



Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

practicus

číslo 8/2006

ročník 5

určeno všem
praktickým
lékařům

Pfizer

“Život je naším
životním posláním”



Boehringer
Ingelheim

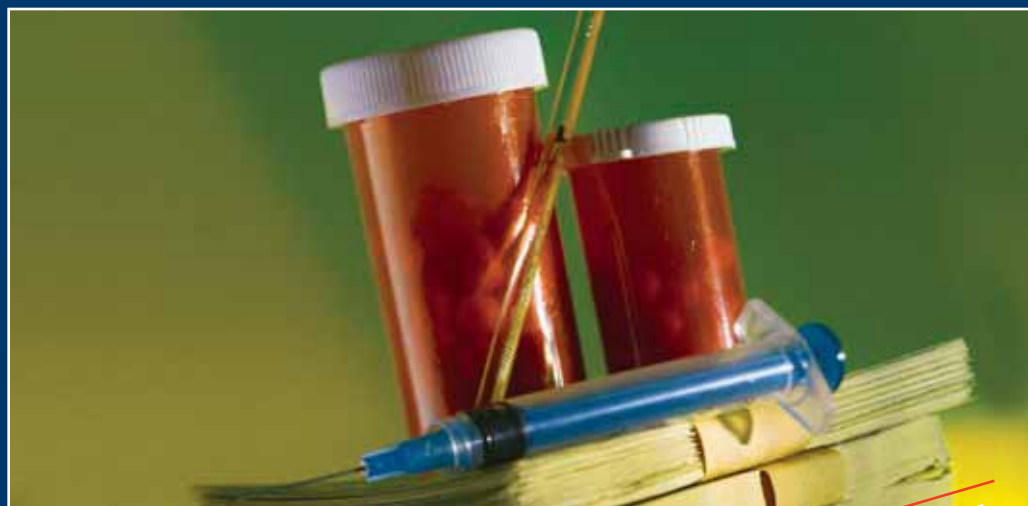
HARTMANN



LAMOS

Vydává
Practicus s.r.o.

www.practicus.cz



znalostní test
hodnocen
5 kredity ČLK
nově na konci
časopisu

Z obsahu:

Angina pectoris

Nejčastější ORL infekce

Nové aspekty závislosti na tabáku

Farmakoterapie nenádorové bolesti

Informační stránky SVL ČLS JEP

**nejjoblíbenější časopis
praktických
lékařů**
(Cescedim
září 2005)

Pfizer - Zorem



EDITORIAL

Železné nervy

„Železné nervy“ - doslova stejně toto vyjádření zní i v bulharštině a těmito slovy se naši balkánští kolegové při své národní výroční konferenci 25.-28. října v Plovdivu vzájemně ujišťovali, že přežijí všechnu nepřízeň, kterou jejich oboru zdravotní systém poskytuje. Sympatický byl jejich optimismus a bojovnost, s jakou své problémy komunikují. Podobně jako u nás z mála procent hrubého domácího produktu pro zdravotnictví jde ještě méně do primární péče, podobně jako u nás v podmínkách všemožných omezení a nepřiměřených regulací se od nich očekávají báječné služby.

Je pravda, že kolegové v Bulharsku to mají v mnoha ohledech ještě o něco těžší než my, nicméně jak se zdá, vzali to za správný konec. Jako spojence do boje si zvolili pacienty. Na kongresu vystoupily a svou podporu jejich snažení vyjádřily hned dvě silné patientské organizace: „Blgarska asociacija za zakrila na pacientite“ a asociace onkologicky nemocných pacientů. Komu jinému než pacientům skutečně jde o prodloužení života, účinnou prevenci a včasnou léčbu nemocí? Vládě, která v rouše bezplatného zdravotnictví škudlí procenta HDP nebo snad zdravotním pojišťovám? Lékařů je příliš málo na to, aby jim nějaká vláda naslouchala. Pouze pacienti a jejich rodiny jsou ti, kteří mají motiv i politickou sílu něco změnit.

A tak přejeme našim kolegům v Bulharsku železné nervy a úspěšný boj a děkujeme jim za inspiraci a poučení.

Blíže o průběhu kongresu se můžete dočíst uvnitř tohoto čísla.

MUDr. Jaroslava Laňková

Redakční rada

► Předsedkyně redakční rady:

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

► Užší poradní výbor:

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

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

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

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

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

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

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

MUDr. Otto Herber
(Místopředseda SVL ČLS JEP)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

► Poradci z řad specialistů:

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

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

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

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

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

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

Najdete v příštím čísle...



- Metodické pokyny - nádorová bolest
- Deprese u seniorů
- Průjmy
- Myorelaxancia

Obsah

- ▶ **Moderní farmakologická léčba nejčastějších infekcí v ORL oblasti**
MUDr. Klára Hronková, MUDr. Václava Adámková **338**
- ▶ **Vzdělávací projekt Amos**
Léčba chronické bolesti opioidy - část III. **342**
- ▶ **POEM** **346**
- ▶ **Nové aspekty závislosti na tabáku a její léčba**
MUDr. Jozef Čupka **348**
- ▶ **SVL informuje** **353**
- ▶ **Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti**
MUDr. Tomáš Doležal a kol. **355**
- ▶ **Nemocný po akutním zánětu jater v ordinaci praktického lékaře**
Prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc. **367**
- ▶ **Screening sporadického kolorektálního karcinomu - významný preventivní program**
Prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.,
Doc. MUDr. Miroslav Zavoral, PhD. **374**
- ▶ **Bublina kombinovaných kloubních přípravků splaskla**
Přetištěno z časopisu Pharma News **376**
- ▶ **Angina pectoris - současný pohled na diagnostiku a léčbu**
Doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc. **378**
- ▶ **Kašel jako příznak různých nemocí**
MUDr. Stanislav Konštický, CSc. **383**
- ▶ **Kazuistika:**
Thyreoiditis subacuta de Quervain **384**
- ▶ **Znalostní test** **386**



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

Distribován ZDARMA všem praktickým lékařům v ČR.

Roční předplatné pro ostatní zájemce 610 Kč.

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

Sponzoři tohoto čísla...

- ▶ **Boehringer Ingelheim**
- ▶ **Hartmann Rico**
- ▶ **Janssen-Cilag**
- ▶ **Komerční banka**
- ▶ **Pfizer**
- ▶ **PRO.MED.CS**
- ▶ **Servier**
- ▶ **Svus Pharma**
- ▶ **Zentiva**

Boehringer - Micardis

Moderní farmakologická léčba nejčastějších infekcí v ORL oblasti

MUDr. Klára Hronková

ORL klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Václava Adámková

Ústav lékařské mikrobiologie, FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn:

Cílem našeho sdělení je, na základě současných znalostí a po přihlédnutí k základním faktorům ovlivňujícím používání antibiotik u nás, předložit přehlednou informaci, která může být nápomocná při rozhodování o používání antibiotik v každodenní praxi terénních lékařů. Budeme se věnovat etiologii, léčbě, a to jak léčbě empirické (není-li znám původce infekce), tak i cílené (dle prokázánoho původce infekce a jeho citlivosti k antibiotikům) a alternativní (je-li ATB volby kontraindikováno – alergie či jiné důvody), indikaci, dávkování a délce podávání ATB u nejčastějších akutních infekcí v ORL oblasti.

Chtěli bychom rovněž upozornit na to, že nevhodné používání antibiotik může mít vážné negativní důsledky jak z hlediska poškození pacienta, tak nárůstu antibiotické rezistence ohrožující budoucí účinnost celých skupin antibiotik. Nejúčinnějším opatřením pro prevenci vzniku a šíření antibiotické rezistence je celkové snížení spotřeby antibiotik spolu s jejich správnou indikací (a zlepšením kvality jejich užívání).

Klíčová slova:

ATB (antibiotikum) volby, léčba empirická, cílená, alternativní

Rhinitis acuta, rhinopharyngitis acuta

V etiologii mají dominantní podíl viry (rhinoviry, respirační viry). Více než 80 % rinitid je provázáno změnami na sliznicích vedlejších dutin nosních, proto také toto onemocnění označujeme jako rinosinusitidy.

V průběhu onemocnění vidíme tato stadia:

- ▶ **1. prodromální,** suché, projevující se bolestmi hlavy, únavností, event. febriliemi, pocitem sucha, svědění v nose, během několika hodin toto stadium přechází do
- ▶ **2. katarálního stadia,** kde v klinickém obraze dominuje obstrukce, vodnatá sekrece, anosmie, slzení, uzavřená hůňavost, event. zalehnutí uší, pocit pálení, sucha a škrábání v krku a dráždění ke kýchní. Toto stadium po několika dnech přechází do
- ▶ **3. stadia hlenovité sekrece,** kdy se zmenšují obtíže místní i celkové, sekret se mění na hlenohnisavý či hnisavý (obsahuje deskvamované epitelální buňky a kolonizující bakterie běžně se vyskytující v nose).

Tato kvalitativní změna sekrece, která bývá často považována za bakteriální komplikaci, zejména provede-li se kulturační vyšetření výtěru z nosu, však patří k přirozenému průběhu virové rinosinusitidy.

Léčba

ATB nejsou indikována (včetně lokálních lékových forem), léčba symptomatická – anemizující nosní kapky, antipyretika. Pouze pokud příznaky rinitidy či rinosinusitidy (nutno však odlišit akutní bakteriální sinusitidy) trvají při symptomatické léčbě déle než 10 – 14 dní, lze uvažovat o cílené léčbě ATB.

Sinusitidy – záněty vedlejších dutin nosních

Jedná se o časté onemocnění, nejčastěji jsou postiženy čelistní dutiny, dále čichové, čelní, klínové a u dětí nejčastěji dutiny čichové (je-li postiženo více dutin pak mluvíme o pansinusitidě). Pacient si stěžuje na bolesti hlavy, které zesilují v předklonu, pocit plnosti, je přítomna tlaková a pokleповá

bolestivost nad postiženou dutinou nebo v jejím okolí. Dále si stěžuje na sekreci z nosu, ztížené dýchání nosem, poruchu čichu. Etiopatogeneze je možná několika způsoby:

- ▶ **rinogenně** – kanikulární cestou jako komplikace zánětu dutiny nosní,
- ▶ **odontogenně** – při stomatologickém onemocnění,
- ▶ **hematogenně** (virémie – např. chřipka), traumaticky.

Původcem tohoto onemocnění jsou viry, bakterie (nejčastěji *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), plísně. Pro zjištění původce a správnou léčbu je zcela nevhodné mikrobiologické vyšetření výtěru z nosu, ale pouze materiál odebraný při punkci či endoskopickém odsátí obsahu paranasální dutiny.

Léčba bakteriálních sinusitid

- ▶ **empirická** – amoxicilin,
- ▶ **alternativní** (při alergii na betalaktamy) – doxycyklin a u dětí ko-trimoxazol

Cílená léčba

Str. pneumoniae – ATB volby amoxicilin, ATB alternativní – doxycyklin, ko-trimoxazol, makrolidy, u infekcí způsobených *Haemophilus influenzae* – ATB volby rovněž amoxicilin, alternativní ATB – doxycyklin, ko-trimoxazol, klaritromycin, infekce způsobené

H. influenzae producent betalaktamázy – ATB volby amoxicilin klavulanát, cefuroxim, cefprozil, léčba alternativní-ko-trimoxazol, klaritromycin, vzácnější infekce způsobené *Moraxella catarrhalis* – ATB volby amoxicilin klavulanát, cefuroxim, cefprozil, v léčbě alternativní se uplatňují – makrolidy.

Otitis media acuta – zánět středouší

Velice časté onemocnění v dětském věku, v dospělosti se vyskytuje méně často.

Etiopatogeneze

Infekce se šíří do středouší cestou Eustachovy trubky, vzácně hematogenně (chřipková či spalničková virémie, zvukovodem (při perforaci bubínku). Většinou je etiologie virová (adenoviry, rhinoviry, reoviry, myxoviry influenzae) s bakteriální superinfekcí (St-

reptococcus pneumoniae, *haemophilus influenzae*). V klinickém obraze nacházíme prudký katar horních cest dýchacích, zalehnutí a bolest ucha, stoupá teplota. Indikace k ATB léčbě je pouze v přítomnosti supurativního zánětu a specifických příznaků přetrvávajících po symptomatické léčbě (antiflogistika, antipyretika, dekongestiva).

Empirická léčba (na základě klinické symptomatologie v neodkladné situaci)

antibiotikem volby amoxicilin a jako alternativní ATB se užívá ko – trimoxazol.

Cílená terapie

(na základě průkazu původce infekce a vyšetření citlivosti k ATB)

Str. pneumoniae (převládající u akutních bakteriálních infekcí) – ATB volby amoxicilin a alternativní léčba (alergie na betalaktamy) – ko-trimoxazol, makrolidy, **H. influenzae** (běžný u akutních bakteriálních infekcí) – ATB volby opět amoxicilin, alternativní ATB – ko-trimoxazol, klaritromycin, u **H. influenzae producenta betalaktamázy** (u nás vzácný) – ATB volby amoxicilin klavulanát, cefuroxim, cefprozil, ATB alternativní – ko-trimoxazol, klarytromycin, **Moraxella catarrhalis** (méně obvyklá) – ATB

volby – amoxicilin klavulanát, cefuroxim, cefprozil, alternativní – makrolidy.

Pharyngitis acuta, tonsilofaryngitis acuta

Tato častá onemocnění jsou u dětí a dospělých způsobeny nejčastěji viry. Virový a bakteriální původ nelze spolehlivě klinicky odlišit bez kultivačního vyšetření, ale zarudnutí tonsil a krku v přítomnosti rýmy, kašle či konjunktivitidy svědčí o vysoce pravděpodobné virové etiologii a podání ATB je zbytečné. Nejčastějším bakteriálním původcem je *Streptococcus pyogenes*.

Empirická léčba (pouze při klinických a laboratorních známkách bakteriální infekce)

Antibiotikem volby je PNC (penicilin), léčba alternativní (alergie na betalaktamy) – makrolidy.

Cílená léčba

Streptococcus pyogenes, betahemolytické streptokoky skupiny C a G – ATB volby – PNC, alternativním antibiotikem jsou makrolidy (pokud jde o *Str. pyogenes* rezistentní k makrolidům, pak volíme ATB dle výsledku vyšetření citlivosti původce).

U tonsilofaryngitidy vyloučené *Corynebacterium diphtheriae* (velmi vzácné onemocnění) je ATB volby erytromycin, alternativním ATB je PNC (parenterálně).

Léčba infekcí vyvolané *Neisseria gonorrhoea*

ATB volby – amoxicilin, ATB alternativní ciprofloxacin, ofloxacin.

Epiglottitis acuta (laryngitis supraglottica, phlegmonosa)

Jedná se o velmi těžké a život ohrožující onemocnění. Původcem tohoto onemocnění, které v dětství často přechází v sepsi, je *haemophilus influenzae* typ b (až v 60% je pozitivní hemokultura).

Klinický obraz

Laryngální dušnost – nemusí být dominantní, odynofagie – u dětí se projevuje kanutím slin, dospělí si stěžují na bolest vystřelující do uší, děti zaujmají polohu v sedě, ústa mají otevřená, kojenci mívají v poloze vleže zvrácenou hlavu, čímž se otevírá lumen hrtanu, dále huhňavá řeč, febrilie. Děti bývají někdy až nápadně klidné, což je vyvoláno bolestí, a apatické a obluzené v důsledku hypoxie. Klinický nálezný opatrně

Boehringer - Mucosolvan

ověřujeme laryngoskopickým vyšetřením kdy nacházíme zarudlé, balónovité zduření epiglottis, stagnaci slin. U dětí bývá malinově rudá epiglottis, forma je neabscedující. U dospělých nacházíme často stranovou převahu zánětlivé infiltrace, která sbíhá na arytoidní hrboly a někdy prosvítá absces. Onemocnění má perakutní průběh a proto je nutné vyšetření otorinolaryngologem a event. intubace, tracheotomie a zajištění péče na ARO. Výtěž z krku je kontrindicován, metodou volby pro záchyt původce je vyšetření hemokultury před nasazením ATB.

Léčba

Cefalosporiny III. generace (ceftriaxon, cefotaxim), při alergii na betalaktamy chloramfenikol i. v.

Laryngitis acuta, laryngotracheitis acuta

Toto onemocnění postihuje děti i dospělé. V klinickém obraze se projevuje dysfonií až afonií, bolestí v lumen hrtanu a drážděním ke kašli, často se vyskytuje u katarů horních cest dýchacích.

Etiologie

Nejčastěji virová, event. s bakteriální superinfekcí, zřídka termická, alergická, chemická noxa. Laryngitis acuta subglottica se vyskytuje častěji u dětí (menší průsvit hrtanu a zvýšená reaktivita podslizniční lymfatické tkáně v infraglottis, kde je hojnost řídkého pojiva). Patogeny jsou nejčastěji viry (virus parainfluenzy typ I).

Klinický obraz

Dítě uléhá večer zdravé či s mírnými známkami nachlazení, dále se rozvíjí suchý dráždivý kašel, inspirační dušnost, stridor, zatahování jugula či mezižebří.

Léčba

Kortikosteroidy, nebulizace, antihistaminika, vzhledem k tomu, že nejčastěji jde o virová onemocnění, nejsou většinou ATB indikována.

Dávkování a délka podávání antibiotik pro jednotlivé indikace

Peniciliny

- ▶ **Prokain – penicilin G** – tonsilopharyngitis acuta s prokázanou či předpokládanou etiologií *Str. pyogenes*: dospělí 0,75 – 1,5 MIU, děti starší 3 let 25 kIU/kg každých 24 hodin, aplikujeme po dobu 10 dnů, nebo nejméně 5 dnů, pokud se 6. den aplikuje 1,2 MIU benzathin penicilinu.
- ▶ **Penicilin V** – tonsilopharyngitis acuta (*Str. pyogenes*): dospělí 2,4 MIU (nebo

1250 – 1500 mg) denně ve 4 dílčích dávkách nebo 3,6 – 4,5 MIU (nebo 2000 – 2500 mg) denně ve třech dílčích dávkách, děti 20kIU/kg (nebo 10 – 12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25 – 30 kIU/kg (nebo 15 – 17,5 mg/kg) každých 8 hodin. Aplikuje se po dobu 10 dnů.

- ▶ **Penamecilin** – tonsilopharyngitis ac. (*Str. pyogenes*): dospělí a děti starší 8 let 0,5 – 1 MIU každých 8 hodin, děti ve věku 3 – 8 let 60 – 80 kIU/kg/ den ve třech dílčích dávkách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- ▶ **Ampicilin** – epiglottitis acuta (*Haemophilus influenzae* neprodukující betalaktamázu: intravenózně 200 – 400 mg/kg/den každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 10 – 14 dnů.
- ▶ **Amoxicilin** – sinusitid acuta, otitis media acuta: dospělí 0,75 – 1,5 g každých 8 hodin, děti starší 1 měsíce 50 – 90 mg/kg/den po 8 hodinách. Aplikuje se 7 – 10 dnů.
- ▶ **Amoxicilin – klavulanová kyselina** – sinusitid acuta, otitis media acuta, způsobené betalaktamázu produkujícími kmeny *H. influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*: dospělí a děti nad 40 kg 500 – 875 mg amoxicilinu (tj. 625 mg – 1 g kombinovaného přípravku) každých 8 hodin. U dětí do 1 roku 125 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 156 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu). U dětí do 3 let věku 250 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 312 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu, nebo u dětí do 40 kg hmotnosti 250 – 500 mg amoxicilinu (tj. 375 – 625 mg kombinovaného přípravku). Aplikuje se po dobu 5 – 10 dnů.

Cefalosporiny 2. generace

- ▶ **Cefuroxim**: sinusitid acuta, otitis media acuta způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *H. influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*: dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti 30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.
- ▶ **Cefprozil**: sinusitid acuta, otitis media acuta způsobená betalaktamázu produkujícími kmeny *H. Influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*: dospělí 500 mg každých 12 hodin, děti 30 – 40 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.

Cefalosporiny 3. generace

- ▶ **Ceftriaxon**: tonsilopharyngitis acuta způsobená *Neisseria gonorrhoeae* produkující betalaktamázu: nitrovalově

250 mg jednorázově. Epiglottitis acuta: Nitrožilně 80 mg/kg/den každých 24 hodin. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.

- ▶ **Cefotaxim**: epiglottitis acuta: nitrožilně 100 – 180 mg/kg/den ve třech až čtyřech dílčích dávkách po 6 – 8 hodinách. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.

Makrolidy, azalidy

Zde bychom chtěli zdůraznit, že skupina těchto antibiotik má téměř identické spektrum účinnosti na citlivé mikroby a jejich vliv na mikroflóru člověka i prostředí se sčítá. Při jejich nekritickém, masivním nadužívání, zejména vytvářejí-li po aplikaci dlouhodobě nízké koncentrace v těle pacienta (např. azitromycin), dochází k rychlé selekci rezistentních bakteriálních kmenů, které posléze převládají. V zájmu zachování účinnosti celé skupiny těchto antibiotik je proto nezbytné striktní dodržování jejich specifických indikací.

- ▶ **Erytromycin**: tonsilopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Str. pyogenes* (při alergii k penicilinu), dále vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*. Rovněž u sinusitid acuta a otitis media acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *H. influenzae*): dospělí perorálně 500 mg každých 6 hodin, děti 30 – 50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- ▶ **Klaritromycin**: tonsilopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Str. pyogenes* (při alergii k penicilinu) či vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*, dále při sinusitid acuta a otitis media acuta (při alergii k betalaktamům): dospělí 250 – 500 mg každých 12 hodin, děti starší 6 měsíců 15 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů.
- ▶ **Roxitromycin**: tonsilopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Streptococcus pyogenes* (při alergii k penicilinu) nebo vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*: dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5 – 5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 10 dnů. Dále u sinusitid acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *H. influenzae*): dospělí a děti s hmotností vyšší než 40 kg 150 až 300 mg každých 12 hodin, děti s hmotností nižší než 40 kg 2,5 – 5 mg/kg každých 12 hodin. Aplikuje se obvykle po dobu 10 dnů.

A u otitis media acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *H. influenzae*): 5 – 9 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 5 až 10 dnů.

- ▶ **Spiramycin:** tonsillopharyngitis acuta s prokázanou nebo předpokládanou etiologií *Str. pyogenes* (při alergii k penicilinu): dospělí perorálně 1 g každých 8 – 12 hodin, děti 50 mg/kg/den ve dvou až třech dílčích dávkách po 8 nebo 12 hodinách. Aplikuje se po dobu 10 dnů, u infekcí způsobených *Arcanobacterium haemolyticum* 5 – 7 dní. Dále u sinusitis acuta a otitis media acuta (při alergii k betalaktamům, není-li vyvolána *H. influenzae*): Dospělí perorálně 1 g každých 8 nebo 12 hodin, těžší infekce 4 – 5 g/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách, děti 50 mg/kg/den, těžší infekce 100 – 125 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách po 8 hodinách. Aplikuje se obvykle po dobu 10 dnů.
- ▶ **Azitromycin:** sinusitis acuta (při alergii k betalaktamům): dospělí 500 mg první den, 250 mg po další 4 dny nebo 500 mg denně po dobu 3 dnů, děti star-

ší 2 let 12 mg/kg po dobu 5 dnů. U otitis media acuta (při alergii k betalaktamům): (pouze u dětí starších 6 měsíců) 10 mg/kg první den, 5 mg/kg po dobu dalších 2 – 5 dnů.

Fluorochinolony

- ▶ **Ciprofloxacin:** tonsillopharyngitis acuta způsobená *Neisseria gonorrhoeae*: 500 mg orálně jednorázově.
- ▶ **Ofloxacin:** tonsillopharyngitis acuta způsobená *Neisseria gonorrhoeae*: 400 mg orálně jednorázově.

Další antibiotika

- ▶ **Chloramfenikol:** epiglottitis acuta: nitrožilně 50 – 100 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách každých 6 hodin. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.
- ▶ **Doxycyklin:** sinusitis acuta: dospělí 200 mg v jedné dávce každých 24 hodin, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách, děti starší 8 let s hmotností nižší než 45 kg 4,4 mg/kg/den v jedné dávce každých 24 hodin, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.
- ▶ **ko-trimoxazol:** sinusitis acuta, otitis me-

dia acuta: dospělí perorálně 960 mg každých 12 hodin, děti starší 2 měsíců věku 8 mg/kg/den (vztaženo na obsah trimethoprimu) ve dvou dílčích dávkách každých 12 hodin. Aplikuje se po dobu 7 – 10 dnů.

Závěr

Závěrem bychom chtěli říci, že celosvětový vzestup výskytu bakterií rezistentních k původně účinným antibiotikům je globální hrozbou, která výrazně ovlivňuje kvalitu života. Proto by antibiotika měla být podávána cíleně a v dostatečných dávkách pouze při bakteriální etiologii, nikoli „pro jistotu“ u virových či jiných samoúdržavných infekcích.

Literatura:

- 1) Becker W. , Neumann H. H. , Pfaltz C. R. - Hals - Nasen - Ohren - Heilkunde, Georg Thieme Stuttgart - New York 1989
- 2) Hybášek I. , Galén 1999, Ušní nosní a krční lékařství
- 3) Reese R. E. , Betts R. F. , et al: Handbook of Antibiotics, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- 4) Reese R. E. , Douglas R. G. , A Practical Approach to Infectious Diseases, 4th edition. Little, Brown and Company, 1996.
- 5) Mandell G. L. , Bennet J. E. , Dolin R. , Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition, Churchill Livingstone, 2000.
- 6) Hoza J. , Jindrák V. , et al. Konsensus používání antibiotik I. Peniciliny. Praktický lékař, 2002
- 7) Kolektiv autorů Subkomise pro ATB politiku ČLS JEP. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidy. Praktický lékař

Boehringer - Silomat

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

Nežádoucí účinky opioidů - jejich prevence a řešení

MUDr. Bohumil Skála, PhD.

Praktický lékař pro dospělé, Lanškroun

Při léčbě opioidy je nutno počítat s typickým spektrem nežádoucích účinků. Ve většině případů je lze zvládnout. Vnímavost k opioidům je vysoce individuální. Jediným faktorem, který může pomoci odhadnout reaktivitu pacienta k opioidům, je anamnéza. Na většinu nežádoucích účinků vzniká v průběhu prvního týdne tolerance a není nutno dále pokračovat v podávání adjuvantních léků.

Tolerance nevzniká na obstipaci. Příznivé je, že na analgetický účinek vzniká tolerance jen pozvolna. Pokud není onemocnění v progresi mívají pacienti dlouhodobě stabilní dávku opioidu.

Obecné zásady:

- ▶ **Nežádoucí účinky nemusí být pokračáním důvodem k přerušení léčby, jsou ale vždy podnětem k řešení.**
- ▶ **Důležitá je prevence vzniku nežádoucích účinků (antiemetika, laxativa, dietní a režimová opatření, úprava stávající medikace apod.).**

- ▶ **Pacienta je nutno podrobně informovat o povaze léčby opioidy i z hlediska nežádoucích účinků.**
- ▶ **Nežádoucí účinky je třeba pečlivě monitorovat („deník bolesti“).**
- ▶ **V případě potřeby uplatnit princip rotace opioidů (záměna jednoho opioidu za jiný) - každý opioid je jiný, mezi opioidy není zkřížená tolerance.**

Nauzea a zvracení:

Vyskytuje se často (50 - 80% pacientů) na začátku podávání silných opioidů. **Po 7 - 10 dnech zpravidla vzniká tolerance.** Během prvního týdne léčby opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika. Většina pacientů může antiemetickou léčbu po týdnu ukončit. Při dlouhodobé nevolnosti při užívání daného opioidu je vhodné zvážit rotaci opioidu.

Obstipace:

Vyskytuje se obvykle po celou užívání opioidů (nevzniká tolerance). U většiny

pacientů musíme po dobu užívání opioidů pravidelně podávat laxativa. Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 l tekutin denně). U refrakterní zácpy způsobené orálním podáním opioidů je výhodné přejít na transdermální lékové formy.

Významné rozdíly mezi opioidy! (fentanyl TTS 27% vs. morfin SR 44,5% výskytu zácpy u léčených pacientů)

Sedace a deprese kognitivních funkcí:

Vyskytuje se obvykle na začátku léčby (1-2 týdny).

U většiny nemocných se na sedativní účinek opioidů rozvíjí tolerance.

Pokud je pacient o možnosti sedace na začátku léčby informován a počítá s ní, obvykle ji mnohem lépe snáší. Při léčbě vysokými dávkami silných opioidů (ekvivalent stovek miligramů až několik gramů morfinu denně) je sedace častá. Lékař musí spolu s nemocným stanovit, jak je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.

U pacientů léčených silnými opioidy při chronické nenádorové bolesti na stabilní dávce, není v zásadě nutné přehodnocovat ani jejich způsobilost k řízení motorových vozidel, opatrnost je nutná při zahájení léčby nebo změně dávky.

Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu.

