- nekyselý prodrug
- parenterální formy NSA
- látky s protektivním účinkem na mukózu
- antisekreční preparáty - H₂ blokátory, M blokátory, blokátory protonové pump
- syntetická analoga prostaglandinů
- preferenční a selektivní COX-2 inhibitory
- snížení enterohepatálního cyklu
- ovlivnění motility žaludku

tabulka č. 5**Relativní riziko gastrointestinálních komplikací v rámci metaanalýzy randomizovaných kontrolních studií pro jednotlivá NSA (26)**

NSA	N (počet nemocných)	RR (relativní riziko)	p
indometacin	1,357	2.254 (1.001-5.077)	0.050
naproxen	792	1.833 (1.253-2.683)	0.002
diklofenak	1,132	1.727 (1.213-2.458)	0.002
piroxikam	284	1.665 (1.136-2.441)	0.009
tenoxikam	310	1.431 (0.398-5.144)	0.583
meloxikam	1,495	1.238 (0.982-1.561)	0.71
ibuprofen	1,384	1.193 (0.926-1.537)	0.173

gastropatie a GI krvácení je podporováno současným užíváním malých dávek kyseliny acetylosalicylové. Míra přidaného rizika není v literatuře jednotně definována, ale představuje přibližně dvojnásobné riziko samotného podávání NSA (6). Při užívání preferenčních či selektivních COX-2 inhibitorů současně s kyselinou acetylosalicylovou není plně jasné, zda riziko GI krvácení je vyšší či stejné jako při užívání samotné kyseliny acetylosalicylové (6). Riziko NSA gastropatie se zvyšuje se zvyšujícím se věkem všeobecně definovaným jako věk nad 65 let života. Další významný nezávislý rizikový faktor vzniku GI komplikací a krvácení je anamnesticky prodělaný krvácející vřed nebo perforace. Současné užívání kortikosteroidů a antikoagulancií přibližně zdvojnásobuje riziko GI krvácení při podání NSA. V rámci infekce *Helicobacter pylori* je předpokládán synergistický účinek na vznik GI komplikací při současném užívání NSA, i když oba faktory jsou některými autory představovány jako nezávislé rizikové faktory vzniku vředu (25).

Prevence NSA gastropatie

K možnostem snížit NSA indukované gastropatie patří (viz tab. č. 4.) podávání enterosolventních tablet, které se vstřebávají v distálnějších částech zažívacího traktu (retardované formy např. diklofenaku či ibuprofenu), rektálních, transdermálních či parenterálních forem NSA (masti, čípky i.m. nebo i.v.), syntetických

analog prostaglandinu (misoprostol), nebo antisekrečních látek (H₂ blokátory - ranitidin, famotidin, blokátory protonové pumpy - omeprazol, M blokátory - blokátory muskarinových receptorů -pirenzepin). Z těchto možností se jeví jako nejúčinnější v prevenci NSA gastropatie podání omeprazolu nebo misoprostolu v kombinaci s NSA. Další možnosti snížení nežádoucích účinků NSA na sliznici zažívacího traktu je podání preferenčních inhibitorů COX-2 enzymu (meloxikam, nimesulid), jejichž nežádoucí účinky jsou vzhledem k vysoké selektivitě k zánětlivě indukovanému enzymu minimalizovány. Ukázalo se, že zatímco „tradiční“ NSA inhibují obě izoformy cyklooxygenázy zhruba ekvipotentně, meloxikam v doporučených dávkách inhibuje preferenčně COX-2, tedy izoformu cyklooxygenázy zúčastněnou na genezi zánětu, ve srovnání s COX-1, tedy s izoformou odpovědnou za syntézu prostaglandinů s fyziologickým účinkem. Dále jsou využívány i tzv. prodrug (nabumeton), které se stávají účinnou látkou a současně i slabou kyselinou až po prvním průchodu játry, tedy při vstřebání místně nedráždí sliznici zažívacího traktu. Podávání antacid, bismutových solí či sukralfátu v řadě provedených studií neukázalo významné ovlivnění NSA gastropatie. Určitou možností, jak snížit NSA gastropatie se jeví i snížení enterohepatálního oběhu jednotlivých NSA, a tím zkrácení expozice NSA v oblasti sliznice zažívacího traktu. Na obdobném principu pracují i prokinetika

zažívacího traktu, která ovlivňují motilitu v takovém smyslu, aby NSA nebyla v kontaktu se sliznicí zažívacího traktu příliš dlouho (lokální nežádoucí působení), ani příliš krátce (nedochází k disociaci a výrazně se snižuje účinnost).

V rámci metaanalýzy 32 randomizovaných placebem kontrolovaných studií podání různých NSA bylo zjištěno, že všeobecné riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků bylo 1.54 (1.4-1.7) ve skupinách s podáním NSA oproti placebu při mediánu 28 dnů expozice NSA (26). Z analýz v rámci jednotlivých typů NSA je zřejmé, že podání některých NSA, například indomethacinu, představuje vyšší riziko, podání jiných NSA nižší riziko vzniku těchto gastrointestinálních komplikací a u většiny NSA tyto komplikace vznikají po více než jednom měsíci podávání (tab. č. 5). V rámci této metaanalýzy byla potvrzena skutečnost, že nemocní s osteoartrózou či revmatoidní artritidou (RR = 1.7, p=0.035) mají významně vyšší riziko vzniku gastrointestinálních komplikací než nemocní bez těchto chorob (RR = 1.3, NS) (26).

Meloxikam jako preferenční inhibitor COX-2

Meloxikam patří do skupiny preferenčních blokátorů COX-2, tedy mezi NSA s vyšší selektivitou vůči COX-2 a nižším výskytem gastrointestinálních komplikací léčby oproti starším NSA. Jeho účinnost byla prověřena v řadě studií a v řadě indikací, jako jsou osteoartróza, revmatoidní artritida, dysmenorea. Ve dvou rozsáhlých dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích (MELISSA a SELECT - graf č.1) byl zaznamenán příznivý gastrointestinální profil s nízkým výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s diklofenakem, resp. piroxikamem u nemocných s osteoartrózou kyčle, kolena, rukou či obratlů (3, 10). Počet dnů hospitalizace nemocných z důvodu GI nežádoucích příhod byl ve skupině s meloxikamem statisticky významně nižší než ve skupině s komparačními léky, tedy diklofenakem a piroxikamem (3, 10). Dle výsledků studie IMPROVE byla u nemocných s osteoartrózou, kteří začali léčbu meloxikamem, menší pravděpodobnost nutnosti změnit léčbu jiným přípravkem ze skupiny NSA z důvodu vzniku nežádoucích účinků (8). Nemocní léčení po dobu 6 měsíců meloxikamem dosáhli vyšší „úspěšnosti pokračování“ než skupiny nemocných s jinými NSA (67 % oproti 45 %) (8). Graf č.2 ukazuje výsledky kumulativní pravděpodobnosti vzniku závažných nežádoucích gastrointestinálních událostí v rámci souhrnné analýzy 24 196 nemocných zařazených ve

28 klinických studiích s meloxicamem. V dávce 7,5 mg meloxicamu bylo kumulativní riziko 0,03 %, které představovalo významně nižší riziko vzniku GI závažných událostí než ve srovnání s piroxicamem ($p < 0.001$), naproxenem ($p = 0.003$), nebo diklofenakem ($p = 0.02$). Kumulativní pravděpodobnost klinicky závažné gastrointestinální příhody při dávkování 15 mg meloxicamu denně byla 0,5 % 182.den a 0,5 % 364 den, což bylo významně méně než ve skupině s piroxicamem ($p=0.03$), ve srovnání s naproxenem a diklofenakem byla rizika obdobná (19). Nemocní s revmatoidní artritidou jsou léčeni chorobu modifikujícími léky, kdy lékem této první volby se ve většině případů stává metotrexát. U řady nemocných se podávání metotrexátu kombinuje s podáváním NSA. Některá NSA mohou při tomto současném podávání s metotrexátem vykazovat zvýšenou hematolo-

gickou toxicitu, vyšší výskyt nežádoucích účinků plynoucích z možného poškození ledvinového a jaterního parenchymu. Současné podávání metotrexátu a meloxicamu nevykazovalo statistickou významnost na farmakokinetiku metotrexátu a tím zvýšenou toxicitu metotrexátu (11). Při výběru NSA pro dlouhodobou léčbu osteoartrózy je třeba zvážit i možné negativní působení NSA na chrupavku. Meloxicam in vitro inhibuje v terapeutických koncentracích syntézu prostaglandinů více než salicyláty, nicméně bez nežádoucího efektu na syntézu kolagenu typu II, syntézu proteoglykanů a proliferaci chondrocytů (1).

Závěry

NSA představují léky, které jsou nemocnými hojně využívány a jsou všeobecně více účinné než paracetamol v případech bolesti u osteoartrózy a u řady dalších revmatických chorob.

Nebezpečí vzniku NSA gastropatie může představovat závažnou komplikaci u části nemocných léčených NSA, zejména nemocných v rizikových skupinách (viz výše). Účinná prevence NSA gastropatie, nebo použití léků s dobrým gastrointestinálním profilem by mohla snížit toto riziko, zlepšit kvalitu života nemocných a v konečné podobě i výrazně snížit celkové náklady na léčbu.

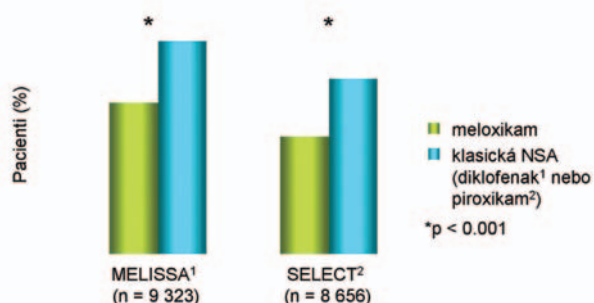
Meloxicam patří k preferenčním inhibitorům COX-2, je ekvivalentně účinný ve srovnání s tradičními NSA v léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy, akutního lumba-

ga, tlumí účinně i pooperační bolesti, přičemž gastrointestinální tolerance je obecně lepší (20). Tato dobrá gastrointestinální snášenlivost zůstává zachována i při současném podávání malých dávek kyseliny acetylsalicylové v kardioprotektivní indikaci. Konečný výběr léčby pomocí NSA a eventuálně prevence NSA gastropatie u jednotlivých nemocných závisí na řadě faktorů, které zahrnují rizikové faktory, osobní zkušenosti lékaře a nemocného s jednotlivými přípravky a i finanční náročnost takto vedené léčby.

Literatura:

1. Bassleer C, Magotteaux J, Geenen V, et al. Effects of meloxicam compared to acetyl salicylic acid in human articular chondrocytes. *Pharmacology* 1997;54:49-56.
2. Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. *J Clin Invest* 1994;93:1095-1101.
3. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase - 2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: Result of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (Select) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
4. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet* 1938;2:1222-25.
5. Dreser H. Pharmacologisches über aspirin (acetylsalicylsäure). *Pflügers Arch* 1899;76:306-18.
6. Dubois RW, Melmed GY, Henning M, et al. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX)-1/COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). COX-2 selective NSAIDs, and gastroprotective cotherapy. *J Clin Rheumatol* 2004;10:178-89.
7. Fries J. NSAIDs gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol* 1999;18: Suppl 28:6-10.
8. Gagnier P, Singh G, Reed JL, et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in a usual care setting. The results of the IMPROVE trial. Abstract SAT0087, EULAR 2001, Czech Rep, June 13-16 2001.
9. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31 Suppl 220:124-7.
10. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
11. Hubner G, Sander O, Degner FL, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:845-51.
12. Champion M. NSAID-associated mucosal damage and ulceration: incidence, etiology, prophylaxis and treatment. *Can J Gastroenterol* 1993;7:427-39.
13. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992;267:25934-38.
14. Reuss-Borst M. Selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer. *Internist* 1997;38:266-71.
15. Roth SH. NSAID gastropathy. *Arch Intern Med*. 1996;156:1623-8.
16. Scarpignato C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa? *Dig Dis* 1995;13 Suppl 1:1-39.
17. Singh G, Ramey DR, Morfeld D et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Internal Med* 1996;156:1530-36.
18. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999;26, Suppl 26:18-24.
19. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004;117:100-6.
20. Štolfa J. Meloxicam v r.2003 - zkušenosti po pěti letech. *Causa Subita* 2003;6:2-7.
21. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs. *Nature* 1971;231:232-5.
22. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 Suppl 102:9-21.
23. Vencovský J, Štolfa J, Pavelka K. Nové poznatky o mechanismu účinku protizánětlivých léků. *Čes. Revmatol*. 1996; 4:70-5.
24. Weissmann G. Prostaglandins as modulators of inflammation. *Arthritis care* 1992;3:2-5.
25. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J med* 1999;340:1888-99.
26. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:759-66.

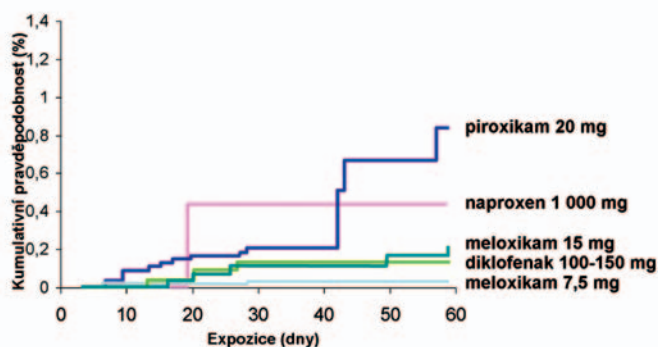
Výskyt GI komplikací při léčbě meloxicamem



MELISSA = Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment, SELECT = Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies trial.

