



Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

# practicus

číslo 1/2007

ročník 6

určeno všem  
praktickým  
lékařům



"Život je našim  
životním posláním"



Vydává  
Practicus s.r.o.

[www.practicus.cz](http://www.practicus.cz)



**znalostní test**  
hodnocen  
**5 kredity ČLK**  
**najdete na konci**  
**časopisu**

**Z obsahu:**

**Neuroinfekce**

**Fluorochinolony**

**Mužská sexuální dysfunkce**

**Závažná dyslipidemie v praxi**

**Informační stránky SVL ČLS JEP**

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

## **Inzerce Breviř**



## EDITORIAL

## Máme právo vědět

Vážené kolegyně a kolegové,

Vzhledem k tomu, že zdravotní pojišťovny ukončily rok 2006 v dobré ekonomické kondici, vytvořila se vhodná situace, kdy by s námi mohly uzavřít nové smluvní výkony, o jejichž nasmlouvání se mnozí z nás již delší dobu snaží. Nyní jde hlavně o výkony v tzv. POCT (Point of care testing) režimu, tj. o laboratorní metody, které můžeme provést přímo v ordinaci, kde vyšetřujeme pacienta. V bodníku MZ jsou již dávno zaneseny kódy 02230 - KVANTITATIVNÍ STANOVENÍ CRP (POCT) a 01443 - KVANTITATIVNÍ STANOVENÍ INR Z KAPILÁRNÍ KRVE (POCT). Přesto jejich nasmlouvání je stále obtížné. Pojišťovny se brání, že na tuto péči nemají dostatek financí, a přitom za vyšetření CRP v ordinaci zaplatí 87 bodů a za vyšetření v laboratoři 130 bodů.

Mým původním záměrem bylo v tomto čísle na info stránkách SVL publikovat podmínky, za kterých je možno tyto kódy nasmlouvat. S dotazem na podmínky jsem proto zavolala na několik poboček naší největší zdravotní pojišťovny, ale dostalo se mi velmi různých odpovědí. Někde možnost nasmlouvání odmítli zcela, jinde udávali různé kombinace podmínek, někde požadují účast na úvodním certifikovaném semináři organizovaném výhradně IPVZ (i přes mou argumentaci, že k pořádání těchto seminářů jsou akreditovány i jiné subjekty), jinde říkali že se řídí podle vnitřních předpisů VZP a jinde zase podle toho, co je psáno v zákoně u registrace příslušného kódu. Písemné podmínky mi nikde nechtěli poskytnout. Skončila jsem až na ústředí pojišťovny, opět bez většího úspěchu. Jediné, co jsem se dozvěděla naprosto přesně je to, že splnění podmínek nestačí a že pojišťovna nakupuje pouze služby, které potřebuje. Každý lékař se má individuálně domluvit na své pobočce. Na to, podle jakých pravidel se na pobočkách rozhoduje a kteří klienti a u kterých lékařů tuto péči potřebují a kteří ne, jsem se odpověď nedozvěděla.

Nicméně je zřejmé, že ani klienti ani poskytovatelé péče (a nejspíše ani zaměstnanci pojišťovny) nedostávají dostatečné informace. Jde o pouhý nepořádek nebo o cílené omezování práva na informace, které je v demokratické společnosti trestné?

Nakonec jsem se rozhodla napsat písemný dotaz na podmínky nasmlouvání těchto kódů přímo na generálního ředitele pojišťovny. Doufám, že jeho vyjádření vnese do této problematiky jasno a že Vás na příštích info-stránkách SVL budeme již moci správně informovat.

Vaše

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 Brejtník**  
(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.**  
(Praha)

## Najdete v příštím čísle...



- Dolní dyspeptický syndrom
- Deprese a úzkosti
- Dna
- Alergie na latex

## Obsah

- ▶ **Fluorochinolony - kriticky ohrožená skupina ATB**  
MUDr. Vlastimil Jindrák a kol. .... 6
- ▶ **Nejnovější trendy léčby závažné dyslipidemie v praxi**  
Doc. Věra Adámková, CSc. .... 12
- ▶ **POEM** ..... 15
- ▶ **Neuroinfekce**  
MUDr. Hana Machová ..... 16
- ▶ **SVL informuje** ..... 20
- ▶ **Mužská sexuální dysfunkce**  
MUDr. Vladimír Kubíček, CSc. .... 22
- ▶ **Kazuistika:**  
Sexuální dysfunkce u muže a celkový zdravotní stav ..... 27
- ▶ **Zvyšují inhibitory AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II (sartany) riziko infarktu myokardu?**  
Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. .... 28
- ▶ **Rosacea**  
Doc. MUDr. Olga Vohradníková, CSc. .... 30
- ▶ **Pohybová aktivita u pacientů s chronickým srdečním selháním**  
Mgr. Věra Kubrychtová ..... 32
- ▶ **Diagnostika a léčba parenchymových nádorů ledviny dospělého věku**  
Prim. MUDr. Pavel Dušek ..... 34
- ▶ **Znalostní test** ..... 38



# 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**
- ▶ **Medical Tribune**
- ▶ **Pfizer**
- ▶ **Sanofi Aventis**
- ▶ **Servier**

**Hartmann Rico**

# Fluorochinolony

## – kriticky ohrožená skupina antibiotik

**MUDr. Vlastimil Jindrák**

Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotická stanice Nemocnice Na Homolce, Praha

**RNDr. Pavla Urbášková, CSc.**

Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha

**MUDr. Otakar Nyč**

Ústav lékařské mikrobiologie, Fakultní nemocnice Motol, Praha

### Souhrn:

**Charakteristika lékové skupiny: do této skupiny patří močová chemoterapeutika užívaná od 60. let minulého století (kyselina nalidixová, kyselina oxolinová, atd.), která se dnes prakticky nepoužívají. V posledních 25 letech bylo do praxe postupně zavedeno mnoho systémově účinných fluorovaných chinolonů, které jsou relativně širokospektré, baktericidní a jsou dobře tolerovány. Mají výborné farmakokinetické vlastnosti (dobrý průnik, dlouhý biologický poločas), vynikající biologickou dostupnost, která umožňuje perorální podávání i v případě závažných infekcí, a také přijatelnou cenu. Kontraindikovány jsou ve věkové skupině do 18 let, v těhotenství a laktaci. Mohou mít řadu interakcí s jinými lékovými skupinami, což je třeba mít na paměti. Poměrně mnoho nadějných látek z této skupiny muselo být staženo z používání pro vážné nežádoucí účinky.**

**Klíčová slova:**  
fluorochinolony, ATB, indikace

spiračních patogenů. Jejich použití může být oprávněné v zemích, kde je extrémně vysoký výskyt rezistence k základním lékům volby (peniciliny, tetracykliny, makrolidy).

### Ztrácíme chinolonová antibiotika

Výhodné farmakokinetické vlastnosti, dobrá klinická účinnost, snadné perorální podávání a nízká cena vedly postupně k **masivnímu nadužívání** chinolonů v primární, ambulantní i nemocniční péči. Nebezpečným důsledkem je alarmující a překvapivě rychlý vzestup rezistence k této lékové skupině, která způsobuje ztrátu účinnosti. Důležité je, že **rezistence je zkřížená**, to znamená, že ve vysokém stupni zasahuje všechny generace chinolonů bez výjimky. Nastupuje někdy velmi rychle, v některých případech lze pozorovat **vznik rezistence během léčby (intra therapiam)**, například u pseudomonád je tento fenomén častý, především při delším podávání. Podobný problém vzniká také u jiných bakterií (*Escherichia coli*, aj.), a to zejména při dlouhodobém, **preventivním podávání nízkých dávek**, kdy v poslední době nahradil norfloxacin tradičně používaný nitrofurantoin při prevenci recidivujících a chronických uroinfekcí. **Ztráta základních léků volby**, které mizí z našeho trhu, je další podstatnou **příčinou nadužívání fluorochinolonů** (nitrofurantoin chybějící na trhu v letech 2004 a 2005, a zřejmě stále ohrožený).

Ať už je důvod podání chinolonů jakýkoliv, je třeba počítat s tím, že ovlivňují nejenom předpokládaného původce infekce, ale také tzv. rezidentní mikroflóru, přítomnou na sliznicích dýchacích cest, ve střevě atp. Tak může docházet k postupnému nárůstu rezistence u některých bakterií, u nichž dosud nejsou chi-

Chinolony lze dělit do čtyř základních generací:

- ▶ **První generace** zahrnuje starší močová chemoterapeutika (**kyselina nalidixová, oxolinová, pipemidová** a jiné), se spektrem omezeným na některé gramnegativní tyčky (*Escherichia coli* a jiné enterobaktérie), jejichž indikace se omezují na léčbu nekomplikovaných močových infekcí. Většina látek z této skupiny se dnes v praxi nepoužívá.
- ▶ **Druhá generace** má širší spektrum účinnosti (některé látky účinkují i na *Pseudomonas aeruginosa*, v omezené míře na některé grampozitivní bakterie, chlamydie nebo mykoplasmata). Patří sem zejména **ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, pefloxacin** a **norfloxacin**. S výjimkou norfloxacinu se látky této skupiny distribuují systémově, což podstatně rozšiřuje mož-

nosti jejich terapeutického užití.

- ▶ **Třetí generace** zahrnuje látky s účinkem rozšířeným na *Streptococcus pneumoniae*, které však nejsou v České republice k dispozici a většina z nich se nepoužívá ani jinde pro závažné nežádoucí účinky. Patří sem například gatifloxacin, sparfloxacin, pazufloxacin a tosufloxacin.
- ▶ **Čtvrtá generace** je charakteristická rozšířenou účinností na grampozitivní koky (včetně pneumokoků rezistentních k penicilinu, makrolidům apod.) a na některé anaerobní mikroby. Patří sem zejména **moxifloxacin** a některé další látky u nás neregistrované, z nichž většina je užívána omezeně pro některé závažné nežádoucí účinky (trovafloxacin aj.). Někdy se označují jako tzv. „respirační chinolony“, pro dobrou účinnost na většinu bakteriálních re-

### Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k ciprofloxacinu v Evropě v roce 2005 (data EARSS)

Proportion of Fluoroquinolones resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2005 (© EARSS)



Obr. č. 1: Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k ciprofloxacinu v Evropě v roce 2005 (data EARSS).

nolony terapeuticky užívány a přípravky vyšších generací se rezervují pro období, kdy budou ztrácet účinnost základní léky volby. Toto nebezpečí se může týkat například pneumokoků, které mají v našich podmínkách dlouhodobě vynikající citlivost k penicilinu i běžným alternativním

antibiotikům a léčba chinolony základních generací je zde klinicky neúčinná. Dlouhodobě vysoká spotřeba chinolonů v populaci může vést k nárůstu rezistence kmenů pneumokoků osidlujících sliznice dýchacích cest dříve, než bude epidemiologická situace vyžadovat

### Trend v rezistenci *Escherichia coli* k ciprofloxacinu u kmenů z moče a z krve (data NRL pro antibiotika)



Obr. č. 2: Trend v rezistenci *Escherichia coli* k ciprofloxacinu u kmenů z moče a z krve (data NRL pro antibiotika).

terapeutické použití alternativních léků vyšší generace (moxifloxacin). Dalším specifickým fenoménem je používání chinolonů ve **veterinární oblasti**, zejména v chovech drůbeže, kde existuje rezervoár pro rezistentní kampylobakterové, nebo vzácněji salmonelové infekce.