Dále je nutno:

- ▶ vyloučit ostatní příčiny (např. infekce, dehydratace, renální insuficience atd.)
- ▶ přehodnotit celkovou pacientovu medikaci (častější při současném užívání TCA, NSA, neuroleptik)

tabulka č. 1

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů

nauzea a zvracení

obstipace

sedace a deprese kognitivních funkcí

dechový útlum

tabulka č. 2

Klinický obraz abstinenčního syndromu

pocení

lakrimace

tremor

anxieta

tachykardie, arytmie

paroxysmy křečí

Janssen Cilag - Durogesic

tabulka č. 3

Příznaky psychické závislosti

střídání lékařů
ztrácení a falšování receptů
svévolná úprava dávkování
údajná alergie na jiná analgetika
vycházení určitého léku (např. „jen Dolsin zabere“)
abúzus alkoholu a jiných látek

tabulka č. 4

Porovnání se světem - spotřeba morfinu (mg) na 1 obyvatele

1. Austrálie	64,9
2. Kanada	62,1
4. Rakousko	49,7
5. Velká Británie	35,8
6. USA	32,1
10. Německo	21,9
12. Belgie	11,0
15. Maďarsko	7,4
19. Polsko	6,2
21. Česko	5,5
22. Slovensko	4,8
26. Itálie	2,7
32. Izrael	0,7
38. Rusko	0,2

Dechový útlum:

U pacientů léčených pro chronickou bolest je velmi vzácný!

Nikdy nehrozí, jsou-li opioidy titrovány proti bolesti!

Klinické situace s rizikem respiračního útlumu:

- ▶ CHOPN
- ▶ prohloubení sedace (benzodiazepiny, TCA, alkohol)
- ▶ náhlé odstranění bolestivé stimulace

Lehčí útlum: (somniale, lehký sopor, DF nad 8 / min.)

- ▶ stop dalšímu podání opioidu
- ▶ pečlivý monitoring vitálních funkcí

Těžší útlum: (sopor, koma, DF pod 8 / min., resp. insuf.)

- ▶ stop dalšímu podání opioidu
- ▶ naloxon

Fyzická (somatická) závislost:

Jde o normální biologickou odpověď, která vzniká při opakovaném užívání opioidů a je charakterizována rozvojem **abstinenčního syndromu** při náhlém vysazení.

Léčbu není možno vysadit náhle - vysazovat postupně (obrácená titrace).
Krátkodobě β - lytikum a trankvilizér.

Psychická závislost (narkomanie):

Komplexní porucha chování, dominuje snaha získat návykovou látku pro její euforizující, ne analgetický efekt.

Při léčbě chronické bolesti silnými opioidy je riziko rozvoje psychické závislosti nižší než 1%!

Pacienta a jeho rodinu je třeba ujistit, že při pravidelném užívání je riziko rozvoje narkomanie minimální.

Na psychickou závislost je nutno myslet u pacientů „nespolupracujících“ (nepra-

videlné kontroly, předčasné spotřebování předepsaných léků, domáhání se injekčních lékových forem, poruchy chování). Při podezření na psychickou závislost je třeba spolupracovat s psychiatrem - specialistou na závislosti.

Ale pozor, i pacient závislý na alkoholu nebo nealkoholových drogách může v určité fázi trpět chronickou nebo akutní bolestí a pak je třeba i zde zvážit adekvátní způsob léčby!

Tolerance:

Nutnost zvyšovat dávku k udržení analgetického efektu.

U pacientů s chronickou bolestí je poměrně vzácná.

Léčba opioidy je léčbou lege artis a není třeba se jí bát!

- ▶ **Mnoho pacientů s bolestí může mít prospěch z odborně vedené léčby opioidy.**
- ▶ **Opioidy jsou součástí komplexního léčebného postupu (jedna z možností).**
- ▶ **Spotřeba silných opioidů na 1 obyvatele je důležitým mezinárodním srovnávacím kritériem úrovně léčby bolesti v dané zemi.**

Příčiny nedostatečné léčby chronické bolesti silnými opioidy:

- ▶ **Opiofobie - mýty o morfinu a opioidech.**
- ▶ **Nedostatek odborných znalostí o problematice léčby bolesti - mýty o bolesti.**
- ▶ **Špatná spolupráce a komunikace mezi lékaři a pacienty.**
- ▶ **Nevhodná medializace silných opioidů.**

Pokud předcházející řádky napomohly některé mýty odstranit, budou z toho profitovat tisíce našich pacientů.

Literatura:

- 1) Přednáška AMOS : Praktický lékař : Opioidy v léčbě bolesti, Praha 2005
- 2) Farmakoterapie bolesti, Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře, kolektiv, SVL ČLS JEP, Praha 2004
- 3) Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti, kolektiv, reedice inovované verze 2006
- 4) Praktické tipy v léčbě opioidy , přednáška projektu AMOS 2000

Povolený debet KB představuje účinnou finanční pomoc pro zdravotníky

Na začátku letošního roku přišla Komerční banka s efektivním řešením na překlenutí období nedostatku finančních prostředků. Jde o povolený debet pro lékaře a lékárníky se sníženou úrokovou sazbou až na pouhých 8 %, díky kterému mohou lékaři získat až 3 miliony korun. Provoz ordinace tak nemusí být nijak omezen a své běžné výdaje může lékař snadno uhradit.

Právě výhodná úroková sazba pro zdravotníky je to, co dělá povolený debet tolik atraktivním. S minimálními náklady může lékař financovat provozní náklady ordinace. Čerpání finančních prostředků není účelově vázáno - klient se sám rozhodne, na jaké výdaje v návaznosti na svou lékařskou specializaci je použije. Také při zpožděných platbách zdravotních pojišťoven, kdy se proplacení faktury zpozdí o několik měsíců, pomůže povolený debet překlenout toto složité období. Získané prostředky je možné využít nejen k bezhotovostním platbám z účtu, ale také k překlenutí nedostatku hotovosti. Lékař má zkrátka jistotu, že na svém účtu bude mít dostatečnou rezervu na pokrytí výdajů spojených s každodenním provozem ordinace.

Proces získání povoleného debetu je velmi jednoduchý a rychlý. Finanční prostředky až do 3 000 000 Kč může lékař začít čerpat okamžitě po vyhodnocení jeho aktuální finanční situace, a to se zvýhodněnou úrokovou sazbou pouhých 8 % p. a. Čerpání stotisícového povoleného debetu tak vyjde jen

na 667 korun měsíčně. Stávajícím klientům Komerční banka poskytuje povolený debet do 100 000 Kč i bez nutnosti posouzení finančních výkazů, v tomto případě je úroková sazba snížena na 10 % p. a. Ani v jednom případě navíc nemusí klient-lékař předkládat faktury za poskytnutou zdravotní péči ani žádné doklady k hmotnému zajištění povoleného debetu, takže administrativa je skutečně minimální. A za vyřízení povoleného debetu nic neplatí!

Povolený debet si lékař může zřídit k jakémukoli podnikatelskému běžnému účtu nebo balíčku KB, včetně balíčku Optimum Medicum, který je speciálně určen pro zdravotnické subjekty. Pořízení balíčku lékař získá nejen možnost čerpat povolený debet, ale celou řadu dalších výhod, a to za maximálně výhodnou cenu. Součástí balíčku je také internetové bankovníctví Mojebanka s certifikátem KB, který mohou lékaři použít pro elektronickou komunikaci se zdravotními pojišťovnami.

srdce říká:



rozum říká:



Peníze pro lékařskou praxi

- financování běžného provozu ordinace díky povolenému debetu pro lékaře
- prostředky na vybavení či modernizaci ordinace s využitím Úvěru Medicum
- atraktivní úrokové sazby a snadné vyřízení



Můj svět. Moje banka.

infolinka 800 111 055
www.kb.cz

POEM (Patient oriented evidence that matters)

Vědecké důkazy aplikovatelné v každodenní péči o pacienta

BMI je slabým prediktorem mortality u pacientů s KVO

► **Klinická otázka:** Jak přesně může BMI (body mass index) předpovídat mortalitu u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (KVO)?

► **Závěr:** BMI je slabým prediktorem celkové mortality a kardiovaskulární mortality u pacientů s diagnostikovaným onemocněním koronárních cév. (LOE = 2a-)

► **Reference:** Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of body-weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-678.

► **Typ studie:** Meta-analýza (jiné)

► **Financování:** Neznámé/neudané

► **Prováděcí prostředí studie:** Různé (meta-analýza)

► **Synopse:** Autoři prohledali MEDLINE se zaměřením na studie vypovídající o vlivu BMI na celkovou mortalitu a kardiovaskulární příhody u pacientů s diagnostikovaným onemocněním koronárních cév. Vyhledaná data doplnili dalšími daty z nepublikovaných zdrojů. Autoři analyzovali informace ze 40 studií které zahrnovaly více než 250 000 pacientů. Dva výzkumníci nezávisle hodnotili způsobnost každé jednotlivé studie a dva další nezávisle hodnotili kvalitu studie.

Průměrná délka sledování ve studiích byla 3,8 roků. Pouze 3 studie měly vynikající kvalitu, 30 bylo dobrých a 7 bylo „suboptimálních“.

Pacienti s BMI méně než 20 měli nejvyšší celkovou mortalitu a nejvyšší výskyt kardiovaskulárních příhod. Pacienti s nadváhou (BMI=25-29,9) měli nejnižší celkovou a kardiovaskulární mortalitu. Obézní pacienti (BMI = 30-35) měli stejnou celkovou a kardiovaskulární mortalitu jako pacienti s normálním BMI. Nicméně je zajímavé, že pacienti s těžkou obezitou (BMI nejméně 35) měli také stejnou celkovou mortalitu jako ti s normálním BMI, kardiovaskulární mortality u nich byla vyšší (relativní riziko 1,88: 95%, CI 1,05-3,34). Tato data odpovídají doplňkovým údajům z Centra pro kontrolu léčiv, která také demonstrovala že nadváha je asociovaná s lepšími zdravotními výsledky. Navíc je dobře známo, že BMI je slabým indikátorem obezity u fyzicky zdatných lidí. Ostatní faktory mohou být důležitější než váha, možná že váha je spíše souputník s více důležitými rizikovými faktory.

Karvediol snižuje mortalitu a lehce zlepšuje kvalitu života (COMET)

► **Klinická otázka:** Je karvediol u pacientů se selháním srdce lepší než metoprolol co se týče snížení mortality a zlepšení kvality života?

► **Závěr:** Léčba pacientů se srdečním se-

lháním NYHA II-IV karvediolem snižuje mortalitu o více než 4 roky ve srovnání s metoprololem (počet, který je nutno léčit = 18). Počet hospitalizací, délka pobytu v nemocnici a informace pacientů o symptomech se mezi oběma léky významně neliší. (LOE = 1b)

► **Reference:** Cleland JG, Charlesworth A, Lubsen J, et al, for the COMET Investigators. A comparison of the effects of carvedilol and metoprolol on well-being, morbidity, and mortality (the „patient journey“) in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1603-1611.

► **Typ studie:** Randomizovaná kontrolovaná studie (dvojitě slepá)

► **Financování:** Průmysl + nadace

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

► **Rozdělení:** Nejisté

► **Synopse:** Výzkumníci zapojili 3029 pacientů se selháním srdce NYHA II-IV, s ejekční frakcí rovnou nebo menší než 35%, a kteří byli na trvalé léčbě ACEI a alespoň 40 mg Furosemidu/den. Pacienti byli randomizovaně rozděleni do skupiny s karvediolem 25mg a do skupiny s metoprololem 50mg 2x denně po úvodní pomalé titraci dávkou, která potom pokračovala po průměrnou dobu téměř 5 let. Karvediol průměrně snižoval srdeční akci- náhradní měření beta-blokády -lehce více než metoprolol, ačkoliv jeho efekt pravděpodobně není ve vztahu ke změnám srdečního rytmu (*Eur Heart J* 2005;26:2259-2268). Výzkumníci hodnotili 4 výstupy za použití analýzy se záměrem léčit: smrt a hospitalizace byly primární výstupy, a symptomy a pocit spokojenosti byly sekundární výstupy. Symptomy a pocit spokojenosti byly měřeny pomocí stupnice od 1 do 5, podle odpovědi pacienta na otázku: „Jak jste se cítil v posledním týdnu?“ Výsledek 1 byl kódován jako 100%, s každým vyšším číslem postupně klesal vždy o 20% (např. skóre 3 znamenalo 60%). 4 výstupy byly kombinovány do nového měření výsledků nazvaného „cesta pacienta“, které je poněkud podobné hodnocení QALY (quality-adjusted life-years). Během období studie se objevilo méně úmrtí u pacientů ve skupině s karvediolem (počet nutný léčit = 18; 95% CI, 11-45). Počet hospitalizací a délka pobytu se mezi oběma skupinami nelišila. Po 4 letech se skóre „cesty pacienta“ snížilo nebo mnoho pacientů zemřelo a mnoho symptomů se zhoršilo. Skóre „cesty pacienta“ bylo lehce lepší u pacientů užívajících karvediol.

„Test-and-treat“ je nejlepší metodou pro dyspepsii v primární péči

► **Klinická otázka:** Co je prvotní strategií u pacientů s nekomplikovanou dyspepsií v zařízení primární péče?

► **Závěr:** Strategie „test-and-treat“ je ne-

jekonomičtějším přístupem k dyspepsii v zařízení primární péče. (LOE = 1b)

► **Reference:** Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-1208.

► **Typ studie:** Randomizovaná kontrolovaná studie (nezaslepená)

► **Financování:** Vláda

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

► **Rozdělení:** netajené

► **Synopse:** Ačkoliv „test-and-treat“ přístup k diagnostice *Helicobacter pylori* (HP) u dyspeptických pacientů (a eradikace v případě positivity) je propagována v doporučených postupech, mnoho praktiků stále léčí dyspepsii empirickým podáváním inhibitorů protonové pumpy (PPI). Předchozí studie se obvykle prováděly ve specializovaném zařízení a ne v ordinaci primární péče. V této dánské studii bylo 106 praktických lékařů randomizováno do 3 skupin : skupina 1 podávala pacientům esomeprazol (PPI) 20 mg 2x denně po dobu 1 týdne, skupina 2 vyšetřila pacienta na HP a v případě positivity jej eradikovala, skupina 3 podávala esomeprazol 20mg 2x denně po dobu 1 týdne a poté pokud se symptomy nezlepšily bylo provedeno vyšetření na HP a při pozitivě HP následovala eradikace. Analýza byla dělána se záměrem léčit a byla náležitě přizpůsobena klastrové randomizaci. HP infekce byla diagnostikována pomocí dechového testu s ¹³C ureou, eradikace byla prováděna s pomocí esomeprazolu 20mg, amoxicillinu 1000 mg a clarithromycinu 500 mg dvakrát denně po dobu jednoho týdne. Pro studii byli vhodní pacienti, kteří si stěžovali praktickému lékaři na epigastrickou bolest nebo dyskomfort s nebo bez pálení žáhy, regurgitace, nausey, zvracení nebo nadýmání po dobu minimálně 2 týdnů. Průměrný věk 722 účastníků studie byl 45 let, a lehce více než polovina bylo žen. Nebylo uplatněno žádné věkové omezení, ale pacienti s alarmujícími symptomy byli vyřazeni. Po jednom roce sledování 610 účastníků vyplnilo dotazník symptomů . Mezi všemi 3 skupinami nebyl nalezen žádný rozdíl v podílu dní bez dyspeptických symptomů, ve spokojenosti pacienta, ve výskytu gastrointestinálních symptomů nebo ve skóre kvality života. Pacienti v první skupině (pouze PPI) měli více endoskopií a více pracovní neschopnosti ve vztahu k dyspepsii než pacienti v ostatních dvou skupinách.

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

SVUS - inzerce

Nové aspekty závislosti na tabáku a její léčba

MUDr. Jozef Čupka, koordinátor SVL ČLS JEP pro závislosti na tabáku

Ústav veřejného zdravotnictví a preventivního lékařství, 2. LF UK, Praha

Souhrn:

Během roku navštíví svého praktického lékaře kolem 70 % současných kuřáků právě s obtížemi a problémy způsobenými kouřením tabáku. Omezit a postupně zcela vyloučit kouření ze životního stylu je nejúčinnější intervencí pro snížení nemocnosti a úmrtnosti na zhoubné nádory i KVO. Zanechání kouření znamená pro kuřáka změnu dosavadního životního stylu i změnu denního stereotypu, proto přicházejí i nové metody a léky v léčbě závislosti na tabáku.

Klíčová slova:

závislost na tabáku, tabákový kouř, oxidanty, nové metody odvykání, farmakoterapie, náhradní nikotinová léčba, Bupropion, Varenicline

Kouření tabáku chápou lékaři jako nejzávažnější preventabilní příčinu nemocí, se kterou se ve svém profesionálním životě setkávají. Podstatnou část svého času v ordinaci věnuje lékař právě diagnostice a léčbě nemocí způsobených kouřením. Víme, že během roku totiž navštíví svého praktického lékaře kolem 70 % současných kuřáků právě s obtížemi a problémy způsobenými kouřením tabáku.

Kouření tabáku je naučené chování, které se u většiny kuřáků komplikuje dříve nebo později fyzickou závislostí na nikotinu. Experimentování s kouřením začíná v dětství a v dospívání, a to nejčastěji ve věku 10 až 14 let a je ovlivněno sociálním prostředím. Medián věku začátku pravidelného kouření u kuřáků a kuřaček v České republice je 12 let. **Fyzická, drogová závislost se vyvine obvykle v rozmezí několika týdnů či měsíců. Stane se tak u 85 až 90 % kuřáků** (ve srovnání se 3 – 5 % osob závislých na alkoholu). Přesto mnozí ze zdravotníků o kouření ještě hovoří jako o zlovyku a odmítají přijmout skutečnost, že závislost na tabáku a na nikotinu je vlastně nemocí. V Mezinárodní klasifikaci nemocí a příčin smrti, MKN – 10. revizi, je zařazena v kapitole psychoaktivních látek pod kódem F17. Nikotin ovlivňuje náladu, výkonnost,

snižuje pocit hladu a urychluje metabolismus. Kuřák snáze ovlivní svoji náladu jednou či dvěma cigaretami.

Opakovaná expozice nikotinu vyvolává neuroadaptaci, jeho deprivace má za následek vznik abstinčních příznaků, jako jsou předrážděnost, neklid, obtíže se soustředěním, zhoršení výkonu, úzkost, pocit hladu, poruchy spánku, nutkavá touha po cigaretě a ospalost. Je proto žádoucí, aby závislost na nikotinu byla u každého kuřáka rutinně zjišťována a léčena.

Role lékařů se při zvládnutí tohoto celosvětově nejmasovějšího ovlivnitelného zdravotního problému jeví jako naprosto základní a nezastupitelná.

Kuřáci nejsou jednotnou skupinou osob, lze je diferencovat podle stupně závislosti.

Nejvhodnějším testem z řady možných testů je Fagerströmův dotazník nikotinové závislosti (tab. č. 1), hlavně jeho dvě otázky:

- ▶ „Jak brzy po probuzení si zapálíte první cigaretu?“ a
- ▶ „Kolik cigaret denně kouříte?“, které rychle otestují, zda je pacient závislý či nikoli.

Aktivní kuřák vdechující tzv. **hlavní proud tabákového kouře** je exponován většinou

prokázaných humánních karcinogenů zařazených do mezinárodních seznamů IARC a EPA: 4 – aminobifenyl, arzen, benzen, benzidin, benzo/a/pyren, beryllium, kadmium, chrom, 2 – naftylamin, nikl, specifické nitrosaminy, polonium 210, polycyklické aromatické uhlovodíky, vinylchlorid.

Tyto chemické látky jsou emitovány také do „vedlejšího“ proudu cigaretového kouře, který vzniká doutnáním zapáleného konce cigarety a je obohacován zbytky vydechovanými kuřákem. Koncentrace karcinogenů ve vedlejším proudu bývá až několikanásobně vyšší než v proudu hlavním, neboť směs vzniká nedokonalým spalováním při nízké teplotě. Vyčerpávající argumenty o důsledcích nedobrovolného kouření shromáždila Environmental Protection Agency – ve Spojených státech umírá ročně na karcinom plic v důsledku pasivního kouření kolem 3 tisíc nekuřáků. Extrapolací tohoto údaje pro Českou republiku to představuje 120 úmrtí nekuřáků ročně na bronchogenní malignitu, a to jen proto, že byli nuceni žít nebo pracovat v zakouřeném prostředí.

U mnoha z výše citovaných chemických látek dochází při jejich metabolické transformaci ke zvýšení mutagenních a karcinogenních účinků. Mnoho škodlivých následků kouření je vyvoláno oxidačním poškozením cílových tkání a orgánů jednak působením oxidantů přítomných v cigaretovém kouři, ale také aktivací fagocytů, které produkují kyslíkové radikály.

Oxidanty z cigaretového kouře vytvářejí četné kovalentní vazby s DNA. V současné době se k hodnocení zvýšeného genotoxického rizika aktivních i pasivních kuřáků používá stanovení DNA adduktů benzo/a/pyrenu (v plicích), nitrosaminů, 4 – aminobifenylu, 2 – naftylaminu (v krvi, tkáni močového měchýře, děložního čípku). Jsou již i důkazy o vyšší vnímavosti mladých osob ke karcinogenním následkům kouření tabáku: kouření bě-

tabulka č. 1

Fagerströmův test nikotinové závislosti (FTNZ)

- ▶ **Jak brzy po probuzení si zapálíte první cigaretu?**
do 5 minut3 body
za 6 – 30 minut 2 body
za 31 – 60 minut 1 bod
po 60 minutách 0 bodů

- ▶ **Je pro vás obtížné nekouřit v místech, kde není kouření dovoleno?**
ano.....1 bod
ne0 bodů

- ▶ **Kterou cigaretu byste se nerad postrádal?**
první ráno1 bod
kteroukoli jinou 0 bodů

- ▶ **Kolik cigaret denně kouříte?**
0 – 10 0 bodů
11 – 20..... 1 bod
21 – 30 2 body
31 a více..... 3 body

- ▶ **Kouříte častěji během dopoledne?**
ano.....1 bod
ne0 bodů

- ▶ **Kouříte i když jste nemocný a upoutaný na lůžko?**
ano.....1 bod
ne0 bodů

Podle Heatheron, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., Fagerström, K. O.: *The Fagerström test of nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire, Brit. J. Addiction, 86, 1991, 1119 – 1127*

hem dospívání může vyvolávat změny, které vedou ke vzniku vyššího počtu perzistujících adduktů DNA. Tyto důkazy vysvětlují výsledky epidemiologických studií, které dokumentují vyšší relativní riziko zhoubných nádorů u osob, které začaly kouřit před dosažením plné biologické zralosti.

Metabolickou transformaci ovlivňují genetické rozdíly ve schopnosti aktivace enzymů, které katalyzují první a druhou fázi metabolismu xenobiotik. Genetický poly-

morfismus je v současné době nejvíce prozkoumán pro některé geny určující aktivaci enzymů cytochromu P 450, zapojených do I. fáze metabolismu polycyklických aromatických uhlovodíků (např. CYP 1A1, CYP 2D6). Ve druhé fázi genetický polymorfismus modifikuje vnímavost k účinkům polycyklických aromatických uhlovodíků (glutathion – S – transferáza) a aromatických aminů (N – acetyl transferáza 2). Vzhledem k prokázané vyšší úrovni oxidativního stresu kuřáků by mělo být

samožřejmostí i rutinní doporučení vyššího přívodu přirozených zdrojů antioxidantů, tj. ovoce a zeleniny.

Vztahy mezi **genetickým polymorfismem** a kouřením se ukázaly jako velmi významné pro velikost rizika rozvoje rakoviny plic, močového měchýře, tlustého střeva a prsu.

Omezit a postupně zcela vyloučit kouření ze životního stylu je neúčinnější intervencí pro snížení nemocnosti a úmrtnosti na zhoubné nádory a KVO.

Druhy nádorů, které patří v současné době k nejčastějším, by se opět staly výjimečnými případy.

Přirozená autorita a společenská prestiž lékařů význam intervence umocní, kuřáctví lékaře ji naopak znevažuje.

Tabákový kouř vyvolává zhoubné bujení jak ve tkáních, s nimiž je v přímém kontaktu, tak v orgánech vzdálených. U všech nádorů s kauzálním vztahem ke kouření byly zjištěny vztahy mezi dávkou a účinkem, a snížení rizika po zanechání kouření (tab. č. 2, 3).

Velikost tohoto rizika je ovlivněna typem tabáku, množstvím tabáku vykouřeného za den, dobou kouření, způsobem inhalace kouře a individuální vnímavostí. **Pokud ženy kouří stejně jako muži, nejsou v relativním riziku mezi pohlavími rozdíly.** Účinky kouření mohou potencovat další faktory jako ionizující záření, azbest, alkohol. Alkohol výrazně zvyšuje karcinogenní účinky cigaretového kouře u karcinomů v orální dutině, pharyngu, laryngu a oesophagu.

Lékař má jedinečnou příležitost pacientovi pomoci radou i příkladem:

- ▶ Rada lékaře je podpořena zdravotními obtížemi pacienta.
- ▶ Nemocný je během návštěvy u lékaře přístupnější k přijetí rady kouření zanechat.
- ▶ Poradenství může lékař personalizovat ve vztahu ke zdravotnímu stavu i k rodinné anamnéze.
- ▶ Během roku navštíví svého praktického lékaře téměř tři čtvrtiny kuřáků.
- ▶ Většina kuřáků má zdravotní obtíže a ráda by proto kouření zanechala; rada lékaře jak postupovat a jeho pomoc a zájem, jsou proto důležité.
- ▶ Finanční náklady kuřáctví nejsou rovněž zanedbatelné: kuřák kouřící denně 20 cigaret prokouří ročně cca 14 000 Kč. Jedná se tedy přibližně o sumu jednoho měsíčního platu.

tabulka č. 2

Relativní riziko nádorů, které mají kauzální vztah ke kouření

Nádor	NK	EXK	K(cig/den)				dýmka, doutník
			1 – 9	10 – 19	20 – 39	> 40	
Plíce	1,0	5,0	4,6	11,5	22,4	30,0	7,0
Hltan	1,0	2,5	2,5	5,4	9,9	13,0	3,5
Jícen	1,0	2,0	1,8	3,4	5,9	7,7	3,0
Hrtan	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Ústa a jazyk	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Slinivka břišní	1,0	1,0	1,2	1,6	2,1	2,5	1,0
Močový měchýř	1,0	1,5	1,5	2,5	4,0	5,0	1,5
Ledviny	1,0	1,0	1,2	1,5	1,9	2,2	1,0

NK = nekuřáci; EXK = bývalí kuřáci; K = kuřáci

Jak tedy postupovat?

- ▶ Je potřebné znát kuřácké chování všech svých pacientů – **anamnéza**.
- ▶ Při každé návštěvě se znovu dotazovat, zda pacient ještě kouří.
- ▶ Opakovaně, při každé návštěvě, požadovat a podporovat zanechání kouření.

tabulka č. 3

Relativní riziko nádorů, u nichž se předpokládá, že mají vztah ke kouření

Nádor	NK	K
Rty	1,0	2,0
Játra	1,0	1,5
Žaludek	1,0	1,5
Leukemie	1,0	1,3
Děložní čípek	1,0	2,0

NK = nekuřáci; K = kuřáci

- ▶ Těm, kteří se rozhodli přestat, poskytnout krátkou radu, jak postupovat, a případně předat leták s doporučením léčebného postupu.
- ▶ Při závislosti na nikotinu podle FTNZ – doporučit farmakologickou léčbu (viz níže).
- ▶ Je účelné pacienta dostatečně dlouho sledovat a podporovat ho v trvalé abstinenci.
- ▶ Jediné trvalými projevy sympatií a podporou lze dosáhnout u svého pacienta dlouhodobé abstinence a zabránit relapsu.

Zanechání kouření znamená pro kuřáka změnu dosavadního životního stylu i změnu denního stereotypu.

Poslední dobou se objevují studie, které ukazují na nutnost rozšíření přístupů k odvykání kouření. Vedle doporučeného stanovení dne D, kdy nastupuje okamžitý zákaz kouření („naráz“) podpořen farmakoterapií nebo behaviorální psychoterapií, se osvědčuje i **postupná redukce množství vykouřených cigaret v průběhu měsíců doplněna o náhradní nikotinovou léčbu (NNL) – viz. obrázky č. 1, 2, 3.**

Farmakoterapie

Farmakologická léčba je vhodná pro ty, kdo kouří 10 a více cigaret denně a po probuzení si do hodiny zapalují první cigaretu. Léčba však především zabraňuje odvykacím příznakům – pacient by neměl očekávat, že mu zabráni kouřit. K tomu

je nutné jeho rozhodnutí a aktivní změna životního stylu.

Náhradní nikotinová léčba (NNL)

- ▶ žvýkačka (2 a 4 mg)
- ▶ inhalátor (10 mg)
- ▶ náplast (5, 10 a 15 mg/16h a 7, 14 a 21mg/24h)
- ▶ sublinguální tablety (2 mg).

NNL je volně prodejná v lékárně (bez receptu). **Zdvojnásobuje úspěšnost ve srovnání s placebem**, účinnost jednotlivých forem se prakticky neliší, je tedy možná individuální volba pro pacienta. Náplast umístěná na čisté kůži a bez chlupů uvolňuje nikotin kontinuálně, ale pomaleji než ostatní formy, které zase umožňují pružně reagovat na craving (bažení) a přizpůsobovat dávkování. Proto se u silných kuřáků doporučuje

kombinace náplastí s některou z ostatních (orálních) forem.