Graf č. 1 - Srovnání výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků mezi meloxicamem a diklofenakem; (Melissa = Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment) (dle 10) a piroxicamem; (Select = Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies trial) (dle 3).

Riziko závažných GI komplikací při léčbě meloxicamem – souhrnná analýza



Singh G, et al. *Am J Med*. 2004;117:100-6.

Graf č. 2 - Riziko klinicky závažných gastrointestinálních příhod v průběhu času při léčbě meloxicamem - souhrnná analýza (dle 19).

Boehringer - Movalis

POEM (Patient oriented evidence that matters)

Vědecké důkazy aplikovatelné v každodenní péči o pacienta

Antioxidanty nemají preventivní účinek na kolorektální karcinom

► **Klinická otázka:** Může být výskyt kolorektálního karcinomu snížen podáváním suplement obsahujících antioxidanty?

► **Závěr:** Suplementace antioxidanty trvající 6 let nesnižuje riziko kolorektálních adenomatózních polypů a proto, z širšího hlediska, nesnižuje riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Vitamin E může riziko kolorektálního adenomu dokonce zvyšovat. (LOE = 1a-)

► **Zdroj:** Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:281-291.

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

► **Financování:** Vlastní financování nebo bez financování.

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

► **Synopse:** Výzkumníci prováděli tuto analýzu za použití standardní metodologie a prohledali 5 databází pro všechny randomizované studie srovnávající vliv betakarotenu, vitamínu A, vitamínu C, vitamínu E, selenia, placeba nebo žádné léčby na rozvoj kolorektálního adenomu jako prekursoru karcinomu. Prohledávali také nepublikované studie. Použili Cochranovu metodologii pro vedení metaanalýzy, ale nepodali bližší informace o tom, jak vybírali studie k zařazení a jak abstrahovali data. Studie hodnotili z hlediska kvality, studie označovali jako vysoce nebo nízké kvalitní, a to podle projektu studie. Nebyla zjištěna žádná publikační předpojatost. V této analýze bylo použito 8 studií s celkovým počtem 17 260 účastníků, většina pacientů (88%) pocházela z jedné studie hodnocené jako vysoce kvalitní. Tato studie zahrnovala pacienty bez předchozího nálezu adenomu, zbytek studií zapojilo účastníky s dříve odstraněným adenomem kolorekta (6 studií) nebo karcinomem kolorekta (1 studie). Celkově nebyl zjištěn žádný užitek antioxidantních suplement v prevenci kolorektálního adenokarcinomu. Vysoce kvalitní studie neprokázaly žádný účinek nebo dokonce prokázaly lehký vzestup rizika adenomu při užívání antioxidantů. Při oddělené analýze, žádné z individuálních antioxidantů nemělo užitečný vliv na výskyt adenomu. Vitamin E, který byl použit v největší studii, vyvolal dokonce statisticky významné zvýšení rizika vzniku kolorektálního adenomu (relativní riziko = 1.7; 95% CI, 1.1-2.8).

Levothyroxin snižuje předčasné porody u eutyroidních žen s protilátkami

► **Klinická otázka:** Zmírní léčba levothyroxinem riziko předčasného porodu u eutyroidních žen, které mají pozitivní nález protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO)?

► **Závěr:** V této studii léčba levothyroxinem u eutyroidních žen s nálezem positivity protilátek proti TPO významně snížila spontánní potraty a porody před termínem. Screening protilátek by mohl být indikován u těhotných

žen v populacích, které mají vysokou incidenci onemocnění štítné žlázy. Jsou však nutné další studie v různých populacích. (LOE = 1b)

► **Zdroj:** Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-2591.

► **Study Design:** Randomizovaná kontrolovaná studie (dvojitě slepá)

► **Financování:** Neznámé/neudáno.

► **Prováděcí prostředí studie:** Ambulantní (primární péče)

► **Rozdělení:** Tajné

► **Synopse:** Bělošky, které byly léčeny v univerzitní porodnické klinice v Itálii, byly vyšetřeny na přítomnost protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO), hladinu volného T4 (fT4) a tyreoidu stimulujícího hormonu (TSH). Z 1074 testovaných žen bylo 45 vyřazeno ze studie pro nález hypotyreózy nebo hypertyreózy, 984 dokončilo studii. 115 žen s pozitivitou anti TPO a normální hladinou fT4 a TSH bylo randomizováno do skupiny s léčbou levothyroxinem a do skupiny s placebem. Rozdělení do skupin bylo tajné a léčba začala během jednoho týdne po vstupní návštěvě v prenatální poradně. Dávka medikace u žen s aktivní léčbou byla vypočítána podle váhy a hladiny TSH, a byla v průměru 50 ug/den. Zúčastněné ženy a lékaři, kteří prováděli porodnickou péči, byli zaslepeni k poskytování léčby. Léčené ženy vykazovaly signifikantní snížení výskytu spontánních potratů (4% vs 14%, počet nutný léčit (NNT) = 10). Porody před termínem byly také redukovány ve skupině s levothyroxinem (7% vs 22%, NNT = 6, 95% CI, 3-22). Léčené ženy vykazovaly podobný počet spontánních potratů a porodů před termínem jako zbývajících 869 žen, u kterých nebyla zjištěna pozitivita anti TPO. V této populaci, kde 11% žen mělo pozitivní nález protilátek, bylo nutno vyšetřit 56 těhotných žen, aby bylo zamezeno jednomu předčasnému porodu a 93 žen k zamezení jednoho potratu (za předpokladu že všechny anti-TPO pozitivní ženy měly stejně pozitivní výsledky léčby). Tato studie může být matoucí při faktu, že ženy v kontrolní skupině byly v průměru mladší než ty ve skupině s léčbou, což by mohlo mít vliv na výskyt potratů. Také stojí za poznámku, že studie byla prováděna v Itálii, kde jodizace soli není povinná. Deficit jódu v této populaci může snižovat funkční rezervu potřebnou pro fyziologické zvýšení produkce tyreoidálních hormonů v těhotenství.

Snižování cholesterolu je farmakoekonomické u seniorů s vysokým rizikem

► **Klinická otázka:** Jaká je farmakoekonomika léčby parvastatinem u vysoce rizikových pacientů mezi 65 a 75 lety?

► **Závěr:** Z pohledu zdravotního systému je léčba vysoce rizikových pacientů starších 65 let parvastatinem farmakoekonomická, bez ohledu na to, jaká je u nich iniciační hladina

cholesterolu. Zvýšená cena léčby je částečně vykompenzována ušetřením v jiných oblastech péče. Tato analýza nezahrnuje vliv této léčby na kvalitu prodlouženého života. (LOE = 2c)

► **Zdroj:** Tonkin AM, Eckermann S, White H, et al, for the LIPID Study Group. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapy with pravastatin in patients with previous acute coronary syndromes aged 65-74 years compared with younger patients: Results from the LIPID study. *Am Heart J* 2006;151:1305-1312.

► **Typ studie:** Farmakoekonomická analýza

► **Financování:** Neznámé/neudáno

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

► **Synopse:** Australská autoři vedli tuto studii za použití dat z „LIPID study“ provedené počátkem 90. let a hodnotili relativní cenu léčby parvastatinem u vysoce rizikových pacientů s ohledem na snížení rizika mortality a hospitalizace. Hodnocení bylo děláno z pohledu zdravotního systému. Do analýzy bylo zahrnuto 9014 pacientů, kteří měli anamnézu buď infarktu myokardu nebo nestabilní anginy pectoris, hladina cholesterolu u nich dosahovala od 115mg/dl do 271 mg/dl (4,0 - 7,0 mmol/l). Pacienti byly randomizovány léčení buď placebem nebo parvastatinem 40mg / den po dobu 6 let. Analýza hodnotila farmakoekonomiku léčby u pacientů ve věku od 65 do 75 let a byla srovnávána s pacienty mladšími 65 let. K určení nákladů použili autoři aktuální informace z hospitalizací, návštěv u lékaře, diagnostických testů, pobytů na odděleních pro dlouhodobě nemocné a podávané medikace. Náklady byly vyjádřeny v Australských dolarech a reflektovaly ceny v australském zdravotním systému. Při hodnocení výsledků nebyly použity žádné aspekty užítka, tzn. že autoři nehodnotili účinek léčby na kvalitu života. Analýza prokázala snížení všeobecné mortality z 20,6% na 16,3% u starších pacientů a z 9,8% na 7,5% u mladších pacientů. Tato čísla lze přeložit jako přidání 4,7 - 4,8 měsíce života u průměrného pacienta. Průměrné náklady na léčbu na pacienta byly A\$4792 u starších pacientů a A\$4989 u mladších pacientů. Tyto náklady byly poněkud vykompenzovány u obou skupin snížením nákladů na medikaci, hospitalizace a dalších nákladů. Celkové dodatečné náklady na léčbu byly nižší u starších pacientů (A\$2140 pro starší pacienty, A\$3539 pro mladší pacienty). U 1000 pacientů ve věku 65-74 let léčba parvastatinem zamezila 43 úmrtím v ceně A\$2.1 milionů, nebo v ceně A\$55,474 za zachráněný život. Ve skupině mladších pacientů bylo zamezeno 31 úmrtím za cenu A\$3.5 milionů, nebo A\$167,161 za jeden zachráněný život. Tyto odhady nebyly upraveny s ohledem na kvalitu života, přičemž kvalita života v mladší skupině by mohla být lepší než ve skupině starších pacientů. Odhady s ohledem na kvalitu života, které více zohledňují pohled pacienta, by mohly být odlišné.

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

Hartmann - inkontinence

Blokátory vápníkových kanálů

– antagonisté vápníku

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

I. interní kardioangiologická klinika, FN U sv. Anny, Brno; LF MU, brno

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

Interní kardiologická klinika, FN Brno

Souhrn:

Je podán přehled současných poznatků o blokátorech vápníkových kanálů v léčbě kardiovaskulárních chorob. Rozdělují se na dihydropyridiny (DHP), kdy první přípravek nifedipin se již prakticky nepoužívá, naopak nové dlouhopůsobící DHP – amlodipin, felodipin a řada dalších působí hlavně vazodilatačně, částečně i kardioprotektivně a na nondihydropyridiny (non DHP) – verapamil a diltiazem, které mají navíc bradykardizující účinek.

Hlavní indikací blokátorů vápníkových kanálů (CAA) je hypertenze, především hypertenze starších osob, systolická hypertenze a hypertenze provázená metabolickým syndromem. Další indikací užití blokátorů vápníkových kanálů je ischemická choroba srdeční – angina pectoris, u non DHP supraventrikulární arytmie a farmakologická léčba hypertrofické kardiomyopatie. U srdečního selhání se výjimečně se mohou použít ke kontrole krevního tlaku, který nedosahuje hodnot pod 140/90 při standardní léčbě pouze amlodipin nebo felodipin, které mají neutrální vliv na průběh srdečního selhání. Nakonec ve stručnosti je uveden přehled nežádoucích účinků a kontraindikací.

Klíčová slova:

Ca blokátory, hypertenze, ICHS, AP, studie

Mechanismus účinku

Blokátory vápníkových kanálů (CAA) jsou látky, které specificky inhibují průnik Ca^{2+} do buněk srdečního svalu, buněk převodního systému a buněk hladkého svalstva cévní stěny. Výsledkem tohoto působení je snížení stažlivosti, zpomalení šíření vzruchu a vazodilatace. Snížení koncentrace volného vápníku v buňkách je jednou z hlavních podmínek dosažení poklesu tonu cévní svaloviny provázené vazodilatací, snížením periferní cévní rezistence, a tím i poklesu krevního tlaku. Blokátory vápníkového kanálu nejsou homogenní skupinou z hlediska chemického složení a struktury, ale ani z hlediska léčebného a výskytu nežádoucích účinků (4, 7).

Rozdělení

Podle chemické struktury a specifického účinku na cévní a převodní systém dělíme blokátory vápníkových kanálů do dvou hlavních skupin (tab. č. 1).

Indikace

Hypertenze

Blokátory vápníkových kanálů (CAA) patří k šesti základním lékovým skupinám, které byly dle doporučení ESH/ESC a ČSH označeny jako léky první volby hypertenze. Indikace a kontraindikace jak DHP tak non DHP u hypertenze ukazuje tab. č. 2 (ESH/ESC 2003) (2, 11).

S blokátory vápníkových kanálů bylo provedeno velké množství klinických studií u hypertenze, z nichž řada má zásadní význam pro léčbu hypertenze obecně.

Z nověji publikovaných studií to jsou: Studie **INVEST**, která srovnávala léčbu u 22 576 hypertoniků s ICHS betablokáto-rem – atenololem samotného nebo v kombinaci s diuretikem (hydrochlorothiazidem) oproti blokátoru vápníkového kanálu v retardované formě – verapamilu SR samotného nebo v kombinaci s inhibitorem ACE – trandolapilem. Studie INVEST prokázala, že antihypertenzní léčba u nemocných s ICHS verapamilem SR a trandolapilem je stejně účinná jako kombinační léčba doposud tradičními léky atenololem a hydrochlorothiazidem. K dosavadnímu standardu léčby hypertenze se současnou ICHS – betablokáto-ru – tak přibyla pro určité nemocné vhodnější alternativa – jednak z důvodů existence kontraindikací nebo možného výskytu vedlejších účinků dosavadní léčby BB a diuretiky (počínaje únavou, dechovými obtížemi, sexuální dysfunkcí a zhoršení metabolického syndromu konče) (9).