## Boehringer - Mucosolvan

Údaje z evropského systému sledování antibiotické rezistence **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) dokumentují extrémně nebezpečnou situaci v rezistenci gramnegativních bakterií vyvolávajících sepse. Bez-mála **polovina invazivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas***

sepse. V evropském systému sledování antibiotické rezistence EARSS je dokumentován rychlý vzestup rezistence k chinolonům v mnoha zemích, jeden z nejstrmějších trendů ale zaznamenáváme v České republice (obr. č. 3). Mezi roky 2000 a 2005 došlo k **nárůstu z 8 % na více než 20 %** (obr. č. 2) a vzestup

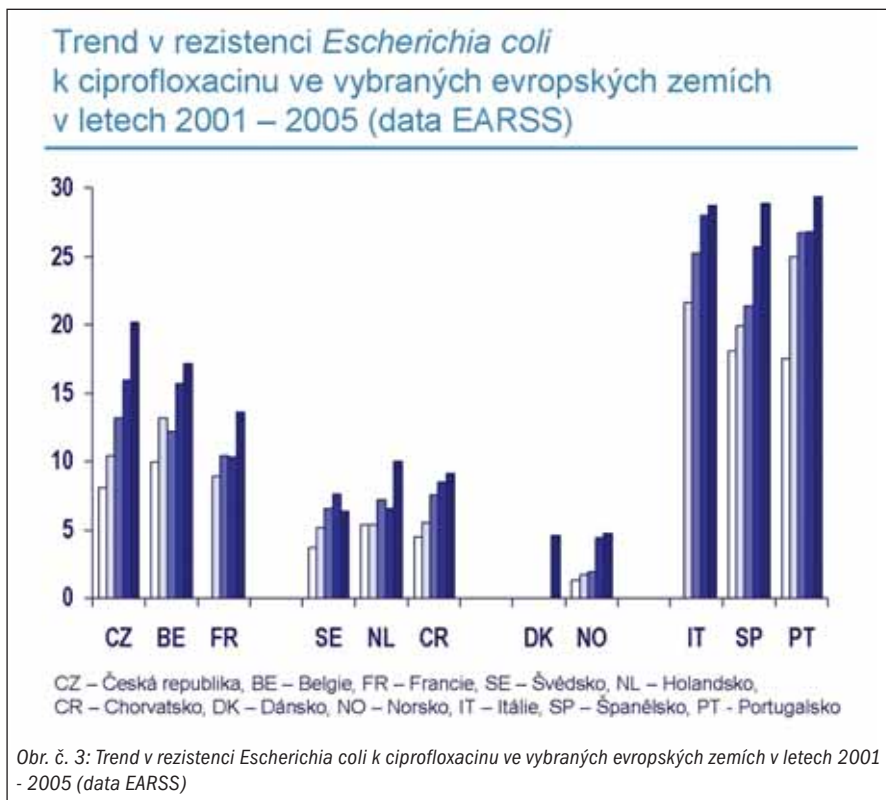
Z uvedených dat vyplývá, že fluorochinolony v současnosti nelze bezpečně používat pro empirickou léčbu infekcí, aniž by byla ověřena citlivost původce mikrobiologickým vyšetřením. Riziko selhání léčby je příliš vysoké. Důvodem je ztráta účinnosti této lékové skupiny v důsledku strmě narůstající rezistence. Česká republika je zemí z nejrychlejším vzestupem rezistence k chinolonům v Evropě a bez razantního omezení jejich nadužívání v ambulantní i nemocniční péči tato antibiotika během krátké doby ztratíme. Tuto situaci komentovali v roce 2005 experti WHO v závěrečné zprávě určené Ministerstvu zdravotnictví, která obsahovala doporučení pro oblast kontroly antibiotické rezistence v České republice. Zpráva byla výsledkem jejich týdenní návštěvy, která byla zaměřena na komplexní hodnocení implementace doporučení EU a WHO v této oblasti. Intervence zaměřená na kontrolu nadužívání chinolonů a omezení vzestupu rezistence k nim je součástí akčního plánu Národního programu antibiotické politiky, který z hodnotící zprávy vychází.

**Fluorochinolony v současnosti nelze bezpečně používat pro empirickou léčbu infekcí.**

**Důvodem je rychlá ztráta jejich účinnosti v důsledku strmě narůstající rezistence.**

### Kritické zhodnocení současných indikací chinolonů

Objektivní pohled na současnou pozici fluorochinolony v antibiotické léčbě v podmínkách České republiky byl připraven experty Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP jako mezioborový konsensus. Tento doporučený postup vychází z relevantních literárních pramenů a epidemiologických dat NRL pro antibiotika, je důsledně nezávislý na farmaceutickém průmyslu, je široce oponovaný odbornými společnostmi ČLS JEP a akceptovaný jejím předsednictvem. Materiál byl publikován v roce 2006 pod názvem „**Konsensus používání antibiotik III – Chinolony**“. Obsahuje přesné vymezení indikací volby a indikací alternativních pro všechna u nás dostupná chinolonová antibiotika, pro jednotlivé indikace uvádí doporučené dávkování a délku podávání a vymezuje alternativní situace, kdy je možné chinolony použít. Dle tohoto konsensu nelze v převážně většině indikací považovat chinolony za léky volby. Na rozdíl od dokumentace vý-



Obr. č. 3: Trend v rezistenci *Escherichia coli* k ciprofloxacinu ve vybraných evropských zemích v letech 2001 - 2005 (data EARSS)

*aeruginosa* izolovaných v České republice z hemokultur během roku 2005 je **rezistentní k fluorochinolonům** (obr. č. 1). Podobná je situace v celé střední a východní Evropě. Prakticky **všechny kmeny invazivních MRSA** izolované v České republice **jsou rezistentní k chinolonům**. Závažnost situace nejlépe dokumentuje **trend v rezistenci *Escherichia coli***, což je nejčastější původce komunitních močových infekcí. V letech 2001 a 2005 byly provedeny studie, jejichž cílem bylo zjištění situace a trendu v rezistenci původců komunitních infekcí močových cest. Jednalo se o plošnou studii, kterou organizovala NRL pro antibiotika na celém území České republiky. Mezi roky 2001 a 2005 došlo k dvojnásobnému vzestupu antibiotické rezistence k fluorochinolonům (z 6,2 na 12,2 % - viz obr. č. 2), ale také ke kotrimoxazolu, zatímco na minimálních hodnotách pod 3 % zůstává nitrofurantoin.

Kritická je situace v rezistenci invazivních kmenů *Escherichia coli* vyvolávajících

dále pokračuje. Výsledky přitom vycházejí z vysoce relevantních podkladů. Jedná se o tisícové sestavy kmenů získaných v laboratořích, které spádově pokrývají bezmála 90 % populace. Ukazuje se, že chinolony představují vysoce rizikovou skupinu antibiotik z hlediska epidemiologické bezpečnosti. Jejich vysoká spotřeba nevede jenom k vzestupu rezistence k nim samotným, ale přispívá selekci multirezistentních kmenů s jinými nebezpečnými fenomény antibiotické rezistence. Zejména se to týká **selektce MRSA** (metililin rezistentní *Staphylococcus aureus*), a také multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* a některých multirezistentních enterobaktérií. Přednedávnm bylo zjištěno, že časté používání chinolonů zvyšuje riziko vzniku a šíření vysoce virulentní formy **postantibiotické kolitidy** vyvolané *Clostridium difficile* - ribotyp 027, který způsobil nebezpečné nemocniční epidemie v Kanadě, USA a byl zaznamenán také v některých evropských zemích.



robce, která široce popisuje výčet možných indikací bez vymezení priorit, tento materiál diferencuje indikace nezbytné, kdy je dané antibiotikum nepostradatelné, a odděluje je od indikací, kdy je pro terapii třeba použít jiný základní lék, který je dobře účinný a klinicky i epidemiologicky bezpečný.

Ve stejné redakci byl v roce 2006 publikován další významný doporučený postup, který se týká léčby močových infekcí, pod názvem „**Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči**“. Byl připraven širší skupinou urologů, nefrologů, praktických lékařů pro dospělé, praktických lékařů pro děti a dorost, klinických mikrobiologů a infekcionista. Vymezuje přesně postavení chinolonů v této oblasti.

V roce 2003 byl publikován podobný materiál zaměřený na antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí, pod názvem „**Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči**“. V něm lze nalézt objektivní informace o racionál-

ním použití chinolonů u onemocnění dýchacích cest.

Kompletní texty všech uvedených doporučených postupů jsou k dispozici na internetových stránkách ČLS JEP na adrese [www.cls.cz/projekty/](http://www.cls.cz/projekty/). Poskytují srozumitelné podklady a argumenty pro racionální předepisování antibiotik včetně fluorochinolonů.

**Ve většině indikací nejsou fluorochinolony léky volby.**

**Představují pouze alternativu jiných antibiotik v přesně vymezených situacích.**

### Objektivní potřeba používání fluorochinolonů v primární péči

**Močové infekce** jsou reálně hlavní indikační oblastí chinolonů v primární a ambulantní péči. Avšak **většina podání neodpovídá racionálnímu postupu.**

Jedinou oprávněnou indikací pro ciprofloxacin jako lék volby je močová infekce vyvolaná *Pseudomonas aeruginosa*, ovšem pouze při dobře zachované citlivosti původce, tedy na základě mikrobi-

logického vyšetření moči. U močových infekcí vyvolaných ostatními gramnegativními tyčkami se mohou fluorochinolony používat pouze jako alternativa, pokud je původce rezistentní k lékům volby. **S maximální opatrností a rozvahou by měl být používán norfloxacin**, kde je riziko selekce rezistence vysoké. Zcela **nevhodná je jeho dlouhodobá preventivní aplikace v nízkých dávkách**, kdy je riziko vzniku rezistence extrémní. Podobně **nevhodné je používání fluorochinolonů pro empirickou léčbu** komunitních uroinfekcí. U nekomplikovaných cystitid je **spolehlivé použití nitrofurantoinu**, alternativně kotrimoxazolu, teprve posléze je možné uvažovat o fluorochinolonech. **Akutní pyelonefritida** byla donedávna spolehlivě ovlivnitelná systémově účinnými fluorochinolony (ciprofloxacin, ofloxacin), aniž by ovšem byly považovány za léky volby. Dnes je ale pro vysokou úroveň rezistence hlavních původců jejich **empirická indikace zcela nevhodná pro značné riziko selhání léčby**. Pacient s akutní pyelonefritidou by měl mít vždy před zahájením léčby odebranou moč

## Boehringer - Silomat

tisková zpráva...

## Centrum u Apolináře léčí pacientky s endometriózou už tři roky

**Téměř čtyři tisíce žen s diagnózou endometriózy vyšetřili ambulantně lékaři v Centru pro diagnostiku a léčbu endometriózy při Gynekologicko-porodnické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice (GPK UK a VFN) v Praze během tří let jeho existence. Tři sta pacientek podstoupilo operaci. Úspěšnost léčby - a to jak hormonální, tak i chirurgické - přesáhla devadesát procent. Pražské pracoviště je jedno ze tří specializovaných center v republice. Zbývá dvě jsou v Brně a Ostravě.**

„Endometrióza patří k nejčastějším gynekologickým onemocněním. Bohužel stále neznáme příčinu jejího vzniku, a proto neexistuje prevence,“ tvrdí **doc. MUDr. David Cibula, CSC., vedoucí endokrinologické ambulance GPK UK a VFN v Praze.** „Můžeme tedy pouze apelovat na ženy a ambulantní gynekology, aby nepodceňovali klinické potíže pacientek, především pak bolestivou menstruaci a bolesti v podbřišku. Právě ty totiž signalizují onemocnění v 50 až 90 procentech.“

**Endometriózu lze dobře léčit. V léčbě lze využít** účinnou hormonální blokádu vaječníků, chirurgické odstranění ložisek endometriózy, v případě neplodnosti pak metody asistované reprodukce. Léčba hormonálními injekčními preparáty v centru je vykazována jako zvlášť účinná léčivo a je pojišťovnou hrazena. Naopak hormonální léčba tabletami je hrazena pouze při schvální revizním lékařem příslušné pojišťovny.

Pražské centrum pro diagnostiku a léčbu endometriózy je konzultačním a chirurgickým pracovištěm vyššího typu, které je schopné léčit ženy z rozsáhlým onemocněním. Zároveň nabízí možnost spolupráce s dalšími obory, mezi něž patří urologie, chirurgie a zejména centrum asistované reprodukce. „Výhoda spojení našeho centra s centrem asistované reprodukce spočívá v komplexní endokrinologické i operační péči, kterou pacientkám nabízíme,“ konstatovala **MUDr. Hana Hrušková, vedoucí Centra pro diagnostiku a léčbu endometriózy při GPK UK a VFN v Praze.** „Endometriózu totiž trpí zhruba 10 až 50 procent neplodných žen. Diagnóza tohoto onemocnění je pak příčinou nemožnosti otěhotnět ve 30 až 50 procentech případů. Pacientky s lehčím stupněm endometriózy, léčené v centru asistované reprodukce, mají srovnatelnou šanci otěhotnět jako ženy zdravé. Navíc gravidita je vítanou metodou léčby tohoto onemocnění - často ji doporučujeme jako první možnost léčby.“

**Endometrióza je považována za jednu z civilizačních nemocí současnosti.** Z velké míry se na ní podílí současný způsob života ve vyspělých zemích. Organismus ženy je vystaven vlivu estrogenů (hormony vaječníků, které podporují např. růst děložní sliznice nebo mléčné žlázy) v mnohem větší míře než v dřívějších dobách. Snižuje se věk nástupu menstruace a zvyšuje věk menopauzy, je menší počet porodů a kratší doba kojení, které působí jako ochrana před vznikem a rozvojem estrogeny podmiňovaných chorob. **Přesto lékaři z pražského Centra pro diagnostiku a léčbu endometriózy soudí, že nárůst vyšetřených pacientek v posledních letech nebude dále pokračovat.** Je totiž způsoben především větší informovaností ambulantních gynekologů i samotných žen o tomto onemocnění a možnostech jeho léčení. Většina dívek však dnes užívá již brzy po nástupu menstruace antikoncepci. Ta potlačuje růst sliznice děložní v děloze a stejně i její případný růst mimo dutinu děložní, čímž brání rozvoji endometriózy. Rovněž je pravděpodobné, že díky větší dostupnosti diagnostických metod jako laparoskopie a ultrazvukového vyšetření bude endometrióza potvrdována a léčena včas.