Stanovení dávky – orientačně: z náplasti se vstřebá za danou dobu (16 nebo 24 hodin) totožné množství, které je uvedené na obalu. U ostatních tří orálních forem je ale vstřebatelné cca 50% uvedeného množství síly přípravku, navíc vstřebávání závisí na pH. Nikotin se vstřebává při lehké zásaditém pH, kolem 8,5, proto současně s orální formou NNL doporučujeme nejíst ani nepít, zejména ne kyselé. U žvýkaček je důležité dodržet způsob žvýkání: několikrát jen nakousnout, odložit na cca 30 vteřin do dosaže-

ní silné chuti za tvář, žvýkat opět po odeznění chuti – opakovat v trvání cca 1 h. Při příliš rychlém žvýkání pacient nikotin spolýká – tvoří se mu více slin, pálí v krku, může mít nauzeu a škytavku, navíc ze žaludku se prakticky žádný nikotin nevyužije. Pro orientaci je dobré si uvědomit, že kuřák **vstřebá z jedné cigarety cca 1 – 3 mg nikotinu**, podle intenzity kouření a bez souvislosti s druhem cigarety.

Léčba by měla při dosud aplikovaném přístupu „naráz“ trvat minimálně 8, raději 12 i více týdnů (kratší léčba než 8 týdnů ztrácí účinnost).

Orientační vzorec výpočtu průměrné dávky nikotinu na den

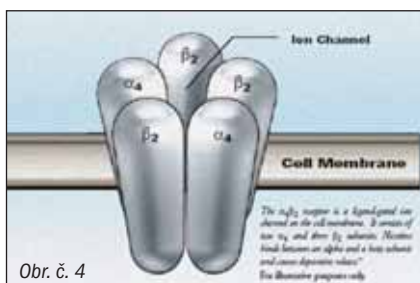
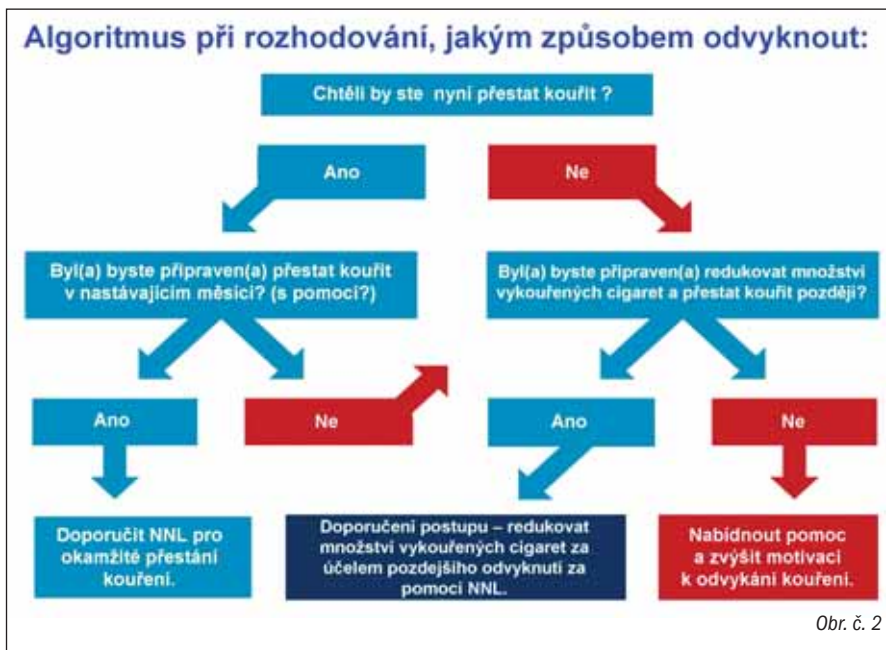
$$\text{počet cigaret} = \frac{\text{počet mg nikotinu}}{\text{den} \times 2}$$

(Př.: 20 cigaret/denně x 2 = 40 mg nikotinu/den)

Jako kontraindikace jsou nejčastěji uvedeny akutní KVO, těhotenství nebo dětský věk – **NNL je však vždy méně nebezpečná než kouření** a proto i podle doporučení WHO je **NNL indikována pro všechny kuřáky závislé na nikotinu, kteří nemohou přestat bez léčby, včetně pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, adolescentů nebo těhotných žen. U pacientů se zvýšeným rizikem se doporučuje lékařský dohled a krátkodobé formy NNL (žvýkačky, tablety, inhalátor)**. Také pro ty, kdo nedokáží přestat, znamená NNL v kombinaci s omezeným počtem cigaret nižší riziko než kouření v plné míře. Rovněž dlouho-



Hartmann Rico - inkontinence



dobá léčba (měsíce i roky) je vždy lepší než kouření. NNL je vhodná i k potlačení odvykacích příznaků během krátkodobé abstinence – letadlo, hospitalizace. **Vedlejší účinky** záleží na lékové formě (sucho v ústech, dyspepsie, škytavka, nauzea, bolesti hlavy, palpitace, podráždění krku, nosní a ústní sliznice, podráž-

dění kůže – svědění, erytém, vyrážka, nespavost).

Bupropion SR (150mg)

Používá se jako antidepresivum, inhibice zpětného vstřebávání noradrenalinu a dopaminu však nevysvětluje zcela jeho účinnost při odvykání kouření. **Efektivita** (cca zdvojnásobení abstinence podobně jako s NNL) se příliš neliší podle míry závislosti, historie deprese nebo alkoholismu. Bupropion se **začíná užívat** 1 – 2 týdny před dnem D, 1 tableta (150 mg) ráno. Po třech dnech se vytitruje u většiny pacientů na 2 x 150 mg, což je doporučená dávka. **Léčba trvá** rovněž nejméně 8, raději 12 či více týdnů. Bupropion je u silných kuřáků vhodné kombinovat

s některou z forem NNL (NNL – náhradní nikotinová terapie, ovšem ale až počínaje dnem D). Bupropion je výhradně vázán na recept, ale bez omezení odbornosti. **Kontraindikacemi** jsou především křečové stavy typu epilepsie, historie bulimie či anorexie a současné užívání inhibitorů MAO (nutno počkat nejméně 14 dní po jejich vysazení), odvykací stav po tlumivých látkách nebo alkoholu – v případě současné psychiatrické farmakoterapie je vhodné vždy konzultovat ošetřujícího psychiatra. K možným **vedlejším účinkům** patří sucho v ústech, nespavost (což ale nebývá důvodem k přerušení léčby), ale i konvulze (1:1000).

Kombinace NTN a bupropionu

Kombinace bupropionu a nikotinových náplastí zvýšila účinnost léčby u velmi silných kuřáků. Při užívání kombinované terapie je doporučeno monitorování hypertenze.

Varenicline

Očekávaný nový preparát selektivní partiální agonista A4B2 nikotinových Ach – receptorů v CNS – způsobuje dopaminovou stimulaci, která snižuje abstinenci příznaky. Tato hladina je méně návyková než při kouření, antagonistický vliv navíc blokuje pocit odměny po nikotinu a je prevencí případného relapsu. Nežádoucí účinky se projevují spíše při současném kouření tabáku – nauzea, konstipace, flatulence, sucho v puse, bolesti hlavy, abnormálně živé sny, mírný vzestup hmotnosti. Užívá se 2 x 0,5 – 1 mg minimálně po dobu 3 měsíců. Pravděpodobně od začátku příštího roku bude vázán na recept a dostupný i pro kuřáky v ČR.

Literatura:

1) Smith, C. J., Livingston, S. D., Doolittle, D. J.: An international literature survey of „IARC group I Carcinogens“ reported in mainstream cigarette smoke. *Food and Chemical Toxicol*, 35, 1997, s. 1107 – 1130
 2) U.S. Environmental Protection Agency, 1993. Respiratory health effect of passive smoking: lung cancer and other disorders. Report of the U. S. Environmental Protection Agency, U. S. DHHS, U. S. EPA Smoking and Tobacco Control, Monograph 4, 1996, s. 346.
 3) Simpson D.: Medicines big challenge. Doctors and tobacco. Tobacco Control Resource Centre, European Commission 2000, s. 60.
 4) Králíková E., Kozák J. T.: Odvykání kouření v denní praxi lékaře. Maxdorf – Jessenius, 1997
 5) Fiore M. C., Bailey W. C., Cohen S. J. et al.: Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical practice guideline. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000, s. 179.
 Další literatura u autora

PRAHA SE STALA HOSTITELKOU ZASEDÁNÍ VÝBORU EURACT

Poprvé v historii existence Evropské akademie učitelů primární péče EURACT (www.euract.cz) se stala hostitelem 4- denního jednání výboru EURACT Česká republika. EURACT vznikl jako asociovaná organizace při evropské sekci světové organizace praktických/rodinných lékařů WONCA - Europe r. 1992. Z původních několika zakládajících členských zemí se během let rozrostl na současných 35 členských zemí. Česká republika je členem EURACTu od r. 1998.

Hlavním programem EURACTu je propagace vysokých standardů Evropského praktického lékařství, sjednocení definice, náplně a kompetencí oboru v evropském prostředí a s tím související výuka tohoto oboru na úrovni pregraduálního, postgraduálního a kontinuálního vzdělávání. Kromě využívání odborností a expertízy vlastních členů výboru EURACTu spolupracuje s i dalšími expertními skupinami národních odborných společností praktických lékařů, lékařských škol a univerzit. Výsledkem této práce je řada vydávaných publikací, organizace mezinárodních konferencí a seminářů zaměřených na metody výuky a metody hodnocení výuky (Leonardo-Euract courses). S výchovou mladých lékařů v oboru souvisí i potřeba morální podpory zejména v začátcích jejich praxe, jejich včasného zapojení do dění ve světě praktického lékařství a poskytnutí prostoru k diskusi nad odbornými i profesními problémy. Na WONCA konferenci na Kosu v r. 2005 bylo s pomocí EURACTu založeno a je dále podporováno mezinárodní hnutí mladých praktických lékařů „Vasco da Gama Movement“. Hnutí zatím pracuje zejména formou elektronického networku a má svůj pravidelný program v rámci evropských konferencí WONCA. Další podporu budoucím a mladým praktickým lékařům EURACT poskytuje cestou evropského výměnného programu Hippokrates, který umožňuje lékařům poznat podmínky a práci kolegů v zahraničí.

Součástí jednání výboru EURACTu v Praze byla v pátek 13.10. 2006 v pražském hotelu Belvedere uspořádána interaktivní konference s českými kolegy na téma „E-learning a management informací v každodenní praxi všeobecného praktického lékaře“. Konference se konala pod záštitou SVL ČLS JEP a I. LF UK Praha. V prvním sdělení informoval o svých zkušenostech se vzděláváním na základě diskuse ve virtuálním prostředí internetu **dr. Bernhard Rindlisbacher**, praktický lékař a školitel lékařů ze Švýcarska. Vzdor mnohým argumentům proti elektronickému vzdělávání týkajících se zejména izolovanosti studenta, nemožnosti konfrontace a diskuse, přílišné schematičnosti a problematického hodnocení, Rindlisbacher naopak prezentoval internet jako konstruktivní edukační metodu, kde vytvořil „virtuální posluchárnu“ se všemi atributy individualizovaného studia, interaktivní diskuse a přítomnosti učitele jako supervizora a rádce. Jako hlavní výhody **on-line** studijních kurzů uvedl:

- ▶ Studujete, kdy chcete
- ▶ Studujete, kde chcete
- ▶ Soustředíte se na to, co potřebujete
- ▶ Neztrácíte čas na cestách
- ▶ Neučíte se texty, ale reflektujete na ně
- ▶ Můžete přispět do diskuse i když jste tiší, plaší nebo pomalí studenti
- ▶ Pracujete interaktivně - reagujete na informace, názory, poznatky i chyby ostatních zúčastněných

Mezi nevýhody uvedl:

- ▶ Volná struktura studia, což vyžaduje vyšší stupeň samostatnosti (sebekontrola, organizace času, dodržení závazku) a z čehož vyplývá i vyšší stupeň nedokončení a opuštění kurzu.
- ▶ V psaném projevu je těžké vyjádřit emoce
- ▶ Lékaři nejsou (zatím) na tuto studijní metodu zvyklí

V dalším velmi zajímavém sdělení prezentoval rodinný lékař **dr. Yonah Yaphe** své zkušenosti učitele na Sacklerově lékařské fakultě v Tel Avivu (Izrael). Tamější Katedra rodinného lékařství vypracovala program virtuální kliniky, jehož cílem bylo podnítit u studentů vyšších ročníků medicíny hlubší zájem o klinickou problematiku rodinného lékařství. Studenti byli vybízeni, aby během měsíčních cyklů výuky v rodinném lékařství v posledním ročníku studia využívali internetových stránek katedry a virtuální kliniky. Studenti dostávali úlohy lékaře, pacienta nebo pozorovatele. Jeden člen profesorského sboru působil na internetových stránkách jako prostředník. Student v roli lékaře dostal za úkol zvládnout pacienta on-line tím, že získá jeho anamnézu, vyžádá si vyšetření a navrhne léčbu. Student v roli pacienta měl scénář, podle něhož měl odpovídat na lékařovy dotazy. Pozorovatel se k tomu směli vyjadřovat - navrhnout otázky nebo vyšetření, diagnózy a léčbu a odkazovat na příslušnou literaturu. Pokud se studenti na stránky přihlásili a významným způsobem přispěli v diskusi, dostali zvláštní kredit pro závěrečnou klasifikaci. Virtuální klinika mezi studenty získala velkou oblibu. Od doby, kdy byl program spuštěn, se do něho každý měsíc přihlašují stovky zájemců. Diskuse probíhají na vysoké úrovni, studenti v roli pozorovatelů kritizují počinání svých kolegů a přicházejí s novými nápady a řešeními. Přes prvotní úspěch je nutno vyčkat dlouhodobějšího sledování, zda a jak hodně virtuální klinika podněcuje další studium, zvyšuje znalosti a ovlivňuje postoj studentů k oboru primární péče.

Profesor Francesco Carelli z Milánské univerzity se věnoval problematice managementu informací u praktického lékaře. Ve vyspělých zemích už dnes nemáme žádný problém nedostatku informací, ba naopak informací máme dost a příliš. Vzniká nový problém, jak tyto informace postihnout a prakticky aplikovat. Obor managementu informací (KM- knowledge management) je zatím velmi mladou a rozvíjející se disciplínou, není ještě ani jed-



Diskuse ve skupinách

notný názor na její definici a metody. Sdělení profesora Carelli bylo proto spíše filozoficky pojaté, avšak velmi zajímavé a inspirující.

V dalším sdělení informoval **dr. Vladimír Finsterle** o prvním elektronickém systému kontinuálního vzdělávání pro lékaře a farmaceuty v České republice - EUNI (elektronická universita) www.euni.cz. Tato edukační platforma zahrnuje dynamicky aktualizovaný systém odborných lekcí, kazuistických rozborů a znalostních testů, systém virtuálních ordinací a systémů odesílání pacientů ke konziliární péči. Součástí je také možnost interaktivní zpětné vazby a komunikace studenta s autorem nebo autory lekcí. Projekt EUNI je odborně řízen kolegiem a vedoucími tzv. „odborných kateder“ tvořených převážně ze členů lékařských fakult v Praze a Brně. Registrace do systému je jednoduchá a bezplatná. Studium vyžaduje osobní počítač, připojení k internetu a reproduktory zvuku.

V posledním vystoupení prezentovala **dr. Jaroslava Laňková** v systému nejnověji zařazenou lekci týkající se diagnostiky akutního zánětu v terénní praxi. Důvodem pro zařazení této celkem specifické problematiky jsou časté chyby lékařů při volbě vhodných laboratorních testů pro diagnostiku zánětu a chyby při jejich interpretaci. Velmi často jsou alibisticky objednávana současná vyšetření FW a CRP, a pokud jejich výsledky nekorelují, dochází k dalším zbytečným kontrolám obou parametrů. Cílem lekce je pomoci lepšímu porozumění kinetiky proteinů akutní fáze a z toho vyplývající lepší volba vyšetřovacích metod, snížení chybných in-

terpretací výsledků a větší využívání klinického monitoringu akutního zánětu a POCT (point of care testing - v místě ošetření pacienta) metodik v terénní praxi.

Nejživější z celého konferenčního odpoledne však byla **závěrečná interaktivní diskuse**, organizovaná ve smíšených skupinách českých a zahraničních kolegů s následující strukturou:

- ▶ Účastníci diskuse se vzájemně představí
- ▶ Ze středu se určí zpravodaj
- ▶ Diskutované otázky:
 - Jaké zkušenosti máte s e-learningem?
 - Byla pro Vás dnešní konference přínosem?
 - Jestliže ano, jak byste mohl/a tyto informace aplikovat ve vaší praxi?
 - Jestliže ne, proč?
 - Jaké další kroky budete volit?
- ▶ Zpravodaj stručně prezentuje plénu shrnutí závěrů diskuse

V souladu se závěry diskusních skupin lze říci, že konference byla velmi zajímavá a inspirující. Díky interaktivní diskusi měl každý možnost vyjádřit svůj názor a reflektovat poznatky jiných. A navíc, nikdo neodešel, aniž by osobně nepoznal několik nových kolegů.

*Zapsala MUDr. Jaroslava Laňková
národní zástupce ve výboru EURACT za Českou republiku*

II. NÁRODNÍ KONGRES VŠEOBECNÉ MEDICÍNY S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ PLOVDIV, BULHARSKO, 26.-28.10. 2006



Toto pozvání na konferenci, byť přišlo uprostřed řady dalších akcí a spousty práce v ordinaci, jsme přijali jako výzvu a příležitost blíže poznat a navázat kontakty a spolupráci s našimi balkánskými kolegy. Naše hlavní prezentační téma na kongresu bylo představení našeho systému doporučených postupů pro praktické lékaře, který mezi bulharskými kolegy budí živý zájem.

Bulharsko je velikostí země srovnatelná s Českou republikou, má kolem 8 milionů obyvatel s hustotou 70,3 obyvatel na km². Výdaje na zdravotnictví tvoří 4,3% HDP. Z celkové počtu 5000 praktických lékařů jich 1000 pracuje v Sofii. Jeden praktický lékař pečuje o cca 2-3000 pacientů, v Sofii o cca 1500 pacientů. Odměňování praktických lékařů je kapitačně výkonové, kde mezi výkony se počítají i běžné návštěvy pacienta v ordinaci. Specializace praktického lékařství byla zavedena od r. 1998 a v současné je specializováno 50% z pracujících praktiků. Systém postgraduálního vzdělávání není zatím zcela uzavřen, uvažuje o 3-leté přípravě do oboru. Praktické lékařství se vyučuje na všech 4 lékařských univerzitách (Sofie, Varna, Plovdiv a Pleven).

Kongresu se kromě hostitelského Bulharska aktivně účastnilo několik dalších zemí balkánské oblasti. Pořadatel tohoto kongresu -

„Národní sdružení všeobecných praktických lékařů v Bulharsku“ je totiž členem nadnárodního svazku „Asociace praktických/rodinných lékařů jižní Evropy“, kam patří kromě Bulharska dále Makedonie, Černá Hora, Srbsko, Rumunsko a Turecko a jejímž předsedou je Dr. Loubin Šukriev z Makedonie.

Přestože Bulharští kolegové to mají v mnoha ohledech ještě těžší než my v Česku, tento kongres nám přinesl několik velmi pozitivních zjištění:

- ▶ Příjemným překvapením s trochou „závisti“ pro nás bylo zjištění, že pořadatelé dokázali naplnit celý 3-denní kongres vědeckou tematikou s více jak 80-ti prezentacemi výzkumných projektů z dílen praktických lékařů.
- ▶ Praktičtí lékaři z balkánské oblasti drží pospolu, spolupracují v rámci nadnárodní jihoevropské asociace, aktivně se účastní na národních kongresech členských zemí a vzájemně spolupracují na mnohých výzkumných projektech.
- ▶ Bulharští kolegové úzce spolupracují s patientskými organizacemi.

*MUDr. Jaroslava Laňková
Doc. MUDr. Svatopluk Byma, CSc.*



Doležal T., Hák M., Kozák J., Kršíak M., Lejško J.,
Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J.

Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti

Metodické pokyny v tomto znění byly schváleny výbory SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP a SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP a ČSEKFT ČLS JEP.

Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti

Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J.,
Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J.

Definice bolesti

Bolest je nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.

Akutní bolest

V akutních fázích poruchy zdraví má bolest význam signálu nemoci, nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organizmu. Akutní bolest (AB) trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná. Léčení prvotní příčiny základního onemocnění je zásadním a logickým medicínským krokem. Ani v této fázi onemocnění by však nemocný neměl trpět bolestí a to nejen z hlediska lékařské etiky. Symptomatická léčba má hluboký smysl a AB je nutno razantně léčit. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a prohloubení stresu se všemi důsledky. Efektivně vedená léčba AB má preventivní význam z hlediska rizika přechodu do chronické bolesti („paměť bolesti“, neuroplasticita). Rozhodující roli v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie. Pro AB, ve srovnání s chronickou, je typické, že je relativně dobře ovlivnitelná. Často lze vystačit s jednou léčebnou modalitou. Racionálně vedená farmakoterapie má klíčový význam. I u AB jsou však v některých případech zásadní nefarmakologické postupy.

Cíl léčby AB – dosažení komfortní analgezie při současném kauzálním postupu.

Chronická bolest

Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) o chronické bolesti (CHB) jako důležitém problému zdravot-

nictví a samostatném onemocnění ve vlastním slova smyslu:

„Bolest je důležitý zdravotnický problém v Evropě. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním.“

Syndrom chronické nenádorové bolesti (CHNNB) se vyznačuje stížností na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3 – 6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince ale úprava a event. obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální (D. Vondráčková, F. Neradilek, 2001). Důležitým principem, který zvyšuje efektivitu léčby CHNNB, je použití postupů farmakologických a nefarmakologických. Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

- ▶ Farmakoterapie
- ▶ Rehabilitační postupy
- ▶ Psychoterapeutické metody
- ▶ Sociální podpora
- ▶ Invazivní analgetické metody
- ▶ Postupy alternativní medicíny (aku-

punktura...)

Cíl léčby CHNNB:

- ▶ Dosažení úlevy od bolesti.
- ▶ Zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života.

Diagnostika a hodnocení bolesti

Dle původu se bolest dělí na nociceptivní (nociceptorovou) a neurogení (neuropatickou).

Nociceptivní bolest (NCB), někdy nazývaná periferní, vzniká stimulací nervových zakončení mechanickými, termickými a chemickými (zánětlivými) inzulty. Je výrazem normální funkce nervového systému. Jsou dva typy NCB: somatická a viscerální. NCB bývá popisována jako tupá, šubavá, ostrá, bolestivý tlak nebo jako „bolení“, somatická NB je dobře lokalizovatelná. NCB většinou dobře reaguje na analgetika.

Neuropatická bolest (NPB) je způsobena poškozením nervového systému a je výrazem poruchy jeho funkce. Dle topického poškození se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischemie. NPB má dvě základní charakteristiky. Je prožívána buď jako *konstantní* pálivá, palčivá bolest nebo jako *paroxysmální* bolest popisovaná jako bodání, píchání, vystřelování, může se projevit i kombinací obou charakteristik. U NPB bývá motorická a senzitivní porucha (hypoestezie, hyperalgezie, alodynie apod.). NPB reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika.

Toto orientační dělení a rozlišení bolestivého stavu na akutní a chronický je rozhodující pro nasazení správné analgetické medikace a stanovení správné strategie léčby.

Bolestivý stav je nutno podrobně vyhodnocovat se zaměřením na:

- ▶ anamnézu a dobu trvání bolesti
 - ▶ charakter bolesti a její časový průběh
 - ▶ faktory ovlivňující průběh bolesti
 - ▶ topografii bolesti – schematický grafický záznam (pain figure)
 - ▶ intenzitu bolesti a její charakter
- Léčba musí být pravidelně monitorována. Standardem je hodnocení intenzity bolesti dle vizuálně analogové škály

postupuje „zdola nahoru“, tj. od slabších analgetik k silnějším. Naproti tomu u akutní bolesti se uplatňuje naopak postup „shora dolů“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Kromě toho WHO žebříček budí často dojem, že slabé opioidy jsou analgeticky silnější než neopioidní analgetika, což u akutních bolestí nepotvrdily

Obecné zásady farmakoterapie bolesti

- ▶ Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.
- ▶ Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u CHNNB postup „zdola nahoru“ (step up).
- ▶ U intenzivní AB je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginózní bolest při AIM, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost *neinvasivní podávání* analgetik – p.o., transdermálně, rektálně.
- ▶ Z hlediska časového faktoru jsou u AB nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.
- ▶ Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- ▶ Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšení riziko vedlejších účinků).
- ▶ Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- ▶ Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik, které je nutno razantně léčit.
- ▶ U některých typů CHNNB je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- ▶ Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

Speciální část

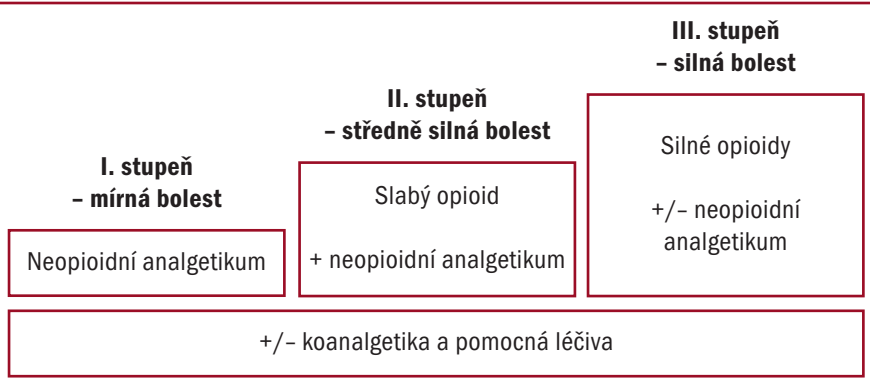
(návrh farmakoterapie pro vybrané bolestivé stavy)

Akutní bolestivé stavy

- Nejčastější klinické stavy spojené s AB:
- ▶ Pooperační bolest (včetně AB po „one day surgery“)
 - ▶ Bolest v souvislosti s terapeutickými a diagnostickými procedurami
 - ▶ Traumatická bolest (včetně běžných a sportovních úrazů)
 - ▶ Bolest při popáleninovém úrazu

Schéma č. 1

Analgetický žebříček WHO



(VAS 0 – 10), kde 0 je stav bez bolesti, 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit. Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti s možností zachycení spotřeby „záchranné“ léčby, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku.

Vlastní farmakoterapie bolesti

Obecné schema farmakoterapie bolesti

Klasickým a již dost vžitým vodítkem pro farmakoterapii bolesti je třístupeňový analgetický žebříček WHO pronádorové bolesti. Podle třístupeňového žebříčku WHO se u mírných bolestí doporučuje začínat s neopioidními analgetiky (1. krok nebo stupeň). Pokud to nestačí (středně silná bolest), mají se přidat slabá opioidní analgetika (2. krok, stupeň) a pokud ani to nestačí (silná bolest), mají se slabé opioidy vyměnit za silné (3. krok, stupeň). Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), které mohou tlumit některé typy bolestí a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

Analgetika, adjuvantní analgetika a pomocná léčiva jsou podrobněji uvedena v příloze.

WHO žebříček byl koncipovaný pro chronickou terapii nádorové bolesti, kde se

(vlastně vyvrátili) meta – analýzy četných klinických studií. Dalším důležitým vodítkem, zejména pro farmakoterapii akutní bolesti, je tzv. *oxfordská liga analgetik*, sestavovaná na základě výsledků meta – analýz mnoha klinických studií u akutních bolestí z hledisek medicíny založené na důkazech. Podle *oxfordské ligy analgetik* mají u akutní bolesti nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku nejen silné opioidy jako morfin, ale i nesteroidní antiflogistika/antirevmatika (např. ibuprofen, diklofenak), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol. V algoritmu farmakoterapie bolestí, který zde doporučujeme, bereme v úvahu obě tato významná vodítka.

Doporučení, zde uváděná, vycházejí především z výsledků metaanalýz kontrolovaných klinických studií účinků léčiv u akutní nebo chronické nenádorové bolesti, přihlížejí však i k osvědčeným klinickým zkušenostem tuzemských algeziologů, odborných a praktických lékařů. Podobně v indikacích, dávkování a aplikačních cestách jednotlivých léčiv vycházíme především ze souhrnu údajů o přípravku (SPC), i když někdy zmiňujeme i některé zkušenosti neuváděné v SPC (tzv. „off label“). Závazné jsou ovšem pouze údaje uváděné v SPC.

- ▶ AB na hrudi
- ▶ Zubní bolest
- ▶ Některé specifické akutní bolestivé stavy
 - ▷ Akutní herpes zoster
 - ▷ Některá neurologická onemocnění (RS, Guillain – Barré)
 - ▷ Akutní a rekurentní břišní bolest (renální a biliární kolika, IBS...)
 - ▷ AB u některých hematologických onemocnění (hemofilie, srpkovitá anemie)

- ▶ Bolest v průběhu gravidity
 - ▶ Bolesti v oblasti myoskeletárního systému rozličné etiologie
 - ▶ Bolesti dolních zad (lumbágo, lumboschialgický syndrom atd.)
 - ▶ Bolesti hlavy
 - ▶ Bolesti gynekologického původu
 - ▶ AB u dětí
 - ▶ AB ve vyšším věku
- Některé typy akutních bolestí (např. bolesti s neuropatickou komponentou, migréna, pooperační a úrazová bolest, nádorová bolest, anginozní bolest, bolest při náhlých příhodách břišních atd.) vyžadují své specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti. *Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika dle intenzity bolesti, jejího charakteru a dle analgetického žebříčku.* Častým problémem je léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o bolesti zad (lumbago, akutní lumboschialgický syndrom, cervikobrachiální syndrom apod), některé typy bolestí hlavy, bolesti v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenorhea, bolesti zubního původu atd. Pro ně je určen algoritmus léčby tzv. běžných bolestí. Některé akutní bolestivé stavy vyžadují ještě další farmakoterapeutická opatření podle povahy onemocnění, zde uvádíme jako příklad algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster.

rová bolest, anginozní bolest, bolest při náhlých příhodách břišních atd.) vyžadují své specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti. *Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika dle intenzity bolesti, jejího charakteru a dle analgetického žebříčku.* Častým problémem je léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o bolesti zad (lumbago, akutní lumboschialgický syndrom, cervikobrachiální syndrom apod), některé typy bolestí hlavy, bolesti v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenorhea, bolesti zubního původu atd. Pro ně je určen algoritmus léčby tzv. běžných bolestí. Některé akutní bolestivé stavy vyžadují ještě další farmakoterapeutická opatření podle povahy onemocnění, zde uvádíme jako příklad algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster.

Algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster

Úspěšnost léčby bolesti při akutním herpes zoster (AHZ) koreluje i s prevencí postherpetické neuralgie (PHN). Jakákoliv léčba snižující intenzitu a trvání akutní bolesti má význam pro prevenci a tíži PHN. Tento postup je do určité míry specifický, teoreticky a klinicky ověřený a proto je v rámci farmakoterapie AB vyčleněn jako doporučený postup zvlášť.

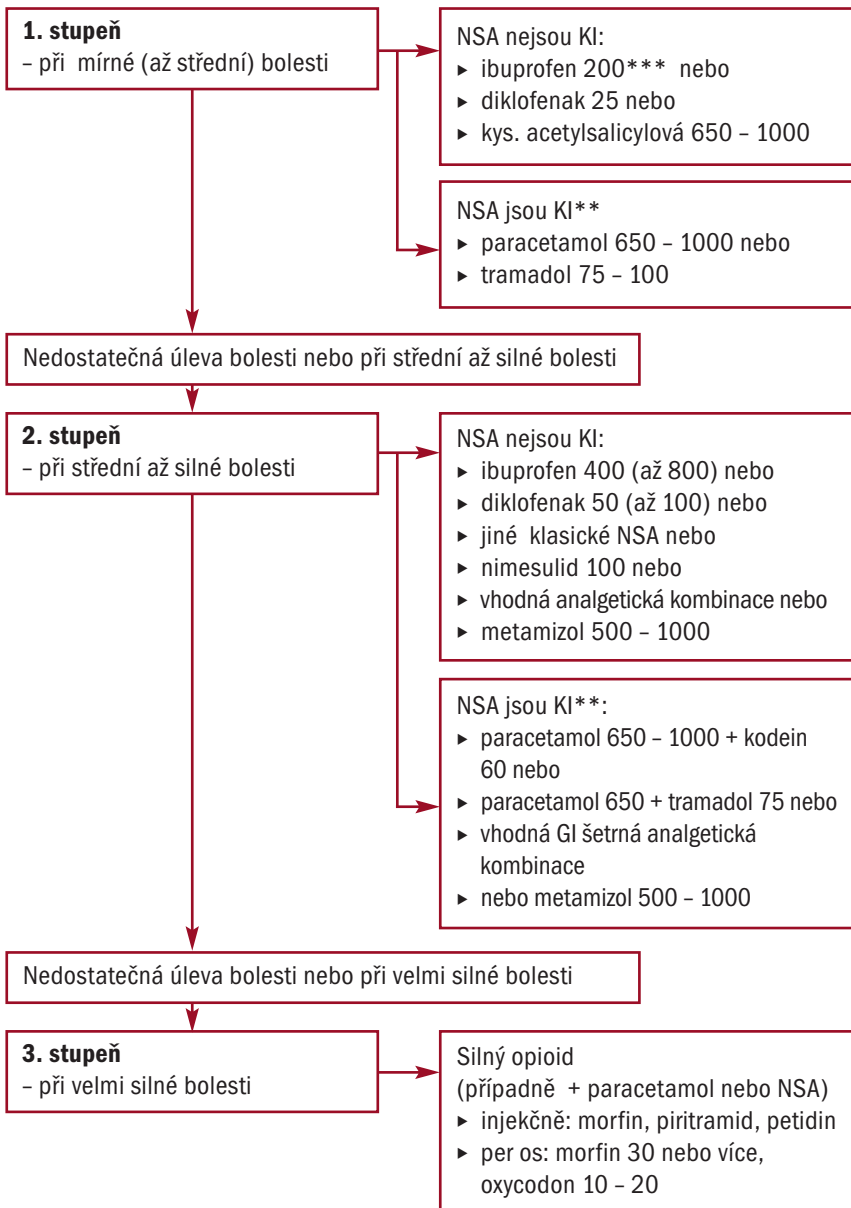
▶ **Antivirová léčba** – acyklovir, valaciclovir a famciclovir, jsou-li podány v průběhu prvních 3 dní od vzniku kožních projevů, snižují tíži klinických projevů AHZ, redukují neurologické projevy a trvání bolesti v souvislosti s herpetickým onemocněním.

▶ **Antidepresiva** – amitriptylin podaný v časně fázi AHZ (počátek kožních projevů) redukuje incidenci PHN. V dávce 25 až 50 mg denně je doporučeno pokračovat 3 měsíce. Není-li amitriptylin tolerován či je kontraindikován je možno podat clomipramin či nortriptylin. Antikonvulziva – jsou indikována v případě paroxysmální, vystřelující, bodavé a neuralgiformní bolesti. Možno podat carbamazepin, gabapentin, clonazepam titračním způsobem ve stoupajících dávkách.

▶ **Analgetika** – dle třístupňového žebříčku a intenzity bolesti včetně silných opioidů. Při neztížitelné formě akutní bolesti je možno podat silný opioid i parenterálně, např. i.v. titračně (al-

Schéma č. 2

Algoritmus farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí



* Bolesti pohybového aparátu, vertebrogenní, hlavy, při akutních infekčních onemocněních, bolesti zubů, po lehčích úrazech, dysmenorhea

** NSA (nesteroidní antiflogistika, nesteroidní antirevmatika) jsou KI (kontraindikována) zejména u vředové choroby, při současné léčbě antikoagulancii, kortikoidy (dlouhodobě) a ve vyšším věku (> 65 let)

*** Jednotlivé dávky v mg per os u dospělého

fentanil po 0,250 mg, piritramid po 2,5 mg, morfin po 2 mg) do dosažení efektu a pak navázat formou s postupným uvolňováním.

V jednotlivých případech mohou být prospěšné: kortikosteroidy celkově i lokálně (ale nelze je užívat paušálně); topicky krém s kapsaicinem; aplikace roztoku ASA/chloroform; lidokain místně (náplast).

Farmakoterapie je v popředí léčby celého klinického průběhu AHZ. Nedaří-li se bolest ovlivnit, je nutno pacienta odeslat na pracoviště léčby bolesti (sympatické blokády, epidurální analgezie...).

Chronické bolestivé stavy

Základní dělení dle etiologie:

- ▶ Bolest nociceptivního původu
- ▶ Bolest neuropatického původu
- ▶ Bolest psychogenní
- ▶ Bolest dysautonomní
- ▶ Bolest smíšená

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

Příklady typických syndromů:

- ▶ vertebrogenní bolesti zad
- ▶ osteoartrózy a osteoartridy různé etiologie
- ▶ fibromyalgické poruchy

Farmakoterapie:

Aplikace třístupňového analgetického žebříčku, dle klinického obrazu adjuvantní a pomocná léčiva

Bolest neuropatická – vzniká postižením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

- ▶ postherpetická neuralgie
- ▶ polyneuropatické poškození různé etiologie (infekční, metabolické, toxické, poradiační...)
- ▶ traumatické poškození periferních nervů

Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

- ▶ thalamická bolest
- ▶ bolest při postižení centrálního nervového systému během neurologickém onemocnění (syringomyelie, stp. CMP různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění v centrálním nervovém systému...)

- ▶ fantomová bolest (zvláštní forma)

Farmakoterapie:

Základem terapie je použití AA (antidepresiv a antikonvulziv) dle charakteru bolesti:

- ▶ **Konstantní pálivá, palčivá bolest** – první volbou jsou antidepresiva 1. generace (amitriptylin, clomipramin, desulepin). Antidepresiva se skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou méně účinná. U nejnovějších antidepresiv typu SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) – venlafaxin, duloxetin se účinnost blíží tricyklickým antidepresivům. Dávky se podávají nižší než v psychiatrických indikacích, nástup analgetického účinku je po 7 – 14 dnech, dříve než účinek antidepresivní. Nedosáhne-li se postupnou titrací klinického efektu, přidává se antikonvulzivum.
- ▶ **Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest** – primárně jsou indikovaná antikonvulziva (karbamazepin, k.valproová, pregabalin, gabapentin, klonazepam, fenytoin, topira-

PROTRADON®
TRAMADOLI HYDROCHLORIDUM

PROTRADON® tobolky a injekce
Složení: Tramadol hydrochloridum 50 mg v 1 tobolce, 100 mg ve 2 ml injekčního roztoku. **Indikační skupina:** Analgetikum, anodynum. **Indikace:** Akutní a chronické, středně silné a silné bolesti různého původu. Dětem od 1 do 14 let (do hmotnosti 50 kg) tramadol podávat pouze ve formě injekcí. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na tramadol a opiáty, akutní otrava alkoholem, analgetiky nebo jinými léky tlumícími CNS, kombinace s inhibitory MAO, drogová závislost, respirační deprese, děti mladší než 1 rok. V graviditě a laktaci užívat jen, je-li nezbytně nutné. Opatnosti je třeba u nemocných se sklonem ke křečím, při zvýšeném nitrolebním tlaku, úrazech hlavy a při závažném selhání jater nebo ledvin. **Nežádoucí účinky:** Únava, ospalost, závratě, nechutenství, GIT obtíže, sucho v ústech, pocení, alergická kožní vyrážka, palpitace. **Interakce:** s látkami tlumícími CNS (hypnotika, psychofarmaka, alkohol). Současné podávání karbamazepinu snižuje sérové koncentrace a tím i analgetickou účinnost tramadolu. **Upozornění:** Může dojít k ovlivnění pozornosti. Při léčbě je přísně zakázán alkohol. Tramadol není vhodný jako substituční látka při opiatové závislosti. Podávat jen po nezbytně dlouhou dobu. **Dávkování:** Dospělí a děti od 14 let (nad 50 kg hmotnosti) 1–2 tobolky 4× denně. Nepřekračovat denní dávku 400 mg. Dětem od 1 roku se podává 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti v jednotlivé dávce. Nedostaví-li se analgetický účinek do 1 hodiny po podání, je možno dávku opakovat. Při insuficienci jater a ledvin snížit a upravit frekvenci dávek. **Balení:** 10 nebo 20 tobolek; 5, 10 nebo 100 ampulí. **Poslední revize textu:** tobolky 18. 4. 2001, injekce 16. 4. 2003. S podrobnějšími informacemi se seznámte v souhrnu údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

PRO.MED.CS
Praha a. s.

Výhradní distributor:
PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Poštovní adresa: PRO.MED.CS Praha a. s., P.O. BOX 157
140 21 Praha 4, tel.: 241 013 111, fax: 241 480 092, promed@promed.cz, www.promed.cz

mát, lamotrigin). Antidepressivum se přidává následně při nedostatečném klinickém účinku.

Třetí skupinou léčiv k terapii neuropatické bolesti s prokázanou účinností jsou opioidní analgetika. Nedávné klinické studie a metaanalýzy ukázaly, že jejich účinnost je srovnatelná s antidepresivy a antiepileptiky.

- ▶ analgetika ze třístupňového žebříčku

- ▶ poruchy osobnosti

Farmakoterapie:

Základ terapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. Základní chybou je nasazení analgetické léčby u dominující psychogenní bolesti. Terapie je neúčinná i při opakovaných záměnách samostatných analgetik včetně opioidů. Pou-

catoxin, Xanidil, Plegomazin), při typu II. se využívá i strategie léčby bolesti neuropatické (viz výše). Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály dle WHO, včetně indikace opioidů. Farmakoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, kde je významný podíl vegetativních příznaků.

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

Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. failed back surgery syndrome). Asi u 40 % pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

Farmakoterapie:

Odvíjí se od převažujícího podílu jednotlivých složek, které se podílí na bolestivém stavu.

Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti (CHNNB)

Kriteria pro zahájení léčby opioidy:

- ▶ Léčba opioidy je indikovaná u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např. abusus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti) by měla být zahájena, či alespoň konzultována, na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována. Další terapie, která přispívá k dosažení úlevy od bolesti, by měla být ponechána (TENS, antidepresiva, léčebná rehabilitace, psychoterapie...).
- ▶ Bolest musí být opioid – senzitivní. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedeným ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i.v. testu je dobrá, pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přínosnější pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p.o. titrace např. morfinem IR (immediate release).
- ▶ Indikující lékař by měl být dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Významná je anamnéza abuzu alkoholu, psychotropních látek a léků (benzodiazepiny, barbituráty apod.), kouření cigaret. Pozitivní anamnéza abuzu je relativní kontraindikace

tabulka č. 1

Oxfordská liga analgetik (upraveno)

Skupina	NNT	
1.	< 2,9	<ul style="list-style-type: none"> ▶ nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg aj. parecoxib 40 mg i.m. ▶ paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg ▶ metamizol 500 mg
	2,9	morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.
2.	3 – 4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1000 mg) ▶ paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600 – 650 mg + kodein 60 mg
3.	4,1 – 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg ▶ tramadol 100 mg

Liga analgetik byla sestavena na základě meta – analýz četných klinických zkoušení analgetik, (parametr NNT viz výše) a to podle účinků jednotlivých dávek analgetik per os u akutní (pooperační) bolesti a je přístupná na internetu v bulletinu „Bandolier“.

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>

rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby. Užití silných opioidů se řídí doporučeným postupem (viz níže). Antagonisté NMDA receptorů (ketamin, amantadin), lokální anestetika (mesokain, lidokain), centrální myorelaxancia, α agonisté (klonidin, tizanidin), GABA agonisté (baklofen) mohou být efektivní, nejsou ale léky první volby.

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

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

žití TCA ze škály psychofarmak zde není imperativem, uplatní se i další druhy psychofarmak (SSRI, SNRI), jejichž sporný samostatný analgetický efekt zde není klíčový.

Bolest dysautonomní – jde o typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útěk), u bolesti chronické má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné. Typickým příkladem je: Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I. (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a II. (kauzalgie).
Farmakoterapie:

Je založena na dominující etiologii onemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. V počátcích u typu I. se používá tzv. Mikešova směs (Prothiaden, Se-

cí pro léčbu opioidy.

- ▶ Dlouhodobá léčba opioidy je možná jen tehdy, je-li navozena vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem. Léčba opioidy není právem ani privilegiem nemocného. Nemocný musí být dobře informován o možných vedlejších účincích a potenciálním riziku této léčby. Je doporučeno získání informovaného souhlasu s podpisem pacienta. Nemocný se tak podílí na rozhodování o typu léčby, více akceptuje faktická rizika spojená s podáváním opioidů a lépe dodržuje pravidla terapie.
- ▶ Důležité je stanovení reálných cílů léčby.
- ▶ Léčba musí být analgeticky efektivní a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit. V průběhu léčby je nutno opakovaně hodnotit, zda jsou

opioidy. V některých případech však nelze při limitujícím somatickém postižení očekávat zlepšení fyzických funkcí.

- ▶ Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčeni musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.
- ▶ Za předpis opioidů musí být zodpovědný jeden lékař (jedno pracoviště) a léky vydává jedna lékárna.

Kriteria pro přerušeni léčby opioidy:

- 1) Nedosažení efektivní analgezie. U nemocného s chronickou bolestí však i nevelký pokles ve VAS (vizuální analogová stupnice 0 – 10; např. z 8 na 6), neuspokojivý pro léčeni akutní bolesti, může být pro nemocného přínosný.
- 2) Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.

o projevy adiktivního chování.

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

Volba opioidu

Přednost mají μ agonisté (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon) a některé jiné opioidy (buprenorfin). Po pozitivním testu na opioid – senzitivitu jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, buprenorfin TDS, oxycodon CR). Parenterální formy opioidů nejsou v léčbě chronické bolesti vhodné. O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Skupina agonistů – antagonistů není pro léčbu CHNNB vhodná (stropový efekt, psychomimetické účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i.m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je petidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity) a pentazocin.

Zahájení léčby

Zásadně titrujeme od nejnižších dávek, např. rychle se uvolňující morfin(IR) či morfin magistraliter 5 mg po 6 – 12 hod, morfin SR 10mg a 12hod, fentanyl TTS 12 – 25 μ g/h, buprenorfin TDS 35 μ g/h (event. 1 až 1 náplasti) tak, abychom zachytili nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jim předejít podáním adjuvantních léků (metoklopramid apod). Jsou-li pozitivní anamnestické známky intolerance opioidů (nevolnost, zvracení), je vhodné antiemetické zajištění od počátku léčby, např. metoklopramid 3 x 10 mg či thietylperazin 2 x 6,5 mg event. čípek. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme

zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat jeho cílový analgetický efekt.

tabulka č. 2

Ekvianalgetické dávky opioidů

Morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o.1	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl μ g/hod(Durogesic)	12,5	25	–	50	–	75	100	125	250
TTS fentanyl v mg/24 hod	0,3	0,6	–	1,2	–	1,8	2,4	3,0	6,0
Oxycodon p.o.(Oxycontin)	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
Buprenorfin i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s.l. v mg/24 hod (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 hod (Transtec)	–	0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS Buprenorfin μ g/hod (Transtec)	–	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m.(Dilaudid)	1,5								
Hydromorfon p.o.(Palladone)	4	8	12	16	20	24			
Petidin – meperidin (Dolsin) i.m.	100 (75)								
Petidin p.o.	300								
Piritramid i.m.(Dipidolor)	15	30	45						
Nalbufin(Nubain)	20								
Tramadol p.o.	150	300	450	600					
Tramadol i.m./i.v.	100	200	300	400					
Dihydrokodein p.o.	120	240	320						

1 Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu (poměr 1 : 3).

Pro jednorázové podání je poměr 1 : 3 – 6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

naplňovány dva základní cíle léčby CHNNB: *úleva od bolesti a zlepšení funkce*. Izolované navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (funkce psychické, fyzické, sociální) je důvodem k přerušeni léčby

3) Nekontrolované zvyšování dávky, užívání nepředepsaných léků, nedodrženi léčebného režimu.

4) Střídání lékařů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti – jde

Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu vedlejších účinků opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta s CHNNB přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo dominantními se stávají vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50% bez ohledu na ekvivalenční dávky (viz tabulka ekvivalenčních dávek opioidů doporučená SSLB).

Záchranná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný buď silný opioid (IR forma) nebo některá z rozepsaných forem morfinu připraveného magistraliter, vhodný opioid jiného typu (tramadol) či analgetikum z prvního stupně analgetického žebříčku. Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10 – 15 % celkové denní dávky základního opioidu. Předepisuje se omezené množství opioidu a užití záchranného analgetika by měl pacient zaznamenat (deník bolesti).

Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v postupném snižování dávky v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v této fázi i adjuvantní léky: klonidin 2 x 0,150 mg, β -lytika (např. metipranolol 2 x 5 mg), neuroleptika (např. tiaprid 3 x 100 mg), trankvilizéry a antidepresiva. Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí, proto je nezbytné provádět vysazování léčby zásadně dle instrukcí a pod kontrolou lékaře.

■ Přílohy

Srovnání analgetické účinnosti analgetik

Nedávno byl sestaven žebříček analgetik na základě meta – analýz četných klinic-

kých zkoušení analgetik určených pro akutní bolest podle zásad medicíny založené na důkazech (tzv. oxfordská liga analgetik). Tyto meta – analýzy používají jako kritérium analgetické účinnosti tzv. NNT hodnotu [=The Number Needed to Treat], udávající počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti. Např. NNT 2 udává, že analgetikum má tento efekt u 1 ze 2 pacientů (nereagujících na placebo). Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest. Výhodou NNT hodnoty (mimo jiné) je, že připomíná interindividuální rozdíly v účincích analgetik, což je velmi důležité mít na zřeteli právě při volbě analgetik v lékařské praxi. Výsledky zveřejněné v oxfordské lize analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní antirevmatika – antiflogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol (tab. č. 1, skupina 1). Samotná kyselina acetylsalicylová nebo paracetamol tlumily bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva, a to i v nejvyšších jednotlivých dávkách (1000 mg, tab. č. 1, skupina 2). Nejhůře se v oxfordské lize analgetik umístily samotné slabé opioidy, tramadol se dostal do skupiny s NNT 4,1 – 6 (tab. č. 1, skupina 3), a to až v dávce 100 mg, samotný kodein (60 mg) se podle meta – analýz nelišil od placeba.

Oxfordská liga tak upřesňuje některé dosavadní zřetě představy o účinnosti analgetik. I když má své meze (měří spíše pravděpodobnost, než intenzitu analgetického účinku, vychází z účinků jednorázové aplikace analgetik u pooperační bolesti), stává se (spolu s trojstupňovým analgetickým žebříčkem WHO) určitým vodítkem pro volbu analgetik při farmakoterapii akutní bolesti. Dle klinických zkušeností však je zřejmé, že mnohá analgetika s nízkou účinností u bolesti akutní dle NNT mají dobrý analgetický efekt u bolesti chronické (slabé opioidy). Vzhledem k menší pravděpodobnosti analgetického působení samotných slabých opioidů podle oxfordské ligy analgetik, řadíme zde samotné slabé opioidy do 1. stupně (vedle neopioidních analgetik). Protože prav-

děpodobnost analgetického působení slabých opioidů se podle meta – analýz významně zvyšuje při jejich kombinaci s neopioidními analgetiky, uvádíme tyto kombinace ve druhém stupni – tak jak to bylo v původním (i pozdějších) analgetických žebříčcích WHO.

Neopioidní analgetika

Analgetika – antipyretika

- ▶ **paracetamol/acetaminofen** – v terapeutických dávkách (tj. max. 1000 mg nejdříve po 4 h, max. 4 g denně) patří mezi relativně nejbezpečnější analgetika. Je také nejlevnějším a gastrointestinálně šetrným analgetikem. Důležité je ho však podat v dostatečné dávce, tj. 650 – 1000 mg pro dosi u dospělého (u dětí až 15 mg/kg pro dosi). Paracetamol je jen vzácně přísně kontraindikován a lze jej využít i v průběhu gravidity.
- ▶ **Kyselina acetylsalicylová** – jako analgetikum již byla většinou překonána jinými účinnějšími a někdy i bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Maximální denní dávka z indikace léčby bolesti je 3000 mg.
- ▶ Bazické (nekyselé) pyrazolony – např. **metamizol** (500 – 1000 mg pro dosi u dospělého, 4000 – 6000 mg pro die) nebo **propyfenazon**. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Jejich používání nebývá doporučováno. Jde spíše analgetika poslední volby a zejména nejsou vhodná pro chronickou bolest.

Nesteroidní antiflogistika

a antirevmatika (NSA)

NSA tlumí bolest podle meta-analýz se stejnou pravděpodobností jako morfin. NSA lze považovat za velmi účinná analgetika. Dosavadní poznatky svědčí pro to, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru příliš neliší (u jednotlivých pacientů se však může značně lišit). Analgetický efekt NSA je závislý na velikosti dávky. Další výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti.

Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do trávicího traktu. To je zvýšené nejen u vědové choroby a po vyšších dávkách, ale

Rozdíly mezi akutní a chronickou bolestí

	Akutní bolest	Chronická bolest
Charakter	Symptom	Syndrom, onemocnění sui generis
Biologický význam	Pozitivní, signál nemoci, obrana organismu	Negativní, škodlivý, destruktivní
Patofyziologické mechanismy	Relativně jednoduché	Komplexní, složité
Vegetativní odpověď	Bezprostřední, krátkodobá, ↑ tonus sympatiku, stresová reakce	Udržovaná, nevýrazná
Psychická reakce	Anxieta	Deprese
Chování	Ochranné, reaktivní	Naučené, bolestivé
Léčbu určuje a řídí	Praktik, specialista	Algeziolog, tým odborníků
Rozsah terapie	Monomodální, farmakoterapie je klíčová	Multimodální, biopsychosociální, komplexní
Farmakoterapie	Analgetika	Analgetika, adjuvantní a pomocné léky
Analgetický efekt farmakoterapie	Výrazný	Často nevýrazný
Strategie farmakoterapie dle WHO analgetického žebříčku	„Step down“	„Step up“

i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikoidů, antikoagulantů nebo dalších NSA. Kromě toho zvyšují NSA u seniorů poněkud riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků (infarktu myokardu, iktu, hypertenze) a poškození ledvin. Proto se doporučuje dávat u seniorů přednost paracetamolu, opioidům, případně jejich kombinaci před NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u různých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je minimální u nejnovějších NSA, *selektivních inhibitorů COX-2* (koxiby např. rofecoxib, parecoxib) a největší u starších, klasických NSA, které tlumí COX-1 i COX-2 (neselektivní inhibitory COX), i když i mezi nimi jsou značné rozdíly (nejmenší riziko má ibuprofen). U tzv. přednostních (preferenčních, částečně selektivních) *inhibitorů COX-2*, které tlumí COX-2 mnohem více než COX-1 (např. nimesulid), se předpokládá menší riziko GI NÚ než u starších NSA neselektivních inhibitorů COX. Při indikaci NSA je třeba vždy zvážit gastrointestinální a kardiovaskulární rizika a případně přidat k terapii gastroprotektivní (omeprazol) nebo kardioprotektivní léčbu.

Neselektivní inhibitory COX (starší, klasická NSA):

► **Ibuprofen** – je gastrointestinálně nej-

šetrnějším klasickým NSA (v dávkách do 1200 mg/den). Relativní riziko GI krvácení po nejméně tříměsíčním podávání ibuprofenu bylo 2,0. Tlumí bolest s vysokou pravděpodobností, a to již ve volně prodejné dávce 200 mg. Dos.max. pro die – 2400 mg.

► **Diklofenak** – je někdy považován za analgeticky účinnější než ibuprofen. To však platí spíše pro určitého konkrétního pacienta, než obecně: v lize analgetik (tab. č. 1) byly nejčastěji používané dávky ibuprofenu (400 mg) a diklofenaku (50 mg) stejně účinné. Diklofenak patří mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu (relativní riziko 4,2). Důležité je rozlišovat, zda jde o přípravky s normálním, bezprostředním úplným uvolněním účinné látky (IR forma), které mají rychlý nástup účinku, ale tlumí bolest jen několik hodin, nebo o retardované přípravky s postupným (řízeným) uvolňováním účinné látky (SR a CR formy). Perorální přípravky s postupným uvolňováním mívají (až na výjimky) pomalejší nástup účinku. Jsou dostupné i farmaceutické formule se složkou IR (25 mg) i SR (50 mg), kde se uplatňuje jak rychlý nástup, tak i dostatečně dlouhé trvání (až 24 h) analgetického účinku. Přípravky s řízeným uvolňováním diklofenaku působí 24 h. Dos.max. pro die – 150 mg.

- **Piroxikam** – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý poločas eliminace (průměrně 50 h), což sice umožňuje delší trvání účinku, ale je také spojeno s pomalejším nástupem hladin a účinku a delším trváním dosažení ustálených hladin (několik dní). Komplex piroxikamu s beta – cykloextrinem má rychlejší disoluci. Piroxikam je více GI rizikový (relativní riziko GI krvácení bylo 13,7). Dos.max. pro die – 20 mg.
- **Kyselina tiaprofenová** – analgeticky efektivní, dos.max.pro die – 900 mg.
- **Naproxen** – má poněkud delší poločas (13 h) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Má střední riziko GI krvácení (relativní riziko 9,1). Dos.max. pro die – 1000 mg.
- **Ketoprofen** – účinný je pravotočivý dexketoprofen, má rychlejší nástup účinku. Ketoprofen bývá analgeticky účinný, má však i vysoké riziko GI krvácení (relativní riziko 23,7). Dos.max. pro die – 300 mg.
- **Indometacin** – silný analgetický účinek, vysoké riziko GIT krvácení, nevhodný pro chronické užívání, dos. max. pro die – 200 mg krátkodobě.

Přednostní COX-2 inhibitory

- **Nimesulid** – dobrý analgetický efekt (jeho NNT není známo), není však prostý GI nežádoucích účinků. Hepatotoxičita nebyla potvrzena. Dos.max. pro die – 200 mg.
- **Meloxikam** – dle SPC (Souhrnu údajů o přípravku) určen pouze pro revmatické choroby, v zahraničí se však používá i u dalších bolestí. Dos.max. pro die – 15 mg. **Výhodou je dlouhý poločas umožňující dávkování 1x denně, nevýhodou pomalý nástup účinku.**

Selektivní COX-2 inhibitory

Selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) – koxiby – tlumí bolest s podobně vysokou pravděpodobností jako neselektivní klasická NSA, avšak na rozdíl od nich mají nižší gastrointestinální toxicitu, která se někdy téměř neliší od placebo. Nicméně koxiby jsou kontraindikovány u pacientů s aktivní peptickou vředovou chorobou. V poslední době je poměr terapeutického prospěchu a rizika koxibů přehodnocován. Pro závažné nežádoucí účinky (kardiovaskulární nebo kožní) byly z trhu staženy rofecoxib a valdecoxib. V současné době jsou na trhu tři koxiby – celecoxib, parecoxib

a etorikoxib. Celekoxib a etoricoxib jsou určeny pro léčbu revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

- ▶ **Parekoxib** – je zatím jediným injekčním koxibem. Je určen pro léčbu pooperační bolesti.
- ▶ **Etorikoxib** – nejrychlejší nástup účinku ze skupiny COX-2 inhibitorů, indikovaný u akutního dnavého záchvatu.