Studie **VALUE** měla za cíl porovnat léčbu blokátorem receptorů pro angiotenzin (ARB) – valsartanem a blokátorem vápníkového kanálu – amlodipinem u 15 314 hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Hlavním výsledkem studie VALUE je že základem léčby hypertenze je pokles krevního tlaku, který je podstatnější než výběr antihypertenziva. Studie po celou dobu trvání ukázala lepší kontrolu krevního tlaku ve skupině nemocných léčených amlodipinem, což je hlavním vysvětlením nižšího výskytu cévních mozkových příhod i infarktů myokardu ve větvi léčené amlodipinem (5). Poslední dokončenou studií s blokátorem vápníkových kanálů byla kombinační studie **ASCOT_BPLA**, která měla za cíl zhodnotit účinnost nové léčebné strategie (amlodipin + perindopril) ve srovnání se standardní léčebnou strategií (atenolol + bendroflumethiazid) na snížení kardiovaskulárních příhod. Celkem se studii zúčastnilo 19 257 nemocných.

tabulka č. 1

Blokátory vápníkového kanálu

Dihydropyridiny	
I. generace	nifedipin
II. generace	amlodipin, felodipin barnidipin, isradipin lacidipin, nifedipin GITS nilvadipin, nimodipin nisoldipin, nitrendipin
Non dihydropyridiny	
	verapamil diltiazem

Pokles TK byl v obou skupinách srovnatelný, primární cíl – nefatální IM, fatální ICHS byl sice nesignifikantně snížen ve skupině AML+PER o 10 % ale ostatní cíle: výskyt rizika nefatální a fatální ICHS snížen významně o 13 %, koronární příhody o 13 %, kardiiovaskulární příhody o 16 %, kardiiovaskulární mortality o 24 %, CMP snížen výskyt o 23 % a výskyt rizika nového diabetu byl snížen o 30 % vše ve prospěch kombinace amlodipin a perindopril. Závěr této studie je, že léčba blokátorem vápníku a inhibítorem ACE představuje výrazně výhodnější kombinaci ve srovnání s léčbou atenololem ± thiazidem v ovlivnění všech hlavních kardiiovaskulárních cílů, celkové mortality a nově vzniklého diabetes mellitus (3).

Proto můžeme konstatovat, že blokátory vápníkových kanálů použijeme v léčbě hypertenze a následujících přidružených onemocnění:

- ▶ hypertenze u starších osob
- ▶ izolovaná systolická hypertenze
- ▶ hypertenze s metabolickým syndromem (hyperlipidemie, diabetes mellitus, hyperurikemie – nejlépe v kombinaci s ACE – I)
- ▶ hypertenze a ischemická choroba tepen dolních končetin
- ▶ hypertenze a cévní onemocnění mozku
- ▶ hypertenze a chronická obstrukční choroba bronchopulmonální
- ▶ hypertenze a renální postižení (nejlépe v kombinaci s ACE – I)
- ▶ hypertenze a angína pectoris (přidané k betablokátorům)
- ▶ hypertenze po transplantaci orgánů

Běžné denní dávkování dlouhodobě působících ev.retardovaných forem CAA u hypertenze (tab. č. 3).

Ischemická choroba srdeční

Dobrou účinnost vykazují CAA v léčbě chronické stabilní náma-hové anginy pectoris a němé myokardiální ischemie, kde se často kombinují s beta blokátory. Současně byl také prokázán příznivý vliv na progresi aterosklerózy. Jednak to bylo ve studii **PREVENT** s amlodipinem 10 mg u 825 pacientů se symptomatickou a angiograficky dokumentovanou ICHS po dobu 3 let.

Amlodipin ve srovnání s placebem snížil významně rozvoj aterosklerózy v karotickém povodí určenou změnou tloušťky intima-medie, počet hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a potřebu intervencí (PTCA a CABG). Tento antiischemický efekt amlodipinu byl prokázán i v dalších menších studiích jako CAPE I a II (9).

Studie **CAMELOT** přinesla další významné informace o účinku antihypertenzních léků u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a normálním krevním tlakem. Do studie bylo zařazeno 1991 nemocných s ischemickou chorobou srdeční, kteří byli randomizováni na léčbu amlodipinem, enalapilem či placebem. Snižování hodnot krevního tlaku u nemocných se stabilní

JS Partner

tabulka č. 2

Doporučení pro užití blokátorů Ca kanálů v léčbě hypertenze (2)**Dihydropyridiny**

Stavy podporující užití	pacienti ve vyšším věku angina pectoris isolovaná systolická hypertenze ICHDK, AS postižení karotických tepen těhotenství
-------------------------	---

Relativní kontraindikace	chronické srdeční selhání tachyarytmie
--------------------------	---

Absolutní kontraindikace	0
--------------------------	---

Verapamil a diltiazem

Stavy podporující jejich užití	angina pectoris postižení karotických tepen SV tachyarytmie
--------------------------------	---

Relativní kontraindikace	0
--------------------------	---

Absolutní kontraindikace	A-V blok (2. a 3. st.) chronické srdeční selhání
--------------------------	---

ischemickou chorobou srdeční a normálním krevním tlakem je bezpečné a vede ke snížení kardiovaskulárních příhod. Podávání amlodipinu nemocným s vysokým procentem užívání betablokátorů, statinů a aspirinu vedlo k 36 % snížení relativního rizika (5,6 % snížení absolutního rizika) kardiovaskulárních příhod (1, 6, 8).

Chronické srdeční selhání

Vazodilatační a antiischemický efekt antagonistů vápníku a většinou popisovaný příznivý hemodynamický vliv (snížení dotížení a vzestup srdečního výdeje) vedl k hypotéze, že dlouhodobé podávání těchto látek také zlepší prognózu nemocných s chronicky porušenou funkcí levé komory. Dlouhodobé studie však tento předpoklad zatím nepotvrdily.

Verapamil, diltiazem ani nifedipin do léčby srdečního selhání nepatří. Vzhledem k tomu, že amlodipin ve studii **PRAISE** a felodipin ve studii **V – HEFT III** měly neutrální účinek, můžeme tyto dihydropyridiny použít k léčbě anginy pectoris či hypertenze i u nemocných s chronickým srdečním selháním (4, 10).

Arytmie

V léčbě se používá hlavně verapamil, diltiazem je méně účinný. Hlavní indikací jsou supraventrikulární tachyarytmie jednak k úpravě rytmu nebo zpomalení komorové frekvence, dlouhodobě k zabránění recidiv supraventrikulární paroxysmální tachykardie. Kontrola frekvence komor u pacientů s chronickou fibrilací a/nebo flutterem síní, hlavně

u těch nemocných, kteří nemohou dostávat betablokátorů (7).

Hypertrofická KM

Zde je využíván negativně inotropní účinek verapamilu, který je lékem volby neobstrukční formy HKM, v indikovaných případech je možná kombinace s betablokátorů (7).

Ostatní indikace

Mezi další indikace patří především diabetická i hypertenzní nefropatie s proteinurií, kde CAA snižují proteinurii, zvyšují natriurezu a zvyšují průtok krve ledvinami a glomerulární filtraci, zvláště v kombinaci s ACE inhibitory, jak to ukázala studie **BENEDICT**. Tato studie byla zaměřena na prevenci a kontrolu mikroalbuminurie u hypertoniků – diabetiků 2. typu s normálními renálními funkcemi, kdy nemocní dostávali buď placebo, trandolapril, verapamil nebo kombinaci obou aktivních léků. Kombinační léčba významně snížila výskyt mikroalbuminurie ve srovnání s placebem (12).

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Nejčastějšími nežádoucími účinky u **DHP** jsou: bolesti hlavy, závratě, perimaleolární otoky, zvýšená únava, bolesti břicha, návaly horka, palpitace. U **non DHP** navíc poruchy vedení vzruchu, bradykardie, srdeční nedostatečnost,

a zpomalení pasáže trávicím ústrojím (zácpa, pocit plnosti a nauzea). Mezi kontraindikace patří kardiogenní šok, pokročilá aortální stenóza, výrazná hypotenze. U **non DHP** dále: současná nitrožilní aplikace betablokátorů (nebezpečí vzniku úplné AV blokády až srdeční zástavy), závažná bradykardie či hypotenze a/nebo levostrannou srdeční nedostatečností, flutter a fibrilace síní při současně přítomném preexcitačním syndromu (W – P – W s antegrádním vedením) s rizikem vyvolání komorové tachykardie (4, 7).

Literatura:

- 1) Bultas J.: Blokátory kalciového kanálu v léčbě ischemické choroby srdeční. Vnitř. Lék. 1995; 41: 167 – 168
- 2) Cifková R., Horký K., Widimský J. a spol.: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Vnitřní Lék 2004; 50: 709 – 722
- 3) Dalhof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al.: Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the oThe angloscandinavian cardiac outcome trialBlood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895 – 906
- 4) Gregor P.: Blokátory kalciových kanálů – přínos nebo rizika? Remedia 1998; 8: 398 – 401
- 5) Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al.: Outcomes in hypertensive patients at high risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2037 – 2046
- 6) Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P.: for the CAMELOT investigators: CAMELOT (Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure). JAMA 2004; 292: 2217 – 2226
- 7) Opie L. H.: Drugs for the Heart. 6th Ed. Philadelphia; W.B.Saunders Comp. 2005, 437 s.
- 8) Špinar J., Vítovec J. a kol.: Ischemická choroba srdeční, Grada 2003, 364 s
- 9) Špinar J., Vítovec J., Pinková L., Pařenica J.: Klinické studie v kardiologii – Přehled nejvýznamnějších studií let 2002 – 2003. Grada 2004: 276 s
- 10) Toman J.: Felodipin a amlodipin v léčbě srdečního selhání. Cor Vasa 1998; 40: 145 – 147
- 11) Widimský J. a kolektiv: Hypertenze. Triton – Praha 2002; 422 s.
- 12) Ruggenenti P., Ilieva A. P., Bruno S.: For the BENEDICT investigators: Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2004; 351 (19): 1941 – 61

tabulka č. 3

Denní dávkování blokátorů vápníkového kanálu u hypertenze

Generický název	Denní dávkování
amlodipin	1 x 5 – 10 mg
barnidipin	1 x 10 – 20 mg
felodipin	1 x 5 – 10 mg
isradipin SRO	1 x 5 – 10 mg
lacidipin	1 x 2 – 6 mg
lercanidipin	1 x 10 – 20 mg
nilvadipin	1 x 8 – 16 mg
nisoldipin	2 x 5 – 20 mg
nitrendipin	1 x 10 – 20 mg
diltiazem retard	2 x 90 – 180 mg
verapamil SR	1 x 120 – 480 mg

Hartmann - vlhké hojení

Rizikové faktory aterosklerózy

MUDr. Miroslav Kocík

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

Souhrn:

Rozličné formy klinické manifestace aterosklerózy představují v současné době dominující příčinu morbiditu a mortality dospělých ve vyspělém světě. Přes ohromný pokrok učiněném na poli kardiologie, angiologie a neurologie doposud léčíme stále pouze komplikace aterosklerózy, samotné základní onemocnění vyléčit doposud neumíme. Již velkým pokrokem je to, že v řadě případů jsme schopni na základě ověřených farmakologických i nefarmakologických postupů základní onemocnění alespoň kontrolovat.

Klíčová slova:

ateroskleróza, rizikové faktory, teorie, studie

Úvod

Vzhledem k velké celospolečenské závažnosti, dopadu na zdraví populace ve vyspělém světě a stoupajícím nákladům na odpovídající léčbu klinických komplikací aterosklerózy je zcela pochopitelná snaha o dosažení úspěšné primární prevence vzniku aterosklerózy. Identifikace rizikových faktorů spojených se vznikem aterosklerotického poškození cév má umožnit jejich intervenci, jejíž cestou pak dojde k omezení rozvoje aterosklerózy a v příznivém případě i ke snížení klinické manifestace onemocnění. Ateroskleróza jako chronické zánětlivé onemocnění cévních stěn je z etiopatogenetického pohledu zcela nepochybně multifaktoriálního původu. Doposud byla identifikována velká řada rizikových faktorů, které jsou s rozvojem aterosklerózy spojovány. Udává se, že doposud bylo identifikováno celkem cca 300 různých rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy. Celá řada přehledových prací se věnuje hlavním – věku, hypertenzi, poruchám metabolismu lipidů a diabetu či relativně novým – homocystein, lipoprotein (a) rizikovým faktorům aterosklerózy.

Předkládaný text proto tato obecně známá rizika aterosklerózy vynechává a shrnuje současné znalosti (někdy kontroverzní povahy) a novinky na poli některých ostatních významných rizikových faktorů aterosklerózy.

Je důležité upozornit, že přes nepochybnou zajímavost níže uvedených údajů stále zůstávají věk, hypertenze, kouření, pohlaví a hladina celkového cholesterolu v běžné praxi rozhodujícími faktory k odhadu rizika fatální kardiovaskulární příhody u asymptomatického nemocného. Na podkladě výsledků Framing-

hamského projektu byly sestaveny diagramy, které na základě výskytu výše uvedených rizikových faktorů umožňují spolehlivý odhad výskytu fatální kardiovaskulární příhody u asymptomatického nemocného. Vzhledem k jistým metodologickým nedostatkům, relativně nízkému počtu probandů a zejména skutečnosti, že uvedené odhady rizika byly vytvořeny pro neevropskou populaci (USA), proběhl obdobný projekt i v evropské populaci. Na základě výsledků uvedeného projektu byly sestaveny obdobné grafy odhadu výskytu fatální kardiovaskulární příhody u asymptomatického nemocného platné pro Evropskou populaci – známé jako SCORE systém, jehož elektronická verze je dostupná na stránkách Evropské kardiologické společnosti (1).