Centrum pro diagnostiku a léčbu endometriózy  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

[www.endometrioza.cz](http://www.endometrioza.cz)

Převzato: D.D.M., s. r. o.

a hemokulturu k mikrobiologickému vyšetření. Empirický postup je v současnosti příliš nejistý a pokud musí být selhávající léčba měněna, bez výsledku mikrobiologického vyšetření to je velmi obtížné. Podrobné postupy antibiotické léčby močových infekcí jsou k dispozici ve výše citovaném doporučeném postupu ČLS JEP.

**Respirační infekce** jsou v běžné praxi pravděpodobně druhou nejčastější indikační oblastí chinolonových antibiotik druhé generace. Jejich objektivní indikační prostor je však velmi úzký a **většina současných podání je zcela nesprávná** nebo v lepším případě nevhodná. Chybné je jejich používání pro empirickou (úvodní) léčbu, kdy není znám původce infekce. Omezenou účinnost totiž mají u infekcí vyvolaných pneumokoky a jejich použití u komunitní pneumonie lze proto považovat za vážnou chybu s rizikem selhání léčby a poškození pacienta. Některé chinolony mohou být účinné u mykoplasmatových a chlamydiových infekcí, nelze je ale považovat za léky volby. Vždy je třeba v těchto případech dát přednost nejdříve doxycyklinu, alternativně makrolidům. Ciprofloxacin je alternativou erytromycinu pro léčbu legionelozy, což je ovšem situace vyžadující obvykle hospitalizaci pro těžký stav pacienta. Výše uvedené nevýhody chinolonů druhé generace, zejména neúčinnost na pneumokoky, je odstraněna u generace čtvrté, pro jejíž používání ale není u nás žádný důvod vzhledem k dlouhodobě výborné citlivosti pneumokoků k penicilinu. Pro perorální léčbu je tedy rozhodně lékem volby amoxicilin v dostatečně vysoké dávce (nejméně 50mg na kg a den, lépe 75 až 90mg na kg a den, rozhodně u závažněji probíhající infekcí). U pacientů s akutně exacerbovanou chronickou bronchitidou, kde se etiologicky uplatňuje *Pseudomonas aeruginosa*, může být řešením podání ciprofloxacinu, ovšem pouze při zachované citlivosti původce. **Důvody pro používání fluorochinolonů** v léčbě komunitních respiračních infekcí **jsou velmi vzácné** a týkají se pouze výjimečných situací.

**Střevní infekce** mohou být oprávněnou indikací pro fluorochinolony. Ciprofloxacin se uvádí jako lék volby pro léčbu průjmu cestovatelů, je indikován u závažně probíhajících salmonelových enterokolitid, shigelozy, cholery nebo břišního tyfu.

**Další indikace** se týkají vzácných onemocnění, jako jsou mimosťřevní salmonelozy, maligní externí otitida vyvolaná *Pseudomonas aeruginosa*, diabetická noha s etiologickým podílem *Pseudomonas aeruginosa* a některé další. Většina alternativních indikací se týká převážně použití u nozokomiálních infekcí při hospitalizaci. Podrobnosti jsou k dispozici ve výše citovaném konsensu.

**Objektivní indikační prostor pro používání fluorochinolonů v primární péči je minimální.**

**Lze je předepisovat výjimečně pro cílenou léčbu infekcí, které nejsou ovlivnitelné jinými antibiotiky.**

**Bezpečná léčba předpokládá průkaz a vyšetření citlivosti původce, jinak je výsledek nejistý.**

### Pomozte zachovat účinnost chinolonových antibiotik!

Tento článek uvádí řadu přesvědčivých argumentů, které dokumentují nebezpečnou situaci v rezistenci k významné skupině antibiotik. V dřívější době byla podobná konstatování uvozena kondicionálem, zdůrazňovala potenciální nebezpečí, které by mohlo nastat v souvislosti s nadužíváním antibiotik.

Aktuální situace už odpovídá reálně přítomnému fenoménu, který nabývá hrozi- vých rozměrů. Cesta zpět je snad ještě možná, i když zlepšení je mnohem obtíž- něji dosažitelné, než by tomu bylo ještě před několika lety. Změna preskripční praxe a radikální snížení spotřeby chino- lonů však musí nastat rychle, dokonce neodkladně. Pokud se tak nestane, po- prvé v historii dojde k tomu, že ztratíme celou skupinu antibiotik pro terapeutické použití. Zodpovědnost je na nás všech, stejným dílem na předepisujících léka- řích z nemocnic, praktických lékařích pro dospělé i ambulantních specialistech, zejména v oborech urologie a pneumolo- gie, na specialistech v antibiotických střediscích.

Chronické zanedbávání problému státní správou nese své hořké plody. Aktivity Národního programu antibiotické politiky byly před několika lety podporovány, po- sléze tolerovány až nakonec počátkem roku 2006 aktivně blokovány. Vystává otázka, jak vnímají státní úředníci na nej- vyšších postech veřejný zájem v oblasti zdravotnictví. V zemích, kde je antibiotic-

ká politika reálně podporována a finan- cována vládou se daří toto nebezpečí účinně eliminovat (Holandsko, Švédsko, Dánsko, Belgie, Francie, Rakousko). Kde tomu tak není, trend je opačný. Česká republika se rychle řadí mezi země druhé skupiny, přes všechno dobrovolné úsilí odborníků a mezioborových pracovních skupin.

Správná preskripční praxe jistě závisí na rozumném a odborně kvalifikovaném pří- stupu předepisujících lékařů. Je ovšem nutné, aby byla k dispozici základní účin- ná antibiotika, jejichž dostupnost na na- šem trhu se stále zhoršuje. V případě flu- orochinolonů je kriticky důležitá dostupnost tradičního, dobře účinného nitrofurantoinu. I tak lze preskripci vý- znamně zlepšit a nadužívání antibiotik omezit, včetně kriticky ohrožených chino- lonů.

**Praktičtí lékaři a ambulantní specia- listé mohou podstatně přispět k za- chování účinnosti chinolonů raciona- lizací jejich předepisování.**

**Farmaceutický průmysl a státní správa mohou společně zajistit dostupnost**

**základních antibiotik, která jsou ceno- vě dostupná, dobře účinná a minimali- zují riziko vzestupu rezistence (nitro- furantoin).**

#### Literatura

- 1) Nyč O., Urbášková P., Marešová M., Prokeš M., Jindrák V., Švihovec J., Sechser T., Karem I., Hoza J. Konsensus používání antibiotik III. Chinolony. <http://www.cls.cz/projekty/>
- 2) Běbrová E., Nyč O., et al. Doporučený postup pro anti- biotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. <http://www.cls.cz/projekty/>
- 3) Běbrová E., Jindrák V., Kolář M., Marešová V., Urbáško- vá P. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu respirač- ních infekcí v primární péči. *Praktický lékař* 2003;83: 502 – 515.
- 4) EARSS. <http://www.rivm.nl/earss/>
- 5) Andriole V. T. Quinolones. In: Finch R. G., Greenwood D., Norrby S. R., Whitley R. J. (eds). *Antibiotic and Che- motherapy*. 8th ed. Churchill Livingstone 2003; str. 349 – 373.
- 6) Betts R. F., Chapman S. W., Penn R. L. *A Practical App- roach to Infectious Diseases*. 5th ed. Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.
- 7) Hooper D. C., Rubinstein E. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 3th ed. ASM Press, Washington DC 2003.
- 8) Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Churchill Living- stone, New York 2000.
- 9) Micromedex (databáze léků, včetně výsledků studií I, II a III fáze klinického zkoušení, srovnávacích studií a zpráv o použití v klinické praxi). Vol. 114, 12/2002.
- 10) Nirmal J., Milfred D. The use and misuse of new anti- biotics. *Arch Intern Med* 1995;155:569 – 577

## Sanofi - Rovamycin

# Nejnovější trendy léčby závažné dyslipidemie v praxi

**Doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.**

IKEM, Pracoviště preventivní kardiologie, Praha  
Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita, České Budějovice

## Souhrn:

**Kardiovaskulární onemocnění (KVO) patří v České republice stále k nejčastějším příčinám úmrtí dospělých osob. Mezi nejdůležitější ovlivnitelné rizikové faktory KVO patří poruchy metabolismu tuků (dyslipidemie, HLP). Dyslipidemie je vlastně souhrnné označení pro celou plejádu odchylek tukového metabolismu, které vedou ke zvýšení prokoagulačně a proaterogenně působících lipoproteinů: zvýšení hladin nízkodenzitních lipoproteinů (low density lipoprotein – LDL), triglyceridů (TG), lipoproteinů (a) a naopak ke snížení vysokodenzitního lipoproteinu (high density lipoprotein – HDL), který má antiaterogenní efekt. Většina dyslipidemií je smíšeného charakteru, kdy se tyto odchylky různě kombinují. Asi 90% všech hyperlipoproteinemií je primárních, geneticky podmíněných a na jejich manifestaci se podílí ještě celá řada vnějších vlivů. Zbýlých, zhruba 10%, představují dyslipidemie sekundární, které vznikají v důsledku určitého základního onemocnění, které má vliv na metabolismus lipidů a lipoproteinů.**

**Léčba dyslipidemie proto stále více spěje k léčbě kombinační, abychom maximálně snížili možné nežádoucí nebo vedlejší účinky léčby a naopak využili jejího efektu.**

## Klíčová slova:

dyslipidemie, statiny, ezetrol, fibráty, hypolipidemika

## Úvod

Poruchy metabolismu tuků hrají významnou úlohu v rozvoji aterosklerotických komplikací. Je velice potěšující, že v České republice pozorujeme v posledních letech významný pokles mortality na kardiovaskulární onemocnění u obou pohlaví (mezi lety 1985 – 2000 došlo k redukci mortality u mužů i u žen cca o 30 %). Rovněž tak došlo k poklesu úmrtí na cévní onemocnění mozku u mužů cca 41 % a u žen 40 % (ÚZIS, 2004).

Díky možnostem lepší a razantnější medikamentózní léčby všech rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob je efektivně léčen vyšší počet pacientů než před lety (v roce 1999/2000 bylo léčeno 47,8 % nemocných hypolipidemií). Léčba rizikových faktorů KVO však musí být komplexní, musí zahrnovat jak nefarmakologické, tak farmakologické postupy. Snížení sérového cho-

lesterolu je jednoznačně považováno za prevenci kardiovaskulárních onemocnění (Durrington, 2003).

## Dyslipidemie v České republice

Dyslipidemie v ČR je velmi častá, její mírné formy nejsou zachyceny, protože tyto nemocní nejsou hlášeni a v případech nefarmakologické léčby nebo nekomplikovaného průběhu zůstávají v péči lékařů prvního kontaktu.

Budeme-li chtít dodržet doporučenou hodnotu celkového cholesterolu do 5mmol/l, potom vidíme (graf č. 1, 2) že v roce 1997/8 bylo léčeno z dyslipidemického souboru 1 % vzorku české populace pouze 4,1 % mužů a 4,2 % žen (graf č. 3, 4). Při mírnějším posuzování a hodnocení dyslipidemie (cholesterol nad 6 mmol/l), bylo léčeno 9,3 % mužů a 10, 1 % žen (graf č. 1, 2, 3, 4).

Po edukaci a doporučení řádných léčebných postupů je však v roce 2000 – 01 vidět, že i po 4 letech zůstává většina nemocných neléčených (až přes 80 % v některých kategoriích).

## Dyslipidemie a další metabolické poruchy

V posledních letech se velmi intenzivně zkoumá vliv léčby dyslipidemie u pacientů s **diabetes mellitus 2. typu** a **metabolickým syndromem**.

Tak jako v ostatních rozvinutých zemích světa, tak i v ČR stoupá výskyt diabetes mellitus typu 2, nyní se vyskytuje asi u 4 – 10 % populace (Vlasáková et Adámková, 2004). V České republice postihuje metabolický syndrom (MS) 25 % žen a 32 % mužů ve věku do 65 let (Adámková, 2006).

Ve sledované kohortě 1 % vzorku české populace (1997 – 2001) bylo zjištěno, že prevalence DM se prakticky nemění (muži: 7,4 % – 7,6 %, ženy: 7,4 – 7,6 %).

Pacienti s DM mají zhruba 2x vyšší mortalitu než nediabetici a cca v 80 % umírají na komplikace aterosklerotického procesu. Více než 70 % pacientů s infarktem myokardu prošlo v minulosti některou fází metabolického syndromu, což je alarmující údaj a je třeba velice radikálně pečovat o rizikové faktory MS.

Zvláštní pozornost zasluhuje **diabetická dyslipidemie**, což je porucha metabolismu tuků v krvi charakterizovaná zvýšených cholesterolem a triglyceridy v krvi u diabetiků. Současné studie ukázaly, že změna životního stylu (tedy i léčba RF KVO) může redukovat progresi diabetu asi o 60 % a hyperlipoproteinémie je vysoce rizikovým faktorem právě pro diabetiky. Zahájení radikální léčby statiny vedlo ke snížení LDL cholesterolu o 47 %, triglyceridů o 30 % a ke zvýšení HDL cholesterolu o 6 %.