Opioidní analgetika

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organizmus komplexní vliv.

U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např. $\mu 1$ a $\mu 2$). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům, a samozřejmě i ve svých farmakokinetických vlastnostech. To může být příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provedení tzv. rotace (záměny jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost prvního). Opioidní analgetika patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány a hematopoezu. Mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, sedace, dezorientace, pruritus, obstipace), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Riziko vzniku psychické závislosti (léková, chemická závislost, toxikomanie) u pacientů bez anamnézy abuzu (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého. Tzn. při náhlém vysazení je riziko vzniku abstinenčního syndromu. Vznik tolerance na analgetický účinek není vážný problém léčby opioidy. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou (jako u toxikomanie), kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence.

Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde

o slabé μ , agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein) nebo smíšené agonisty – antagonisty s parciální aktivitou na μ a κ receptorech (pentazocin, butorfanol, nalbufin). Použití agonistů – antagonistů a parciálních agonistů může být limitováno stropovým efektem. V České republice jsou v současné době k dispozici tyto slabé opioidy:

- ▶ **Tramadol** – jeho hlavní výhodou je relativně nízké riziko zácpy, vzniku závislosti, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné nežádoucí účinky. Bohužel analgetická aktivita samotného tramadolu může být mnohdy nedostatečná. Jak ukázal poslední výzkum analgetický účinek tramadolu se však dá podstatně zvýšit současným podáváním paracetamolu. Kombinace paracetamolu (650 mg) s tramadolem (75 mg) se výborně umístila v lize analgetik (tab. č. 1, skupina 1). Dos.max pro die – 600 mg.
- ▶ **Kodein** – je analgeticky poměrně slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu (tab. č. 1, skupina 2). Kombinace 1000 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu se dostala dokonce na přední místa ligy analgetik (tab. č. 1, skupina 1). Dos.max. pro die – 240 mg.
- ▶ **Dihydrokodein** – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu. Maximální racionální dos. pro die – 360 mg.
- ▶ **Pentazocin, butorfanol a nalbufin** – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty – antagonisty (aktivují kappa receptory ale antagonizují μ receptory) a mají malou biologickou dostupnost per os, takže se musí podávat parenterálně s výjimkou pentazocinu. U této skupiny se uplatňuje stropový efekt (další zvyšování dávek nezvýší analgetický efekt, pouze nežádoucí účinky).

Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky

nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy u CHNNB (viz. výše). V České republice jsou v současné době k dispozici tyto opioidy:

- ▶ **Morfin** – je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, per os SR formy s postupným uvolňováním působící 12 h nebo až 24 h jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (IR forma).
- ▶ **Fentanyl** v transdermálním terapeutickém systému – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Transdermální aplikace prostřednictvím depa (rezervoáru) umístěného v náplasti, nebo přímo, z modernější, bezpečnější a terapeuticky výhodnější matrixové náplasti, zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plasmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstipace.
- ▶ **Hydromorfon** – efektivní μ agonista, v p.o. formě je určen pro léčbu NB, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů.
- ▶ **Oxykodon** – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné CHNNB a v některých případech i AB.
- ▶ **Buprenorfin** – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na μ receptorech a antagonistu na kappa receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvivalentní jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6 – 8 h (injekční a sublingvální forma). Preskripce buprenorfinu je nyní vázána na recepty s modrým pruhem. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72 hod. Sublingvální forma je při léčbě TDS buprenorfinem vhodná pro průlomovou bolest. Tento opioid lze užít i v rámci rotace silných opioidů (pokud nejde o režim s vysokou denní dávkou opioidu). Dos.max. dle SPC je 140 $\mu\text{g/h}$, ale tato dávka má význam doporučení. Není zcela jasné, jaký je klinický význam stropového efektu.
- ▶ **Pethidin/meperidin** – má ve srovnání s morfinem nižší spazmogenní efekt,

je tudíž vhodnější u akutní kolikovitě bolesti. Pethidin však má kratší trvání účinku (2 h) a navíc není vhodný pro chronickou léčbu, protože se při ní může hromadit toxický metabolit norpethidin způsobující třes, myoklony, neklid až křeče. Je také třeba vyvarovat se interakce pethidinu s inhibitory monoaminoxydázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (koma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie.

- ▶ **Piritramid** – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4 – 6 h), než u pethidinu, snášenlivost je statisticky podobná jako u jiných opioidů, snad způsobuje méně často zvracení.
- ▶ Opioidy **sufentanil**, **alfentanil** a **remifentanil** je možno podávat pouze v anesteziologickém prostředí. Methadon, opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen pro detoxifikační léčbu psychické závislosti na opioidy ve specializovaných centrech.

Adjuvantní analgetika (AA)

Jedná se o skupinu léků, primárně určenou pro jinou indikaci než je bolest (epilepsie, deprese atd.). AA se užívají pro svůj analgetický efekt samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci. Portenoy dělí adjuvantní analgetika na 4 základní velké skupiny:

- ▶ **Víceúčelová AA** – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti.
 - ▷ Antidepresiva (AD) I. generace – **amitriptylin**, titrační podávání, maximálně do 100mg denně, riziko anticholinergních projevů, kontra-indikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. **clomipramin**, nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování. **dosulepin**, dobře snášen, do 150 mg denně. AD II. a III. generace – maprotilin, fluoxetin, paroxetin, citalopram – jsou indikována v případě zvýšeného rizika AD I. generace. AD III. generace (SSRI) nižší vlastní analgetický efekt než AD I. generace. AD typu SNRI – **venlafaxin**, je analgeticky účinnější než AD typu SSRI, podává se v jedné denní dávce 75 – 150mg. Pro indikaci Algická forma diabetické polyneuropatie je možno použít **duloxetin**.
 - ▷ α 2 – adrenergní agonisté – **klonidin**, **tizanidin** mohou být účinné

u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Klonidin potlačuje projevy abstinčního syndromu.

- ▷ Kortikosteroidy – mívají podpůrný efekt u některých typů chronické refrakterní bolesti – **metylprednizolon**, **dexametazon** v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následné udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.
- ▶ **AA pro neuropatickou bolest**
 - ▷ Antikonvulziva a GABA agonisté – **karbamazepin** do 1600 mg pro die, **kyselina valproová** do 1000 mg pro die, **gabapentin** do 3600 mg pro die, **pregabalin** 150 – 300 mg pro die (výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a efektivita jsou faktory, pro které jsou gabapentin a pregabalin uváděny jako antikonvulziva první volby pro neuropatickou bolest), **klonazepam** do 3 mg pro die.
 - ▷ Lokální anestetika – **mexiletin**, **meksokain** v pomalé infuzi.
 - ▷ **Kalcitonin** – bývá efektivní u bolesti udržované sympatikem a u bolesti při osteoporóze.
 - ▷ Sympatolytika – **prazosin**, **fenoxybenzamin** – při dysfunkci sympatiku.
- ▶ **AA pro muskuloskeletární bolest** – centrální myorelaxancia mohou mít analgetický efekt zejména u některých typů akutních bolestí zad.
- ▶ **AA pro nádorovou bolest** – viz doporučený postup pro farmakoterapii nádorové bolesti.

Pomocná léčiva

Jsou to léčiva používaná k prevenci a léčbě nežádoucích účinků analgetik.

Antiemetika

Zahájení léčby opioidy bývá u vnímavých jedinců spojeno s výskytem nauzey a zvracení. Pacient, u kterého je zahájována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. Tam, kde je pozitivní anamnéza nevolnosti v souvislosti s opioidy či výskyt kinetózy, by podání antiemetik mělo být zahájeno současně s opioidy. Vhodný je metoklopramid 3 x 1 tbl a 10 mg, haloperidol 2 x 5 kapek (0,5 mg), thiethylperazin 2 x 6,5 mg, event. 2 x čípek. Při nedostatečném efektu a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5 – HT₃ receptorů – ondansetron, tropisetron, granisetron.

Laxativa

Pravidelný problém léčby opioidy představuje obtíže, zpravidla výraznější u p.o. opioidů. Vedle úpravy diety (dostatek zeleniny, ovoce, kompoty, kysané mléčné produkty, tekutiny) jsou často nutná laxativa. Nejvhodnější jsou osmotická laxativa – laktulóza 3 x 1 až 2 lžíce. Další možností jsou stimulační laxativa – sena, bisakodyl, dále pikosulfát sodný, parafinové projímadlo, glycerinový čípek. Je vhodné laxativa střídát.

Gastroprotektiva

Riziko vzniku ulcerogenních defektů a závažného krvácení do GIT v souvislosti s podáváním NSA může snížit současné podání antagonistů H₂ receptorů, ale především inhibitorů protonové pumpy. Při chronickém podávání NSA a při zvýšeném riziku gastropatie (pozitivní anamnéza, kortikoidy, antikoagulační omeprazol 1 x až 2 x denně 20 mg. U podávání antagonistů H₂ receptorů není tento protektivní účinek tak spolehlivý (ranitidin, famotidin).

Psychostimulancia

U některých jedinců nelze dosáhnout efektivní analgezie opioidy, jelikož dříve nastupuje sedativní efekt a deprese kognitivních funkcí. Určitým řešením může být užití psychostimulancií – kofein (šálek kávy), event. methylfenidát 2 x 1 tbl.

Antipruriginóza

Při svědivce v souvislosti s podáváním opioidů může být přínosné podání redukované dávky antihistaminika – např. bisulepin 2 x 1 tbl.

Ekvianalgetické dávky opioidů

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. *Přepočítání má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuelní diference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid na který se rotuje – viz metadon – apod.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.*

Metodické pokyny v tomto znění byly schváleny výbory SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP a SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP a ČSEKFT ČLS JEP.

SVL - inzerce Kongres

Nemocný po akutním zánětu jater

Prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK, Praha

Souhrn:

Nemocní s akutní virovou hepatitidou jsou hospitalizováni na infekčním oddělení. Pak jsou v péči nejčastěji tohoto pracoviště. Ale je základní chybou, pokud se tak děje bez spolupráce praktického lékaře. Ten proto musí být dobře informován o dalším průběhu a spoluúčastnit se dalších opatření. Jeho ordinaci navštěvují jednak nemocní s nezávažnými stavy po hepatitidě – s posthepatitickým syndromem nebo hyperbilirubinemií. V těchto případech je hlavní úlohou především vysvětlení a zklidnění nemocného. Ale ani to nesmíme podcenit, protože řada nemocných je neurotizována zbytečnými obavami. Akutní hepatitida A nevede k chronicitě. K závažným důsledkům může vést hepatitida B a hlavně C, která je dnes jednou z nejčastějších příčin chronické hepatitidy, jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu. Navíc u většiny z nich proběhne akutní fáze asymptomaticky a je odhalena později. Ošetřující lékař na tuto možnost musí myslet vždy, hlavně při zvýšení ALT. Průkaz positivity antiHCV je důkazem infekce a důvodem posláni nemocného na specializované pracoviště, které rozhodne o terapii. Stejně je tomu u nemocného s chronickou virovou infekcí virem hepatitidy B ve fázi replikace viru. Při podezření či diagnóze virové infekce jater je nutno nemocného dobře poučit a zvážit, zda splňuje podmínky současné útočné léčby. Proto jsou uvedena potřebná kritéria. V terapii jsou základními léky interferony, antivirotika a jejich kombinace. I o jejich podávání jsou poskytnuty základní informace. Dobré hepatologické pracoviště si váží spolupráce s praktickým lékařem, protože jen tak je možno zlepšit stále neuspokojivé léčebné výsledky. Doufejme, že vývoj možností terapie virových hepatitid není ukončen a že budeme mít brzy k dispozici léky, které přinesou základní změnu v terapii a prognóze našich nemocných.

Klíčová slova:

chronická hepatitida, jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom, posthepatitický syndrom, posthepatitická hyperbilirubinémie, interferony, lamivudin, ribavirin

Úvod

V ČR je nemocný s akutním zánětem jater hospitalizován na infekčním oddělení, a to nejméně 14 dnů. Při odchodu dostává propouštěcí lékařskou zprávu a s tou navštíví svého lékaře. Zpráva má být stručná, ale

musí obsahovat všechny důležité údaje především o etiologii, průběhu, vývoji laboratorních nálezů, samozřejmě o terapii a navrhovaném dalším postupu. Lékař, ke kterému nemocný přichází, by měl z uvedeného vyvodit, jaký bude asi další průběh

a jaká event. nebezpečí nemocného ohrožují. Pro praxi je důležitý poznatek, že klinický průběh akutních virových hepatitid není prognostickým kritériem dalšího osudu nemocného. Snad jen spíše nevýrazný (případně zcela přehlédnutý) průběh akutního stadia ohrožuje nemocného přechodem v chronicitu častěji (16, 19). Prognostický význam nemá ikterus, který je pro nemocného často důkazem, o jak těžké onemocnění šlo. Toto sdělení není myšleno jako detailní informace o soudobých diagnostických a léčebných možnostech léčby chronických virových jaterních lézí, ale jako stručná informace, na co má lékař myslet, co je nezávažným, i když třeba atypickým průběhem a co naopak upozorňuje na spíše nepříznivý vývoj s možností rozvoje i život ohrožujících komplikací. K lékaři přicházejí i nemocní, kteří vůbec netuší, že akutní virový zánět jater prodělali. Od asymptomaticky proběhlé hepatitidy, zejména virové C, může uplynout i mnoho let, kdy nemocní neměli obtíže a přicházejí již s pokročilým nálezem s objevením se příznaků, které nemocného překvapily a vylekaly a které svědčí třeba již pro jaterní cirhózu nebo hepatocelulární karcinom (HCC). Jindy zjistíme známky chronického jaterního poškození při náhodném vyšetření z jiného důvodu (např. před operací, při úraze, vstupních a preventivních prohlídkách), nejčastěji ve formě zvýšení sérových aminotransferáz. I v těchto případech musíme již v první linii rozhodnout, o jak závažné poškození jater jde a jaká budou další opatření.

Lékař v každodenní praxi má pak povinnost indikovat vyšetření, musí je umět dobře interpretovat a dle toho vyvodit, zda si ponechá nemocného ve své péči nebo jej naopak raději pošle na odborné hepatologické pracoviště. Toto rozhodnutí je pro nemocného důležité, vyžaduje dobrou znalost předchodícího nemocného (v tom má praktický lékař výhodu proti jednorázovému vyšetření u odborníka), zná jeho způsob života (alkoholismus), rodinné zázemí i ochotu ke spolupráci. Rozhodnutí je samozřejmě náročné na čas, ale nesmí být

Schéma č. 1

Mechanismus vzniku chronické posthepatitické léze

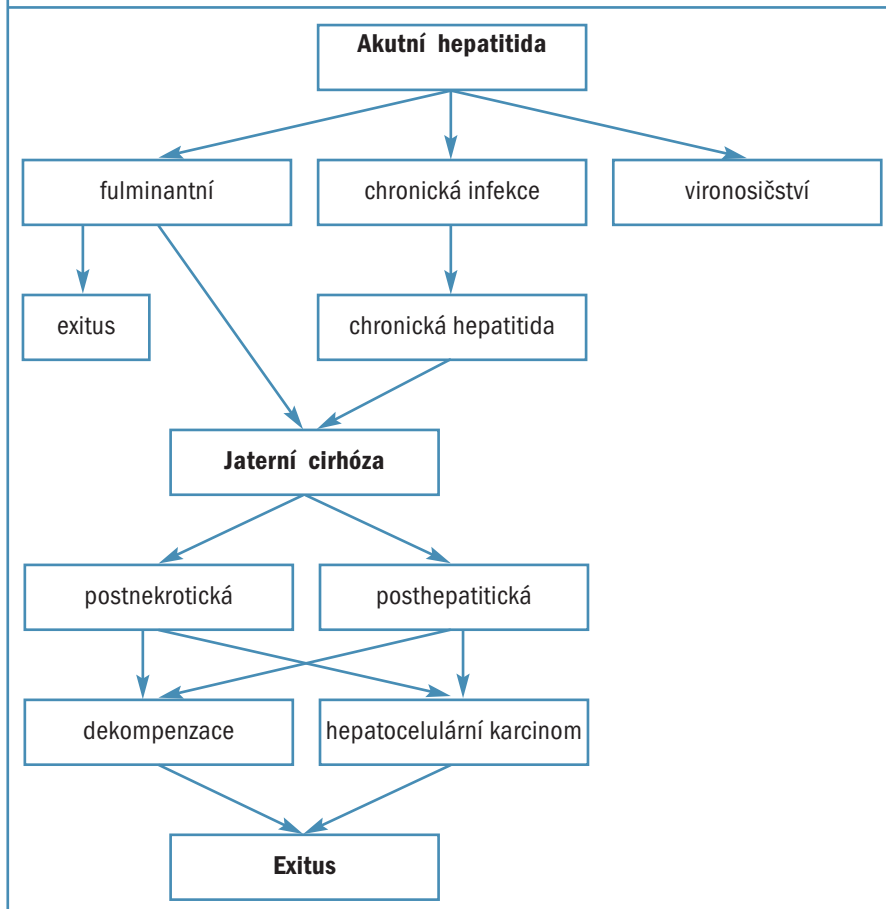
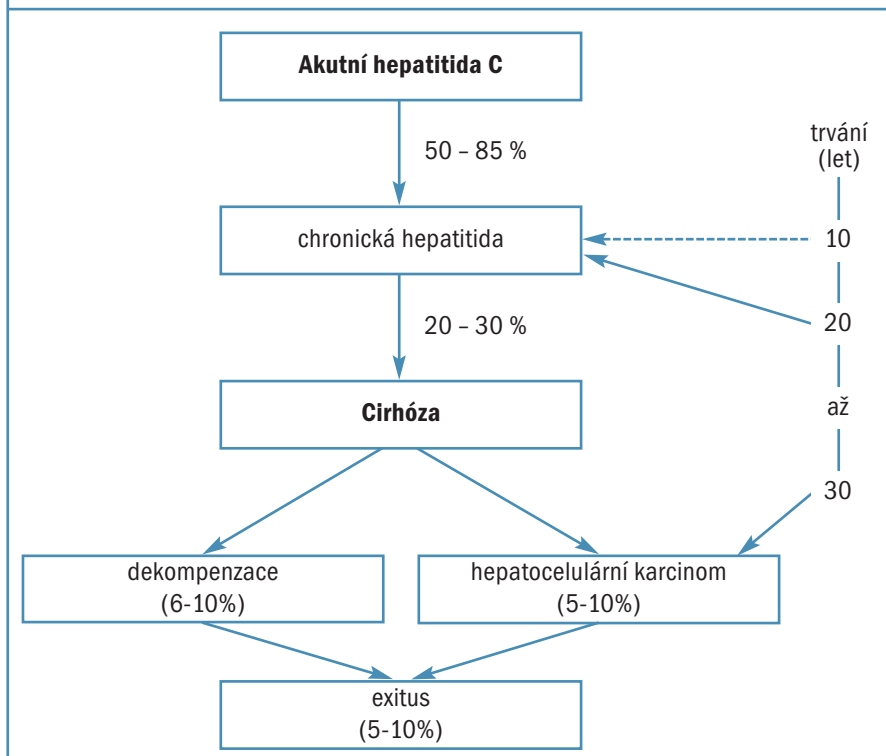


Schéma č. 2

Předpokládaný průběh hepatitidy C



proto zanedbáno. Lékař musí mít čas upozornit nemocného na možné komplikace nejen pro něho samého, ale i pro členy rodiny, partnery apod. Na druhé straně není žádoucí vstupní diagnózu oddalovat, protože časová ztráta se může později projevit nepříznivě. Nejčastější chybou bývá, že vyšetření jsou několikrát opakována.

Následky akutních virových zánětů jater

Většina nemocných, zejména po hepatitidě A a B se zcela uzdraví. I histologický nález se upraví ad integrum a nemocný je příslušnými protilátkami chráněn po celý život proti reinfekci. Ale u určitého procenta se mohou objevit následky, které podle významu dělíme na benigní a závažné.

K benigním počítáme:

► **Posthepatitický syndrom** - tvoří jej řada příznaků, které trvají obvykle týdny až měsíce. Nemocní si stěžují na zvýšenou únavnost, nevykonnost, neschopnost soustředit se. Trpí stavy strachu až úzkosti, jsou laděni depresivně, mívají poruchy spánku. Jindy jsou nápadné příznaky neurovegetativní lability, návaly horka, pocení, palpatace, či převládají příznaky dyspepsie, střídavá chuť k jídlu, nesnášenlivost některých jídel, hlavně tučných, ale i alkoholu. Pocity tlaku až bolesti pod pravým obloukem žeberním jsou nemocným vysvětlovány jako „žlučnickové“. Jsou-li nápadné, pak mluvíme o posthepatitickém syndromu žlučových cest. Uvedené obtíže různého typu bývají nejčastěji u úzkostných, pečlivých nemocných, kteří jsou o možnostech závažných následků hepatitid informováni a bojí se jich. Objektivní a laboratorní nálezy jsou normální. Terapie spočívá ve vysvětlení, uklidnění nemocného. Někdy je vítaný krátkodobý odpočinek mimo rodinu. Lázně by byly vítány, ale obvykle se nám je nepodaří zajistit. U úpornějších stavů ordinujeme malou dávku sedativa či ataraktika, hlavně na noc.

► **Posthepatitická hyperbilirubinémie** je obdobou familiární hyperbilirubinémie Gilbertova typu (juvenilní žloutenka, intermitentní hyperbilirubinémie). Je charakterizována chronickým nevelkým zvýšením nekonjugovaného bilirubinu v séru bez přítomnosti bilirubinu v moči, bez hyperhemolýzy a dalších známek jaterního onemocnění. Hladiny bilirubinu kolísají, typicky v závislosti na hladovění, psychické či fyzické zátěži, interkurentní infekci, operaci.

Příčinou je snížení aktivity enzymu pro konju-

tabulka č. 1

Informace nemocnému s chronickou infekcí HBV

Proti radám nemocným s chronickou infekcí HCV nutno zdůraznit: (viz tab. 2)

- ▶ Máme k dispozici účinné očkování – zejména pro členy rodiny, partnery
- ▶ Onemocnění obvykle probíhá rychleji než infekce HCV
- ▶ Sexuální přenos je častější – chráněný sex je vhodný
- ▶ Nezapomenout na riziko pro novorozence u matek HBsAg⁺ a hlavně HBeAg⁺ zajistit včas potřebná opatření po porodu
- ▶ Drogově závislí jsou často infikováni i HCV, případně HIV

tabulka č. 2

Informace nemocnému s chronickou infekcí HCV

- ▶ **Infekce se přenáší krví nemocného** – opatrně při ošetřování ran, krytí otevřená poranění
HCV se nepřenáší líbáním, kýčáním apod., pokud nedojde k oděrkám
- ▶ **Nemáme k dispozici žádnou ochranu proti HCV** – není vakcína ani sérum
Je vhodné, aby se nemocní nechali očkovat proti hepatitidě B a A pokud nemají protilátky
- ▶ **Onemocnění obvykle progreduje pomalu** – cirhóza vzniká po 20 – 30 letech
předpovědět individuální průběh neumíme
- ▶ **Nositelé HCV nesmějí být dárci krve, orgánů, tkáně ani spermatu**
- ▶ **Sexuální přenos je méně častý než u HBV** – (5 % u stabilních a monogamních párů)
Riziko přenosu z matky na dítě existuje, není časté
Kojení je možné
- ▶ **Důležitá jsou hygienická opatření v rodině** – nepoužívat společné zubní kartáčky, potřeby pro holení
- ▶ **Drogově závislí nemocní jsou často nositeli i HBV, případně HIV**, je třeba je získat pro spolupráci nejen s lékařem ale i s protidrogovým centrem
- ▶ **Alkoholismus zhoršuje a zrychluje průběh onemocnění** – proto abstinent

tabulka č. 3

Faktory ovlivňující účinnost léčby chronické infekce HBV interferony

Příznivé faktory	Nepříznivé faktory
žena	muž
infekce v dospělosti	infekce v dětství
infekce získaná před krátkou dobou	infekce získaná před delší dobou
bez jaterní cirhózy	již s přestavbou jater
HBeAg pozitivní	infekce mutantou HBeAg ⁻ mínus
nízká hladina HBV DNA v séru	vysoká hladina HBV DNA v séru
vysoká aktivita ALT	nízká aktivita ALT
vysoká aktivita histologická	nízká aktivita histologická
dobrá imunitní odpověď	imunosuprimovaný jedinec (léky!) antiHDV pozitivita

tabulka č. 4

Kontraindikace léčby interferony u chronických virových infekcí

- ▶ přecitlivělost na přípravek
- ▶ neurologické či psychiatrické onemocnění – nezvládnutelné deprese, EP
- ▶ těžké, pokročilé formy onemocnění (dekompenzovaná cirhóza)
- ▶ imunosuprimované stavy (spontánní i polékové), HIV pozitivita
- ▶ autoimunní choroby (autoimunitní hepatitida, tyreopatie, LE)
- ▶ trombocytopenie pod 50 – 70 x 10⁹/l
- ▶ leukopenie pod 1,2 x 10⁹/l
- ▶ aktivní toxikomanie (nespolupráce)
- ▶ chronický alkoholismus
- ▶ gravidita, laktace
- ▶ orgánové transplantace s výjimkou transplantace jater
- ▶ jiná terminální nebo život ohrožující onemocnění
- ▶ relativní: věk nad 65 let

gaci bilirubinu v játrech. Neliší se od forem vrozených, familiárních, je možné, že byla přítomna již před akutní hepatitidou, jen nebyla diagnostikována. Nemocní s touto poruchou jsou buď zcela bez obtíží, nebo mají podobné příznaky jak byly uvedeny u posthepatitického syndromu. V objektivním nálezu můžeme najít subikterus sklér. Laboratorně je zvýšena hladina nekonjugovaného bilirubinu v séru, ostatní nálezy jsou normální. Sonograficky někdy bývá popisována vyšší echogenita sleziny.

Poruchu pomůže objasnit test s hladověním (hyperbilirubinémie stoupá po dvou dnech snížení energetického příjmu na

1680 J/den = 400 kcal/den) nebo naopak po fenobarbitalu (200 mg/den) se hladina bilirubinu díky enzymové indukci sníží. Jaterní biopsie není přínosem.

Terapie není nutná. Fyzickou zátěž si řídí nemocný podle své tolerance. Dietní opatření jsou zbytečná. Hlavním opatřením je vysvětlení nezávažnosti poruchy a upozornění, že jakákoliv zátěž může ikterus prohloubit. Proto má nemocný tuto diagnózu znát, aby nebylo zbytečně opakovaně uvažováno o akutní hepatitidě. Antikoncepci povolujeme. Očkování proti hepatitidám A a B je žádoucí. Dnes se diskutuje i o tom, že hyperbilirubinémie je pro organismus

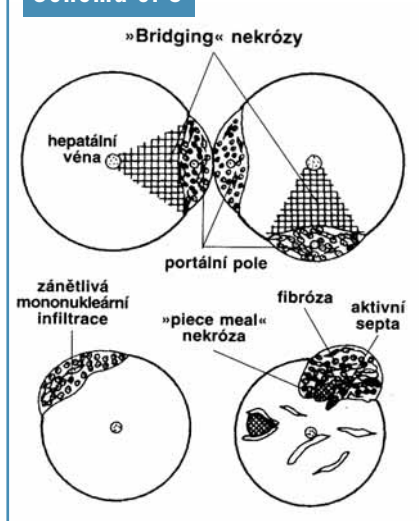
výhodná svým příznivým ovlivněním oxidačních pochodů.

Závažné důsledky

Chronická hepatitida – jaterní cirhóza Hepatitida A

Nevede k chronickému závažnému poškození jater s výjimkou u nemocných imunosuprimovaných. Příkazem prodělání hepatitidy A je průkaz antiHAV protilátek IgG. Jsou jen důkazem proběhlé infekce, ne chronicity. Chrání nemocného celoživotně. Ostatní virové hepatitidy – možný vývoj je zachycen ve schématu č. 1.

Schéma č. 3



Hepatitida B

Přechod akutní hepatitidy B v chronickou se odhaduje na 5 – 10 %. Pravděpodobnost přechodu v chronicitu je nejvyšší u novorozenců (nad 90 %), u dětí (30 – 40 %), u dospělých kolem 5 (10) % (6). O chronické hepatidě pak hovoříme tam, kde virus v organismu je přítomen nejméně 6 měsíců. To je možné stanovit, pokud byla na začátku akutní hepatitida, častěji ale dobu trvání spíše odhadujeme. Vlastní klinický obraz je velice variabilní, od zcela asymptomatických forem po plně vyvinutý obraz jaterního poškození, vzácně i selhávání. Vždy si musíme být vědomi, že klinické projevy nemusí vždy korelovat s tíží jaterního poškození a rychlostí progresu. Na následky chronické infekce HBV umírá 15 – 25 % chronicky infikovaných osob, a to na jaterní cirhózu, její komplikace a hepatocelulární karcinom (HCC).