Pohlaví

Mužské pohlaví je všeobecně považováno za rizikový faktor aterosklerózy. Otázka příčiny uvedené skutečnosti je jednou ze základních, doposud ne zcela uspokojivě zodpovězenou otázkou. Výskyt aterosklerózy je u žen všech věkových kategorií nižší jak u mužů, za obzvláště chráněnou je považována žena v premenopauzálním období. Naopak menopauza je považována za rizikový faktor výskytu aterosklerózy pro ženu. Příčiny je možné hledat v celkově příznivějším složení lipidového spektra (nižší hladiny celkového a LDL cholesterolu a naopak vyšší hladiny HDL u premenopauzálních žen), příznivějších sociálních návyků (nižší výskyt kuřáků, dietní opatření, sportovní aktivity), a tím nižšímu vystavení žen proaterogenním rizikům. V postmenopauzálním období dochází u žen naopak ke zvýšenému nárůstu

výskytu kardiovaskulárních rizikových faktorů jak ve skupině stejně starých mužů. Někteří autoři se domnívají, že onemocnění u žen pouze později začíná, neboť výskyt klinických projevů aterosklerózy stoupá s věkem jak u mužů, tak i u žen. Za hlavní příčinu rozdílu výskytu aterosklerózy (morfologie i klinické projevy) je však považováno rozdílné hormonální pozadí mezi oběma pohlavími. Původně poměrně jednoduchý pohled na věc, to jest prospěšné (cévně protektivní) estrogeny, a neprospěšné (škodlivé?) androgeny není v současné době dobře podložen a nevysvětluje řadu okolností s uvedenou otázkou spojených.

Z řady studií je nepopiratelný příznivý efekt estrogenů na lipidové spektrum, (ne)rozvoj abdominální obezity, příznivé ovlivnění inzulinové rezistence či hladiny řady cytokinů. Je zřejmé, že endoteliální funkce je ovlivněna hladinami estrogenů, jak lze pozorovat v jednotlivých fázích menstruačního cyklu. (2). Z výše uvedených experimentálních pozorování jistě vznikla teorie o možném protektivním podávání estrogenů u obou pohlaví (mužů, postmenopauzálních žen), jak v primární tak sekundární prevenci. Výsledky všech studií lze u obou pohlaví nazvat překvapivou katastrofou. Přes předtím jasně dokumentovanému příznivému vlivu substituce estrogeny na lipidový a glycidový metabolismus a výsledky epidemiologických nerandomizovaných studií, žádná z velkých prospektivních randomizovaných studií neprokázala přínos substituční léčby na výskyt aterosklerózy či jejich klinických manifestací, studie u mužů byly dokonce pro zhoršenou mortalitu ve studijní skupině (substituce estrogeny) ukončeny předčasně z bezpečnostních důvodů. V souvislosti s uvedenými studiemi je však diskutován či dokonce kritizován vliv způsobu podávání a dávkování (příliš velké dávky) estrogenů u pacientů ve studijní skupině. V současné době tak neexistuje podložený doklad o prospěšnosti hormonální substituční terapie u postmenopauzálních žen a mužů na výskyt aterosklerózy či jejich klinických komplikací, ba dostupná data svědčí pro škodlivost takového počínání. Data z randomizovaným, prospektivních studií o klinické prospěšnosti hormonální substituční terapie u předčasně – menopauzálních žen dostupná nejsou, ale uvedený postup je považován za cévně protektivní (3)

Teorie vysvětlující rozdíly ve výskytu ateroskle-

rózy mezi pohlavími předpokládá logicky rovněž škodlivý účinek nedostatku estrogenu u mužů, v horším případě přímý škodlivý dopad testosteronu. Mužský pohlavní hormon testosteron má však obdobně jako estrogeeny velmi pravděpodobně cévně – protektivní efekt. V řadě studií bylo prokázáno, že testosteron má vazodilatační efekt, a u mužů s ICHS dokonce zlepšuje substituce toleranci zátěže objektivizovanou ergometrií. Navíc existují observační studie korelující nižší hladiny testosteronu s rizikem kardiovaskulárních manifestací aterosklerózy. O cévní neškodnosti testosteronu se lze přesvědčit studiemi zejména na transexuálech, kde při léčbě testosteronem (původně ženy) zvýšený výskyt aterosklerózy popisován není (4).

V současnosti je tak uvažováno spíše o modelu vlivu věku (životní fázi) nepřiměřené hormonální dysbalanci na rozvoj aterosklerózy či jejích klinických manifestací. Uvedený model vysvětluje jak vysoké riziko předčasné – menopauzální ženy pro rozvoj aterosklerózy či jejích klinických manifestací, tak doposud tristní výsledky substitučních studií.

V souvislosti s pohlavím je neustále opakován zejména protektivní efekt ženského pohlaví na rozvoj aterosklerózy. Situace však není tak růžová ve prospěch žen, jak se zdá. Ve skutečnosti je ženské pohlaví, a to především v období udávané největší ochrany (mladší věk, premenopauza) daleko náchylnější k nepříznivému dopadu většiny klasických rizik aterosklerózy. Kouření, hypertriglyceridemie, hyperLDLemie, hypoHDLemie, diabetes mají horší kardiovaskulární dopady u mladých žen (55 – 65 let) jak u stejně starých mužů. Snad pouze hypertenze má menší nepříznivé dopady na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u žen jak u stejně starých mužů (5 – 6).

Obezita a metabolický syndrom

Obezita představuje jeden z dlouho známých, základních rizikových faktorů aterosklerózy. V poslední době však přibývají přesvědčivé důkazy o tom, že rozhodujícím rizikovým faktorem není obezita – ale typ obezity, konkrétně přítomnost intraabdominální akumulace tuku. V současnosti se zdá být zcela zřetelné, že přítomnost intraabdominální obezity představuje na Body Mass Indexu (BMI) nezávislý, a dokonce mnohem citlivější rizikový faktor rozvoje aterosklerózy či jejích klinických manifestací. Z klinických údajů je, kromě možností zobrazovacích metod (CT), snadno zjistitelným parametrem odrážejícím rozsah intraabdominální obezity obvod pasu (normální hodnoty obvodu pasu: muž < 102 cm, žena < 88 cm). V současné době je zcela zřetelné, že tuková

tkáň není pouhou „zásobárnou“ tuku, ale je metabolicky a rovněž endokrinně velmi aktivní tkání. Bylo zjištěno, že adipocyty intraabdominálně uloženého tuku se svými vlastnostmi velmi liší od jinde uložených tukových buněk. Intraabdominálně uložené adipocyty se vyznačují oproti jinde uloženým tukovým buňkám zvýšenou lipolytickou aktivitou, sníženou produkcí adiponektinu a zvýšenou produkcí řady prozánětlivých (TNF- α , IL – 6, CRP) a prokoagulačních faktorů (PAI – 1). Není tak překvapením, že intraabdominální obezita je spojena s řadou proaterogenních jevů: prozánětlivý stav, prokoagulační stav, hypertriglyceridemie, inzulinovou rezistencí s rozvojem hyperglykémie. Je to právě přítomnost intraabdominální obezity, která podstatně lépe než BMI koreluje v klinické praxi s přítomností hypertriglyceridemií, inzulinovou rezistencí a hypertenzí. Všechny tyto parametry pak tvoří diagnostická kritéria metabolického syndromu. Význam intraabdominální obezity je natolik velký, že některé odborné společnosti považují přítomnost za nutné kritérium ke stanovení diagnózy metabolického syndromu. Přestože existuje dostatek důkazů o významném podílu genetické determinace na existenci tuku, abdominální obezita se vyvine pouze v případě pozitivní energetické bilance. (7 – 9).

Kouření

Kouření je považováno za jeden ze tří hlavních rizikových faktorů aterosklerotického poškození cév. Kouření prokazatelným způsobem zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění (akutní koronární příhoda, revaskularizace, angína, náhlá smrt) jak u mužů, tak u žen. Navíc zhoršuje výsledky trombolytické a intervenční léčby akutních koronárních syndromů. U kuřáků je jasně zvýšené riziko ischemických mozkových příhod. Překvapivě existují doklady o tom, že kouření zvyšuje riziko i krvácivých mozkových příhod. Kouření rovněž zvyšuje riziko výskytu stenosis karotického povodí. Obdobně kouření zvyšuje zřetelně riziko periferního cévního poškození (jak symptomatického či asymptomatického poškození), včetně arteriosklerosy renálních tepen. Existují doklady o zvýšeném riziku ruptury aneurysmatu aorty či jeho progresi u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Rovněž je prokázán vztah mezi kouřením a rozvojem stařecké makulární degenerace či erektilní dysfunkce.

Kromě přímého nepříznivého efektu kouření (přímý vliv na rozvoj endoteliální dysfunkce, aktivaci destiček, prokoagulační stav, zvýšení viskozity krve, aktivaci sympatického nervového systému se všemi jeho důsledky, zvýšení produkce prozánětlivých působků), ovlivňuje kouření nepříznivě metabolismus lipidů (zvý-

šení hladin, zvýšená oxidace) či inzulinovou rezistenci. Kouření tak svým přímým působením, nepřímým ovlivněním jiných rizikových faktorů a navíc synergisticky s ostatními rizikovými faktory představuje komplexně působící, agresivní rizikový faktor rozvoje aterosklerózy.

Výskyt aterosklerotického poškození prakticky ve všech povodích je zřetelně závislý na množství vykouřených cigaret. Na druhé straně existují přesvědčivé důkazy, že zanechání kouření příznivým způsobem ovlivňuje výskyt klinických manifestací všech lokalizací aterosklerózy (kardiovaskulární mortality, komplikace koronární aterosklerózy, výskyt cévních mozkových příhod) a příznivě ovlivňuje i kompenzaci některých ostatních rizikových faktorů aterosklerózy (lipidy, prozánětlivý profil, viskozita krve, stimulace sympatiky). Tyto přínosy zanechání kouření mnohonásobně převyšují možná rizika vyplývající ze zanechání kouření (vzestup tělesné hmotnosti, psychologické komplikace zanechání kouření) (10).

V poslední době se ukazuje, že nejenom aktivní kuřáci představují rizikový faktor rozvoje aterosklerózy. Na základě výsledků řady epidemiologických studií bylo prokázáno, že velmi významným rizikovým faktorem koronární aterosklerózy (a klinických důsledků z ní vyplývajících) je pouhé pasivní kouření. Dopad pasivního kuřáctví je mnohonásobně vyšší, než by se dalo očekávat z rozdílu v inhalovaných toxinech mezi pasivním a aktivním kuřáctvím. Odhaduje se, že efekt pasivního kouření představuje 80 – 90 % kouření aktivního. Tato data významným způsobem opodstatňují legislativní boj s kuřáctvím (omezení kouření v zaměstnání, veřejná prostranství apod), neboť se odhaduje, že pouhým omezením pasivního kuřáctví by došlo k významnému poklesu kardiovaskulární morbidoty (a i mortality), a tím i velké ekonomické úspoře (11,12).

Obstrukční spánková apnoe (OSA)

Za jeden z novějších rizikových faktorů aterosklerózy je v současné době považována i obstrukční spánková apnoe. Přítomnost OSA je spojena prokazatelně s řadou proaterogenních jevů – stimulace sympatiky (manifestující se klinicky poklesem RR interval variability, vyšší klidová srdeční frekvence, vyšší variabilita krevního tlaku), prokoagulační stav (zvýšený fibrinogen, snížená fibrinolytická aktivita, zvýšená aktivace a agregabilita trombocytů), prozánětlivý stav (zvýšené CRP a fibrinogen), endoteliální dysfunkce. Adekvátní léčba OSA vede k poměrně rychlé normalizaci výše uvedených patologických důsledků. Řada studií skutečně ukazuje, že OSA představuje nezávis-

lý rizikový faktor koronární či karotické aterosklerózy (13). Vliv OSA na rozvoj je patrně jednak přímý (viz výše) a jednak nepřímý. V současné době je OSA považována za významný nezávislý rizikový faktor rozvoje hypertenze (14). Navíc se uvažuje o významné úloze OSA v modifikaci (negativní vliv) rozvoje inzulinové rezistence u obesních nemocných (15)

Genetické faktory

Rodinná anamnéza výskytu koronární nemoci představuje jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů pro výskyt aterosklerózy. Rodinná anamnéza výskytu koronární nemoci u jednostupňového přírodního příbuzného před věkem 55 let představuje pro rozvoj aterosklerózy vůbec nejvýznamnější nezávislý rizikový faktor. Udává se, že pozitivní rodinná anamnéza výskytu koronární nemoci před 60 rokem představuje 1,5 – 2,0 násobné riziko rozvoje koronární nemoci. Čím dříve je výskyt aterosklerózy u jednostupňového přírodního příbuzného tím vyšší riziko je pro jeho potomka. Navíc riziko aterosklerózy je mnohonásobně vyšší u potomků v tomto věku postižených žen. Pozitivní rodinná anamnéza je rizikovým faktorem nejenom pro výskyt klinických manifestací aterosklerózy, ale rovněž pro pozitivní koronarografický nálezy či intima – medie tloušťku karotické tepny. Podle současných doporučení představuje pouze rodinná anamnéza klinicky použitelný údaj o geneticky podmíněném riziku rozvoje aterosklerózy u probanda (16). Z genetického pohledu představuje ateroskleróza nesmírně komplikovaný proces. Na rozvoji aterosklerotických změn se totiž zúčastňuje nebyvalé množství faktorů – až už se jedná o diabetes, metabolismus lipidů, tukovou tkáň, hypertenzi, kouření, zánětlivou odpověď, endotheliální funkci, funkci destiček či funkci koagulačního systému – budeme-li jmenovat ty nejdůležitější. Všechny tyto pochody jsou samy o sobě nesmírně komplexní děje s účastí ohromného množství enzymů, receptorů a ligandů. Každý jednotlivý subproces je tak sám o sobě kódován velkým množstvím genů. Navíc většina z těchto dějů může navíc být ovlivněna interakcí z okolním prostředím (dietní návyky, fyzická aktivita, kouření atd.). Proto není žádným překvapením, že do současné doby bylo objeveno velké množství genetických variací, které jsou dávány do souvislosti s rozvojem aterosklerózy, jejichž jednotlivý význam je však mnohonásobně menší jak význam klasických rizikových faktorů. Nesmírně komplikujícím faktorem je dále to, že rovněž celá řada rizikových faktorů (metabolismus lipidů (17), diabetes, metabolický syndrom. (18), obezita, kouření (19) představuje z části geneticky podmíněná onemocnění.