Diabetici mají častěji nižší hodnotu HDL cholesterolu a zvýšenou hodnotu triglyceridů a vyšší aterogenní LDL – cholesterol. Tato kombinace je nezávislým RF ischemické choroby srdeční (Špinar J. et Vítovec J., 2006).

V dlouhodobé intervenci RF KVO s pečlivou léčbou RF bylo dosaženo až 20 % snížení absolutního rizika KVO.

Velkou pozornost je třeba věnovat **menopauzálním ženám**, které rovněž profitují z radikální léčby dyslipidemie. Léčba hypolipidemiky se zdá vysoce přínosná i pro nemocné ve stadiu renálního selhání.

### Léčba

Základem léčby jsou, samozřejmě, nefarmakologická opatření. Jejich dodržování nebývá často zcela ideální, ale přesto jsou pokládána za nezastupitelná a musíme opakovaně přesvědčovat nemocné, aby se maximálně snažili o jejich dodržování.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je třeba však radikálně léčit závažné formy dyslipidemie, ještě před manifestací možných komplikací.

Pro účelnou farmakoterapii HLP jsou v současné době dostupné následující skupiny léků:

- ▶ pryskyřice
- ▶ fibráty
- ▶ statiny
- ▶ blokátory vstřebávání cholesterolu
- ▶ kyselina nikotinová
- ▶ ovlivnění endokannabinoidního systému – prvním lékem této skupiny je rimona-bant. Za jeho hlavní lipidový efekt je považováno zvýšení HDL-cholesterolu a pokles TG. Jeho použití bude asi v kombinaci se statiny. Praktické zkušenosti zatím chybějí.

Podrobnější výčet možností léčby preparáty většiny skupin byl již podán v předchozích sděleních a není třeba je detailně opakovat (Adámková, 2004).

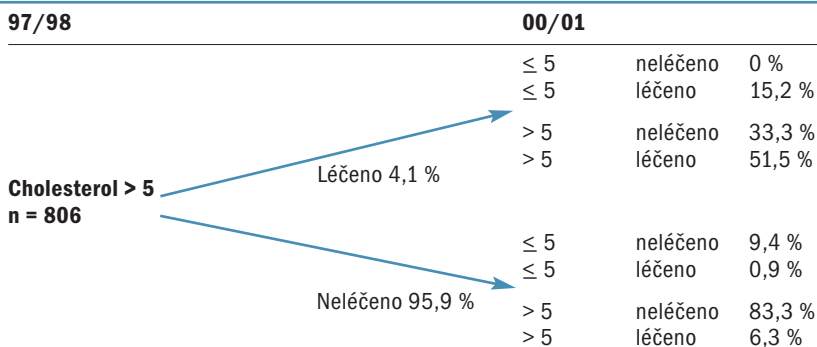
Podrobněji se zmíním pouze o **blokátorech vstřebávání cholesterolu**, protože jejich uvedení na trh vyvolává řadu otázek z praxe.

Zatím jediným zástupcem této skupiny léků, který byl uveden na trh v ČR, je **ezetimib**. Ezetimib je vysoce účinný, selektivní inhibitor vstřebávání cholesterolu v kartáčovém lemu enterocyty (inhibitor NPC1L1 proteinu). Většina cholesterolu, která je ve střevě, pochází ze žluče, a tak není efekt ezetimibu závislý na obsahu cholesterolu v potravě a lék účinkuje i při přísném dietním režimu. Ezetimib je ve střevní stěně glukuronizován a jako glukuronid obíhá enterohepatálním cyklem. V metabolismu není zapojen cytochromový systém, což znamená, že je možná bezpečná **kombinace se statiny i s fibráty**.

Na trhu je v tabletové formě po 10 mg. Jeho podávání je indikováno u nemocných s pri-

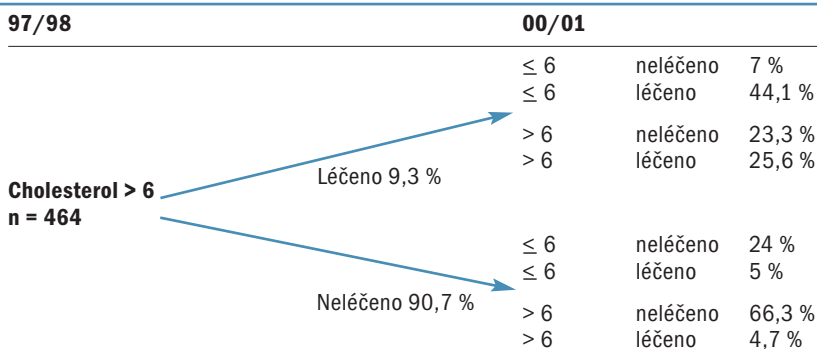
graf č. 1

### Kohorta muži – cholesterol > 5 mmol/l



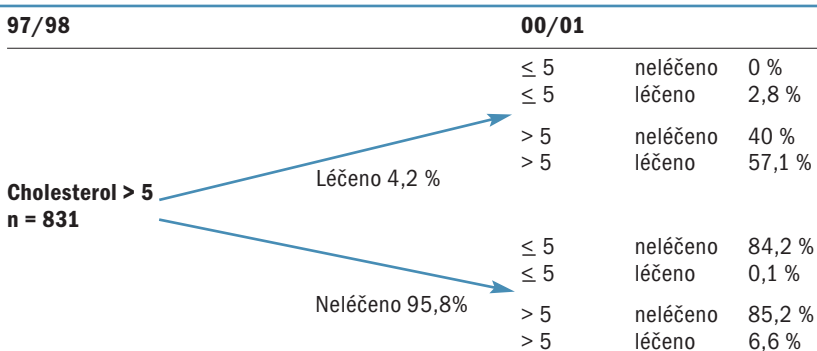
graf č. 2

### Kohorta muži – cholesterol > 6 mmol/l



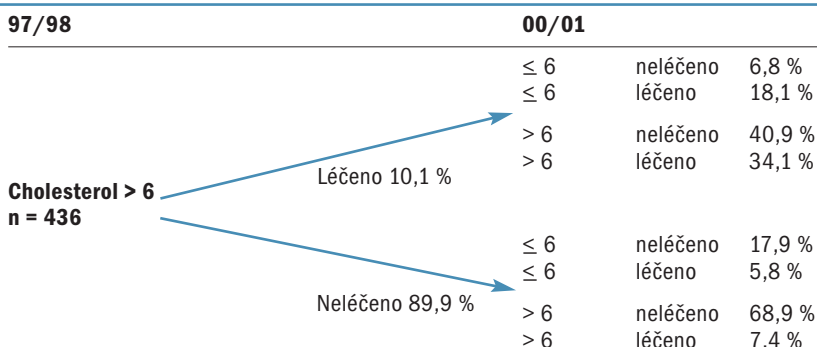
graf č. 3

### Kohorta ženy – cholesterol > 5 mmol/l



graf č. 4

### Kohorta ženy – cholesterol > 6 mmol/l



mární hypercholesterolémií (familiární heterozygotní i nefamiliární).

Bezpečnost i účinek ezetimibu byl prokázán ve dvou slepých, randomizovaných multicentrických studiích, do kterých bylo zařazeno asi 1700 nemocných s primární hypercholesterolémií. Denní podávání 10 mg ezetimibu snížilo celkový cholesterol cca o 12 %, LDL cca o 18 % a apolipoprotein B o 15 – 16 %, TG o 7 – 9 %.

Ezetimib je jasně preferován do kombinací léčby, se statiny.

Ve studiích sledujících **kombinaci statin + ezetimib** (9 studií, ve kterých bylo zahrnuto 3600 nemocných) byl pokles LDL – cholesterolu mezi 15 – 20 %, pokles TG byl o 9 % po přidání ezetimibu ke statinu, vzestup HDL cholesterolu byl cca o 4 % (Bultas et Karetová, 2006). V dalších studiích došlo k poklesu sérové koncentrace cholesterolu o 17 %, LDL o 25 %, apolipoproteinu B o 19 % a TG o 14 % proti léčbě samotným statinem (Chaloupka, 2005)

U některých pacientů není možné dosáhnout uspokojivých hodnot tukového spektra monoterapií statinem, potom přidáním ezetimibu ke statinu došlo k optimalizaci LDL hladiny u 72 % nemocných (proti 19 % léčených pouze statinem).

Aditivní hypolipidemický efekt byl popsán i u prepátů s fixní kombinací simvastatin + ezetimib – kdy došlo ke snížení LDL – cholesterolu o 45 – 60 % (proti 33 – 49 % při monoterapii statinem). Kombinace statin + ezetimib je účinnější než monoterapie statinem ve vyšší dávce.

Fixní kombinovaný preparát (simvastatin, ezetimib) by měl být v ČR pod názvem Inegy, (Češka, 2006) Vitorin (Bultas, 2006).

## Monoterapie ezetimibem

Léčba ezetimibem bez přidání statinů je nutná v případě alergické reakce na statin u pacienta s výraznou dyslipidemií, kterou je třeba účinně léčit.

Z literatury, ale i z našich vlastních pozorování se zdá, že se objevuje častěji možná myositida i při normální hodnotě kreatinfosfokinázy, čímž je potom ztížená možná léčba statiny. V tomto případě je indikována monoterapie ezetimibem. Další indikací monoterapie je podání u dyslipidemiků, kteří mají **výrazně zvýšené jaterní enzymy**. Podávání ezetimibu podporuje i nový poznatek o možnosti inhibice vstřebávání i n-cholesterolových sterolů: sitosterolu a kamposterolu, které mají aterogenní efekt. Omezení jejich vstřebávání by mohlo být spojeno s nižší prevalencí KVO.

Možná je i kombinace s fibráty. Tato kombi-

nační léčba vede k poklesu TG a vzestupu HDL – cholesterolu.

V pokusu byl u ezetimibu prokázán antiaterogenní efekt (Orsó, 2006).

## Kombinační léčba

Podávání hypolipidemik v kombinaci nám umožňuje využít maximálně jejich pozitivních vlastností a omezit co nejvíce negativní účinky jednotlivých léků. Kombinace s niacinem uvádím pro úplnost a pro možnost, že by se kyselina nikotinová stala součástí našeho hypolipidemického trhu.

### Kombinace statin+ ezetimib, statin + pryskyřice

Nejefektivnější je kombinace syntézy a současně resorpce cholesterolu, kdy pokles nabídky LDL – cholesterolu, daný snížením resorpce v enterocytech stimuluje syntézu cholesterolu v játrech, a tím oslabuje efekt inhibice vstřebávání.

Nejúčinnější a nejhodnější je proto kombinace **statin + ezetimib**, kdy dochází ke kombinaci těchto jevů. Velkou výhodou kombinace statin+ ezetimib je jejich velmi dobrá snášenlivost.

### Kombinace statin + niacin, statin + fibrát

V současné době probíhá studie ACCORD, která testuje vliv těchto kombinací na mortalitu a morbiditu, zveřejnění se očekává s rokem 2009.

Tyto kombinace využíváme při nutnosti snížit hladinu LDL cholesterolu a zvýšit HDL cholesterol.

Kombinace statin+ fibrát je někdy obávaná pro možné myopatie. Existují data výskytu myopatií při podávání gemfibrozilu (provázel 88 % závažných myopatií), vzhledem k počtu nemocných však připadalo riziko 1 případu na asi 2 miliony léčených. Nelze tedy hovořit o žádném velkém riziku vzniku myopatie. Pro ostatní fibráty nemáme k dispozici potřebná data.

### Fibrát + niacin

(pokles triglyceridů, možné zvýšení HDL cholesterolu)

Žádná klinická studie není k dispozici.

### Fibrát + ezetimib

(snížení LDL – cholesterolu, zvýšení HDL cholesterolu)

Existuje pouze jedna studie sledující tuto kombinaci – monoterapie fibrátem snížila LDL cholesterol o 14 %, monoterapie ezetimibem o 22 %, kombinovaná léčba o 36% (Kosoglou, 2001).

## Další možnosti

V poslední době probíhaly ještě studie, která zkoumaly nové preparáty, které by byly vhodné k léčbě dyslipidemie, ale zvýšený výskyt nežádoucích a vedlejších účinků byl významný, a proto některé studie byly přerušeny (cerivastatin, torcetrapib).

Pro použití určitého druhu kombinací léčby se musí rozhodnout ošetřující lékař, který zváží komplexní zdravotní situaci pacienta.

## Závěr

Identifikace pacientů s vyšším rizikem KVO a promptní zahájení komplexní léčby může významně redukovat nástup a manifestaci KVO. Česká populace není, bohužel, ideální. Vysoké procento obezity (rostoucí BMI), vysoká prevalence diabetes mellitus i hyperlipoproteinémie nás nutí k aktivnějšímu a přísnějšímu přístupu v léčbě a prevenci rizikových faktorů KVO.

Péče o pacienty s HLP musí zahrnovat všechny věkové skupiny. V dětském věku by měly být vyhledávány vysoce rizikové děti, o které se potom stará pediatr a eventuálně konziliární pracoviště. Podle současných doporučení farmakologická léčba může být zahájena i u nemocných ve věku 65 – 75 let. Nad 75 let postupujeme opatrněji (menší dávky léků), ale je třeba důrazně připomenout, že je třeba posuzovat každého nemocného individuálně s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu. V léčbě dyslipidemie je třeba využít všech dostupných poznatků, abychom mohli účinně a pozitivně ovlivnit neuspokojivou situaci KVO v ČR.