Subjektivní obtíže jsou nejčastěji nespecifické – únava, malátnost, pocit špatné výkonnosti, psychické poruchy, neschopnost soustředění se. Všechny příznaky se stupňují během dne, se zátěží nemocného. Běžné je depresivní ladění, poruchy spánku. Někteří nemocní mají stěhovavé artralgie, dyspepsii, ženy poruchy menstruačního cyklu. Objektivně je nejdůležitějším nálezem hepatomegalie, játra jsou tužší, často citlivá. Ikterus není běžný, později se rozvíjejí příznaky svědčící již o jaterní cirhóze – kolaterální oběh, splenomegalie, encefalopatie, ascites.

Laboratorní vyšetření: za nejdůležitější se dnes považuje hladina sérové aminotransferázy ALT. Někdy jsou přítomny lehké známky cholestázy (zvýšení ALP, GMT). Později obraz svědčící pro jaterní cirhózu (prodloužení Quickova testu, snížení albuminů, zvýšení gamaglobulinů).

Pro diagnózu chronické infekce virem hepatitidy B (HBV) je rozhodující vyšetření markerů HBV, a to antigenů i protilátek. Podle výsledků rozlišujeme:

- ▶ **Nosičství HBsAg (vironosičství)** – jde o chronickou infekci, která bývá označována jako „zdravý nosič“ a bývá považována za zcela nevýznamnou. Nemocný se dlouhodobě (desetiletí) cítí zcela zdravý, ale k reaktivaci viru může dojít při některé nepříznivé situaci (např. imunosupresi), případně se může vyvinout HCC i to i v necirhotických játrech. Charakteristika stavu: HBsAg v séru je pozitivní, antiHBe a antiHBc protilátky jsou pozitivní

- ▷ HBV DNA běžné používanými metodami neprokazatelná
- ▷ aktivita ALT je normální (nebo jen lehce zvýšená)
- ▷ aktivita histologická malá (ale i pokročilejší změny možné)

- ▶ **Chronická hepatitida B ve stadiu virové replikace** – jde o pokračující proces
- Charakteristika stavu:
HBsAg i HBeAg pozitivní, antiHBe negativní, antiHBc pozitivní /IgG

- ▷ HBV DNA je přítomna ve vysokém titru
- ▷ ALT zvýšeny
- ▷ známky histologické aktivity přítomny

- ▶ **Chronická hepatitida B ve stadiu sérokonverze** – začátek stabilizace –
- Charakteristika stavu:
HBsAg pozitivní, HBeAg klesá – postupně stoupají antiHBe

- ▷ HBV DNA klesá
- ▷ ALT klesají (na počátku naopak možný vzestup)
- ▷ známky histologické aktivity se zastavují

- ▶ **Chronická hepatitida ve stadiu integrace** – virus HBV je integrován do DNA jádra hepatocytů
- Charakteristika stavu:
HBsAg dlouho pozitivní, HBeAg negativní, antiHBe pozitivní

- ▷ antiHBc pozitivní
- ▷ HBV DNA v nízkém titru

- ▶ **Prodělaná infekce** – antiHBs pozitivní, antiHBe pozitivní, antiHBc pozitivní

Stav po vakcinaci:
jen pozitivní antiHBs

Terapie

Cílem léčby je: snížit replikaci viru před rozvojem jaterní cirhózy či HCC

- ▶ (zajistit pokles histologické aktivity v játrech)
 - ▶ zajistit sérokonverzi HBeAg na antiHBe
 - ▶ vymizení HBV DNK v séru
 - ▶ normalizovat ALT
- Konečným cílem je:
- ▶ eliminovat virus z organismu
 - ▶ dokončit úplnou sérokonverzi HBsAg na antiHBs
 - ▶ dosáhnout negativizaci HBV DNA v séru metodou PCR

Úloha ošetřujícího lékaře v terénu

Informovat nemocného o závažnosti jeho onemocnění – nejčastější upozornění jsou v tab. č. 1 a č. 2. Správně diagnostikovat chronickou hepatitidu (CHH), její stadium. Zvážit, zda nemocný je vhodný pro účinnou antivirovou léčbu. K léčbě máme t. č. k dispozici interferony (IFN). Jsou vyráběny rekombinantní technikou pomocí genetického zásahu do kmene Escherichia coli. Mají účinek antivirový, imunomodulační a antiproliferační. Základním lékem jsou interferony alfa, dnes se do popředí dostávají pegylované formy (PEG INF) s výrazně prodlouženým plazmatickým poločasem, což umožňuje jejich aplikaci jen 1krát týdně. Další formou je synteticky vyrobený konsensuální IFN (CIFN). Z virostatik je používán lamivudin (Zeffix, Epivir) a u přesně indikovaných případů i adenovir dipivoxil (Hepsara) (1, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 18, 20).

tabulka č. 5

Vedlejší účinky léčby interferonem

Krátkodobé:

- ▶ chřipkové příznaky – třesavka, teplota, bolesti hlavy, svalů, kloubů, pocení (podat paracetamol)

Při provelklé léčbě:

- ▶ slabost, únava
- ▶ nechutenství, nauzea, zvracení, průjem, hubnutí
- ▶ emoční labilita, deprese
- ▶ bolesti hlavy, poruchy spánku, sluchu
- ▶ padání vlasů až alopecie
- ▶ trombocytopenie, leukopenie
- ▶ autoimunní poruchy: hemolytická anémie, poruchy štítné žlázy
- ▶ artritidy
- ▶ zvýšené riziko infekcí – u chronických bronchitidů
- ▶ infekce močových cest

tabulka č. 6

Indikace léčby lamivudinem u HBV

- ▶ pozitivita HBV DNA v séru
- ▶ pokročilé i dekompenzované onemocnění, i v konečném stadiu (pokročilé cirhózy)
- ▶ před jaterní transplantací
- ▶ jako prevence rekurence HBV infekce po transplantaci
- ▶ hemodialyzovaní nemocní
- ▶ u chronické hepatitidy při infekci mutantou virem - HBeAg minus variantou
- ▶ relaps po léčbě INF, selhání léčby IFN
- ▶ extrahepatální komplikace HBV infekce

Kontraindikace

- ▶ Lamivudin prakticky nemá kontraindikaci
- ▶ U nemocných s renální insuficiencí je třeba redukovat podávané dávky

Než je nemocný odeslán na specializované pracoviště, měl by se jeho lékař zamyslet, zda jeho nemocný je k antivirové léčbě skutečně indikován. Protože nepředpokládáme léčbu v terénu, jsou informace uvedeny v tabulkách. Tab. č. 3 shrnuje faktory ovlivňující účinnost léčby, tab. č. 4 kontraindikace léčby, tab. č. 5 nepříjemné vedlejší účinky léčby IFN. Indikace léčby lamivudinem jsou v přehledu uvedeny v tab. č. 6. Nemocný s kompenzovanou jaterní cirhózou je léčen stejně jako nemocný s chronickou hepatitidou, ale zpočátku je doporučována větší opatrnost, častější kontroly a případně aplikace menších dávek (8, 13, 20). U nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou je podáván jen lamivudin a adefovir. IFN je kontraindikován, může zrychlit průběh onemocnění. Antivirotika mají své specifické místo v transplantologii, kde jsou nejčastější metodou prevence rekurence infekce (4, 5, 15, 17). Odpověď na léčbu hodnotíme jako úplnou (kompletní), kdy vymizí všechny antigeny, HBV DNA, objeví se antiHBs. Neúplná (parciální) odpověď pak je ta, kdy vymizí HBV DNA, dojde k sérokonverzi HBeAg na antiHBe, ale zůstane pozitivní HBsAg. Přejichodná odpověď pak vede jen k přechodnému vymizení HBV DNA, HBsAg i HBeAg zůstávají pozitivní. Účinnost léčby je různá podle použitých léků, jejich kombinací, délky podávání apod. O vhodném postupu, opakované terapie (třeba jinými postupy či kombinacemi) rozhoduje odborné pracoviště. Bezprostřední úspěch po skončení léčby dosahuje asi 50%, u části může kdykoliv dojít k relapsu.

Hepatitida C

Chronická infekce HCV je dnes nejdůležitější příčinou chronického jaterního onemocnění

(odhaduje se že až v 70 %). Obvyklá cesta jde přes stadium chronické hepatitidy k jaterní cirhóze (19), event. k HCC – viz schéma č. 2. Chronické infekce VHC je definována jako perzistence viru v organismu po dobu delší než 6 – 12 měsíců. Průkazem je přítomnost protilátek antiHCV metodou ELISA II. generace, pozitivní sérová HCV RNA. Někdy je za do-
stačující kritérium považováno i stejné dlouho prokazovatelné zvýšených hodnot sérových aminotransferáz, hlavně ALT. Obtíž je již v tom, že často nelze spolehlivě identifikovat skutečný začátek nemoci, protože proběhl nepoznaně, a infekce může zůstat klinicky skrytá i dlouhá desetiletí a diagnóza je stanovena náhodně nebo až v období jasné jaterní cirhózy event. i HCC. V těchto situacích si navíc nejsme jisti, zda se neuplatnily současně i jiné faktory (např. infekce dalšími viry, alkoholismus, léky). I u klinicky jasného akutního začátku není infekce virem hepatitidy C (HCV) vždy diagnostikována, neboť objevení se protilátek antiHCV se opožďuje. Klinický obraz je zcela necharakteristický. Nejčastějším steskem bývá vyšší únavnost

narůstající během dne. Jindy pestré dyspeptické obtíže (viz shora infekce VHB). Jak už bylo uvedeno ale i dlouhá léta mohou být nemocní zcela bez příznaků. Nebezpečí chronicity je větší u starších nemocných než u dětí a mladistvých (opak proti infekci HBV), současná koinfekce HBV, HIV, alkoholismu, imunosuprese. V těchto případech je obvykle i průběh onemocnění rychlejší (1, 5, 7, 10, 12, 17). Laboratorně je nejčastějším nálezem je kolísání aktivity sérové ALT. Podle výkyvů ALT můžeme rozdělit nemocné do několika typů průběhu:

- ▶ ALT kolísá v minimálním rozsahu kolem horní hranice normálních hodnot (obvykle nepřekračuje dvojnásobek), někdy se vyskytují i období se zcela normální aktivitou ALT.
- ▶ ALT kolísá v rozsahu 2 – 5násobku horních hodnot, i zde mohou být období se zcela normálními hodnotami.
- ▶ ALT kolísá nad 5ti násobkem horního limitu normy, období s normálními aktivitami již obvykle nezastihneme.
- ▶ Existují i případy se zcela trvale normální aktivitou ALT. Kolísání aktivity není zcela objasněno, asi spolurozhodují imunitní mechanismy. Ale je důvodem, proč vyšetření nutno provádět opakovaně. Vyšetření ALT je zcela základním běžným (i screeningovým) vyšetřením, jehož pozitivita by měla vést k vyšetření přítomnosti protilátek – antiHCV. Běžnými metodami se vyšetřuje přítomnost protilátek třídy IgG, obvykle metodami ELISA II. či III. generace.

tabulka č. 7

Faktory ovlivňující účinnost léčby chronické infekce HCV interferony

Příznivé faktory	Nepříznivé faktory
krátké trvání infekce (do 5 let)	pokročilá jaterní léze
včasné zahájení léčby	
genotyp HCV jiný než 1,4	genotyp HCV 1b
nízká vstupní virémie	vysoká vstupní virémie
minimální histologická aktivita	vysoký obsah železa v játrech
nevýrazná jaterní fibróza	
věk v okamžiku expozice, čím nižší, tím nižší progrese jaterní léze progrese je nižší u žen	
mladší nemocný (do 45 let)	věk nad 60 let
přiměřená tělesná hmotnost	obesitas (i nadváha), diabetes mellitus koinfekce HBV, HIV jiné poškození jater (nealkoholická steatohepatitida) alkohol, kouření?, vliv zevního prostředí?

Můžeme tedy dát praktický jednoduchý návod:

zvýšení ALT + pozitivní antiHCV = jde o infekci HCV,

Je čas uvažovat o dalším osudu nemocného a raději jej poslat na specializované pracoviště. Další vyšetření ponecháme již na tomto pracovišti, abychom zbytečně neztráceli čas nezvyšovali finanční náročnost. Specializované pracoviště pak zařídí vyšetření HCV RNA pomocí molekulárně genetikých metod metodou PCR, typizaci, vyšetření kvantitativní apod.

Terapie

Cílem léčby je u chronické hepatitidy:

- ▶ eliminace viru z organismu
- ▶ zastavení (vymizení) zánětlivých a nekrotizujících změn v játrech.

U jaterní cirhózy by uvedené cíle měly vést k zpomalení (zastavení) progresu jaterní cirhózy do konečných stadií a tím i omezení (nebo alespoň oddálení) nutnosti jaterní transplantace. Předpokládá se i výrazné sní-

žení vzniku HCC (1, 5, 7, 10, 13, 19).

I u chronických infekcí HCV jsou prvním lékem IFN. Předpovědní faktory úspěšnosti léčby IFN jsou uvedeny na tab. č. 7. Ostatní informace o IFN získáme již z uvedených tabulek č. 3, 4, a 5. Odpovědi na léčbu mohou být velice odlišné, v přehledu je najdeme na tab. č. 8. Z virostatik se používá ribavirin (Rebetol, Copegus) – analog quanosinu. Jeho účinek není detailněji znám, dnes se připouští že má protivirovou aktivitu a to pravděpodobně inhibicí inosinmonofosfátdehydrogenázy. Nežádoucím účinkem bývá hemolytická anémie, která je reverzibilní. Někdy se objeví dyspepsie, dermatitida či suchý dráždivý kašel. Ženy nesmí být gravidní, nebo musí současně používat antikoncepci, i když teratogenní efekt nebyl prokázán. Kontraindikace léčby ribavirem zachycuje tab. č. 9.

Dnes je léčba obvykle od začátku dvojkombinační – IFN s ribavirinem. Úspěšnost léčby stoupla, z původních několika procenta na hodnoty 50 – 60 %.

Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom je vysoce maligní nádor se špatnou prognózou. Roční incidence se celosvětově odhaduje asi na 1 milion případů. Nejčastěji vzniká v játrech již postižených cirhotickou přestavbou. Vznik souvisí asi se zvýšenou syntézou DNK v regeneračních uzlech. Výskyt HCC široce kolísá v různých částech světa, rozdíly jsou až stonásobné. V Evropě je udáván výskyt pod 3 na 100 000 obyvatel. Ve všech sestavách je výskyt nižší u žen než u mužů, což souvisí hlavně s tím, že muži trpí jaterními chorobami častěji a HCC se vyvíjí již v poškozených játrech. Nepochybný je vztah k alkoholismu (riziko vzniku HCC je až 4x vyšší) a k virovým infekcím jater, hlavně HCV a HBV. Virus hepatitidy B je dnes považován za potenciální onkogen. Molekulární biologie ukazuje na podobnost HBV s onkogenními retroviry. HBV DNA se integruje do celulární DNA hepatocytů. V hepatocytech dochází k alteracím, které přispívají k poruše eliminace poškozených buněk, rozvíjí se řada změn, mutací, poruchy membrán apod., které mohou vyústit v karcinom (9, 15, 17). Pozornost je dnes upřena především na HCV. Pozitivita HCV se u HCC pohybuje mezi 50 – 80 %, obvykle u nemocných s cirhózou, ale i bez ní. Odhaduje se, že roční riziko vzniku HCC je u cirhotika asi 3%, u nemocných antiHCV pozitivních pak až kolem 10 %. Ale o mechanismu vzniku se vede řada diskusí. Integrace HCV RNA do DNA genomu hepatocytu není běžným mechanismem. Větším rizikem může být kombinace infekce HCV s HBV či alkoholismem, snad i nikotinismem. Naše úsilí o včasnou diagnózu HCC musí být tedy namířeno na více faktorů (15, 19).

Je sice pravda, že HCC vzniká obvykle v cirhotických játrech, ale může nás překvapit i u nemocných bez přestavbových změn. Musíme tedy preventivně i nemocné s normálními laboratorními nálezy a bez příznaků chronického jaterního onemocnění opakovaně vyšetřovat. Typicky jde o vironosiče HBsAg. Je naší povinností alespoň jedenkrát ročně u nich provést USG vyšetření jater a určení hladiny alfa1fetoproteinu v séru.

Histologické vyšetření

Lékař odesílající svého nemocného k rozhodnutí o realizaci protivirové terapie by se měl zmínit, že je pravděpodobné, že u nemocného bude provedena jaterní biopsie. Měl by nemocnému vysvětlit, že jde o výkon běžný, nenáročný a proč bude proveden. Tím zbaví nemocného strachu a přispěje k nekomplikovanému průběhu výkonu. Proto jen v krátkosti uvádíme pro informaci lékaře.

tabulka č. 8

Typy odpovědí na protivirovou léčbu HCV infekce

- Podle: ▶ Biochemické odpovědi – dle aktivity sérové ALT
 ▶ Virologické odpovědi – dle změny virémie proti vstupním hodnotám
 ▶ Histologické odpovědi – změny histologické aktivity po léčbě

Typy odpovědí:

Virologická odpověď:	vymizí pozitivita HCV RNA
Biochemická odpověď:	je dosaženo normálních hodnot ALT
Kompletní odpověď:	je dosaženo zcela normální aktivity ALT HCV RNA metodou PCR je negativní
Parciální biochemická odpověď:	aktivita ALT je normální HCV RNA metodou PCR přetrvává pozitivní
Virologická odpověď:	aktivita ALT je zvýšena HCV RNA metodou PCR je negativní
Setrvalá odpověď:	kompletní nebo alespoň normalizace HCV RNA trvající 12 měsíců (nejméně 24 týdnů) po skončení terapie
Virologická odpověď s relapsem:	HCV RNA během léčby vymizí, ale v různém časovém odstupu po ukončení léčby se opět objeví
Rezistence na léčbu:	v hodnoceném okamžiku je zvýšená aktivita ALT i HCV RNA je pozitivní (obvykle se hodnotí po 1 až 4 měsících)
Breakthrough fenomen : (fenomen průlomu)	relaps positivity sérové HCV RNA po dosažení virologické odpovědi během léčby

tabulka č. 9

Kontraindikace léčby ribavirinem

- ▶ přecitlivělost na přípravek
- ▶ anémie – hemoglobin pod 110 g/l
- ▶ renální insuficience
- ▶ těžká ateroskleróza mozková – riziko CMP
- ▶ závažné onemocnění srdeční – infarkt myokardu v posledním roce nestabilní angina pectoris, koronární bypass
- ▶ gravidita, laktace (přenos je minimální – léčbu možno odložit)
- ▶ dna, event. hyperurikemický syndrom
- ▶ vysoký věk (individualizovat dle věku biologického)

tabulka č. 10

Význam jaterní biopsie u nemocných s chronickou jaterní lézí („zlatý standart“ posouzení zánětlivé aktivity a stupně jaterní fibrózy)

Význam pro zahájení terapie

mírně aktivní chronická hepatitida a minimální fibróza	= progresse v dalších 10 – 20 letech velmi pomalá
středně aktivní zánět a středně pokročilá fibróza	= během 10 – 20 let dospějí do jaterní cirhózy
minimální aktivita	= rozhoduje se individuálně – věk, mladé ženy, epidemiologické riziko pro okolí
jaterní cirhóza	terapie snižuje riziko komplikací včetně karcinomu jater
histologický nálezn je cenný v průběhu léčby	ukončit léčbu? nebo se snažit zvládat vedlejší účinky léčby?

Význam pro předpověď efektu léčby

horší u pokročilejších změn fibrotických

Vyloučení jiných příčin jaterní léze

alkoholismus
akumulace železa

Jaterní biopsie po skončení terapie

ověření efektu léčby	histologické zlepšení při úspěšné léčbě
ověření eradikace viru z jaterní tkáň	
zhodnocení progresse léze	obvykle tam, kde jde o závažnou lézi již před léčbou při špatné odpovědi na léčbu
Jaterní biopsie po léčbě obvykle jen tam, kde plánujeme další léčbu	

Poznámka: pokud nelze jaterní biopsii provést nebo s ní nemocný nesouhlasí, není neprovedení biopsie kontraindikací protivirotické léčby

tabulka č. 11

Index histologické aktivity (IHA) – Knodellovo skóre

► Periportální nekrózy	0 – 10
► Intralobulární degenerace a fokální nekrózy	0 – 4
► Portální zánětlivá infiltrace	0 – 4
► Fibróza	0 – 4

Hodnocení histologické aktivity CHH podle HAI

1 – 3	minimální CHH	(perzistující)
4 – 8	mírná CHH	(chronická aktivní hepatitida mírného stupně)
9 – 12	střední CHH	(chronická aktivní hepatitida mírného stupně)
13 – 18	těžká CHH	(chronická aktivní hepatitida těžkého stupně s nekrózami)

Jaterní biopsie se stále považuje za zlatý standard k posouzení zánětlivé aktivity i pokročilosti jaterní léze. Je považována za nezbytnou hlavně při rozhodování o léčbě chronické hepatitidy. Očekávaný přínos jaterní biopsie je zhodnocen na tab. 10. Dnes je prováděna většinou ambulantně, kdy nemocný je sledován jen hodiny po výkonu. Při použití soudobých jehel jde o bezpečný výkon, letalita se pohybuje mezi 0,02 – 0,01 %. Nejčastější komplikací je krvácení v 0,06 – 0,32 %, obvykle zvládnutelné kon-

zervativně. Histologické rozlišení akutní a chronické hepatitidy, hlavně C, je někdy obtížné i pro zkušeného patologa. Proto bylo dohodnuto, že změny svědčící pro zánět jater mají trvat alespoň 6 měsíců. Za známky aktivity („grading“) se považují zánětlivá infiltrace portálních polí a především nekrózy hepatocytů typu „piecemeal“. Nekrózy jaterních buněk vycházejí z okraje lalůčku od portobiliárních prostor směrem k centrální žíle a jakoby ukusují lalůček sousto po soustu, odtud jejich název. Mohou se šířit

až vytváří přemosťující (bridging nekrózy) úseky mezi portobiliárním prostorem a centrální žílou nebo sousedními portobiliárními poli. V dalším průběhu jsou pak nekrózy nahrazovány vazivovými septy, čímž se porušuje architektura jaterního lalůčku (schéma č. 3). Zbylé hepatocyty hyperregenerují, dochází k cirhotické přestavbě jater. Dnes je doporučováno stanovit nejen etiologii, známky aktivity, ale i stadium poškození („staging“) Z tohoto hlediska je nejdůležitější přítomnost fibrotických změn. K hodnocení jednotlivých složek mají sloužit indexy, které vyjádří histologické ukazatele číselně. Sečtením přidělených bodů dostaneme index aktivity (HAI). Nejznámější je hodnocení podle Knodella (tab. č. 11) či podle Ishaka (11). Podle výsledné hodnoty pak lze hodnotit aktivitu a pokročilost poškození – minimální, mírné, střední a vysoce aktivní.

Literatura:

- 1) Alberti A., Clumeck N., Collins S. et al. Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J. Hepatol.* 2005; 42: 615-624
- 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) Conjeevaram H. S., Suk-Fong Lok A. Management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2003; 38: S90-103
- 4) Dusheiko G. Candidates for therapy: HBV. *J. Hepatol.* 2006; 44: S84-S89
- 5) EASL International Consensus Conference on hepatitis C. *J. Hepatol.* 1999; 30: 956-961
- 6) EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus staging (long version). *J. Hepatol.* 2003; 39: S3-S25
- 7) Everson G.T. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2005; 42: S65-S74
- 8) Fung S.K., S.F.Lok A. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J. Hepatol.* 2005; 42: S54-S64
- 9) Guerrero R. B., Roberts L. R. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2005; 42: 760-777
- 10) Chung R.T. Assessment of efficacy of treatment in HCV: Infection and disease. *J. Hepatol.* 2006; 44: S56-S59
- 11) Knodell R.G., Ishak K. G., Black W. C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981; 1: 4311-4315
- 12) Massard J., Ratzl V., Thabut D. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2006; 44: S 19-S24
- 13) Pawlotsky J.-M. Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J. Hepatol.* 2006; 44: S10-S13
- 14) Rizzetto M., Tassopoulos N. C., Goldin R.D. et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2005; 42: 173-179
- 15) Samuel D., Forns X., Berenguer M. et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis. *J. Hepatol.* 2006; 45: 127-143
- 16) Stránský J. Virová hepatitida B a její klinický význam. Praha: Grada Publishing 2001, 202 s.
- 17) Thimme R., Spangenberg Ch., Blumm H.E. Hepatitis B or hepatitis C and human deficiency virus infection. *J. Hepatol.* 2005; 42: S37-S44
- 18) Urbánek P. Nové možnosti terapie chronických virových hepatitid. *Int. med. pro praxi* 2002; 4: 172-176
- 19) Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. Praha: Galén 2004, 221 s.
- 20) Zoulim F. Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease. *J. Hepatol.* 2006; 44: S95-S99

Screening sporadického kolorektálního karcinomu

- významný preventivní program

Prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc., Doc. MUDr. Miroslav Zavoral, PhD.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Subkatedra gastroenterologie IPVZ, Praha

Souhrn:

Časopis Practicus (2006, 5: 218) uveřejnil komentář článku P. Moayyediho a E. Achkara: *Does Fecal Occult Blood Testing Really Reduce Mortality? A Reanalysis of Systematic Review Data (Am J Gastroenterol 2006, 101: 380 – 384)*. Vzhledem k populačnímu screeningu kolorektálního karcinomu (KR – CA), probíhajícímu v České republice s použitím takového programu, považujeme za potřebné na tento článek a komentář (včetně jeho závěru) reagovat.

Klíčová slova:

KRCA, preventivní program

Autoři nepovažují za kritérium úspěšnosti screeningu KR – CA snížení mortality na tuto chorobu (disease – specific mortality), ale požadují snížení celkové úmrtnosti (mortality from any cause).

Úvodem je třeba uvést tři skutečnosti:

- ▶ Světová zdravotnická organizace (SZO) stanovila kritéria pro screening jakékoliv choroby a tato zůstávají v planosti (1). Zahnují následující požadavky:
 - ▷ Choroba je léčitelná a má závažné důsledky, jestliže léčena není nebo je léčena pozdě.
 - ▷ Úvodní metoda screeningu má být jednoduchá, laciná a přijatelná pro probandy i zdravotníky. Jestliže je tato metoda nepřímá (jak je tomu v případě testu na okultní krvácení ve stolici – TOKS), má mít málo falešně pozitivních výsledků, aby se neúměrně nezvyšovaly náklady screeningu.
 - ▷ Rozhodujícím kritériem účinnosti screeningu je snížení mortality na skrývanou chorobu v sledované populaci.
- ▶ Všechna tato kritéria splnily tři prospektivní randomizované studie (2, 3, 4) používající program: TOKS – úvodní metoda u bezpříznakových jedinců od 45, popř. 50 let věku u jedno – nebo dvouletém intervalu; kolonoskopie – u TOKS – pozitivních osob. Pouze u tohoto programu byly na rozdíl od všech ostatních programů screeningu KR – CA (sigmoidoskopie, kombinace TOKS a sigmoidoskopie, kolonoskopie, virtuální kolonografie) provedeny studie tohoto typu a prokázaly snížení úmrtnosti na KR – CA o 15 – 33 %. Tyto studie byly publikovány v prestižních časopisech s náročným recenzním řízením (peer review) a vysokým impact faktorem.
- ▶ Autoři komentovaného článku nejsou podle

jeho záhlaví lékaři (Senior Associate Editor). Sporadický KR – CA, tj. karcinom u jedinců, kteří nemají v rodinné ani osobní anamnéze střevní nádor, ulcerózní nebo Crohnovu kolitidu, má vhodné podmínky pro úspěšný screening. 75 – 80 % těchto karcinomů vzniká maligní přeměnou adenomového polypu. Tato transformace je poměrně pomalý proces a zahrnuje podle modelových studií od adenomu s lehkou dysplazií po časný karcinom období 8 – 10 let. Tyto léze se často projevují od velikosti více než 1,0 cm a při některých dalších vlastnostech intermitentním okultním krvácením do stolice. Tzv. pokročilý adenom je primárním cílem screeningu (5). Kolonoskopie je schopna tyto léze odhalit, metodou endoskopické polypektomie odstranit a tím proces karcinogenézy v daném případě likvidovat. Endoskopická polypektomie je v řadě případů prevencí sporadického KR – CA, což prokázala přesvědčivě v USA multicentrická studie (National Polyp Study) garantovaná Americkou gastroenterologickou asociací a Americkou společností digestivní endoskopie (6). Je tedy možné dosáhnout při programu TOKS a kolonoskopie požadovaný účinek a splnit kritéria SZO. Je nepravděpodobné nebo alespoň předčasné předpokládat, že screening KR – CA může ovlivnit jakýmkoliv programem celkovou úmrtnost populace od 45, popř. 50 let věku. Tato hodnota je ovlivněna velkým množstvím faktorů různého významu a její změna působením jediného faktoru předpokládá dlouhou dobu působení (např. infekční choroby, kojenecká úmrtnost) a výhodnou skladbu ostatních příčin ovlivňujících celkovou mortalitu (např. komplikací aterosklerózy). Průměrná doba sledování jedné osoby v randomizovaných studiích činila 11,25 roku, tj. těsně nad dobou jednoho cyklu maligní transformace adenomového polypu. Země, v nichž byly tyto stu-

die provedeny, představují vesměs oblasti s vysokým rozvojem civilizačního procesu. Celková úmrtnost populace nad 45, resp. 50 let v nich přesto kolísá mezi 21 % (USA) a 28 % (Velká Británie). Rozdíl 7 % představuje jednu třetinu celkové úmrtnosti v USA a jednu čtvrtinu ve Velké Británii. Na druhé straně souhlasíme s doporučením autorů analyzovat údaj o počtu roků života získaných u osob s KR – CA detegovaným screeningem. Vysoká incidence KR – CA v ČR vedla k zahájení populačního screeningu u osob nad 50 let věku od 2. poloviny roku 2000. Dosavadní údaje dovolují předpokládat, že je možné splnit očekávání, která přinesly randomizované i velké otevřené domácí studie (7, 8). Od roku 2001 došlo k velkému rozvoji kolorektální endoskopie a endoterapeutických metod (polypektomie a koagulace argonovou plazmou) právě v důsledku zahájení preventivního programu. Podle přímých dat bylo provedeno v roce 2004 ve 4 regionech ČR s celkovou populací 2,8 mil. celkem 31 565 kolonoskopií, z nichž bylo indikováno 10,4 % na základě pozitivního TOKS. Z této indikace bylo při kolonoskopií detegováno 17,4 % KR – CA z celkového počtu 1 106 a zjištěno a odstraněno 24,6% polypů z celkového počtu 4 294 (9). Tyto nálezy dokládají dobrou práci praktických lékařů, gastroenterologů a zdravotních sester na těchto pracovištích. Proto je třeba, aby se jim dostalo vyvážených a reálných informací. Jestliže tak mnoho občanů ČR trpí KR – CA a umírá na tuto chorobu, nemůžeme si dovolit nedělat její screening.