V současné době rozeznáváme ve vztahu k rozvoji aterosklerózy několik genových kategorií (20):

- geny způsobující onemocnění spojené s rozvojem aterosklerózy: tuto skupinu představují monogeně podmíněná onemocnění vedoucí k rozvoji aterosklerózy – typicky poruchy lipidového metabolismu, poruchy metabolismu homocysteinu. V tomto případě se jedná o dobře klinicky, patofyziologicky i geneticky definovaná onemocnění, představující agresivní rizikový faktor aterosklerózy a jejichž komplikací je tak rozvoj onemocnění
 - geny způsobující aterosklerózu: skupina genů, jejichž varianty by monogeně byly/nebyly spojeny přímo s rozvojem aterosklerózy bez závislosti na jakémkoliv jiném ději či rizikovém faktoru. Nalezení takovýchto genů by patrně představovalo revoluci v možnostech identifikace rizikových nemocných. Z výše popsané nesmírné komplexnosti patofyziologických pochodů vedoucích ke vzniku aterosklerózy je zřejmé, že nalezení nějakého děje na úrovni jedné biochemické reakce (jeden gen) zcela krucifálního významu pro všechny děje probíhající při rozvoji aterosklerózy je velmi obtížné. V r. 2004 byl možná první z takovýchto genů popsán.
 - geny zodpovědné za náchylnost k rozvoji aterosklerózy: ohromná skupina genů a jejich variant s poměrně častým výskytem v populaci a neúplnou penetrancí. Velké množství takovýchto genových variant bylo identifikováno řadou studií jako nezávislé rizikové faktory rozvoje aterosklerózy či její klinických komplikací, nicméně síla jejich významu zdaleka nedosahuje významu klasických rizikových faktorů. Nicméně je to právě tato skupina genů, která představuje patrně v současné době nejvýznamnější klinickou roli.
 - geny s aterosklerózou spojené: rovněž velká skupina genů, která je spojována s přítomností aterosklerózy, ale jejich přímý vztah k rozvoji aterosklerózy není doposud poznán či určen. V současné době mohou tyto geny sloužit jako biomarker onemocnění.
- Při současném stavu znalostí, není rutinní genetické poradenství v určování rizika probanda doporučováno, jediným smysluplným parametrem vyjadřující míru dědičného rizika pro rozvoj aterosklerózy je, jak bylo již výše zmíněno, pouze pozitivní rodinná anamnéza. Přestože pozitivní rodinná anamnéza výskytu aterosklerózy není součástí doporučeného postupu v odhadu rizikovitosti pacientů pro výskyt aterosklerózy, není možné na výše uvedené skutečnosti zapomínat. Pacient s pozitivní rodinnou anamnézou vyžaduje v případě výskytu jiných rizikových faktorů aktivnější přístup v jejich kontrole. Dále je třeba upozornit, že identifi-

kace monogeně podmíněných onemocnění způsobujících aterosklerózu umožní jejich adekvátní léčbu. Zatímco data o příznivém vlivu agresivních hypolipidemických postupů na oddálení rozvoje aterosklerózy existují, není možné prozatím tvrdit to samé v případě poruch metabolismu homocysteinu či hyperlipoproteinémie (a).

Infekce

Infekční teorie původu aterosklerózy je již víc jak 100 let stará. Vychází ze známého pozorování, že neočekávaně velké množství akutních klinických manifestací aterosklerózy nasedá na recentně proběhlou či probíhající infekci. Podezření na významný podíl infekčního původu na rozvoji aterosklerózy je podpořeno (přes metodologické nedostatky studií) pozitivními nálezy řady patogenů (Chlamydia pneumoniae, P. gingivalis, cytomegaloviru) v lidských aterosklerotických lézích. Navíc experimentální modely ukazují na zřetelnou progresi aterosklerózy u hyperlipidemických zvířat infikovaných Chl. pneumoniae či P. gingivalis (21,22). Infekční agens mohou teoreticky skutečně ovlivnit vznik aterosklerózy řadou způsobů, jak lze demonstrovat na dopadu infekce gram negativními bakteriemi: ovlivněním lipidového spektra (vzestup hladin triglycidů, VLDL, pokles HLD), indukci tvorby volných radikálů v cévní stěně (oxidace LDL, další poškození cévní stěny), indukci prozánětlivých a prokoagulačních dějů (23). Podezření o etiologickém vlivu některých infekcí na rozvoj aterosklerózy je dále podporováno výsledky epidemiologických studií poukazujících na pozitivní koincidence klinických manifestací aterosklerózy a některými infekcemi (Chl. pneumoniae, dentální infekce, H. pylori, CMV), či retrospektivními studiemi poukazující na možný příznivý efekt některých preventivních opatření na výskyt klinických manifestací aterosklerózy (zejména očkování proti chřipce) (24). Je třeba přiznat, že v tomto bodě však síla důkazů o přímém podílu infekce na rozvoji aterosklerózy či jejich klinických manifestací končí. Přestože experimentální data o možném podílu některých infekcí na rozvoji aterosklerózy jsou sugestivní a výsledky observačních studií jsou v převážné většině v souladu s předpoklady, neexistuje doposud žádný důkaz o kauzálním vztahu mezi infekcí a rozvojem aterosklerózy či jejich klinických manifestací u lidí. Neexistuje žádná prospektivní studie zkoumající vliv infekcí na rozvoj aterosklerózy či jejich klinických manifestací. Navíc na základě výše popsané úrovně znalostí provedené randomizované studie zkoumající vliv antibiotické léčby v sekundární prevenci klinických projevů aterosklerózy neukazují na jakýkoli přínos uve-

deného postupu (25, 26). Souhrnem tak lze říci, že na základě současné úrovně znalostí nelze považovat infekce za jednu z kauzálních příčin rozvoje aterosklerózy či její klinických komplikací, přestože experimentální studie tuto možnost nevylučují.

C – reaktivní protein

C – reaktivní protein (CRP) je velmi nespecifický, ale zato velmi citlivý marker zánětu, produkováný za stimulace některými zánětlivými působy (IL – 6, IL – 8, IL – 1 β , TNF – α) nejenom hepatocyty, ale dle recentních zjištění i endoteliálními buňkami, hladkými svalovými buňkami a makrofágy (dále třeba tabulárními buňkami ledvin, neurony, lymfocyty a alveolárními makrofágy). CRP není pouhý marker zánětu, ale jedná se rovněž o velmi aktivní molekulu zúčastňující se řady imunologických dějů. Z experimentální in – vitro studií vyplývá, že CRP je schopen zasahovat patrně i do řady pochodů na úrovni cévní stěny – vždy se však jedná o rozvoj dysfunkce endoteliálních buněk, o posílení prozánětlivého či prokoagulačního stavu. Na základě těchto vlastností CRP a jeho velké citlivosti k probíhajícímu zánětu se uvažuje v souvislosti s CRP s jeho třemi základními možnými úlohami:

- spolupodílů na rozvoji aterosklerózy (marker zánětlivého infekčního/neinfekčního onemocnění vedoucího ke vzniku aterosklerózy),
- marker přítomnosti onemocnění (ateroskleróza je jistě chronické zánětlivé onemocnění),
- prognostický marker. V současné době je třeba přiznat, že neexistují žádné přesvědčivé důkazy o příčinném vztahu mezi zvýšenou hladinou CRP a rozvojem aterosklerózy. Současně neexistuje žádný přesvědčivý důkaz o úloze CRP jako markeru přítomnosti a event. progresu onemocnění. Přesto má CRP ve vztahu k ateroskleróze poměrně veliký klinický význam. Na základě řady klinických studií je patrné, že zvýšená hladina hs – CRP predikuje riziko výskytu klinické manifestace onemocnění – koronární příhody, recidivy akutního koronárního syndromu, úmrtí, restenózy, nutnosti revaskularizace v populaci nemocných s nějakým způsobem známou aterosklerózou (koronarograficky prokázané postižení věnčitých tepen, stav po akutní koronární příhodě, stav po revaskularizaci myokardu atd). Komplikujícím faktorem při studiu podílu CRP na rozvoji aterosklerózy je jistě i to, že hladina hs – CRP koreluje s přítomností řady dalších rizikových faktorů aterosklerózy (27 – 29).

Závěr

Klinické projevy aterosklerózy představují v současné době nejdůležitější příčinu morbiditu a mortality. Jedná se nepochybně o multi-

faktoriální proces, pro což svědčí velké množství rizikových faktorů, které jsou do souvislosti s rozvojem aterosklerózy udávány. Znalost etiopatogeneze onemocnění a tak i jejích rizikových faktorů umožní časnou identifikaci nemocných se zvýšeným rizikem rozvoje aterosklerózy a jejích klinických manifestací. Časná a odpovídající intervence u rizikových nemocných by tak mohla významným způsobem omezit doposud neblahý vliv aterosklerózy na morbiditu a mortalitu lidí ve vyspělém světě.

Poděkování

Vřelé poděkování patří paní S. Eichlerové za její laskavou pomoc při dohledání a přípravě literálních podkladů. Poděkování patří i prof. MUDr. A. Žákoví DrSc. za revizi textu a podnětné připomínky.

Literatura:

- 1) Graham I. M. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the European perspective. *Curr Opin Cardiol* 2005, 430 – 439
- 2) Sader M. A., Celermajer D. S. Endothelial function, vascular reactivity and gender difference in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2002, 53 (3):597 – 604
- 3) Baker L., Meldrum K. K., Wang M., Sankula R., Vanam R., Raiesdana A., Tsai B., Meldrum D. R. The role of estrogen in cardiovascular disease. *J Surg Research* 2003, 115 (2):325 – 344
- 4) Liu P. Y., Deane A. K., Handelsman D. J. Androgens and cardiovascular disease. *Endocrine Reviews* 2003, 24:313 – 340
- 5) Stangl V., Baumann G., Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002, 23 (22):1738 – 1752
- 6) Bolego C., Poli A., Paoletti R. Smoking and gender. *Cardiovascular research* 2002, 53 (3):568 – 576
- 7) Graham I. M. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the European perspective. *Curr. Opin Cardiol* 2005, 20:430 – 439
- 8) Despres J. P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J Suppl* 2006, 8 (suppl B): B4 – 12
- 9) Jensen M. D., Adipose tissue as an endocrine organ: implication of its distribution on free fatty acid metabolism. *Eur Heart J Suppl* 2006, 8 (suppl B): B13 – 19
- 10) Tsiara S., Elisaf M., Mikhailidis D. P. Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiology* 2003, 54 (5):507 – 530
- 11) Barnoya J., Glantz S. A. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005, 111 (20): 2684 – 2698
- 12) Raupach T., Schäfer K., Konstantinides S., Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *European Heart Journal* 2006, 27 (4):386 – 392
- 13) Parish J. M., Somers V. K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clinic Proceedings* 2004, 79 (8): 1036 – 1046
- 14) Lanfranchi P., Somers V. K. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respiratory research* 2001, 2 (6):315 – 319
- 15) Wolk R., Somers V. K. Obesity – related cardiovascular disease. Implications of obstructive sleep apnea 2006, 8 (3):250 – 260
- 16) Scheuner M. T. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiology* 2001, 16:251 – 260
- 17) Miller M., Zhan M. Genetic determinants of low high – density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Cardiol* 2004, 19:380 – 384
- 18) Phillips C., Lopez – Miranda J., Perez – Jimenez F., McManus R., Roche H. M. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2006, 21:185 – 193
- 19) Hubáček J. A. Role dědičnosti v rozvoji závislosti na tabáku. *Prakt. Lék* 2003, 83 (4):218 – 221
- 20) Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2005, 20:182 – 188
- 21) Dvořáková A., Poledne R. Aterosklerosa: mají vliv infekční onemocnění. *Alergie* 2004, 6 (1):53 – 57
- 22) Mattila K. J., Pussinen P. J., Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: A review. *J Periodontol* 2005, 76:2085 – 2088
- 23) Hubáček J. A., Poledne R. Infekce a ateroskleróza. Gramnegativní bakterie jako rizikový faktor aterosklerózy a infarktu myokardu. *Praktický lékař* 2000, 80 (5): 246 – 249
- 24) Madjid M., Naghavi M., Litovsky S., Casscells S. W. Inflammation and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and need for further studies. *Circulation* 2003, 108 (22):2730 – 2736
- 25) Andrews R., Berger J. S., Brown D. L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta – analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293 (21):2641 – 2647
- 26) Muhlestein J. B. Antibiotic treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003, 14 (6):605 – 614
- 27) Sepulveda J. L., Mehta J. L. C – reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Cardiol* 2005, 20:407 – 416
- 28) Rosenson R. S., Koenig W. High – sensitivity C – reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2002, 17:325 – 331
- 29) Racek J., Racková M. Některé méně známé rizikové faktory aterosklerózy – homocystein, lipoprotein (a) a C – reaktivní protein. *Čas Lék čes*, 2002, 19 (141):605 – 609

Hospimedica

Chřipka sezónní, pandemická a ptačí -dostupné protichřipkové vakcíny

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.

Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN, Hradec Králové

Subkatedra tropické a cestovní medicíny, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové

Souhrn:

Chřipka je infekční virové onemocnění, které postihne každým rokem značnou část světové populace a je příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Přestože očkování představuje efektivní možnost prevence, je v České republice proočkovanost populace stále nízká. Očkování proti chřipce je sice indikováno především pro rizikové skupiny obyvatel, ale mohou být očkovány další skupiny osob, které mohou mít z očkování prospěch. V současné době se intenzivně pracuje na vývoji nové „univerzální“ očkovací látky proti chřipce, která by odstranila nutnost každoročního přeočkování. Další výzkumné aktivity směřují k zavedení nových z imunologického hlediska výhodných způsobů aplikace. V případě, že není možno podat očkovací látku či se předpokládá nedostatečná účinnost očkovací látky, je vhodné použít terapeuticky nebo profylakticky protichřipková antivirotika. Na vývoji vakcíny proti viru ptačí chřipky H5 jako potenciálnímu kandidátu budoucí pandemie se intenzivně pracuje.

Klíčová slova:

chřipka, očkování, vakcína, imunizace

Úvod

Chřipka je nejčastější lidské infekční onemocnění, které každoročně postihne významné procento světové populace. Na rozdíl od běžných a banálních virových infekcí horních cest dýchacích je každoročně příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě.

Chřipka je totiž velmi těžká celková virová infekce, která při svém průběhu negativně zasáhne téměř všechny orgány a systémy lidského těla. Veřejnost se mylně domnívá, že virus chřipky napadá jen dechové ústrojí, které je však pro virus jen bránou vstupu. Jakmile virus překoná bariéry přirozené ochrany (např. hlen na sliznicích), vstoupí do buněk sliznice, kde se replikuje. Pokud překoná další obranné bariéry, dochází k virémii. Jejimi projevy jsou horečka a zimnice, bolest svalů a kloubů. Prevence chřipky očkováním je však v našich podmínkách neustále podceňována. U jinak zdravých osob probíhá toto onemocnění benigně, odlišná je situace u tzv. rizikových osob. Lidé starší 65 let, s chronickým one-

mocněním dýchacích cest a srdce jsou častěji postiženi bakteriálními komplikacemi a také zhoršením základního onemocnění. Proto u nich často dochází k hospitalizacím a úmrtím. U mladších osob způsobuje onemocnění chřipkou značné ekonomické ztráty v důsledku pracovní neschopnosti.

U laické veřejnosti se často zaměňují pojmy

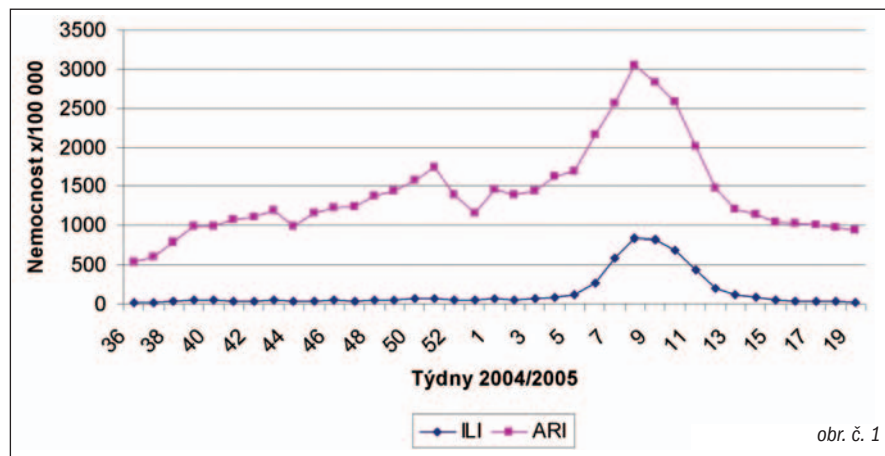
sezónní chřipka, pandemická chřipka a ptačí chřipka. Řadě lékařů, ale i lékárníků, tyto pojmy splývají.

Klinický obraz, ARI a ILI

Mezi základní typické příznaky chřipky patří rychle stoupající horečka (v úvodní fázi onemocnění doprovázená zimnicí a třesavkou), bolest hlavy, svalů, pocit únavy, nechutenství. Současně se objevuje bolest v krku, pocit ucpaného nosu a suchý, dráždivý, bolestivý kašel, který velice často přechází po několika dnech v kašel produktivní. Při nekomplikovaném průběhu trvá chřipka 7 – 10 dní. Je velice důležité si uvědomit, že ne každé onemocnění projevující se kašlem, bolestí v krku, rýmou či lehce zvýšenou teplotou, je chřipka. Aby se odlišily nemoci „z nachlazení“ od závažnějších onemocnění, jako je např. chřipka, byl v České republice zaveden termín ILI (Influenza Like Illness) pro chřipce podobné onemocnění. ILI je charakterizováno horečkou 38 ° C a vyšší, která je doprovázena kašlem, bolestí v krku nebo myalgii. Pokud dotýčný pacient neudává příznaky typické pro ILI, je jeho onemocnění řazeno do skupiny ARI (akutní respirační infekce). Obr. 1 ukazuje, že ILI se vyskytují od konce ledna v souvislosti s výskytem skutečné chřipky (8). ARI se objevují již od podzimních měsíců. Jsou často způsobeny rhinoviry, koronaviry a RS viry.

Sezónní chřipka a význam očkování

Sezónní chřipka je způsobována chřipko-



obr. č. 1

vým virem, který většinou prodělá v průběhu výskytu v sezóně drobné změny (bodové mutace) hemaglutininu (HA). Z toho důvodu protilátky vytvořené proti jednomu HA jenom částečně a zkříženě reagují mezi jednotlivými subtypy chřipkových virů A nebo B, které se pak postupně objevují v epidemiích. Ze studií prováděných v České republice je zřejmé, že prevence chřipky očkováním může ve zdravé práceschopné populaci snížit nemocnost na akutní respirační infekce 5 – 6krát. To potvrdily výsledky studie prováděné v Hradci Králové a v automobilovém koncernu ŠkodaAuto (2). Naproti tomu ve skupinách seniorů očkování proti chřipce nezabrání vzniku infekce, ta však probíhá mírně a většinou nevede k dekompenzací základního onemocnění. Očkování u seniorů v domovech důchodců je efektivní v prevenci chřipkové infekce v 41,9 %, v prevenci hospitalizací 74,8 % a v prevenci úmrtí 87,7 %! Ukazuje se tak, že běžná sezónní chřipka má na svědomí daleko více úmrtí, než se udává (1).

Je zřejmé, že po počátečních zmatcích z podzimu loňského roku v letošním budou v zásobování vakcínami proti chřipce hrát velmi důležitou roli lékárny. V minulosti stát prostřednictvím MZD nakupoval vakcíny proti chřipce přímo od distributorů a výrobců a prostřednictvím KHS je distribuoval k praktickým lékařům. Objemově tak šlo přibližně o pokrytí 4 – 6 % obyvatel státu (cca 400 až 600 000 dávek vakcíny) se základním chronickým onemocněním nebo o osoby umístěné v domovech důchodců či v LDN. Od loňského roku stát nakupuje přímo vakcíny jen pro institucionalizované osoby (cca 70 000 dávek vakcíny). Předpokládá se, že spotřeba protichřipkových vakcín poroste a že ČR se přesune ze spotřeby 40 vakcín na 1000 obyvatel na spotřebu běžně Evropskou a to 15 – 20/1000 (4). Asi nedosáhneme spotřeby vakcín ve Spojených státech amerických ani Kanady, ale měli bychom se během několika málo let přiblížit průměru obvyklému v Evropě (obr. č. 2). Klíčovou roli musí hrát objednávka vakcín a to ještě v době, kdy nejsou vakcíny vyrobeny. To pramení ze současného „konzervativního“ způsobu výroby protichřipkových vakcín. Ty se získávají množением chřipkového viru na kuřecích embryích a zjednodušeně řečeno pro výrobu jedné vakcíny je nutná dodávka jednoho vejce. Proto musí být výroba dopředu a dlouho plánována. Jinou situací bude stav, kdy se vakcíny budou vyrábět na tkáňových kulturách a jejich příprava bude výrazně jednodušší a produkce se bude moci zvýšit dle poptávky během několika dní až týdnů. Lékárníci společně s praktickými lékaři tak budou v letošním roce hlavními objednateli

tabulka č. 1

Vakcíny proti chřipce dostupné v ČR

Obchodní název	Výrobce	Typ očkovací látky	Věk
Fluarix	GlaxoSmithKline	Štěpená	Od 6 měsíců
Vaxigrip	SanofiPasteur	Štěpená	Od 6 měsíců
Begrivac	¹ Novartis Vaccines	Štěpená	Od 6 měsíců
Influvac	Solvay Pharma	Subjednotková	Od 6 měsíců
Fluad	¹ Novartis Vaccines	Subjednotková nové adjuvans	Starší 65 let

Poznámka:

Pro děti od 6 měsíců do 35 měsíců se podává jedna nebo dvě dávky vakcíny 0,25 ml. Dvě dávky se dávají dětem, které doposud nebyly očkovány proti chřipce. Rozestup mezi dávkami musí být minimálně čtyři týdny. Od 36 měsíců věku se podává jedna dávka vakcíny 0,5 ml.

¹ Novartis Vaccines převzaly vakcíny společnosti Chiron Vaccines.

protichřipkových vakcín a záleží jen na nich, kolik vakcín se přiveze do ČR. Vakcína proti chřipce ale bude určitě žádaným zbožím, které velmi rychle zmizí z lednic v lékárnách.

Pandemická chřipka

Vznik **pandemického kmene chřipky** je většině případů spojen s tzv. antigenním zlomem (shiftem) především u hemaglutininu. Dochází k němu rekombinací mezi lidským a ptačím chřipkovým virem v prostředí, které má receptory k oběma hemaglutininům. Nový chřipkový kmen se pak velmi rychle šíří v populaci z kontinentu na kontinent, protože nikdo nemá proti pandemickému kmeni žádné protilátky. V průběhu 20. století bylo lidstvo postiženo pandemií chřipky celkem třikrát – v roce 1918, 1957 a 1968. Pandemie chřipky v roce 1918, také nazývaná „Španělská chřipka“, byla způsobena virem chřipky A H1N1 a vyžádala si na celém světě 40 miliónů lidských životů (18). V roce 1957 se v Asii objevil virus chřipky A H2N2. Dle odhadů podlehlomuto onemocnění asi 2 milióny lidí. Třetí pandemie chřipky 20. století začala v Hongkongu v roce 1968, původcem byl virus H3N2. Tato pandemie byla mnohem mírnější než dvě předchozí. Důvodem se zdá být již existující imunita proti antigenu – neuraminidáze N2, který se vyskytoval v průběhu předchozí pandemie. Pandemie v letech 1957 a 1968 s největší pravděpodobností vznikly zkřížením ptačí a lidské chřipky, a to u společného hostitele, kterým je prase. Obecně ale platí pravidlo, že lidská chřipka je nepřenositelná na ptactvo a ptačí na člověka.

Svou úlohu v mírnějším průběhu poslední pandemie sehrála bezesporu i vyšší dostupnost penicilinových a makrolidových antibiotik. Počty nemocných a zemřelých v jednotlivých pandemiích ukazují, že příprava na pandemii a vyspělá zdravotnictví mohou předejít výrazné nemocnosti nebo úmrtnosti.

V současné době není možno přesně určit, kdy se objeví nová pandemie chřipky a jaký typ viru ji způsobí. Nedojde – li k účinnému zásahu, způsobí příští pandemie chřipky dle odhadů jen ve Spojených Státech Amerických 89 000 – 207 000 úmrtí, 314 000 – 734 000 hospitalizací a bude nutno ambulantně ošetřit desítky miliónů pacientů (11). Autoři uvádějí, že ekonomický dopad pandemie by byl obrovský. Domnívám se, že vypočítávané ztráty jsou přehnané a vůbec nereflktují možnosti specifické léčby a možnosti imunizace.

Ptačí chřipka

V současnosti je diskutována a povětšinou zveličována tzv. ptačí chřipka resp. jedna z jejích variant a to virus H5. Ten je považován za přímého kandidáta nového pandemického kmene společně s virem chřipky H7. Ti jsou řazeni do skupiny nebezpečných ptačích chřipkových virů HPAI (Highly Pathogenic Avian Influenza), protože jejich hemaglutinin může být štěpen obecnými proteázami a tak se snáze uchytit na receptoru buněk dýchacího ústrojí. Tento proces je jeden z nejdůležitějších faktorů pro vznik chřipkové infekce. Dále to mohou být kmene H9N2, H5N2, H7N3, které ale patří do skupiny méně nebezpečných ptačích chřipkových virů LPAI (Low Pathogenic Avian Influenza) a jejichž hemaglutinin je štěpen specifickými proteázami.