### Literatura:

- 1) Bultas J., Karetová D.: *Pharmacy & Apotex Continuing Education*. www.pace.cz/source.php
- 2) Durrington P.: *Dyslipidaemia, Lancet* 2003, 362 (9385), 717 – 731
- 3) Adámková V.: *Farmakologická léčba hyperlipoproteinémií, Practicus*, 2004, 6 (3), 189 – 192 ISSN 1213 – 8711
- 4) Orsó E., Bandulik S., Wolf Z. S., Binder N., Werner T., et al: *Ezetimib modulates the in vitro differentiation and membrane microdomain function in human macrophages*.
- 5) Bultas J.: *kombinační léčby dyslipidemií Interní medicíny*, 2006, 7 a 8, 314 – 322
- 6) Češka R.: *Kombinační léčba dyslipidemií. Pharmacy & Apotex Continuing Education*. www.pace.cz/source.php
- 7) Vlasáková Z. et Adámková V.: *Diabetes mellitus a hypertenze*. DMEV 2004, 7(2) s. 71 – 76
- 8) Špinar J., Vitovec J.: *Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes)*. *CorVasa*, 2006, 48(1), 32 – 34
- 9) Adámková V. *Komentář k článku Fonseca V. A., Theuma P., Mudulliar S., Leissinger C. A. Clejan S., Henry R. R. Diabetes treatments have differential effects on non traditional cardiovascular risk factors*
- 10) *J. Diabetes and Its Complications*, 2006, 4 (3), 142 – 143, ISSN 1214 – 0937
- 11) Chaloupka V.: *Ezetimib – terapeutický přínos v léčbě dyslipidemií, Co ret vasa* 2005, 7 a 8,
- 12) Kosoglou T., Guillaume M., Sun S et al: *Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. Atherosclerosis*, 2201, 2 (Suppl), 38

# POEM (Patient oriented evidence that matters)

Vědecké důkazy aplikovatelné v každodenní péči o pacienta

## Klinické ukazatele předpovídají závažný průběh komunitní pneumonie u dospělých

► **Klinická otázka:** Mohou klinické známky zjištěné během stanovení diagnózy pneumonie předpovídat, zda-li se u pacientů rozvine závažné onemocnění?

► **Závěr:** Jednoduchý skórovací systém, který využívá klinická data, může identifikovat pacienty s komunitní pneumonií, u kterých se rozvine sepse nebo budou potřebovat mechanickou ventilaci. Tento skórovací systém však potřebuje ještě další prospektivní validaci. (LOE = 1a)

► **Reference:** Espana PP, Capelastegui A, Gorrordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1249-1256.

► **Typ studie:** Rozhodovací pravidlo (validace)

► **Financování:** Neznámé/neudáno

► **Prováděcí prostředí:** Lékařská pohotovost

► **Synopse:** V této studii autoři v jednom zařízení pohotovostní lékařské péče hodnotili 1776 po sobě jdoucích pacientů, u nichž byla diagnostikována komunitní pneumonie, s cílem vytvořit klinické pravidlo, které by dokázalo identifikovat pacienty u kterých se rozvine závažné onemocnění (septický šok, vážná sepse, nebo stav vyžadující mechanickou ventilaci). Autoři poté retrospektivně hodnotili toto pravidlo na podskupině původních pacientů a na 1121 pacientech ze 4 dalších zařízení. Ze studie vyloučili pacienty s očekávanou terminální příhodou v následujících 30 dnech. Model předpovědi byl přesnější než jiná pravidla (American Thoracic Society, British Thoracic Society, a the Pneumonia Severity Index) použitá u stejných pacientů. Při aplikaci tohoto modelu se využívá následující bodování: 13 bodů za hodnotu krevního pH nižší než 7,3, 11 bodů za systolický tlak nižší než 90 mm Hg, 9 bodů za dechovou frekvenci vyšší než 30/min, 6 bodů za poměr PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> nižší než 250 mm Hg, a po 5-ti bodech jednotlivě za zvýšení hladiny urey v séru nad nad 10mmol/l, za alteraci mentálního stavu, za věk 80 let a vyšší, a za multilobární/bilaterální postižení plic na RTG snímku. Jestliže bylo skóre menší než 10 bodů, těžká pneumonie se rozvinula u méně než 3% případů, u skóre 10-19 bodů se rozvinula těžká pneumonie u 10% případů, skóre 20-29 bodů indikovalo 40% případů s rozvojem do vážného onemocnění a při skóre více než 30 bodů se závažná pneumonie rozvinula u více než 50% pacientů. Tento skórovací systém byl vyvinut v jednom pohotovostním centru ve Španělsku, kde autoři zaznamenali, že oddělení intenzivní péče bylo nedostatečně využíváno.

## D-dimery identifikují vysoce rizikovou skupinu pro prodlouženou antikoagulační léčbu (PROLONG)

► **Klinická otázka:** Může být hladina d-dimerů použita jako rozhodovací vodítko pro délku antikoagulační léčby u venosního tromboembolismu?

► **Závěr:** Rozhodnutí o délce antikoagulační léčby zahrnuje informované rozhodnutí udělané pacientem a lékařem, které vyvažuje riziko, užitek, cenu a pohodlí pacienta. Tato studie poskytuje dodatečné informace na pomoc tomuto rozhodování. Po doporuče-

ných 6-12 měsících antikoagulační léčby by u pacientů s abnormální hladinou dimerů mělo být zváženo prodloužené a možná i trvalé podávání antikoagulancií, zatímco u pacientů s normální hladinou d-dimerů by mělo být zváženo ukončení antikoagulační léčby. (LOE = 1b)

► **Reference:** Legnani C, Tosetto A, Brusi C, et al, for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-1789.

► **Typ studie:** Randomizovaná kontrolovaná studie (jednoduše zaslepená).

► **Financování:** Vláda

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

► **Rozdělení:** Tajné

► **Synopse:** Ačkoliv riziko rekurentního žilního tromboembolismu se postupně snižuje s časem od tromboembolické události, riziko krvácivých komplikací zůstává relativně konstatní. Zatímco prodloužená doba antikoagulace na jedné straně snižuje riziko rekurentního tromboembolismu, na druhé straně vystavuje pacienta většímu riziku krvácení. Do této studie byli vybráni pacienti s první epizodou idiopatické tromboembolické příhody (např. netěhotné ženy, žádná nedávná imobilizace nebo chirurgický zákrok, bez dg. maligního nádorového onemocnění, bez deficeience antitrombinu, není antifosfolipidový syndrom), kteří dokončili minimálně 3-měsíční antikoagulační léčbu. Podle nejnovějších doporučení „American College of Chest Physicians“ je u těchto pacientů doporučena délka antikoagulační léčby po dobu minimálně 6-12 měsíců. Přibližně polovina pacientů zařazených do studie užívala antikoagulační léčbu po dobu 7-12 měsíců, přibližně 1/3 užívala léčbu déle než 12 měsíců a zbytek pacientů (přibližně 1/6) užíval léčbu po dobu kratší než 6 měsíců. Všem pacientům byla antikoagulační léčba přerušena a přibližně 30 dnů po jejím ukončení u nich byla vyšetřena hladina d-dimerů (lab. vyš. d-dimerů není přesně při užívání antagonistů vitamínu K jako je warfarin). U pacientů, kteří měli normální hladinu d-dimerů (n=385), byla antikoagulační léčba zcela ukončena. V případě nálezu abnormálních hladin d-dimerů u pacientů randomizovaně rozdělení do skupiny, která dále užívala antikoagulační s cílovými hladinami INR 2,5 a do skupiny, která antikoagulační dále neužívala. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 18 měsíců a byli kontrolováni každých 3-6 měsíců. Jakýkoliv pacient se známkami nebo příznaky, které by mohly znamenat venosní tromboembolismus, byl vyšetřen za použití standardních vyšetřovacích protokolů pro hlubokou žilní trombózu a/nebo plicní embolismus, a výsledné nálezy byly posouzeny komisí, která byly zaslepená ke způsobu léčby. Primárním výsledkem studie byl počet nežádoucích účinků, které zahrnovaly rekurentní hlubokou žilní trombózu, plicní embolismus nebo větší krvácivé komplikace. V analýze zaměřené na léčbu bylo zjištěno, že u pacientů s normální hladinou d-dimerů se vyskytlo 4,4 nežádoucích příhod na 100 osob za rok, zatímco u těch, kteří pokračovali v léčbě antikoagulační se vyskytly pouze 2,0 nežádoucích příhody

na 100 osob za rok. Rozdíl mezi skupinou pacientů s abnormální hladinou d-dimerů, kteří nebyli léčeni antikoagulační a dvěma dalšími skupinami byl statisticky signifikantní, zatímco rozdíl mezi pacienty ve skupině s normálními hladinami d-dimerů a ve skupině s abnormálními hladinami, kteří pokračovali v léčbě antikoagulační, nebyl statisticky významný.

Během provádění studie se vyskytla pouze 1 velká krvácivá komplikace u pacienta s abnormální hladinou d-dimerů, který pokračoval v léčbě antikoagulační. Během této doby se vyskytla 3 úmrtí, jedno úmrtí v každé ze 3 skupin.

## SSRI jsou účinné při léčbě deprese již po týdnu

► **Klinická otázka:** Jak dlouho to trvá, než začnou SSRI antidepressiva působit při léčbě deprese?

► **Závěr:** Léčba unipolární deprese u dospělých selektivními inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI) signifikantně zlepšuje symptomy již po jednom týdnu podávání. (LOE = 1a-)

► **Reference:** Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217-1223.

► **Typ studie:** Systematický přehled

► **Financování:** Průmysl + vláda

► **Prováděcí prostředí studie:** Různé (metaanalýza)

► **Synopse:** Většina kliniků věří, že to trvá 2-3 týdny od začátku léčby SSRI, než se pacienti s depresí zlepší. Autoři pečlivě prohledali mnohotné databáze včetně MEDLINE, EMBASE, PsychLIT, The Cochrane Registry of Controlled Trials, reference lists of identified articles a další systematické přehledy i programy konferencí, aby našli všechny randomizované studie srovnávající SSRI s placebem při léčbě unipolární deprese u dospělých. Při vyhledávání nebyla stanovena žádná jazyková omezení. Kde to bylo možné, byla u každé studie jednou týdně kalkulována standardizovaná velikost účinků léčby. Z úvodního vyhledávání, které získalo 500 citací, splnilo kritéria pro zařazení 50 studií zahrnujících 6153 účastníků užívajících SSRI a 3968 užívajících placebo. Metodologická kvalita individuálních studií se pohybovala od střední až po vysokou kvalitu. Vyhledávání prováděla pouze jedna osoba. Dvacet článků poskytovalo data, která mohla být analyzována jako skóre symptomů v různých obdobích. K hodnocení účinků léčby byly používány různé metody. Celkově bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem byl statisticky signifikantní pozitivní účinek SSRI evidentní již po jednom týdnu léčby. V jednom modelu studií byl stupeň zlepšení největší v prvním týdnu s postupným snižováním stupně účinků v pozdějších týdnech. V jiném modelu byl sice efekt léčby v prvním týdnu evidentní ale účinek léčby se zvyšoval v pozdějších týdnech. Ve studii nebylo provedeno žádné formální hodnocení, které by kontrolovalo publikační předpojatost nebo zkoumalo, zda-li výsledky nezávislých studií byly homogenní.

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

# Neuroinfekce

**MUDr. Hana Machová**

Neurologická klinika FN KV a 3. LF UK, Praha

## Souhrn:

**Příspěvek popisuje subjektivní stesky, klinický obraz nemocných s neuroinfekcí. Neuroinfekce jsou děleny podle původců na purulentní, na virové záněty, jsou zmíněny méně časté infekce jako tuberkulózní, mykotické neuroinfekce, spongiformní encefalopatie, prionové. Jsou popisována i hlavní zánětlivá postižení periferní nervové soustavy (PNS). V diferenciální diagnostice je věnována pozornost hlavně diferenciální diagnóze meningeálního syndromu ale i ložiskovým procesům v oblasti centrální nervové soustavy (CNS) jiné než zánětlivé etiologie. Je zmíněna diagnostika výše uvedených stavů, jak morfologická v podobě radiodiagnostických metod, především počítačovou tomografií (CT) a magnetickou rezonancí (MRI), tak likvorologická (CSF : cerebrospinal fluid). U jednotlivých kapitol je krátká poznámka o léčbě, která patří většinou do rukou příslušných specialistů, nejčastěji infekcionistů.**

## Klíčová slova:

meningitidy, encefalitidy, polyradikuloneuritidy

## Jak vypadá nemocný s neuroinfekcí?

### Celkové příznaky

Nemocný bývá subfebrilní až febrilní, v případě purulentní meningitidy je schvácený. Objevuje se syndrom nitrolební hypertenze, tj. jsou přítomné bolesti hlavy a zvracení. Je klinicky vyjádřený meningeální sy., tj. opozice šíje, pozitivita dolních meningeálních příznaků, v praxi postačí oboustranný Lasseguův manévr.