Literatura:

- 1) Gnauck R.: World Health Organization Criteria for Screening. In: Winawer S. J., Schottenfeld D., Sherlock P. (vyd): *Colorectal Cancer: Prevention, Epidemiology, and Screening*. Raven Press, New York, 1980, p 175 – 180
- 2) Mandel J. S., Bond J. H., Church J. R. et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J med* 1993, 328: 1365 – 1371
- 3) Kronborg O., Fenger C., Olsen J. et al: Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996, 348: 1467 – 1471
- 4) Hardcastle J. D., Chamberlain J. O., Robinson M. H. E. et al: Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996, 348: 1472 – 1477
- 5) Winawer S. J., Zauber A. G.: The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002, 12: 1 – 9
- 6) Winawer S. J., Zauber A. G., Ho M. N. et al: Prevention of colorectal cancer by endoscopic polypectomy. *The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med* 1993, 329: 1977 – 1981
- 7) Frič P., Zavoral M., Dvořáková H. et al: An adapted program of colorectal cancer screening – 7 – years experience and cost – benefit analysis. *Hepato – Gastroenterology* 1994, 41: 413 – 416
- 8) Frič P., Zavoral M., Čekal J. et al: Screening kolorektálního karcinomu v současném systému zdravotní péče (Pražský projekt). *Endoskopie* 1999, 8: 39 – 45
- 9) Frič P., Zavoral M., Pokorný P.: The Czech National Program of Colorectal Cancer Screening. *Falk Symposium 149: Highlights in Gastrointestinal Oncology*, Berlin, 2005, A23

Hartmann Rico - operační krytí

Bublina kombinovaných kloubních přípravků splaskla

Přetištěno z časopisu Pharma News 05/2006

Souhrn:

Diskuze na téma studie GAIT, která se rozpoutala na sklonku jara, jistě neústala mnohými z vás bez povšimnutí. A to i proto, že se studie dotýká přípravků na klouby, jednoho z největších OTC trhů v České republice. I my jsme se zajímali o názory předních odborníků z oboru revmatologie a jejich výpovědi vám nyní exkluzivně přinášíme.

Abychom vám mohli poskytnout relevantní zhodnocení studie GAIT na odborné úrovni, oslovili jsme špičky v oboru nejen v Čechách, ale i ve světě. Své vyjádření nám poskytli:

Prof. Johannes W. Bijlsma, Nizozemí, Prof. Florent Richy, Nizozemí, Prof. Oliver Bruyere, Nizozemí, Prof. Jean-Yves Reginster, Nizozemí, Prof. Lucio Rovati, Itálie, Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Česká republika (ředitel Revmatologického ústavu v Praze), RNDr. Přemysl Sajdl, DrSc., Česká republika (obchodní ředitel společnosti IBI s.r.o.)

Hodně diskutovaná studie GAIT očima odborníků neprošla. Všichni se vzácně shodují v tom, že výsledky studie GAIT jsou neprůkazné, a mají obdobné připomínky k jejímu provedení - extrémně vysoký placebo efekt, způsob hodnocení či použitá forma glukosamin chloridu. Všimají si taktéž faktu, že do studie byli vybráni převážně extrémně obézní pacienti, kteří nemohou být bráni za reprezentativní vzorek populace. Z výpovědí lze tedy usuzovat, že šance na pokrok v terapii osteoartrózy pomocí kombinovaných přípravků se nevyplnila.

Ještě než si připomínky oslovených odborníků více přiblížíme, pojďme si ještě jednou ve stručnosti připomenout hlavní mezníky studie GAIT (viz Studie GAIT ve zkratce).

Studie GAIT ve zkratce

V únoru tohoto roku byly v odborném časopise New England Journal of Medicine publikovány výsledky klinické studie GAIT (Glukosamin/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), která probíhala ve Spojených státech amerických.

Na rozsáhlém vzorku pacientů s artrózou kolenních kloubů byla zkoumána symptomatická účinnost glukosamin chloridu, chondroitin sulfátu a jejich kombinace ve srovnání nesteroidním antirevmatikem celekoxibem a placebem. V celkovém výsledku vyšla účinnost ve všech skupinách pacientů (s výjimkou celekoxibu) srovnatelná s placebem. Podrobnější analýza výsledků ukázala, že většina pacientů na začátku studie udávala mírnou bolest -

u nich nebyl sledován rozdíl v účinnosti. Asi jedna pětina všech pacientů udávala bolest střední až silnou. V této, podle autorů relativně malé, skupině pacientů došlo k určitým rozdílům ve zlepšení příznaků u kombinace glukosamin chloridu a chondroitin sulfátu.

Odborníci se vyjádřili proti metodice studie

Připomínka, kterou bylo na straně odborníků nejvíce slyšet, se týkala metodologie, která podle nich neodpovídala běžné praxi u podobného typu studií. Výsledky byly navíc zastíněny nezvykle vysokým placebo efektem. Interpretaci výsledků nejvíc komplikuje extrémně vysoký efekt placeba (60 %!), uvedl v časopise Practicus (2/2006) ředitel Revmatologického ústavu v Praze profesor MUDr. Karel Pavelka, DrSc. K tomu ještě ve svém vyjádření k našemu přímému dotazu dodává, že takový výsledek je skutečně raritní (efekt placeba v klinických studiích bývá poloviční) a svědčí spíše pro špatný design studie. To potvrzuje i profesor Johannes Bijlsma z univerzitní nemocnice v nizozemském Utrechtu, který uvádí: Kolem studie opravdu panuje diskuze, týkající se především derivátu glukosaminu (chlorid), dobré terapeutické odpovědi placeba apod.

Zajímali jsme se tedy, čím mohla být způsobena vysoká terapeutická odpověď placeba. Jedním z možných vysvětlení, kterých se nám dostalo, je, že studie GAIT vlastně režim placeba vůbec nezahrnovala. Dalo by se říci, že zkoumala 5 odlišných terapeutických režimů.

A jak je to možné? Pacienti mohli užívat po celou dobu průběhu studie paracetamol, aniž by si o užitím množství vedli jakékoliv záznamy (v evropských studiích je běžné, že si o tomto pacienti vedou tzv. patientské deníky). Placebo tak rázem přestalo být placebem, nýbrž stalo se pátým terapeutickým režimem kombinací placeba a paracetamolu. A jak je známo, paracetamol je lék proti bolesti. Pokud tedy zkoumáme účinek látek proti bolesti, ale dovolujeme zároveň pacientům užívání analgetik v tak vysokých dávkách bez vedení patientských deníků, musí být jednoznačně výsledky studie zkeslené. V tomto duchu se vyjádřil i námi oslovený italský profesor Lucio Rovati: Celkové výsledky studie mohou být zastíněny nedostatečně kontrolovaným užíváním záchranné terapie.

Studie zkoumala pouze analgetický efekt

Poměrně rezervovaný postoj k popularizaci výsledků studie GAIT vyjádřil RNDr. Přemysl Sajdl ze společnosti IBI, která na českém trhu prodává monokomponentní léčivý přípravek na klouby s připomínkou, že studie se zaměřovala pouze na symptomy, které artrózu provázejí, ale nehodnotila morfoloické ukazatele, tj. zda se při klinickém sledování měnila šířka kloubní štěrbin (zúžení), což se považuje za ukazatel progresu onemocnění. A právě pro tento tzv. chorobu modifikující efekt, který má zabránit další degeneraci kloubní chrupavky, se přípravky s obsahem chondroitin sulfátu i glukosamin sulfátu hlavně podávají. Doktor Sajdl velmi expresivně argumentuje: Bolest můžeme tlumit nějakými opiáty a pacient bude juchat a jásat, že ho to nebolí, ale dál se bude kloub degenerovat, zatuhne a natolik sroste, že se člověk nebude moci už vůbec pohybovat.

Glukosamin sulfát účinnější než chlorid

Odborníci diskutují taktéž o použití glukosamin chloridu ve studiích. Glukosamin chlorid se používá převážně v USA, kde je registrován jako potravní doplněk. V Evropě je více rozšířen glukosamin sulfát, sůl glukosaminu, která je registrována i jako léčivo. Zatímco účinky glukosamin sulfátu jsou prokázány na mnoha tisících pacientů, kteří se účastnili několika desítek klinických studií z poslední doby, studie s glukosamin chloridem spočítáme na prstech jedné ruky a jejich výsledky jsou spíše nega-

tivní. Ve studii GAIT byl použit glukosamin chlorid ve formě potravního doplňku v dávce 3x denně 500 mg, který byl do té doby použit jen v jedné randomizované klinické studii, jejíž výsledky jsou převážně negativní, uvozuje svou výpověď o chloridu profesor Rovati.

Odborníci se taktéž shodují, že pokud by ve studii byl použit glukosamin sulfát, mohly výsledky studie dopadnout zcela jinak: je škoda, že studie byla prováděna s glukosamin hydrochloridem, dodává profesor Rovati. Toto tvrzení upřesňuje s tím, že sulfátová složka má při účinku glukosaminu svou nezastupitelnou úlohu: Navíc se předpokládá, že sulfáty hrají důležitou roli v mechanismu účinku glukosaminu. Tento názor sdílí i profesori Richy, Bruyere a Reginster, když nám napsali: Přítomnost glukosamin sulfátu je sama o sobě důležitá pro syntézu kloubních proteoglykanů nebo jiných sulfátových molekul. Pojednání o glukosamin sulfátu a chloridu lze výstižně ukončit tvrzením profesora Rovatiho: Zdá se, že glukosamin chlorid není v léčbě osteoartrózy tak účinný jako glukosamin sulfát.

Výsledky studie GAIT jsou neprůkazné

V odborném tisku jsme svědky reklamní kampaně výrobce nejmenovaného doplňku stravy, který obsahuje kombinaci glukosamin sulfátu a chondroitin sulfátu, kde je studie GAIT interpretována jako jednoznačné potvrzení vyšší účinnosti kombinovaných přípravků na klouby. Chceme-li však být přesní, studie GAIT účinnost kombinace glukosamin sulfátu a chondroitin sulfátu vůbec nezkoumala. Zkoumán byl účinek kombinace glukosamin chloridu a chondroitin sulfátu, tedy kombinace, která v propagovaném přípravku obsažena vůbec není.

Ke studii se odborníci vyjádřili se značnou dávkou skepse a s rezervou. Z jejich postoje je patrné, že studie poslouží spíše jako marketingové ospravedlnění kombinovaných přípravků než jako vědecký důkaz jejich opravdu vyšší účinnosti. Monokomponentní přípravky s obsahem látek SYSADOA stále zůstávají první volbou při léčbě osteoartrózy.

To potvrzuje i RNDr. Přemysl Sajdl ze společnosti IBI, která na českém trhu prodává monokomponentní léčivý přípravek na klouby: Myslím si, že letitá práce se nedá vyhodit jednou studií, spíš řekněme marketingovou, protože v každém případě je design studie rozhodující.

Profesor Johannes W Bijlsma své vyjádření ke studii uzavřel slovy: Máte v Praze vynikajícího vědce, který vám může v tomto ohledu také podat vyjádření: Karel Pavelka, a to ve vši odbornosti hodné revmatologie.

Proto bychom rádi celé téma uzavřeli výstižnými slovy profesora Pavelky: NIH utratila 18 milionů dolarů, aby objektivní odpověď o účinnosti glukosaminu přinesla. Nepřinesla. Byl jsem přítomen dlouhé kuloárové diskusi špičkových revmatologů, kteří se nemohli dohodnout, zdali GAIT studie skončila s negativním výsledkem, či pozitivním. Striktně z vědeckého hlediska je negativní. Bude asi nutné udělat studii GAIT II s lepším designem. Nevím ale, najde-li k tomu někdo odvalu, sílu i prostředky.

Co ještě říci na závěr?

Je více než překvapující, že studie GAIT, jež se stala předmětem intenzivních marketingových snah nejmenovaných společností, nechává odborníky chladnými. Jejich rezervovaný postoj, mlčení, vykrucování a nezáměrně dovolují se domnívat, že na převrat v léčbě osteoartrózy si budeme muset ještě nějakou tu chvilku počkat. Pokud by studie opravdu přinesla tak závratné výsledky, jistě bychom o ní slyšeli i odjinud než z PR článků a reklam společností prodávajících kombinované kloubní přípravky.

Literatura:

1) Clegg D. et al. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:795-808

JS Partner - semináře prostaty

Angina pectoris – současný pohled na diagnostiku a léčbu

Doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc.

Interní kardiologická klinika, FN Brno – pracoviště Bohunice

Souhrn:

Chronické formy ischemické choroby srdeční (ICHS) jsou charakterizovány přítomností ischemie myokardu, vzniklé na podkladě organického nebo funkčního poškození koronárního řečiště. Jedná se nejčastěji o organickou stenózu na aterosklerotickém podkladě s různým stupněm vazospastické složky. Je-li přechodná ischemie myokardu provázená stenokardiemi, mluvíme o angině pectoris (AP). Jde tedy o bolestivou formu ICHS, na rozdíl od němé ischemie, kdy při ischemii chybí alarmový mechanismus informující o poruše prokrvení myokardu.

Klíčová slova:

angina pectoris, ischemická choroba srdeční, racionální farmakoterapie

Úvod

Angina pectoris je pojem klinický, protože diagnóza je založena na anamnestickém údaji o bolesti. Ta je definována lokalizací, charakterem, trváním a vztahem k námaze. V typickém případě se jedná o námahovou, svíravou, retrosternální bolest, krátkodobou, ve většině případů do 10 minut, která ustoupí v klidu nebo po užití nitroglycerinu. Bolest není ostře ohraničená, často je popisována jako tlak nebo nepříjemná tíseň na hrudi a může být provázena úzkostí až smrtelným strachem. V některých případech je lokalizována do krku, dolní čelisti nebo na ulnární straně paže. Bolest vzniká na začátku chůze, typické jsou raní startovací bolesti např. při chladnějším počasí, nemocný se musí „zahřát“ a potíže se již nemusí opakovat. Bolest může být vyvolána rozčlením a stresem.

Typická angina pectoris má tři základní vlastnosti: (1) svíravou bolest na hrudi, (2) je vyvolána námahou nebo stresem, (3) odeznívá rychle v klidu nebo po aplikaci rychle působících nitrátů. Možná nebo atypická angína má pouze dva z těchto znaků a nespecifická nebo neanginózní bolest pouze jeden (6).

Při anamnéze je důležité určit nemocné s nestabilní AP, která může být spojena s rupturou plátu, a je u ní daleko větší riziko vzniku akutní koronární příhody. Nestabilní AP se projevuje jako (1) klidová angína, tedy typická bolest vzni-

klá v klidu a trvající delší dobu, do 20 minut, (2) původně stabilní angína, která se zhoršuje jak ve smyslu četnosti záchvatů tak jejich trvání a (3) nově vzniklá angína pectoris, která významně limituje nemocného v každodenní činnosti v průběhu 2 měsíců od začátku potíží (11).

U nemocných se stabilní AP se stupeň intenzity potíží klasifikuje podle Kanadské kardiovaskulární společnosti (CCS) (4). Klasifikaci ukazuje tabulka č. 1.

Z diagnostického i léčebného hlediska je třeba odlišit nekoronární bolesti na hrudi, které jsou vázané na dýchání, kašel, pohyb hlavy nebo hrudníku a mají jiný charakter.

Diagnóza ischemické choroby srdeční a AP

Neinvazivní diagnóza ICHS je založena na přesném zhodnocení symptomatologie nemocného a na interpretaci diagnostických metod. Na podkladě věku, pohlaví a hlavně charakteru bolesti, může lékař stanovit pravděpodobnost přítomnosti ICHS (tab. č. 2). Kromě pohlaví a charakteru bolesti na hrudi patří k dalším důležitým faktorům v předpovědi výskytu koronárního poškození i přítomnost rizikových faktorů.

Diagnostické vyšetření je nejcennější u nemocných se střední předtestovou pravděpodobností. Použijeme-li údaje uvedené v tabulce č. 2, vidíme, že u mužů ve věku od 40 let s typickou anamnézou, kde je pravděpodobnost významného poškození koronárního řečiště kolem 90 % nám žádné z neinvazivních vyšetření, vzhledem k jejich sensitivitě a specifitě, pravděpodobnost záchytu ICHS nezvýší a u těchto nemocných by mělo být provedeno co nejdříve koronarografické vyšetření. Zátěžový test není v tomto případě z diagnostického hlediska nutný, ale pozitivní nález již při malé zátěži může rozhodování urychlit (14).

Existuje však velké procento nemocných, u kterých není anamnéza zcela typická, s pravděpodobností výskytu choroby kolem 50 % a zde je použití zátěžových testů nezbytné. Např. u 45 letého muže s netypickými bolestmi na hrudi nám zátěžové vyšetření ulehčí rozhodnutí, zda nemocného doporučit ke koronarografickému vyšetření nebo ho uklidnit a zaměřit se na eliminaci rizikových faktorů.

tabulka č. 1

Klasifikace anginy pectoris podle Kanadské kardiovaskulární společnosti

Stupeň	Symptomy
Stupeň I	Běžná aktivita nezpůsobuje AP, AP pouze při namáhavé, dlouhotrvající zátěži
Stupeň II	Lehké omezení běžné aktivity, AP pouze při rychlé chůzi, nebo chůzi do schodů, chůze do kopce po jídle, za studeného počasí, při emočním stresu
Stupeň III	Výrazné omezení běžné aktivity, při běžné chůzi, při chůzi do prvního patra
Stupeň IV	Angína při jakékoliv běžné činnosti nebo angína v klidu

Tab. č. 3 ukazuje procentuální pravděpodobnost ICHS u muže středního věku na podkladě typu bolesti a výsledku zátěžového testu.

Klidový elektrokardiogram a echokardiogram

Všichni nemocní s podezřením na AP by měli mít natočený klidový elektrokardiogram (EKG). Je však třeba zdůraznit, že i nemocný s těžkou formou AP může mít normální EKG. Klidový EKG však může odhalit prodělaný infarkt myokardu nebo jiné abnormality (hypertrofie levé komory, blok levého Tawarova raménka, ST – T změny a další).

Klidové echokardiografické vyšetření poskytne informaci o morfologických a funkčních změnách srdečních struktur a je vhodné u všech nemocných, především však u nemocných po prodělaném infarktu myokardu, při zjištěném šelestu nebo při známkách srdečního selhávání.

Koronarografické vyšetření

Má při stanovení diagnózy zásadní význam. Neinvazivní vyšetření nám sice poskytne informaci zda nemocný má nebo nemá ICHS s vysokým stupněm pravděpodobnosti, ale neposkytne informaci o vhodnosti invazivní nebo konzervativní léčby. Koronarografické vyšetření by mělo být provedeno vždy při čerstvě zjištěném AP, u těžší formy AP (stupeň 3 a výše dle CCS), u nemocným s vysokou předtestovou pravděpodobností, zvláště není-li dostatečná odezva na farmakologickou léčbu. Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti také po srdeční zástavě, u nemocných s vážnými komo-

rovými arytmiemi a u nemocných léčených myokardiální revaskularizací (PCI, CABG), u kterých se brzy po zákroku objeví střední nebo těžká AP. (11)

Léčba anginy pectoris

V léčbě AP sledujeme dva cíle. Snažíme se nemocného zbavit obtíží a současně zlepšit jeho prognózu.

Nemocného nejvíce ohrožuje akutní uzávěr věnčitě tepny, který je příčinou akutního infarktu myokardu nebo náhlé smrti. Náhle vzniklá trombotická okluze vzniká nejčastěji na podkladě nestabilního plátu. Aterosklerotické pláty v koronárních tepnách dělíme na stabilní a nestabilní. Stabilní se vyznačují pevnou fibrózní slupkou a malým obsahem lipidů. Mohou být těsné a významně zužovat koronární tepnu. Nestabilní pláty obsahují hodně lipidů v jádru plátu s nahromaděním makrofágů bohatých na lipidy a mají jen tenkou fibrózní slupku. Právě tyto pláty, které nemusí významně zmenšovat průsvit cévy mohou být velmi nebezpečné. Jsou totiž náchylné k ruptuře, ke krvácení do plátu a následné trombóze. Ukázalo se, že většina infarktů je způsobena právě rupturou těchto lézí. Ruptura aterosklerotického plátu vedoucí k trombóze hraje klíčovou roli v patogenezi akutního infarktu myokardu (7). Velké klinické studie ukázaly, že progresi aterosklerotických změn lze účinnou léčbou zpomalit a v některých případech dokonce navodit i regresi tohoto zhoubného procesu. Doklady, že rozvoj aterosklerotických změn je proces ovlivnitelný jenom podtrhuje skutečnost, že prevence je nejúčinnější způsob ovlivnění

ICHS. Zvláštní pozornost pak zasluhují nemocní s více rizikovými faktory a nemocní s multifokálními projevy aterosklerózy.

Všeobecná opatření

Nemocný by měl být informován o podstatě onemocnění a příčinách jeho potíží. Měl by být poučen, že se musí zastavit, nebo přerušit činnost při které dochází k anginózní bolesti a také o sublingválním použití krátkodobého nitrátu. Měl by být upozorněn na možné bolesti hlavy nebo hypotenzi. Doporučeno by mělo být preventivní užití nitrátu před aktivitou, která nemocnému vyvolá bolesti. Důležité je, aby vyhledal lékaře, jestliže bolest přetrvává > 10 – 20 minut a neustupuje po použití krátkodobého nitrátu.

Nezbytnou součástí obecných opatření jsou změny životního stylu a dietních návyků. Tato jsou podrobně zpracována ve společném doporučení českých odborných společností. (5).

Sexuální aktivita

Kardiologičtí nemocní mají často tiché obavy týkající se kvality jejich života, ve které sexuální schopnosti hrají nezanedbatelnou roli. Strach ze sexuálního selhání nebo strach z kardiálních komplikací, jako následek sexuální aktivity, vytvářejí úzkost a napětí v partnerských vztazích. Snižují kvalitu života, vedou k depresím a ztrátě sebedůvěry. Sexuální aktivita nepředstavuje významnější fyzické zatížení. Přesto může sexuální aktivita vyprovokovat záchvat AP. Použití nitroglycerinu před stykem může pomoci. Nemocní, kteří používají inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5, sildenafil, varde-

Promed - Monosan

tabulka č. 2

Pravděpodobnost ICHS dle věku, bolesti a pohlaví

Věk	Pohlaví	Typická AP	Atypická AP	Neanginózní bolest	Asymptomatický nemocný
< 39	M	Střední	Střední	Nízká	Velmi nízká
	Ž	Střední	Velmi nízká	Velmi nízká	Velmi nízká
40 - 49	M	Vysoká	Střední	Střední	Nízká
	Ž	Střední	Nízká	Velmi nízká	Velmi nízká
50 - 59	M	Vysoká	Střední	Střední	Nízká
	Ž	Střední	Střední	Nízká	Velmi nízká
60 - 69	M	Vysoká	Střední	Střední	Nízká
	Ž	Vysoká	Střední	Střední	Nízká

Vysoká pravděpodobnost > 90%, střední 10 - 90%, nízká < 10%, velmi nízká < 5%

tabulka č. 3

Pravděpodobnost ICHS podle charakteru bolesti a výsledku testu

Charakter bolesti	Předtestová pravděpodobnost	Pozitivní test	Negativní test
Typická angína	90 %	98 %	75 %
Atypická angína	50 %	90 %	25 %
Neanginózní bolest	10 %	45 %	4 %
Bez bolesti	2 %	6 %	< 1 %

nafil, tadalafil) k léčbě erektilní dysfunkce musí být poučeni, že nemohou brát nitráty ani v případě stenokardií. Léčba nitráty je **absolutní kontraindikací** podávání inhibitorů PDE5, vzhledem k možnosti život ohrožující hypotenze (8). Týká se to jak dlouhodobého, tak krátkodobého použití. Toto omezení se týká i molsidomidu, který sice mezi nitráty nepatří, ale má stejný mechanismus účinku a amylnitritu, který sice není v distribuci lékáren, ale je prodáván jako afrodisiakum („poppers“).

Farmakologická léčba anginy pectoris

Farmakologickou léčbu AP si můžeme rozdělit na léčbu, která zlepšuje prognózu nemocných a na léčbu symptomů a ischémie.

Léčba zlepšující prognózu

Antiagregační léčba

Kyselina acetylosalicylová (ASA) představuje velmi účinnou látku s antiagregačním účinkem a navíc látku velmi levnou, což jistě není zanedbatelné. Její podání je indikované u všech nemocných s ICHS, samozřejmě s výjimkou případů její nesnášenlivosti. Dlouhodobá léčba ASA (Anopyrin, Godasal) výrazně snižuje riziko reinfarktu nebo úmrtí. V několika randomizovaných placebem kontrolovaných studiích, ve kterých byli nemocní náhodně vybráni mezi 1. týdnem a 7 lety po infarktu myokardu metaanalýza prokázala snížená kardiovaskulární mortality o 13 %, snížení nefatálních infarktů o 31 % a nefatálních cévních mozkových příhod o 42 %.

Ačkoliv všechny tyto studie zahrnovaly použití ASA v dávkách 300 - 1500 mg/den, studie SAPAT u nemocných s chronickou stabilní AP ukázala snížení nefatálních IM a náhlé smrti o 34 % při dávkách 75 mg/den. Za optimální dávku se pokládá denní dávka 75 - 150 mg (1).

Kyselina acetylosalicylová může způsobit na dávce závislé poškození žaludeční mukózy vedoucí k zažívacím potížím a gastrointestinálnímu krvácení. Alternativní léčbou je použití clopidogrelu, který nemá přímý efekt na žaludeční sliznici a dyspeptické potíže působí méně často. Možnost gastrointestinálního krvácení se však zvyšuje při každé antiagregační léčbě. Negativní vliv ASA na žaludeční mukózu může být zmírněn inhibicí sekrece žaludeční kyseliny. Nedávno publikovaná data ukázala, že přidání esomeprazolu k ASA mělo lepší efekt v prevenci krvácení u žaludečního vředu než použití clopidogrelu (16). Použití jiných léků (indobufen, dypiridamol) nemá opodstatnění. Antikoagulační léky (warfarin, trombinové inhibitory), které se kombinují s ASA u vysoce rizikových nemocných nejsou u chronické stabilní anginy indikovány s výjimkou nemocných s fibrilací síní.

Hypolipidemická léčba

Podle posledních Evropských doporučení jsou cílem léčby hodnoty celkového cholesterolu u nemocných s ICHS trvale < 4,5 mmol/ a LDL cholesterolu pod 2,5 mmol/l. Hodnoty HDL cholesterolu < 1mmol/l a triglyceridů nalačno > 2 mmol/l se rovněž pokládají za známky vyš-

šího koronárního rizika. Dosáhnout těchto hodnot režimovým opatřením, které je ovšem vždy nezbytné, je v mnoha případech nemožné a potom je třeba zahájit hypolipidemickou léčbu. Přednost v léčbě se dává statinům, u kterých preventivní studie jasně prokázaly, že při dlouhodobém podávání výrazně snižují koronární i celkovou mortalitu a rovněž snižují nutnost revascularizačních výkonů (2). Podobné důkazy u fibrátů zatím chybí, ale i přesto jsou plně indikovány u nemocných s hypertriglyceridemií, sníženým HDL cholesterolem a u nemocných se smíšenou hyperlipoproteinémií (HLP), kde je LDL cholesterol zvýšen jen lehce a převažuje zvýšení triglyceridů. U těžších forem smíšené HLP je vhodná kombinace statinů s fibráty. Nový přístup představují látky, které selektivně inhibují absorpci cholesterolu ve střevě. Prvním, selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu je ezetimib. Ezetimib je sice účinný i v monoterapii, ale jeho hlavní význam je v kombináční léčbě se statiny nebo fibráty. 10 mg ezetimibu snižuje LDL cholesterol o 18,5 % ve srovnání s placebem a zvyšuje HDL cholesterol o 3,5 % (20).