Znovuobjevení se vysoce patogenního kmene H5N1 v Asii, později i Africe a Evropě značně zvýšilo zájem o potenciální vznik pandemie a vedlo k vysoké úrovni přípravy pro případ, že by skutečně tato eventualita nastala. Do srpna 2006 onemocnělo chřipkovým virem H5 po celém světě 241 osob, z nichž 141 zemřelo. V současné době je většina aktivit zabývajících se vývojem vakcín zaměřena na virus H5, příští chřipková pandemie však může být způsobena úplně jiným typem ptačího viru či virem vzniklým zkřížením genetické informace

tabulka č. 2

Cílové skupiny pro očkování proti chřipce**Rizikové skupiny – vysoké riziko komplikací a úmrtí při onemocnění chřipkou**

- ▶ Osoby starší 50 let
- ▶ Osoby umístěné v léčebnách pro dlouhodobě nemocné
- ▶ Osoby v domovech důchodců
- ▶ Osoby s chronickým onemocněním dýchacích cest - astma, CHOPN
- ▶ Osoby s kardiovaskulárním onemocněním
- ▶ Osoby s diabetem mellitem
- ▶ Osoby s chronickým metabolickým onemocněním
- ▶ Osoby s hemoglobinopatií
- ▶ Osoby po mozkové či srdeční příhodě
- ▶ Osoby s imunosupresí (včetně infekce virem HIV)
- ▶ Osoby po splenektomii či s dysfunkční slezinou
- ▶ Osoby s chronickým onemocněním ledvin
- ▶ Děti ve věku 6 měsíců až 18 let léčení dlouhodobě kyselinou acetylsalicylovou - rizikový faktor Reyeova syndromu
- ▶ Ženy, které budou ve II. či III. trimestru gravidity během chřipkové sezóny (obvykle prosinec až březen)

Osoby, které jsou v kontaktu s rizikovou skupinou a mohou chřipku snadno přenést

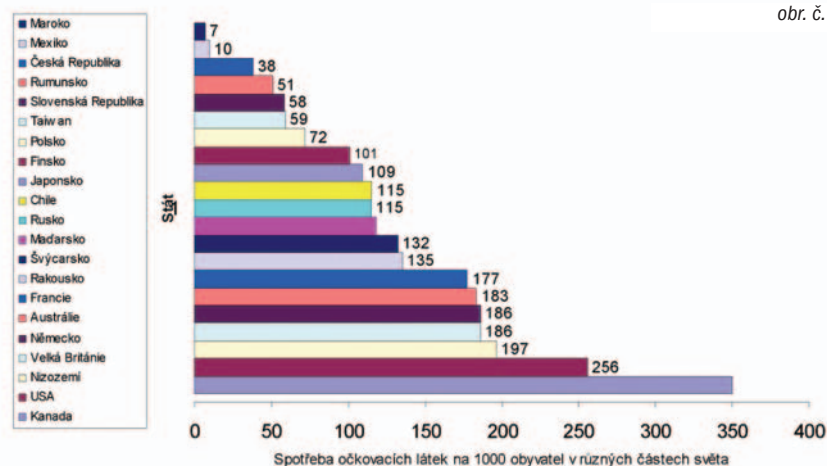
- ▶ Zdravotníci pracovníci
- ▶ Zaměstnanci domovů důchodců a LDN
- ▶ Zaměstnanci Home-care
- ▶ Členové rodin osob, které mají vysoké riziko vzniku komplikací

Skupina osob, které mohou mít z očkování prospěch

- ▶ Osoby, které cestují do oblastí, kde cirkuluje virus chřipky
- ▶ Osoby zaměstnané v důležitých oblastech služeb (doprava, školství, policie)
- ▶ Adolescenti na internátních školách, vysokoškolští studenti na kolejích
- ▶ Každý, kdo si přeje snížit riziko onemocnění chřipkou

Poznámka:

Upraveno dle: Prevention and treatment of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49 (RR-3): 1 - 38.



obr. č. 2

viru ptačí a lidské chřipky. Po objevení se ptačích chřipkových virů bylo učiněno několik pokusů o vytvoření vakcín proti těmto typům virů. Studie zabývající se inaktivovanými vakcínami proti H9N2 a H5 subtypům ukázaly, že tyto vakcíny jsou jen velice slabě imuno-genní ve srovnání s epidemickými kmeny lidské chřipky H1N1 a H3N2. Například, aby bylo dosaženo dostatečné hladiny neutralizačních protilátek, musí být inaktivovaná vakcína proti subtypu ptačí chřipky podána ve dvou dávkách a musí obsahovat adjuvans (9, 13, 15 - 17, 19).

Nicméně v současnosti již dva světoví výrobci oznámili ukončení vývoje vakcíny proti ptačí chřipce, která obsahuje antigen N5. Vakcína by se měla aplikovat ve dvou dávkách s odstupem jednoho měsíce. Jeden z výrobců použil do vakcíny nové adjuvans, čímž se podařilo významně snížit obsah antigenu při zachování imunogenitě.

Sezónní protichřipkové vakcíny

Vzhledem k tomu, že se při chřipkových epidemiích často vyskytují dva typy viru chřipky

A a ojediněle typ B, bylo doporučeno WHO, používat trivalentní vakcíny se dvěma subtypy viru chřipky A a jedním subtypem viru chřipky B. Výběr je každoročně prováděn WHO, zvláště pro severní a jižní polokouli, jedná se o kmeny příbuzné těm, které způsobovaly onemocnění nejčastěji v předchozím roce. Informaci o vhodných kmenech je třeba výrobcům vakcín dodat do února, šest až devět měsíců před distribucí. Očkovací látky se získávají z vysoce čištěných kmenů chřipky pomnožením na alantoidní tekutině kuřecích embryí. Inaktivace se provádí formalinem či beta - propionlaktone. Koncentrace antigenu vakcíny se zajišťuje před i po inaktivaci vysokoobrátkovou centrifugací. Každá dávka očkovací látky obsahuje v 0,5 ml 15 µg antigenu od každého ze tří typů pro daný rok zvolených virů; tedy celkově 45 µg antigenu hemaglutininu. Pro chřipkovou sezónu 2006/2007 byly WHO pro severní polokouli doporučeny následující typy chřipkového viru

(<http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2007north/en/index.html>):

- ▶ A/New Caledonia/20/99(H1N1): 15 µg
- ▶ A/Wisconsin/67/2005 (H3N2): 15 µg

Kandidátní kmeny chřipkového viru pro vakcínu mohou obsahovat

- ▶ A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
- ▶ A/Hiroshima/52/2005
- ▶ B/Malaysia/2506/2004
- ▶ a B/Ohio/1/2005

Přehled očkovacích látek dostupných v ČR uvádí tab. č. 1.

V poslední době dochází jen k drobným změnám ve složení stávajících registrovaných protichřipkových očkovacích látek. Jsou ale též zaváděny nové aplikační formy. Intramuskulární podání očkovací látky bude v budoucnu s velkou pravděpodobností nahrazeno intradermální aplikací či podáním antigenu na povrch sliznice. Důvodem k této změně je skutečnost, že v kůži je podstatně větší množství buněk prezentujících než ve svalu. V praxi by to znamenalo možnost snížení objemu vakcíny i aplikovaného antigenu.

Reakce po očkování

Očkování je celkem dobře snášeno. Asi u 20% očkováných se projeví nezávažné nežádoucí reakce jako je bolestivost v místě vpichu, otok či zarudnutí v místě vpichu častá je únava několik hodin po očkování, horečka není častým symptomem po očkování. Závažné nežádoucí reakce včetně anafylaktické reakce jsou velmi vzácné, ale je třeba s nimi počítat.

Kontraindikací očkování proti chřipce je akutní horečnaté onemocnění, přecitlivělost na kteroukoliv složku vakcíny (především na va-

Orion Diagnostica - CRP

ječnou bílkovinu nebo na polymyxin B, formalin či gentamicin), závažná reakce s alterací stavu po předchozí aplikaci vakcíny. Relativní kontraindikací je těhotenství; ve III. trimestru je možno očkovat.

Cílové skupiny pro očkování

Očkování proti chřipce inaktivovanými komerčně dostupnými vakcínami je považováno za jedno z nejdůležitějších preventivních protiepidemických opatření (14). Očkování rizikových skupin výrazně přispívá ke snížení negativního dopadu případné chřipkové epidemie či pandemie na populaci jako celek (tab. č. 2). Úmrtí nejsou způsobena jen chřipkovým virem, nýbrž komplikacemi, zejména sekundární bakteriální pneumonií nebo dekompenzací srdečního či plicního onemocnění. V České republice je pravidelné očkování povinné a je vymezeno § 45 a násl. Zákona č. 258/2000 Sb. O ochraně veřejného zdraví. Vakcinace je v ČR zaměřena na osoby patřící do rizikových skupin podle vyhlášky MZd č. 439/2000 Sb: „Očkování proti infekčním nemocem“ ve znění vyhlášky 30/2004 Sb., Pro ně je očkování bezplatné, vakcína je centrálně nakupována MZd a je distribuována lékařům na vyžádání prostřednictvím Krajské hygienické stanice. V současnosti je hrazeno očkování proti chřipce ze zdravotního pojištění pro všechny osoby starší 65 let a pro osoby mladší, které trpí chronickým onemocněním, srdce, plic, cév, ledvin a diabetem. Dále je očkování, ale není hrazeno ani MZd ani zdravotními pojišťovnami pro osoby, které jsou důležité pro chod státu (policie, soudy, školy).

Proočkovanost proti chřipce u nás a ve světě

Proočkovanost populace je u nás stále nízká a je okolo 4 %, zatímco v západoevropských zemích je výrazně vyšší 10 – 15 % (3). Imunizace proti chřipce v Kanadě je přibližně 10x vyšší než u nás. Mezi hlavní důvody nízké proočkovanosti patří strach z nežádoucích účinků očkování, nezájem o tuto problematiku, neochota praktických lékařů poskytovat informace a v neposlední řadě i nutnost úhrady vakcíny. V sezóně 2002/2003 a 2003/2004 byla sledována proočkovanost populace proti chřipce v šesti evropských zemích. Tato studie si kladla za cíl zhodnotit proočkovanost ve dvou po sobě jdoucích chřipkových sezónách, zjistit nejčastější důvody, které vedou subjekty k tomu, že se nechají či naopak nenechají očkovat proti chřipce (18). Sledování se zúčastnilo 20118 subjektů. Procento očkovanych stoupl o 21,3 % v první sezóně na 23,2 % v průběhu druhé sezóny. Nejčastějším důvodem, proč se lidé

nechali dobrovolně očkovat proti chřipce bylo to, že považují chřipku za závažné onemocnění a chtěli tomuto onemocnění očkováním předejít. Dalším důvodem byla rada lékaře či zdravotní sestry, důvodem bylo též obava z nákazy vlastní rodiny či přátel. Lidé, kteří se nenechali nikdy očkovat proti chřipce nejčastěji uvedli jako důvod to, že neočekávají, že chřipkou onemocní, očkování jim nebylo nabídnuto či nebylo doporučeno praktickým lékařem. Ze studie vyplynulo, že široká veřejnost by byla mnohem více proočkována, kdyby se jí dostalo dostatečného množství informací o účinnosti a bezpečnosti očkovacích látek i chorobě samotné. Praktický lékař je osobou, která by měla podat široké veřejnosti tyto informace a vysvětlit výhody očkování proti chřipce.

Příprava univerzální vakcíny

V současné době používané očkovací látky proti chřipce typu A a B jsou neúčinné, dojde-li náhle k neočekávané změně chřipkového viru. Výrazným zdokonalením vakcinace proti chřipce by bylo zavedení očkovací látky, která je méně citlivá na vznik antigenních změn. Dosud provedené studie ukazují, že imunologické aktivity namířené proti relativně neměnným virovým strukturám mohou snížit počet onemocnění a úmrtnost na toto onemocnění. Nejlepší se zdá být relativně stálá doména M2 proteinu (7). M2 protein se podílí na regulaci pH viru poté, co se virus dostane do hostitelské buňky. Vodíkové ionty procházejí M2 kanálem, vstupují do intersticia virových částic a vyvolávají odloučení M1 proteinu, což vede ke vstupu ribonukleoproteinu do buněčného jádra a replikaci viru. M2 protein obsahuje malou neglykosylovanou doménu obsahující 23 aminokyselin – M2e. Tato oblast prokazuje jen malé změny mezi různými typy lidského chřipkového viru typu A. Studie prováděné na myších a fretkách prokázaly, že specifické protilátky proti M2e, ačkoli nezabránily infekci, omezily následně replikaci viru, zmírnily onemocnění a snížily úmrtnost (3, 5, 6, 10, 12). Doposud provedená pozorování prokázala minimální antigenní variabilitu M2e, M2e specifické protilátky omezují replikaci viru in vitro. Nové „univerzální“ vakcíny obsahující M2 protein by pravděpodobně stimulovaly humorální i T – buněčnou imunitu a odstranily nutnost každoročního přeočkování.

Závěr

Očkování proti chřipce představuje dnes velice účinnou možnost prevence proti chřipce. Je nezbytné takto chránit zejména rizikové skupiny pacientů, ale i zdravé osoby, pro které

chřipka v době epidemie znamená značné ekonomické ztráty způsobené pracovní neschopností. Vakcinace u mladých osob zabrání onemocnění, u osob starších onemocnění nezabrání, omezí však závažnost onemocnění, sníží počet hospitalizací a úmrtnost. Není – li možno očkovat, nebo se předpokládá, že vakcinace by nemusela být dostatečně účinná, měla by být podána ve skupině rizikových osob protichřipkovou antivirovou.

Poděkování

Práce na publikaci byla podporována Výzkumným záměrem Fakultní nemocnice Hradec Králové MZO 00179906.