U purulentní meningitidy způsobené *Neisseria meningitidis* můžeme pozorovat petechie nebo hemoragický exantem jako alarmující příznaky hrozícího septického šoku u Waterhouseho – Friderich-senova syndromu. (2) V této situaci, pokud rychle nezasáhneme, může dojít k multiorgánovému selhání. U meningitid virové etiologie není průběh tak dramatický.

Pokud proces přesáhl hranice mening a šíří se intracerebrálně, dochází k poruchám vědomí jak kvantitativního charakteru tj. somnolence, sopor, koma, tak kvalitativního rázu v podobě organického psychosyndromu, amentního stavu s halucinacemi – delirantním syndromem, s psychomotorickým neklidem.

### Příznaky ložiskové z ohraničeného zánětu v oblasti CNS

Příznaky iritační, iritace skupiny neuronů patologickým procesem může způsobit projev fokálně epileptické v podobě např. myoklonických záškubů končetin v závislosti na lokaliza-

ci patologického ložiska. Tento stav může probíhat bez poruchy vědomí a nebo i s ní při sekundární generalizaci epileptické aktivity. Hovoříme pak o fokálním či parciálním epileptickým záchvatu s nebo bez sekundární generalizace. Podobné geneze mohou být i projevy senzitivní s projevy např. parestezií poloviny těla. Dříve se těmto stavům říkalo motorické nebo senzitivní Jacksonské paroxyzmy.

Dále můžeme pozorovat tzv. zánikové projevy mozkové leze v podobě hemiparez různé klinické tíže, poruchy řeči nebo lezí vestibulo – cerebelární při postižení zadní jámy u tzv. rhombencefalitidy. Zde se klinicky setkáváme i s periferním postižením některého kraniálního nervu, nejčastěji n. facialis, ale i n. statoacusticus, mohou vznikat okohybné poruchy.

### Purulentní neuroinfekce

Klinický průběh bakteriální meningitidy byl popsán výše. U dospělých jsou nejčastějšími původci *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) a *Haemophilus influenzae*. I přes možnosti moderní antibiotické léčby se mortalita těchto meningitid pohybuje kolem 2 – 5 % u hemofilových, kolem 10 % u meningokokových a až 30 % u pneumokokových infekcí.(2) Průběh může být komplikován vznikem akutního nebo pozdního hydrocefalu, po prodělané purulentní meningitidě mohou perzistovat těžká resi-

dua v podobě hybných poruch, symptomatických epileptických paroxyzmů, poruch kognitivních až demence, senzorických defektů jako slepota, hluchota při postižení příslušných kraniálních nervů.

Při zasažení jen určitého okrsku CNS hnisavým zánětem hovoříme o cerebritidách. U nich v pozdějším stadiu dochází k nekroze, kolikvacii, vytvoření vaskularizované pyogenní membrány a máme přes sebou obraz abscesu. Záludnost diagnostiky abscesu v diferenciální diagnostice oproti jiným ložiskovým procesům, jako třeba tumorům, spočívá v tom, že zánětlivé markery: počet leukocytů, FW,CRP mohou být normální. Abscesy mohou být solitární, mnohočetné. Cesta průniku patologického procesu do CNS je buď per continuitatem např. při traumatech lbi, zánětech středouší, vedlejších dutin nosních (VDN), jako komplikace purulentní meningitidy. Další cesta je hematogenní při hnisavém fokusu extracerebrálně. Z praxe je třeba zdůraznit nutnost pátrání po primárním fokusu a není výjimkou, že na neurologickém oddělení diagnostikujeme bakteriální endokarditidu.(10)

### Serózní neuroinfekce, většinou virové

K nejnebezpečnějším nozologickým jednotkám této skupiny patří akutní hemoragická nekrotizující encefalitida způsobená virem herpes simplex typ I (HSV I), labiálním. Zřídka HSV typu II – genitálním. Virus HSV I má afinitu k čelním a spánkovým lalokům. Z toho vyplývá i klinická symptomatika. Objevují se psychické poruchy, poruchy chování, halucinace, zvláště čichové, sluchové, tyto laloky jsou epileptogenní, takže prvním příznakem mohou být epileptické paroxyzmy. Průběh může být až fulminantní s rychlým rozvojem edému mozku a pak prvním příznakem bývají poruchy vědomí kvantitativního charakteru s rozvojem až komatozního stavu. Pokud nemocný přežije (mortalita 70 % bez léčby) (3) díky rychle nasazené léčbě acyklovirem (mortalita 30 %), rezidua bývají těžká. Jsou to mnestické poruchy, organické psychosyndromy, poruchy hybnosti v podobě hemiparez, sekundární epileptické paroxyzmy. K možnosti pomýšlet na tuto etiologii nás někdy vede erupce herpetických kožních eflorescencí. Je ale třeba poznamenat, že i v těžkém stresovém stavu při purulentních meningitidách dochází k manifestaci oparu. Těžké encefalitidy může vyvolat i virus chřipky. Další nejčastější herpetické infekce, způsobené viry cytomega-



lovirus (CMV), virus Epstein – Barrové (EBV) vedou většinou k mírnějším meningoencefalitidám. Virus varicella – zoster (VZV) a HSV I mají také afinitu k mozkovému kmeni a vyvolávají tzv. rhombencefalitidy s postižením vestibulárního systému, mozečku, a kranálních nervů nacházejících se v této oblasti. Patří k nim tedy n. VII. – facialis, n. VIII – statoacusticus, n. VI – abducens, n. V. – trigeminus. Herpetická etiologie, způsobená virem VZV nebo HSV I se může prozradit výsevem oparu v Ramsay – Huntově zóně v oblasti zevního zvukovodu při periferní paréze n. VII, pak hovoříme o syndromu Ramsay – Hunt. Tyto viry též mohou vyvolat postižení VIII. mozkového nervu s následným rozvojem periferního vestibulárního syndromu a hypakuze. (12). Proto v dnešní době nehledíme na periferní parézu n. VII jen jako na kosmetický defekt, ale tato afekce může signalizovat jednak kranální neuritidu nebo postižení ještě širší – rhombencefalitidu. Tyto stavy se léčí acyklovirem v kombinaci s Prednizolem. (7) Benigně probíhají meningitidy a meningoencefalitidy vyvolané enteroviry a respiračními viry se sezónním výskytem v létě.

Některé ze serózních neuroinfekcí jsou přenášeny klíštěm, u nás klíštětem Ixodes ricinus. V diferenciální diagnóze to je středoevropská klíšťová meningoencefalitida, vyvolaná flavivirem a borrelióza vyvolaná spirochetou *Borrelia burgdorferi*. Je důležité uvědomit si rozdílnou inkubační dobu. U klíšťové meningoencefalitidy to je 3 – 30 dnů, nečastěji 7 – 14. (2) Klíšťová meningoencefalitida zanechává někdy těžká residua v podobě poruch hybných a psychických.

U borreliózy se objevují první kožní příznaky nejdříve za 3 dny (3 – 30 dnů) v podobě erythema chronicum migrans (ECM). Jedná se o typické I. stadium borreliózy, lokalizované. To má podobu červené makuly, která se šíří na svých okrajích a ve středu eflorescence dochází k vyblednutí kůže. Toto mezikruží má tendenci se rozšiřovat, migrovat. Jindy se v místě přisátí klíštěte vytváří nespecifické zarudnutí kůže, které se připisuje toxinu přítomnému ve slinách klíštěte, nejedná se o borreliózu. II. stadium, orgánové, disseminované mimo kožních, revmatologických a kardiálních příznaků vede k postižení nervového systému. Napadení jednotlivých systémů se může vyskytovat i samostatně. Má inkubační dobu delší, v měsících i déle. *Borrelia garinii* je neurotropní a v naší zeměpisné šířce je zodpovědná za většinu projevů neuroborreliózy. Setkáme se s meningitidami, meningoencefalitidami, myelitidami a často i polyradikuloneuritidami, chronickými polyneuropatiemi. (8) Jedna forma neuroborreliózy je zcela typická pro toto etiologické agens. Jedná se o sy. Bannwart-hův, meningopolyradikuloneuritidu. Nemocný má bolesti hlavy, někdy i kruté radikulární bolesti, často v hrudní oblasti a pokud se objeví paréza n. facialis periferního typu na jedné straně a s latencí i na straně druhé, syndrom je úplný. Ve III. stadiu neuroborreliózy se popi-

suje chronická encefalitida, encefalopatie vedoucí až demenci. Kožní stadium borreliózy ECM se léčí perorálními antibiotiky, lékem první volby je Deoxyrykoin. Neuroborreliózy se léčí vždy parenterálně aplikovanými antibiotiky, krystalickým penicilinem v megadávkách nebo cefalosporiny III. generace.

### Specifické a méně časté neuroinfekce

Tuberkulózních neuroinfekcí bude přibývat v souvislosti se zvyšující se incidencí tohoto onemocnění. (5) Postižení mozku se projevuje v podobě tuberkulomu, ohraničeného granulomatozního zánětu. Klinicky se chová jako ložiskový proces jakékoli jiné etiologie. Typická je bazilární meningitida. Zánětem jsou postiženy hlavně meningy na bazi lební a z toho vyplývá i klinická symptomatika. Nemocný má zprvu nespecifické, chřipkovité příznaky, zvýšenou teplotu, bolesti hlavy, mohou se objevit poruchy psychické. Pokud se přidá paréza některého kranálního nervu nebo postižení radikulární, měli bychom se diagnostiky zaměřit i na tuto etiologii. Diferenciálně diagnosticky ale pod obrazem bazilární meningitidy probíhají i mykotické meningitidy, v našich krajích způsobené nejčastěji *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*. V mozkové tkáni vedou také k tvorbě granulomů nebo abscesů. (2) S těmito infekcemi se spíše setkáme u jedinců, kteří jsou imunokompromitováni léčbou onkologickou, HIV pozitivitou, u narkomanů atd. Třetí etiologickou jednotku v diferenciální diagnóze je karcinóza mening. Jsou to implanční metastázy karcinomových buněk, na meningy nejčastěji metastazuje karcinom prsu, na druhém místě je adenokarcinom plic, třetím nejčastějším zdrojem jsou lymfomy i jiné hematologické malignity a nádory gastrointestinálního traktu podle jiných autorů. (9) Léčení karcinózy mening je tristní kapitolou medicíny. Rozdíly mezi léčbou např. interatekálně aplikovaných cytostatik, ozáření krania, imunoterapií s radiofarmaky vázanými na protilátky a léčbou symptomatickou nejsou žádné. (6) Tito nemocní umírají do 2 – 3 měsíců po stanovení diagnózy. Výjimkou jsou malignity hematologické, kde i po 1 – 2 týdnech po intratekální aplikaci cytostatik můžeme zaznamenat sanaci CSF od blastových elementů.

### Subakutní spongiformní encefalopatie

V humánní medicíně byla jako první z této skupiny onemocnění popsána kuru u domorodců na Nové Guiney, kteří pěstovali rituální kanibalismus s vírou, že požíváním mozků svých příbuzných se stanou stejně moudřími jako oni. Realita byla opačná. Klinicky se tato skupina chorob projevuje poměrně rychle nastupující demencí, v řádu několika měsíců. Může dojít k poruše kterékoli etáže nervové soustavy, ale typické je postižení extrapyramidového systému s dyskinezami, postižení mozečku s ataxií, dysartriemi, časté

jsou myoklonické záškuby. EEG změny jsou v této situaci typické – periodické komplexy ostrých vln. Takto probíhá nemoc Jacobova – Creutzfeldova (JCD). Ta má formu sporadickou a familiární. Jako nová forma (nv. JCD) se označuje spongiformní encefalopatie získaná požíváním masa nakaženého dobytka bovinní spongiformní encefalopatií (BSE). Název spongiformní si tyto encefalopatie zasloužily díky mikroskopickému vzhledu tkáně získané post mortem, jediné spolehlivé diagnostiky. Nemají nic společného s houbami, u těchto encefalopatií jsou vektorem přenosu tzv. priony, proteinové infekční částice glykoproteiny. (13) Onemocnění je zcela infaustrní.

### Autoimunitní onemocnění, navozená infekcí

#### ADEM (akutní demyelinizující encefalomyelitida)

Je velmi těžce, akutně probíhající klinická jednotka, kde jsme v rozpacích, zda se nejedná o první ataku těžce probíhající roztroušené sklerózy. Léčba je stejná jako o druhé jednotky.