Zvláště lákavý terapeutický cíl je HDL cholesterol, jehož protektivní vliv byl prokázán v epidemiologických studiích. O pravděpodobném protektivním účinku HDL cholesterolu se ví poměrně dlouho, ale klíčové bylo zjištění, že plasmatické koncentrace HDL cholesterolu inverzně korelují s výskytem ICHS (19). Terapeutické možnosti zvýšení HDL cholesterolu jsou omezené. Z nefarmakologických postupů se doporučuje dostatek fyzické aktivity a malé dávky alkoholu.

Beta blokátory

Rovněž beta blokátory výrazně snižují riziko reinfarktu nebo úmrtí a měli by je dostávat všichni nemocní, u kterých není kontraindikace jejich podávání. Poklesem tepové frekvence, krevního tlaku a kontraktility snižují beta blokátory spotřebu kyslíku myokardem, dále blokují vliv katecholaminů, které mají arytmogenní účinky a přímý toxický efekt na metabolismus srdečního svalu. Tím zvyšují fibrilační práh a elektrickou stabilitu komor. Bradykardizující efekt prodlužuje diastolické plnění koronárních tepen a má pozitivní vliv na redistribuci koronárního průtoku. Z léčby profitují nejvíce nemocní starší a nemocní s asymptomatickou dysfunkcí LK. Vedle všeobecně známých účinků pravděpodobně při dlouhodobém podávání také brání remodelaci LK. Mají přímý, ale slabý protidestičkový účinek a snad i nepřímý antitrombotický efekt. Tyto vlastnosti společně s vlivem na výkyvy krevního tlaku pravděpodobně brání rupturám plátů a následně tromboze (10).

Zentiva - Lozap

ACE inhibitory

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jsou obecně uznávanou indikací v léčbě hypertenze a srdečního selhání. U nemocných po srdečním infarktu, kteří mají sníženou ejekční frakci pod 40 % nebo měli známky srdečního selhávání brání remodelaci levé komory srdeční a vedou k oddálení manifestace srdečního selhání. Základní účinky ACE inhibitorů spočívají v tom, že zlepšují životní prognózu, snižují počet hospitalizací, zpomalují progresi onemocnění, zlepšují symptomatologii, brání remodelaci srdeční, snižují výskyt infarktu myokardu a snižují výskyt nestabilní AP.

V současné době se ACE inhibitory pokládají za indikované u všech nemocných po infarktu myokardu a snižují při dlouhodobém sledování mortalitu o 20 – 25 % (9).

U nemocných se stabilní AP je vhodné podávat ACE inhibitory při současném výskytu hypertenze a diabetu, po prodělaném IM, u nemocných se srdečním selháním a také s asymptomatickou dysfunkcí levé komory. Dlouhodobý prospěch z léčby mohou mít pravděpodobně i nemocní bez výše jmenovaných průvodních onemocnění (11).

Léčba ischemie a symptomů

K dlouhodobé farmakologické léčbě nemocných s anginou pectoris se tradičně používají léky s hemodynamickým účinkem, jako jsou nitráty, beta blokátory a antagonisté kalciových kanálů. Všechny tyto léky vedou, byť různými hemodynamickými účinky k obnovení rovnováhy nabídky a spotřeby kyslíku v ischemickém myokardu. Snižují srdeční práci snížením afterloadu, preloadu, kontraktility nebo srdeční frekvence, nebo zvyšují dodávku kyslíku koronární vasodilatací, redistribucí krve a prodloužením diastoly.

Beta blokátory

Na podkladě současných znalostí, jsou beta blokátory lékem první volby u nemocných s AP. Mají prokazatelný antiischemický i antianginózní efekt a také zásadním způsobem zlepšují prognózu. Nejvhodnější jsou beta blokátory kardioselektivní bez vnitřní sympatomimetické aktivity s prodlouženou dobou účinku (metoprolol, bisoprolol, atenolol). Cílové dávky jsou: metoprolol 200 mg/den, bisoprolol 10 mg/den, atenolol 100 mg/den. Dávka se dá titrovat podle tepové frekvence, při akci 50 – 60 /min je pravděpodobná dostatečná inhibiče sympatické aktivity (3).

Nitráty

Nitráty patří k nejužívanějším lékům jak v akutním tak v chronické fázi ICHS. Jejich účinek spočívá v dilataci systémového cévního řečiště, ve va-

zodilatačním účinku na koronární tepny a v dilataci žilního systému. Působí okamžitou úlevu při záchvatu anginy pectoris a dlouhodobě působící preparáty zvyšují toleranci zátěže a omezují výskyt němé ischemie. Vedle všeobecně známých účinků se také předpokládá, že snižují agregaci destiček, jejich naplavování a adhezi k poškozenému endotelu a tím brání tvorbě trombu. U nitrátů se rovněž předpokládá pozitivní efekt na remodelaci LK. Navzdory jejich širokému použití, je stále sporný jejich efekt na snížení morbidity a mortality nemocných s anginou pectoris nebo nemocných po IM.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů specificky inhibují průnik Ca²⁺ do buněk srdečního svalu, buněk převodního systému a buněk hladkého svalstva cévní stěny. Jejich účinkem dochází k poklesu tonu cévní svaloviny s vazodilatací, snížení periferní cévní rezistence a poklesu krevního tlaku. Mají rovněž prokazatelný antianginózní efekt. Jedná se nehomogenní skupinu léků, jak z hlediska chemického složení, tak z hlediska léčebného účinku. Pro léčbu anginy pectoris jsou nejvhodnější dlouhodobě působící látky dihydropyridinového typu vyšší generace (amlodipin, felodipin, lacidipin).

Metabolická léčba

Prakticky jediným, v klinické praxi používaným lékem ze skupiny metabolických modulatorů je trimetazidin (TMZ), derivát piperazinu. Trimetazidin má prokazatelné antiischemické a antianginózní účinky v monoterapii i v kombinaci léčbě u nemocných se stabilní anginou pectoris. V řadě klinických studií potvrdil vyšší klinický přínos v kombinaci s hemodynamickým lékem, než je tomu u vzájemné kombinace dvou nebo tří hemodynamických léků (17, 18). I u nás proběhly studie, které prokázaly jeho příznivý efekt (12, 15).

Nové léky

Nově se do léčby AP zavádí inhibitor sinusového uzlu ivabradin, který má negativní chronotropní efekt a nemá negativní inotropní efekt. Jeho užití se předpokládá jako alternativní léčba při intoleranci beta blokátorů. V roce 2006 by měl být registrován v ČR.

Doporučení pro racionální farmakoterapii

Při volbě farmakologické léčby AP je třeba vycházet z individuální potřeby každého nemocného. Krátkodobě působící nitráty by měl dostat každý nemocný s poučením o jejich správném použití. Preferovanou léčbou AP je monoterapii některým z klasických antianginózních léků v dostatečné denní dávce. Jako

léky volby jsou jednoznačně doporučovány beta blokátory. Monoterapie betablokátory je obvykle účinná u 60 – 80 % nemocných se stabilní AP (13). Není-li monoterapií dostatečně účinná, je vhodná dvojkombinace léků, zpravidla kombinace beta blokátorů s dlouhodobě působícím blokátorem kalciových kanálů dihydropyridinového typu nebo s dlouhodobě působícím nitrátem. Vhodná je i kombinací léčba s trimetazidem. Před případným nasazením třetího léku se doporučuje napřed využít všech možných dvojkombinací dostupných léků v maximální dávce. Léčba trojkombinací má větší riziko nežádoucích účinků a zejména hypotenze může vést paradoxně k zhoršení anginózních potíží. U nemocných, u kterých nelze zvládnout potíže dvojkombinací je třeba indikovat koronarografické vyšetření a případnou revaskularizaci.

Ne všichni nemocní jsou však vhodní pro revaskularizační zákrok a je také pravděpodobné, že bude přibývat nemocných, kteří již jednu nebo obě metody absolvovali a další zákrok již není technicky možný. V těchto situacích se budeme muset spolehnout především na farmakologickou léčbu.

Literatura:

- 1) Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71 – 86
- 2) Ballantyne C. Evolving concepts and a new approach for management of hyperlipidemia. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl J): J1 – J3
- 3) Bultas J. Léčba anginy pectoris. Jak dnes, jak zítra? *Medicína pro praxi* 2004; 5: 14 – 30
- 4) Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522 – 523
- 5) Čiřková R, Býma S, Češka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005; 47 (Supplementum) 3 – 14
- 6) Diamond A. G. A clinically relevant classification of chest pain discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 574 – 575
- 7) Falk E., Shah P. K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657 – 671
- 8) Fox K. M., Thadani U., Ma P. T., et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 2206 – 2212
- 9) Fox M. K. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782 – 788
- 10) Freemantle N., Urdahl H., Eastaugh J., et al. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (miss)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 243 – 250
- 11) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341 – 1381
- 12) Hradec J., Filipová J. TRIKET I a II (TRimetazidin v kombinaci s Existující Terapií). Výsledky české a slovenské multicentrické studie u 320 nemocných se stabilní námahovou anginou pectoris. *Cor Vasa* 2001; 43: 436 – 442
- 13) Hradec M. Kombinační léčba anginy pectoris. *Remedia* 2006; 16: 237 – 242
- 14) Chaloupka V. Zátěžové testy v kardiologii. Zátěžová elektrokardiografie. *Cor et Vasa* 2000; 42: K43 – K49
- 15) Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě stabilní anginy pectoris. TRIADA – (TRimetazidine in stable Angina twice Daily) Vnitřní Léč 2006; 52: 609 – 614
- 16) Chan F. K., Chink J. Y., Wong V. W., et al. Clopidogrel vs. and esomeprazole to prevent recurrent bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238 – 244
- 17) Levy S. and Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 12B – 16B
- 18) Manchanda S. C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353 – 357
- 19) Olsson A. G., Schwartz G. G., Szarek M., et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890 – 896
- 20) Sudhop T., Lutjohann D., Kodal A., et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943 – 1948

Kašel

jako příznak různých nemocí

MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc.

Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové

Souhrn:

Velmi obvyklý příznak jakým je kašel, může být způsoben nejrůznějšími nemocemi.

Nejčastěji se s ním setkáváme při infektech horních nebo dolních cest dýchacích, ale může být rovněž příznakem i jiného, podstatně závažnějšího onemocnění.

Klíčová slova:

kašel, dýchací cesty, praktický lékař

O tom, že při stanovení diagnózy začínáme pečlivou anamnézou, jsme slyšeli již v počátečních ročnících na lékařské fakultě a i když je na tuto metodu kladen důraz, stále se setkáváme s tím, že lékařů stačí jen dotaz na to, zda kašel vznikl před několika dny, nebo zda má charakter chronického příznaku (tedy zda mluvíme o kašli akutním, chronickém, který trvá obvykle déle než 4 – 6 týdnů) a nebo zda se jedná o kašel rekurentní, který je charakteristický pro nemocné s bron-

chiálním astmatem). Každý z nás, kdo se léčbě pacientů v ordinaci praktického lékaře věnuje déle ví, že tato informace, byť i důležitá pro stanovení třeba i jen pracovní diagnózy, nestačí.

Vždy je důležité se zeptat, zda se jedná o kašel suchý – dráždivý, nebo zda je to kašel produktivní – vlhký. Pak ještě potřebujeme další specifikaci o kvalitě vykašlávaného sputa.

Jiným dělením může být podle charakte-

ru tohoto příznaku, frekvenci – zda se jedná o izolované salvy kašle, nebo série záchvatů, podle doby výskytu je velmi důležité vodítko ke stanovení diagnózy (kašel v noci, v poloze na zádech při kardiálních onemocněních).

Také charakter kašle může být vhodnou pomůckou – některé z nich jsou drsné, suché, štěkavé, sakadované a podobně. Jiné dělení je pak podle onemocnění různých orgánů, které mohou být spojeny s kašlem.

Kašel je projevem **bakteriálních nebo virových** onemocnění dýchacích cest. **Chronická i akutní laryngitida** může vedle chrapotu, škrábání v krku, pocitu dušnosti se prezentovat kašlem, přičemž vyvolávajícím faktorem tohoto onemocnění mohou být výše zmíněné infekce, či pobyt v zakouřeném nebo prašném prostředí, zhoršená nosní průchodnost, chronické záněty vedlejších nosních dutin, ale i špatná hlasová technika, tuberkulóza nebo dokonce karcinom hrtanu.

Promed - Ambrosan

Thyreoiditis subacuta de Quervain

MUDr. Jiří Šramhauser

Praktický lékař, Poliklinika Teplice

Pac. T. D. - věk 37 let

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Osobní anamnéza: Operace varixů v roce 1999-nekuřačka.

Alergická anamnéza: negat., recidivující bolesti Th-LS -pateře, recidivující katary horních cest dýchacích, provázené zduřením krčních lymfatických uzlin-léčeno 1x Doxybenem, 1x Triprinem.

SONO krku v r. 2001: štítná žláza nezvětšena - hypochoyenní ložisko v levém laloku vel 3,6 x 2,5 mm, uzliny nezvětšny, bez patologie. Rtg plic: bez ložiskových změn, krevní obraz + diferenciál: v mezích normy. FW:2/hod. V dětsví tonsilectomie.

6.VIII.06 na dovolené na Krétě pac. ošetřena ambulantně pro teploty 39°C, bolesti v krku. Ordinován ambulantně Amoclen 626 3 x 1 Paralen, Hexalen sol. k výplachům úst. Na kontrolu přichází po návratu 14.VIII. 06 - je bez teplot, má dyspesii a nauseu po Augmentinu.

Objektivně: T: 36,6°C - nasofarynx klidný - stav po TE, jazyk lehce povleklý, krční uzliny nezvětšny. FW: 8/hod. Doporučen ještě klidový režim dobrat Augmentin - celkem 7 dní - pc. nevyžaduje prac. neschopnost - pracuje privátně jako masérka.

14.VIII.06 večer vzestup teplot na 37,5°C malátnost opět bolesti v krku, nemůže polykat.

Vyšetřena následující den v ordinaci: T: 37,7°C - hrdlo klidné, difúzně prosáklá a výrazně palpačně citlivá štítná žláza a chrupavka štítná. P: 120/min, TK: 110/70 na plicích dýchání sklípkové. ORL-konsiliárním vyšetřením vyloučena afekce laryngu (epiglotitida). Stav uzavřen jako velmi suspektní thyreoiditida virové etiologie de Quervainova typu. Ordinován Brufen 400 3 x 1, studené obklady. Endokrinolog. konsilium potvrzuje diagnózu - k terapii přidán Prednison forte 1 tbl. ráno.

5.IX.06 při kontrole se pac. cítí dobře, je bez teplot, pociťuje mírné napětí po obou stranách krku, v dolní čelisti a ve spáncích, úna-

va. Palp. štítnice ještě prosáklá, nebolestivá. P: 96/min. mírný třes prstů a víček, lesk sklér, dlaně teplé, nepotí se.

Biochemie: TSH: 0,65, FT3: 5,8 FT4: 18,3 Anti -TPO: 20,00 - vše v mezích ref. hodnot. 13.IX.06 Kontrola: Pocit stažení krku ustoupil, únavu již neudává, ani bolesti v dolní čelisti a ve spáncích - P: 72/min. prav. TK: 120/70 - bez teploty, štítnice nezvětšena, měkká, nebolestivá. Třes víček a prstů vymizel.

Biochemie: FW: 15/hod. CRP: 0,1 Prednison a Ibalgin vysazen - dále bez terapie - pacientka zcela bez potíží. Začíná pracovat. Endokrinologem doporučena kontrola FT4 a TSH za 4 měsíce.

SONO štítné žlázy - 18.IX.06: štítná žláza nezvětšena, hypochoyenní uzly v obou lalocích.

Komentář: Subakutní, obrovskobuněčná, granulomatózní, nebo de Quervainova thyreoiditida je akutní zánětlivé onemocnění štítné žlázy, pravděpodobně virové etiologie.

V klinickém obraze jsou popisovány subfebrilie, někdy teploty kolem 38°C, náhlý začátek bolesti v krku, které vyzařují do dolní čelisti, do uší - proto je nemoc zaměněna za faryngitidu nebo otitidu. Jsou bolesti při polykání a otáčení hlavy - štítná žláza je zvětšena, enormně palpačně bolestivá v začátcích nemoci je obraz hypertyreózy, malátnost až kolapsové stavy. Nemoc odezní během několika týdnů bez následků - jen vzácně vyústí v hypothyreózu. Terapie spočívá v podání antipyretik (Acylpyrin, Brufen), event. krátkodobě glukokortikoidy-Prednison.

V našem případě byly krátkodobě pozorovány klinické známky hypertyreózy, které po několika dnech ustoupily a nebyly provázeny laboratorním zvýšením FT4, ale pouze snížením TSH.

Ani zánětlivé markery - FW, CRP - nedoznaly výrazného zvýšení.

Stav se během měsíce upravil ad integrum.

Pacientka pracuje je bez obtíží, bez terapie.

Přesto bude dále sledován klinický stav i biochemické markery štítné žlázy.

Tato kazuistika je publikována v rámci soutěže

Nejlepší kazuistika časopisu PRACTICUS

a její autor bude zařazen do slosování o přístroj CRP

Průdušnice je dalším orgánem jehož onemocnění může vyvolávat kašel (tracheitida, chřipka, spalničky, ale opět tuberkulóza, se kterou se stále ještě můžeme setkat a měli bychom na ni myslet).

Rovněž ale procesy, které vedou ke **zbytnění tkání v hltanu** - jako je hypertrofická adenoidní vegetace, ale i leukémie mohou kašel vyvolávat. Z dalších hematologických onemocnění může agranulocytóza způsobená intoxikací těžkými kovy, která vyvolá faryngitidu, se může prezentovat kašlem.

Onemocnění **horních partií dýchacích**, jako je hrtan a průdušnice, se prezentuje velmi často především kašlem, přičemž onemocnění těchto orgánů vedle již dříve zmínovaných infekcí virových či bakteriálních může být projevem závažného onemocnění, kterým je tuberkulóza, karcinom vedle laryngitidy, chřipky, či spalniček, které i přes očkování se ještě stále vyskytují.

Kašel může být vyprovokován i zevními škodlivinami, kouřem, případně chlórem, které poškozují rovněž tyto partie dýchacích cest.. Pokud postupujeme distálně po dýchacích cestách, tak **v průduškách** může být zdrojem kašle akutní nebo chronická bronchitida, sinusitida, bronchiektázie, kouření, astma bronchiale, případně cizí těleso.

Nemoci plicního parenchymu by vyžadovaly samostatnou kapitolu, ale i orgány mimo respirační trakt mohou být při poškození zdrojem kašle.

U refluxní esofagitidy je jedním ze závažných příznaků právě kašel, karcinom jícnu vedle polykacích potíží může také vyvolávat kašel, jako například i divertikl jícnu nebo tracheoesofageální píštěl.

Nemoci **v mediastinu** se vedle dalších příznaků mohou prezentovat kašlem, ať již se jedná o aneurysma aorty, mediastinitidu, Hodgkinovu chorobu, dermoidní cystu, nebo další.

Velmi závažným příznakem může být kašel u městnavé **srdeční nedostatečnosti**.

Zvláště v poloze na znak, kdy paci-

enti si podkládají hlavu více polštáři, nebo dokonce spí v polosedě, aby se tomuto nepříjemnému příznaku vyhnuli. Samostatnou zmínku by potom zasloužily ACE inhibitory, které vedle příznivých účinků na regulaci krevního tlaku vyvolávají u citlivých pacientů záchvaty dráždivého kašle.

Léčba by měla být vždy kauzální, ale v některých případech jsme nuceni léčit symptomaticky a zde předkládáme několik návodů:

K potlačení kašle používáme **antitusika**, která svým účinkem působí na centrum proti kašli v CNS tím, že tlumí podněty jeho vzniku z nemocných dýchacích cest. Je vhodné je užívat, pokud kašel je suchý a dráždivý, často vyčerpávající nemocného a především ho ruší při spánku.

Hlavním zástupcem této skupiny jsou opioidy, z nich pak především **kodein**, s jistým nebezpečím, že na něj vznikne léková závislost. Ještě silnějším zástupcem této skupiny je pak **etylmorfin** a naopak slabším a vhodným lékem pro děti je **kodyn**. Kromě centrálně působících antitusik jsou ještě s periferním

účinkem neopiátová antitusika, bez euforizujícího účinku a mezi ně patří **butamirát** a **pentoxyverin**.

Zástupci kodeinových preparátů jsou speciality: Codein, Codipront, Kodynal, Etylmorfin je obsažen v Doplanu a folkodinum je v Neokodynu.

Mezi speciality působící periferně je z antitusik předepisován (Sinecod, Distostat, Stoptussin, Tussin, Silomat, Sedotussin, Libexin).

Druhou skupinou léků používaných při kašli jsou **expektorancia**, která usnadňují vykašlávání, snižují vazkost hlenu tím, že mění jeho strukturu, a zvyšují jeho obsah. **Mukolytika**, jako na příklad **bromhexin** (Bisolvon, Bromhexin, Flegamina, Paxirasol), **N - acetylcystein** (Acetylcystein, Broncholsin, Flumucil, Solmucol), **mesna** (Mistabron, Mucoflucid a **ambroxol** (Ambrobene, Ambrosan, Bronchopront), **guaifenezin** (Stoptussin), **emetin** (Ipecarin, Kodynal...), **belladonnae radice alcaloida** (Solutan), **droserae extractum fluidum** (Tussilen). Především v lidovém léčitelství se osvědčily léky zředující hlen, mimo jiné i tím, že zvyšují jeho produkci a jsou

vhodné, pokud se užívají s velkým množstvím tekutin. To ostatně doporučujeme většinou, pokud se jedná o kašel „z nachlazení“ Patří sem **rostlinné saponiny**, **jodid draselný**, **bromoforn**, **chlorid amonný** a **guaifenezin**.

Zvláštní skupinu pak tvoří léky proti **bronchiálnímu astmatu (antiastmatika)**, která nejsou součástí tohoto článku.

Jak je vidět, léků používaných při kašli je velké množství, a to jsme nevzpomněli kauzální léčbu u infekcí způsobených bakteriemi, vedlejších účinků léků a mnoho dalších. Každý lékař by při volbě léku proti kašli měl postupovat po stanovení diagnózy a ordinovat lék, který je pro dané onemocnění nejvhodnější.

Literatura:

- 1) Gotthard Schettler, alt. Repetitorium praktického lékaře Galén 1995, str. 426
- 2) R. Douglas Collins Diferenciální diagnostika prvního kontaktu Grada 1993, str. 314, 315
- 3) P. Višňovský, Farmakologie do kapsy, Maxdorf Jesenius, 1998, str. 82 - 92



Lék pro každou věk

Lokální antibiotická a protizánětlivá léčba

Bioparox®

fusafungin

Nová forma

Speciální aplikátor pro děti

Příjemnější dávkování

2 inhalace nosem a 4 inhalace ústy ~ 4x denně

Složení: Fusafunginum 0,5 g ve 100 ml roztoku. **Charakteristika:** Mikronizovaný aerosol obsahující 10 ml (400 odměřených dávek) roztoku se třemi nástavci (1 ústní nástavec a 2 nosní nástavce). **Indikace:** Lokální léčba zánětu a infekcí sliznice hltanu a dýchacích cest – při rhinitis, sinusitis, rhinopharyngitis, laryngitis, pharyngitis, tonsillitis, stavech po tonsilektomii, tracheitis, bronchitis. **Dávkování a způsob podávání:** Přípravek je určen pro inhalaci ústy a nosem. Dávkování je stejné pro všechny indikace. **Dospělí:** Obvykle 4krát denně 2 vstíčky do každé nosní dírky a 4 vstíčky do úst. **Děti nad 30 měsíců:** Obvykle 4krát denně 1 až 2 vstíčky do každé nosní dírky a 2 až 4 vstíčky do úst. K dosažení maximálního a dlouhodobého účinku je třeba dodržovat dávkování a podávání přípravku 8-10 dní. **Kontraindikace:** Děti mladší 30 měsíců, známá nebo předpokládaná přecitlivělost na účinnou látku nebo pomocné látky. **Speciální upozornění:** Indikace neoprávněje k dlouhodobé terapii, protože může dojít k porušení rovnováhy mikrobiální flóry s nebezpečím šíření bakteriální infekce. V případě příznaků celkové infekce je nutné podání systémového antibiotika. **Interakce:** Dosud nebyly zaznamenány žádné lékové interakce s topicky podávaným fusafunginem, ani při současném podávání se systémovými antibiotiky. **Nežádoucí účinky:** Žižka se mohou vyskytnout bukataryngeální intence a záchvaty kýchání. Jsou zpravidla přechodné a nevyžadují přerušování léčby. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 50 °C. Nádobka se nesmí propíchnout a ani prázdná vhažovat do ohně. **Registrační číslo:** 15/833/925/C. Přesné informace o preskripci viz Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách i bez lékařského předpisu. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese: **Servier, s.r.o.,** Praha City Center, Klimentská 46, 110 02 Praha 1, tel.: +420 222 118 510, fax: +420 222 118 501, www.servier.cz Držitel registračního rozhodnutí: **Les Laboratoires Servier**, 22 rue Garnier, 922 00 Neuilly-sur-Seine, France. **Datum poslední revize textu:** červenec 2005.



znalostní test č.8/2006 - hodnocen **5 kredity ČLK**

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

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

Podmínkou ČLK pro přidělení kreditů je zaslání odpovědí v písemné podobě na odpovědním lístku

nebo elektronicky na www.svl.cz, a to nejdéle do **30.11.2006**.

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.

SCREENING SPORADICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU - VÝZNAMNÝ PREVENTIVNÍ PROGRAM

1. Sporadický kolorektální karcinom (KR-CA) je karcinom u jedinců, kteří nemají v RA ani OA střevní nádor ani ulcerosní nebo Crohnovu kolitidu:

- a) 30- 50% sporadických KR-CA vzniká maligní přeměnou adenomového polypu
- b) 75-80% sporadických KR-CA vzniká maligní přeměnou adenomového polypu
- c) vznik sporadického KR-CA nemá žádný vztah k adenomovému polypu

NEMOCNÝ PO AKUTNÍM ZÁNĚTU JATER

2. V ČR je nemocný s akutním zánětem jater hospitalizován na infekčním oddělení a to:

- a) nejméně 14 dnů
- b) nejméně 6 týdnů
- c) nejméně 3 měsíce

3. Sexuální přenos HCV:

- a) je celkem častý a vyskytuje se až u 20% stabilních a monogamních párů
- b) je méně častý, vyskytuje se u cca 5% stabilních a monogamních párů
- c) nemá pro šíření HCV žádný význam

4. Nosičství HBsAg (vironosičství):

- a) jde o pouhou pozitivitu HBsAg, nejde

- však o chronickou infekci
- b) jde o formu chronické infekce, kde kromě positivity HBsAg je přít. i pozitivita anti HBe a nti HBc protilátek
- c) u nosičství HBsAg nemůže nikdy dojít k reaktivaci viru

5. Chronická infekce HCV je dnes nejdůležitější příčinou chronického jaterního onemocnění. Chronická infekce HCV je definována jako perzistence viru v organismu po dobu:

- a) delší než 4 týdny
- b) delší než 3 měsíce
- c) delší než 6-12 měsíců

ANGINA PECTORIS - SOUČASNÝ POHLED NA DIAGNOSTIKU A LÉČBU

6. U nemocných se stabilní AP se stupeň intenzity potíží klasifikuje podle klasifikace:

- a) NYHA (New York Heart Association)
- b) CCS (Canadian Cardiovascular Society)
- c) pro určení intenzity AP neexistuje žádná zvláštní klasifikace, příznaky jsou buď přítomny nebo nepřítomny nejsou

7. Všichni nemocní s podezřením na AP by měli mít natočený klidové EKG:

- a) klidové EKG poskytne informaci o stupni postižení koronárních cév
- b) nemocní s AP mají na klidovém EKG ob-

vykle nález 1mm elevací ST v hrudních svodech

- c) I nemocný s těžkou formou AP může mít zcela normální EKG

8. Koronarografické vyšetření je indikováno:

- a) vždy při čerstvě zjištěné AP
- b) u těžší formy AP (st. 3 a výše)
- c) u nemocných kde není dostatečná odezva na farmakologickou léčbu

9. Při volbě farmakologické léčby AP je třeba vycházet z individuální potřeby každého nemocného:

- a) Preferovanou léčbou AP je monoterapie některým z klasických antianginosních léků v dostatečné denní dávce
- b) Jako léky volby u stabilní AP jsou jednoznačně doporučovány betablokátory
- c) Léčbu začínáme vždy kombinací alespoň dvou antianginosních léků, nejlépe betablokátoru a blokátoru kalciového kanálu

10. ACE inhibitory se pokládají za indikované u všech nemocných po infarktu myokardu. U nemocných se stabilní AP je vhodné je podávat:

- a) při současném výskytu hypertenze a diabetu
- b) u nemocných se srdečním selháním
- c) u nemocných se srdečním selháním jsou kontraindikovány

V tomto testu může být více správných odpovědí.

odpovědní lístek - test č. 8/2006

Jméno a příjmení

Adresa pracoviště

Členské číslo SVL (povinný údaj)

(bez tohoto čísla kredity nemohou být přiděleny)

řešení:

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

Pfizer - Accuzide

Zentiva - Coxtral