Literatura:

- 1) Beran J., Havlík J. Chřipka – klinický obraz – prevence – léčba 2005. Maxdorf Jesenius, 2. vyd. Praha.
- 2) Beran J., Moravík J. Effectiveness of vaccination against influenza in SkodaAuto Company employees during the influenza season 2000 – 2001. Cent Eur J Public Health. 2003 Dec;11(4):209 – 12.
- 3) de Filette M., Min Jou W., Birkett A., Lyons K. et al. Universal influenza A vaccine: optimization of M2 based constructs. Virology 2005;337:149 – 161.
- 4) Essen van G. A., Palache A. M., Forleo E., Fedson D. S. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. Vaccine 2003;21:1780 – 1785.
- 5) Fan J., Liang X., Horton M. S., et al. Preclinical study of influenza virus A M2 peptide conjugate vaccines in mice, ferrets, and rhesus monkeys. Vaccine 2004;22:2993 – 3003.
- 6) France A. M., Klimov A. I., Rowe T., et al. Modified M2 proteins produce heterotypic immunity against influenza A virus. Vaccine 1999;17:2237 – 2244.
- 7) Gerhard W., Mozdzanowska K., Zharikova D. Prospects for Universal influenza virus Vaccine. Emerging Infectious Diseases. 2006;12:569 – 574.
- 8) Havlíčková M., Otavová M., Kynčl J., et al. Surveillance akutních respiračních infekcí (ARI) v České Republice v sezóně 2004/2005. Zprávy centra Epidemiol Mikrobiol 2005;14/6:286 – 293.
- 9) Hehme N., Engelmann H., Kunzel W., et al. Pandemic preparedness: lessons learnt from H2N2 and H9N2 candidate vaccines. Med Mikrob Immunol 2002;191:203 – 208.
- 10) Liu W., Li H., Chen Y. – H. N – terminus of M2 protein could induce antibodies with inhibitory activity against influenza virus replication. FEMS Immunol Med Microbiol 2003;35:141 – 146.
- 11) Meltzer M. I., Cox N. J., Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. Emerging Infectious Diseases 1999;5:659 – 671.
- 12) Mozdzanowska K., Feng J., Eid M., et al. Induction of influenza type A virus specific resistance by immunization of mice with a synthetic multiple antigenic peptide vaccine that contains ectodomains of matrix protein 2. Vaccine 2003;21:2116 – 2126.
- 13) Nicholson K. G., Colegate A. E., Podda A., et al. Safety and antigenicity of non – adjuvanted and MF59 – adjuvanted A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. Lancet 2001;357:1937 – 1943.
- 14) Prevention and treatment of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49(RR – 3):1 – 38.
- 15) Stephenson I., Bugarini R., Nicholson K. G., et al. Cross – reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59 – adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. J Infect Dis 2005;191:1210 – 1215.
- 16) Stephenson I., Nicholson K. G., Colegate A., et al. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59 – adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in primed human population. Vaccine 2003;21:1687 – 1693.
- 17) Stephenson I., Nicholson K. G., Gluck R., et al. Safety and antigenicity of whole virus and subunit influenza A/HongKong/1073/99 (H9N2) vaccine in healthy adults phase I randomised trial. Lancet 2003; 362: 1959 – 1966.
- 18) Szucs T. D., Müller D. Influenza vaccination coverage rates in five European countries – a population based cross – sectional analysis of two consecutive influenza seasons. Vaccine 2005;23:5055 – 5063.
- 19) Treanor J. J., Wilkinson B. E., Masseoud F., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. Vaccine 2001;19:1732 – 1737.

kazuistika...

Náhlá srdeční smrt

MUDr. Věra Štruplová

Praktická lékařka, Hradec Králové

Kazuistika 80 letého muže

V den náhlé srdeční smrti byl dopoledne na kontrolním vyšetření na interní klinice. Byla provedena kontrola INR a byla zahájena 24 hodinová monitorace EKG - Holter - pro opakované arytmie (opak. výskyt fibrilace síní s bradykardiemi).

Cítil se dobře, na žádné bolesti ani jiné obtíže si nestěžoval. S naloženým Holterem pak dopoledne odjeli s manželkou na chatu v zahrádkářské kolonii, tam pracoval jako obvykle, zryl velký kus zahrady. Na nic si nestěžoval.

V 15:30 náhle zkolaboval při chůzi, skácel se na zem, byl promodralý, nedýchal. Laicky neresuscitován. Přivolaná RLP diagnostikovala zástavu oběhu i dýchání a zahájila kardiopulmonární resuscitaci. Nemocný intubován, aplikován Adrenalin endotracheálně, celkem 6 mg, Adrenalin i.v. celkem 14 mg. Při obnovení spont. srdeční akce opakovaně fibrilace komor, defibrilován celkem 10x. Sedacoron 300 mg i.v., Cardilan 20 ml i.v. Dále podpora oběhu Noradrenalinem cca 0,1 ug/kg/min. v infuzi F1/1.

Doba příjezdu RLP cca 12 minut, doba KPCR cca 30 minut. Byl převezen na anesteziologicko-resuscitační kliniku k resuscitační péči. Byl v hlubokém bezvědomí, zaintubován, řízeně ventilován. Při přijetí dle EKG vyloučena akutní koronární příhoda jako příčina srdeční zástavy, zjištěn mírný vzestup myokardiálních enzymů, koronární intervence kardiologickým konsiliem neindikována. Zahájena řízená hypotermie, která však byla předčasně ukončena pro opakované bradykardie. Měl intermit. celotělové fascikulace v.s. při hypoxickém poškození mozku (prodléva od vzniku poruchy vědomí do zahájení KPR cca 10-15 min., od přijetí absence fotoreakce a koronár. reflexu). CT mozku s negat. nálezem.

V odpoledních a nočních hodinách opakované asystolie s nutností krátkodobé KPR bez vazby na podání farmak. Opakovaně se objevují konvulze svědčící společně s anamnestickými údaji a absencí fotoreakce o velmi těžkém posthypoxickém poškození mozku. Prognóza nemocného z hlediska obnovení integrity mozkových funkcí hodnocena jako zcela nepříznivá a neovlivnitelná léčebnými

nebo diagnostickými postupy. Pokračování postupné orgánové podpory považováno z tohoto hlediska za marné a proto neindikované. Ukončeny postupy orgánové podpory, násl. rozvoj bradykardie s následnou asystolií, neresuscitován, exitus letalis.

Osobní anamnéza: 20 let se léčil pro hypertenzi, dlouhodobě kompenzován, užíval ACE inhibitor, Ca blokátor, diuretikum. 3 měsíce před náhlou srdeční smrtí byl hospitalizován pro sukcesivní plicní embolizaci s obrazem akut. cor pulmonale dle UZ srdce. Měl asi 5 dní předtím opakovaně sub- až kolapsové stavy. Nasazen Warfarin a dosaženo terapeutické hladiny. Oběhově - nejprve sinus. rytmus, četné monotopní KES, následně obraz v.s. flutteru síní 2:1 s odpovědí kolem 110/min., dále změna na pomalejší nepravid. AS fr. kolem 80/min. s četnějšími KES. Přikročeno k plánované elektrické kardioverzi - nastolen sinus. rytmus s fr. kolem 60/min., spíše pod, QRS obraz - přetrvává RBBB, které odpočátku i přes sinus. rytmus se vmezeřují izolované KES, základní rytmus v klidu v rozmezí 55-58/min. Z tohoto důvodu nepodávána žádná bradykardizující medikace. Pacient byl ve stabilizovaném stavu bez jiných obtíží s nastavenou účinnou anti-koagulační léčbou propuštěn do domácí péče.

Byla doporučena dispenzarizace a kontroly na interní ambulanci, včetně kontrol INR a doporučeno v čase provedení Holter EKG pro četné KES a klidovou bradykardii.

PA: v důchodu, dříve voják z povolání.

Kouření - 30 let stopkuřák, alkohol max. 1 pivo denně, příležitostně spíše víno, káva 1x denně.

RA: otec + v 80 letech na IM, matka + v 74 letech, měla bérkové vředy. 2 sourozenci zdraví.

Uzavřeno jako náhlá srdeční smrt na podkladě ICHS - aryt. f., recid. flutter a fibrilace síní s epizodami bradyarytmií.

Pítevní dg.: Povšechná ateroskleróza IV. stupně. Skleróza plicnice středního stupně. Emfyzém plic. AS nefroskleróza. Cor pulmonale chronicum. Hypertrofie a dilatace myokardu levé komory srdeční. Výrazná dilatace obou srdečních síní. Těžké posthypoxické poškození mozku.

Tato kazuistika je publikována v rámci soutěže

Nejlepší kazuistika
časopisu PRACTICUS

a její autorka bude zařazena do slosování o přístroj CRP

Nejlepší kazuistika časopisu PRACTICUS

Časopis PRACTICUS vyhlašuje **soutěž** o nejlepší kazuistiku.

Účastníkem se může stát každý z Vás - lékařů, který zašle nejdéle **do 31. října 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 posílejte 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



znalostní test č. 7/2006 - hodnocen **5 kredity ČLK****Správné odpovědi testu č. 6/2006: 1b; 2b; 3a; 4c; 5c; 6a; 7c; 8a; 9b; 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 odpovědi v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na www.svl.cz, a to nejdříve do **31.10.2006**.

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.

Chronická žilní nedostatečnost a varikózní syndrom

1. Chronická žilní nedostatečnost je dána zvýšením žilního krevního tlaku a městnáním žilní krve:

- a) varixy jsou vždy doprovázeny chronickou venózní insuficiencí
- b) žilní varixy jsou de facto synonymem pro chronickou žilní nedostatečnost
- c) příčinou chronické žilní nedostatečnosti je insuficience žilních chlopní.

Hypertenze u seniorů

2. Co odlišuje hypertenzi starších osob od hypertenze u mladších věkových skupin:

- a) léčba hypertenze mladších osob přináší výraznější profit než u starších 60ti let, dopad léčby na kardiovaskulární mortalitu u mladších je až čtyřikrát vyšší, na cerebrovaskulární asi dvojnásobně
- b) u starších osob bývá zvýšen výskyt hypertenze bílého pláště
- c) systolická hypertenze starších osob představuje mimořádně závažný prediktor komplikací.

3. Každé snížení systolického TK u osob nad 60 let o 10 mm Hg vede k poklesu rizika MCP o 1/3:

- a) tento vztah je kontinuální minimálně až do TK 115/70
- b) tento vztah platí pouze do výše TK 140/80, další snižování tlaku je vysoce rizikové
- c) pozitivní efekt výše uvedeného snižování TK je patrný i v 8. deceniu.

Akutní hepatitidy

4. Virus hepatitidy C (HCV) byl identifikován

v roce:

- a) 1934
- b) 1975
- c) 1989.

5. Jednotlivé formy hepatitidy odlišujeme písmeny A-G:

- a) virus hepatitidy D (VHD) postihuje jen nemocné infikované virem hepatitidy B
- b) virus hepatitidy E (VHE) je agens přenosné pouze krevní cestou
- c) hepatitida B neprechází do chronicity.

6. Virus hepatitidy C (VHC) je jednou z hlavních příčin chronických jaterních chorob:

- a) v akutním stádiu probíhá ve 43-86% inaparentně
- b) původní odhady přechodu v chronicitu jsou opravovány na příznivější hodnoty kolem 50 %
- c) u chronických alkoholiků je paradoxně průběh příznivější.

7. U většiny hepatitid, které probíhají nekomplikovaně, je terapie vesměs podpůrná:

- a) při podezření nebo průkazu akutní virové hepatitidy je v ČR povinná izolace na infekčním oddělení, a to nejméně 2 týdny
- b) absolutní zákaz alkoholu se doporučuje do dosažení normálních hodnot laboratorních testů
- c) dietní opatření se dnes stala velmi málo omezující. Důležitější než složení potravy je její technologická úprava.

Poznátky o mechanismech působení NSA a ochranných vlivech působících na sliznici zažívacího traktu

8. K nejzávažnějším nežádoucím účinkům nejen při dlouhodobé, ale i při krátkodobé léčbě NSA řadíme poškození zažívacího traktu:

- a) podle studie provedené v USA bylo zjištěno, že mortalita zapříčiněná medikací NSA je v USA vyšší než mortalita na HIV
- b) riziko NSA gastropatie a GI krvácení je při současném užívání malých dávek kyseliny acetylsalicylové přibližně dvojnásobné oproti riziku samotného podávání NSA
- c) současné užívání kortikosteroidů a antikoagulantů spolu s NSA celkové riziko komplikací nezvyšuje.

Blokátory vápníkových kanálů - antagonisté vápníku

9. Podávání blokátorů Ca kanálů u chronického srdečního selhání:

- a) dlouhodobé podávání těchto látek zlepšilo prognózu nemocných s chronicky porušenou funkcí levé komory
- b) dlouhodobé studie předpokládá uvedený a) zatím nepotvrdily
- c) verapamil, diltiazem a nifedipin do léčby srdečního selhání nepatří.

Rizikové faktory aterosklerózy

10. Menopauze je obecně považována za rizikový faktor výskytu aterosklerózy u žen:

- a) je dokázáno, že hormonální substituční terapie je u postmenopauzálních žen prospěšná s ohledem na snížení výskytu aterosklerózy
- b) v současné době neexistuje podložený doklad o prospěšnosti hormonální substituční terapie u postmenopauzálních žen na výskyt aterosklerózy či jejich klinických komplikací
- c) dostupná data svědčí dokonce pro škodlivost hormonální substituční terapie u postmenopauzálních žen.

Omluva: Omlouváme se za nedopatření, které se bohužel opakovalo podruhé a při kterém opět došlo při grafické úpravě textů k přehození znamének < a > a tím změně významu textu. Všem řešitelům testů jsme počítali tuto spornou otázku za správně zodpovězenou bez ohledu na odpověď, kterou zvolili. Děkujeme za pochopení a doufáme, že se podobná nepříjemnost nebude znovu opakovat. Redakce.

odpovědní lístek - test č. 7/2006

Jméno a příjmení

Adresa pracoviště

Členské číslo SVL (povinný údaj)

(bez tohoto čísla kredity nemohou být přiděleny)

řešení:

1	☐	6	☐
2	☐	7	☐
3	☐	8	☐
4	☐	9	☐
5	☐	10	☐

Pfizer - Accuzide

Zentiva - Esprital