#### Akutní polyradikuloneuritidy, sy. Gullain – Barré, AIDP

Tyto názvy charakterizují někdy i dramaticky probíhající klinický obraz. Jsou napadeny kořeny senzitivní nebo motorické, nebo obojí. Pojmenování AIDP asi nejlépe vystihuje etiopatogenezi. Je to akutní infekční demyelinizující polyneuropatie, kde díky předchozí virové nebo i bakteriální infekci dochází k autoimunitnímu postižení periferního nervstva. Nemocný má příznaky senzitivní (parestézie, dysestézie) nebo motorické (chabé parézy), začínající typicky na akrech rukou nebo nohou. Ty se šíří ascendentně až dosáhnou míšňní úrovně C4, odkud je motoricky zásobovaná bránice a nemocný má dechové poruchy. Pokud se proces šíří ještě kranálněji, dochází k lézi prodloužené míchy a k příznakům kmenového postižení s možným selháváním dechu a oběhu. Bývá retence močová a paréza n. VII, i oboustranná. Takový nemocný, byť ještě nemá příznaky selhávání životně důležitých funkcí, patří na JIP s možností řízení ventilace. Diagnostickým přínosem je EMG vyšetření a vyšetření likvoru, kde bývá i výrazná hyperproteinerachie. Léčba je imunosupresivní v podobě i.v. aplikovaných megadávek imunoglobulinů, další volbou léčby je plazmaferéza.

### Diferenciální diagnostika a léčba

Meningeální syndrom může být způsoben zánětem jakékoli etiologie, subarachnoideálním krvácením (SAK), karcinózou mening. Nemocného s podezřením na SAK (kruté bolesti hlavy po fyzické námaze, často při koitu) pošleme nejdříve na CT vyšetření mozku, kde se již v časném stadiu krvácení prokáže kolekce krve v cisternách. Asi po 3 dnech ale přítomnost krve na CT již neprokážeme, proto provádíme vyšetření likvoru (cerebrospinal fluid, CSF). Nález erytrofágů (makrofágů

s erytrocyty), siderofágů (makrofágů s hemosiderinem, rozpadovým produktem hemoglobinu) či makrofágů s intracytoplazmaticky uloženým bilirubinem jednoznačně svědčí pro patologickou přítomnost krve v subarachnoidálním prostoru. (1) Spektrofotometrická křivka prokáže přítomnost pigmentů vznikajících rozpadem hemoglobinu, oxyhemoglobin a dlouhovělný LB bilirubin. Protože k SAK dochází většinou v důsledku ruptury aneurysmatu, snažíme se co nejdříve provést panangiografii a nemocného předat neurochirurgům. Nebezpečí jednou krvácejícího aneurysmatu je v recidivě krvácení, často s fatálními důsledky.

Meningitidu diagnostikujeme téměř výhradně vyšetřením CSF. Nacházíme výrazně zvýšenou hladinu bílkovin, zmnožení elementů. U purulentních zánětů jsou hlavní buňkou neutrofilní polymorfonukleáry, jejich počet je výrazně zvýšen, řádově i do desítek tisíců, někdy již v mikroskopu při kvalitativní cytologii vidíme intracytoplazmaticky uložené bakterie. Je snižená hladina glukózy, stoupá laktát v důsledku přesmyku aerobního metabolismu na anaerobní. Likvor pokud možno ještě před antibiotickou léčbou odešleme na mikrobiologii ke stanovení typu vyvolávajícího agens a k určení citlivosti na antibiotika. U serózních neuroinfekcí je hlavní buňkou v CSF lymfocyt v různém stupni buněčné aktivity, monocyt, počet elementů je také zvýšen, max. do několika tisíc. Bílkoviny jsou také zvýšené ale ne v tak vysokých hodnotách jako u purulentních meningitid, hladina cukrů a laktátů je normální. (1) U herpetických neuroinfekcí se občas nachází hypoglykorachie.

Obdobné biochemické změny jako purulentní meningitidy mívají meningitidy vyvolané kvasinkami. Zde ale cytologický obraz je podobný spíše serózní neuroinfekci, můžeme najít i polynukleáry a eosinofily. Stejně biochemické změny, tj. zvýšení bílkoviny, snížení cukru a zvýšení laktátů nacházíme také u karcinóze mening nebo maligní infiltrace mening (MIM) u hematologických pacientů. Zde je suverénním diagnostickým počinem likvorová cytologie, doplněná event. vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI), kdy po podání kontrastní látky dochází k nabarvení mening. Purulentní meningitidu léčíme antibiotiky, pokud možno dle citlivosti, v prvních fázích naslepo můžeme podat cefalosporiny III. generace, chloramfenikol. Je ale asi lépe se předem domluvit na akutní léčbě s infekcologickým pracovištěm, kam bychom měli nemocného co nejdříve dopravit. K transportu se užívá i letecká služba. Nedílnou a zásadní součástí léčby je ale i péče o životně důležité funkce, proto takový pacient patří na JIP infekční kliniky nebo oddělení.

U serózních neuroinfekcí se snažíme také o průkaz etiologického agens. Provádíme vyšetření protilátek metodou ELISA v CSF i v séru, stanovujeme tzv. protilátkový index, který bere v potaz zvýšenou propustnost hematolickorové bariery u neuroinfekcí, tj. zohledňuje

možnost průniku protilátek ze séra. Zde je nutné upozornit na zrádnost nálezu zvýšeného titru protilátek u jakékoli neuroinfekce. Je třeba si uvědomit, že organizmus při neuroinfekci je imunologicky značně vybuzen a začíná produkovat anamnestické protilátky hlavně ve třídě IgG a tento nálezu nemusí mít nic společného s vyvolávajícím patogenem. Speciální kapitolu v tomto směru představuje neuroborrelióza. Uvádí se, že v promořených oblastech je pozitivita antiborreliových protilátek až u 1/3 zdravých jedinců. Jako u ostatních neuroinfekcí i v případě borreliózy nám ke konfirmaci slouží metoda western – blot (WB), přímý průkaz patogenu pomocí elektronové mikroskopie (EM) a polymerázové řetězové reakce (PCR). Je neuvěřitelné jak v naší alfabetické populaci s možností využívat internet se tolik lidí s poruchami osobnosti či disociativními syndromy uchyluje a dokonce dožaduje diagnózy borreliózy. Je nutné zdůraznit, že než takto nemocného člověka začneme léčit na borreliózu, musíme mít **klinicky vyjádřený syndrom**. Mimo výše zmíněných to jsou myositidy, prokázané biochemickým a EMG vyšetřením. Jedinou výjimkou je ECM, kde ani nemusíme čekat na výsledky serologie, které bývají v tomto stadiu i negativní, a sy. Bannwarthův. Na tomto místě je dobré poznamenat, že nemocný, který prodělal skutečnou borreliózu může mít pozitivitu protilátek doživotně. Tyto protilátky nevypovídají nic o obratnostech nemocného proti této infekci, svědčí jen pro to že se nemocný někdy s Borrelií setkal. (4) Nemá cenu tedy provádět opakovaná serologická vyšetření častěji než 1x za půl roku, navíc neléčíme protilátky, ale nemocného. Máme jistě štěstí, pokud hladina protilátek klesne k normálu. Řešení těchto situací je ale v praxi někdy opravdu těžké.

V diferenciální diagnóze hlavně ložiskových procesů nám slouží morfologická vyšetření jako CT, které dobře zobrazí abscesy, nebo intracerebrální krvácení. V diferenciální diagnóze CT obrazu abscesu, kde se zobrazí pyogenní membrána po podání kontrastní látky jsou ale i metastázy mozkové a primární maligní nádor mozkový, glioblastom. Velkým přínosem pro diagnostiku těchto procesů je vyšetření MRI. To může zobrazit i další metastázy, které na CT nebyly zachytitelné, lépe než CT zobrazí ložiska infekční etiologie, je nutným vyšetřením k diagnostice roztroušené sklerózy, kdy se někdy dostáváme do rozpaků, zda nemocný má jednorázový infekční zánět či zda se jedná o chronické, autoimunitní postižení CNS. Léčba abscesů mozkových je jednak konzervativní, antibiotická, neurochirurgická, nebo kombinace obojího. Léčení metastáz a primárních mozkových tumorů patří do ruky neurochirurga, některé menší tumory je možno ošetřit gamma nožem, většinou následuje léčba onkologická v podobě ozařování nebo chemoterapie. Diagnostika a léčba specifických zánětů patří do rukou příslušným specialistům, obecně lze říci že k průkazu etiologického agens se používají

stejně metody serologické a mikroskopické, jak bylo zmíněno výše.

Velmi významným vyšetřením u jakýchkoliv výše zmíněných nosologických jednotek je vyšetření elektroencefalografické (EEG). Je pravda, že je nespecifické, ale může nám prokázat subklinicky probíhající epileptické paroxysmy, je cennou diagnostickou pomůckou u JCD, prokáže ložiskovou abnormitu u zánětlivých procesů, kdy morfologické vyšetření CT či MRI je negativní. Prokáže difúzní změny u edému mozkového, slouží jako kontrolní vyšetření ke sledování hojení ložiskových postižení. Jedná se o vyšetření funkční oproti výše zmíněným morfologickým a v tom je jeho cena. (11)

## Závěr

Neuroinfekce představují širokou škálu klinických symptomů, syndromů různé tíže, od relativně lehkých, jako jsou periferní parézy n.VII, po život ohrožující stavy při purulentních meningitidách, hemoragických herpetických encefalitidách. V diferenciální diagnóze od jiných podobně probíhajících nezánnětlivých afekcí nám pomůže anamnéza i banálně probíhajícího infektu v časném předchodobí, přítomnosti klíštěte, epidemiologická anamnéza. Velmi důležité je i aktuální vyšetření interní k průkazu postižení i jiného systému a vyšetření biochemické ke stanovení reaktantů akutní fáze, hlavně CRP a vyšetření KO a FW, tedy tzv. zánětlivých markerů.

## Literatura:

- 1) Adam P. Cytologie likvoru. Pardubice: STAPRO s.r.o. 1995: 1 – 32.
- 2) Doulik S. Infekce a nervová soustava: Avicenum Praha 1987
- 3) Jereb M., Lainscak M., Marin J., Popovic M. Herpes simplex virus infection limited to the brainstem. Wien Klin Wochenschr. 2005 Jul; 117(13 – 14): 495 – 9.
- 4) Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow – up study in 47 patients. J. Neurol. 1994 Dec; 242(1) : 26 – 36.
- 5) Kubín M., Driscoll J., Polanecký V., Kozáková B., Zdražil J., Mezenský L. Spoligotypy českých populací Mycobacteria tuberculosis (Metodické principy a pilotní studie). Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 51, 2002, No.2: 52 – 59.
- 6) Machová H., Sosna B. Kombinované mykotické a nádorové postižení mening. Čes. a slov. Neurol. Neurochir., 64/97, 2001, No. 6; 375 – 378.
- 7) Morrow M. J. Bell's Palsy and Herpes Zoster Oticus. Curr Treat options Neurol. 2000 Sep; 2(5): 407 – 416.
- 8) Mygländ A., Skarpaas T., Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. Eur. J. Neurol. 2006 Nov; 13(11): 1213 – 5.
- 9) Rosenthal D. L. Cytology of the Central Nervous System. Basel: Karger, 1984; 116 – 9.
- 10) Schildberger J., Vohánka S., Brychta T., Maňoušek J. Neurologické komplikace u infekční endokarditidy. Prakt. Lék., 82, 2002, No. 12; 731 – 4.
- 11) Steiner I., Budka H., Chaudhuri A., Koskiniemi M., Salonen O., Salonen O., Kennedy P. G. E. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. European Journal of Neurology 2005, 12; 331 – 43.
- 12) Sweeney C. J., Gilden D. H. Ramsay Hunt syndrome. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001 Aug; 71(2): 149 – 54.
- 13) Tichý J. Prionové neuroinfekce. Čas. Lék. Čes. 2004, 143; 440 – 5.

# **SVL - konference**



## Konference EQuIP 2006

### MUDr. Pavel Brejník

Výbor SVL ČLS JEP

#### **Ve dnech 23.-25. listopadu 2006 se v Barceloně konala 5. konference EQuIP.**

Připomenu, co je **EQuIP**. V roce 1990 byla založena jako organizace více než 25 národních fakult a akademií v oboru rodinného lékařství evropských států pod „deštníkem“ Evropské společnosti rodinného lékařství a Světové organizace rodinných lékařů (Wonca). EQuIP pořádá 2x ročně zasedání, při kterých si zástupci jednotlivých států vyměňují zkušenosti a odborné znalosti ve zdokonalování kvality poskytované péče.

Jak zdůraznil Joachin Szecsenyi, profesor všeobecné praktické medicíny v Heidelbergu a prezident EQuIP, v roce 1990 se konference zúčastnilo několik zástupců zemí, nyní jde o velkou konferenci, což značí, že praktičtí lékaři hrají rostoucí roli ve většině evropských zdravotních systémů. Dále zdůraznil, že téměř všude je třeba reformovat systém poskytování zdravotní péče. V mnohých zemích to vede k více kompetencím a k větší tržní orientaci. Nevíme, co to bude znamenat pro péči o pacienty a pro všeobecné praktické lékařství jako obor. Právě konference, při které budou intenzivně diskutovat zástupci praktických lékařů, výzkumníků, pedagogů, pojišťoven, organizací hodnotících kvalitu péče a politiků by mohla pomoci odpovědět na tíživé otázky současnosti.

Stěžejní přednášku první dne konference měl **Marc Berg** z Institutu zdravotního pojištění a řízení zdravotnictví z Erasmovy university v Rotterdamu. Prezentoval zkušenosti západoevropských států za období 1997-2004. V této době rostly náklady na zdravotnictví ročně v průměru o 4% (v letech 92-97 to bylo pouze 2,5%). Kvalita péče však stagnovala, nezvýšila se průměrná délka života. Z četných příkladů vzpomenu např. že udal, že pacienti, kteří byli léčeni pro ICHS praktickými lékaři v Holandsku, byli po posouzení jinými lékaři správně léčeni pouze v 30% a 20% těchto pacientů s léčenou ICHS tu vůbec nemělo. Podobná čísla byla i u CHOPN a astmatu. Celkově došlo v průměru k nárůstu péče o 20-30%, nárůstu integrace, prevence. Uvedl i pozitivní údaje. Došlo např. k omezení rehospitalizací po AIM, nárůstu péče o umírající o 100%. Dále se Dr. Berg zamyslel nad tím, proč růst nákladů byl tak velký. Výstupem bylo konstatování, že hlavním důvodem bylo nerespektování obchodních zvyklostí, nebyla též respektována národní specifika. Konstatoval, že se dělá příliš věcí, pacient o tom není informován a není dostatečně nebo vůbec zapojen do procesu financování a nákladů.

Zdravotní systém je komplexní systém s mnoha historickými a kulturními rozdíly mezi zeměmi, proto existují i různé cesty k zeefektivnění systémů. Konkrétně v Holandsku uvedl příklady tohoto zefektivnění systému:

- ▶ finanční odměny méně drahým praktickým lékařům i lékařům jiných odborností
- ▶ snížení množství placených služeb ze strany zdravotních pojišťoven
- ▶ fakultativní zdravotní připojištění
- ▶ snížení solidární role při zdravotním pojištění

Zdravotní systém by si měl stanovit priority, co bude kupovat a co ne. Například více placené péče o diabetiky a méně pro artrózy? Více léčení ICHS a méně prevencí? Nebo naopak?

Jako příklad ke zlepšení uvedl dánskou cestu-pojišťovny nezaplátí více léků, RTG a komplementu, nemocnice mají důsledně platby podle diagnózy tzv. drg like. Systém důsledně zahrnuje propojení lékařské a ošetrovatelské péče. Po této rozsáhlé přednášce se rozpoutala ještě obšírnější diskuse, která trvala do pozdních večerních hodin. Velmi připomínala českou diskusi o reformě zdravotnictví. Převážná většina diskusních příspěvků byla proti zavedení obchodních zvyklostí do systému financování zdravotnictví. Zajímavé bylo, že nejhrolivějšími zastánci přístupu podle potřeb pacienta byli Izraelci. V Izraeli je zdravotní péče bezplatná, včetně léků, a to pro židovskou i arabskou komunitu (té je 20% populace Izraele).

Další program probíhal v několika paralelních sekcích, proto zmíním některé, kterých jsem se zúčastnil. **Professor Plyn Elwyn z Cardiffu** hovořil o horních dyspepsiích, o dlouhé čekací době na gastrokopie z pohledu praktických lékařů. Po zavedení doporučených postupů se zvýšila správná indikovanost ke gastrokopii od praktiků z 55 na 75% (hodnotili gastroenterologové, správná indikovanost ke gastrokopii ze strany nemocničních lékařů byla 70%). Výsledkem studie byla podpora doporučeného postupu.

**Dr. Shapira z Haify z Izraele** hovořila o zkušenostech léčení diabetu v oblasti zahrnující 700 000 obyvatel. Prevalence diabetu je 5,44% a u osob starších 55 let je to 29,8%. Stejná čísla jsou i v ostatních částech Izraele. Ve studii bylo více než 3000 pacientů starších 55 let s četným komorbiditami, údaje byly získávány ze 47 jednotlivých klinik, vše bylo hodnoceno elektronicky během 12 měsíců, měřily se krevní testy, medikace, hospitalizace a nežádoucí příhody. Hlavní kritériem byla hladina haptoglobinu. Dr. Shapira hovořila o tom, že každý diabetik II. typu má být léčen metforminem, statinem a ACE inhibitorem. Přestože šlo o 1. studii tohoto typu, byly získány cenné informace o četnosti, léčení, výsledcích z computerového sledování biochemických hodnot a indikací k hospitalizaci.

Hector Falcoff z Francie představil projekt hodnocení kvality péče o nemocné s bolestí. Projektu se zúčastnilo 258 praktických lékařů a 158 sester v populaci v Paříži, zahrnující 400 000 obyvatel. V odpovědích pomocí standardů hodnotilo 33% PL, 17% sester. E-mailem odpovědělo 21% lékařů a 7% sester, na papíře odpovědělo 36% PL a 23% sester, neodpovědělo 10% PL a 43% sester. Šlo o pacienty léčené morfinem z 20% p.o. a 21% inj, z uvedených skupiny podávalo morfin 59% lékařů a 30% sester, 25% pacientů bralo laxativa.

Před uvedeným projektem bylo proškoleny v komunikaci ke zjišťování bolesti velké procento lékařů i sester. Za období 7/2005 - 3/2006 z 3000 pacientů 148 zemřelo.

**Dr. Sicras z Barcelony** referoval o srovnávací studii efektivity měřené na základě referencí z center primární péče v péči o pacienty mezi rodinnými lékaři a pediatry. Statisticky bylo zhodnoceno 81 000 pacientů, ti za rok 2004 navštívili rodinného lékaře v průměru 5x, pediatra 3,6x, celkové náklady na pacienta byly 430 eur, resp. 669 EUR na dítě, z toho 59,5% činily náklady na preskripci, 26% na komplement, zbytek na péči specialistů a hospitalizace. Závěrem bylo konstatováno, že efektivita péče není izolovanou veličinou v péči, ale její nedílnou součástí.

**Dr. Esplidora ze Zaragoza, Španělsko** referoval o vzdělávání v etice ke zdokonalení primární péče. Studie se zúčastnilo 24 praktických lékařů, kteří odpovídali prostřednictvím PC na 29 druhů etických otázek typu rozdělení zdrojů od ministerstva zdravotnictví, péče o opuštěné pacienty, péče o pacienty s nedostatečnou podporou rodiny, nepoměr mezi péčí praktických a specialistů, zneužívání péče pacienty, podezření na sexuální zneužívání a jiné typy kriminality, péče o minoritní skupiny a teenagery, imigranty, problémy s farmaceutickými společnostmi, sdělování špatných zpráv pacientům, etické aspekty preskripce léků, obtíže spojené s vlastním vzděláváním. Závěrem konstatoval souhlas zúčastněných s potřebou takových studií, neboť etické problémy v každodenní praxi praktických byly častější, než si všichni představovali.

**Dr. Tina Ericsson** referovala o reformě zdravotní péče v Dánsku. Ze 13 oblastí vzniklo 5 oblastí, byly provedeny nové kontrakty mezi praktiky a národní zdravotní pojišťovnou, které zahrnovaly indikátory kvality v péči o diabetiky, integrovaly péči o chronické pacienty v rámci národní strategie péče o chronicky nemocné. Praktičtí lékaři v Dánsku jsou osloveni jako ústřední profesní skupina pro pacienty a jsou hlavními koordinátory péče. Pro zajímavost, indikátory kvality pro praktiky v péči o diabetiky jsou: HbA1c měření 2x ročně a hodnota méně než 8%, měření TK 2x ročně a hodnoty menší než 135/85, lipidy a albuminurie 1x ročně, oční vyšetření 1x za 2 roky, vyšetření nohou 1x ročně, edukační pohovor o dietě 1x ročně a 1x ročně popis léčebného plánu.

**Dr. Peremans z Antverp z Belgie** hovořila o doporučeném postupu při preskripci hormonální antikoncepce a o studii otázek spojených s preskripcí. Projektu se v roce 2003 zúčastnilo 41 praktických v roce 2004 150 praktických. Praktici postupovali podle DP. Pacientkám byly dány dotazníky typu jak byly spokojeny s pilulkami, zda byly dobré, zda neměly nežádoucí účinky, zda byly bezplatné, zda byly spokojeny s péčí

praktika včetně konzultace o preskripci, braní anamnézy všeobecné a gynekologické. Závěrem bylo konstatováno, že všichni byli spokojeni, praktici se více vzdělali v preskripci, poznali lépe co je optimální, co je bezpečné pro pacientky. Zvýšila se informovanost pacientek a celkový zájem hodnotily jako zlepšení péče.

**Dr. Brejník** představil systém vzdělávání praktických lékařů v České republice se zaměřením na Středočeský kraj. Spolupřítelny sdělení byli Dr. Laňková a Dr. Seifert. Bylo konstatováno, že vůdčí úlohu ve vzdělávání praktických lékařů v ČR má Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, která pořádá více než 160 seminářů ročně. Bylo zdůrazněno, že růst kvality je podpořen implementací doporučených postupů, takže pro praktiky se staly dostupné různé moderní skupiny léčiv jako jsou statiny, sartany, antidepresiva.

**Dr. Ramon Sagarra** hovořil o španělském akreditačním systému, pohovořil o akreditačních kritériích- vysoká profesionalita, učitelské zaměření, učitelské kvality, hodnocení žáků i učitelů, větší počet žáků apod. Porovnal počet hodnocených pracovišť v letech 1996-2005, v roce 1996 bylo hodnoceno 30 pracovišť, akreditováno 15, v roce 2005 bylo hodnoceno 274 pracovišť, akreditováno 166, reakreditováno 96 pracovišť.

**Dr. Jana Haeth z Velké Británie** hovořila o zkušenostech v otázce kvality a kompetencí. Ve Velké Británii se v posledních letech zvýšily kompetence a peníze pro manažery, lékaře, konzultanty. Nárůst kvality péče o zdraví nenastal. Hovořila o sociální solidaritě a o možné potřebě její redukce pomocí vědy a ekonomiky. Ve standardní ekonomice triumfují potřeby většiny nad potřebami menšin, ale v závěru většina jedinců z toho profituje. Zvýšení efektivity v péči o zdraví spatřuje ve fragmentaci péče, privatizaci a komodifikaci péče (přesně jsem nepochopil, co tímto slovem myslela). Dále mimo jiné sdělila, že k hodnocení je nutné používat i čísel od lidí. Politici hovoří o tom, že ekonomika roste a hovoří pravdu, ale 15-20% anglické populace má depresivní náladu. Dlouhodobá perspektiva by měla být prioritou veškerého konání, k tomu je potřeba používat statistiky a odstranit přemíru subjektivity.

V závěru hovořil **prof. Odtaví Quintana**, ředitel zdravotního výzkumu Evropské unie (evropský komisař). Šlo o typické vystoupení politika. Porovnal náklady EU na vzdělávání (činí 1,7% HDP) s USA (2,7% HDP) a Japonska (3% HDP). Evropa má 639 vědeckých publikací na 1 milion obyvatel, USA 809 publikací, Japonsko 569 publikací na 1 milion obyvatel. V efektivitě má Evropa 505 patentů, USA 620 a Japonsko 890 patentů na 1 milion obyvatel. Ze všech těchto důvodů vydá EU v letech 2007-2013 54,5 bil EUR na vědu, z toho na zdravotnictví značné procento. Prioritními budou rozvoj zemědělství a biotechnologií, komunikační technologie, nanověda a nanotechnologie. Pro zdravotnictví vidí EU priority v rozvoji biotechnologií, zajištění generik pro zdravotnictví, urychlení aplikace výzkumu do praxe, solidaritu zdravotního systému, zvýšení kompetencí a úlohy evropských podniků v péči o zdraví, snahu pokrýt hrozící problémy globálních epidemií, podílet se na poskytování zdravotní péče mimoevropanům.

Za zvuku hitu Barcelona v podání F. Mercuryo a M. Caballe konference skončila.

# Mužská sexuální dysfunkce

**MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.**

Centrum andrologické péče, České Budějovice, Praha

## Souhrn:

**Porucha sexuálních funkcí může být jedním z prvních příznaků závažného celkového onemocnění. Dostupnost perorálních léků, jejichž účinek je založen na inhibici 5. izoenzymu fosfodiesterázy (PDE5) umožňuje léčbu sexuální (zejm. erektilní) dysfunkce lékařům všech klinických oborů.**

## Klíčová slova:

**erektilní (sexuální) dysfunkce u mužů, selkový zdravotní stav, diagnostika a léčba v etiopatogenetických souvislostech**

Terapie erektilní dysfunkce inhibitory PDE5 (sildenafil – VIAGRA, tadalafil – CIALIS, vardenafil – LEVITRA) změnila výrazně způsob léčby mužské sexuální dysfunkce. Ačkoliv tyto léky ovlivňují cíleně jen rigiditu (tvrdost) penisu, jsou často předepisovány „na zkoušku“ či „na přání“ pacienta k léčbě jakýchkoliv sexuálních potíží, bez jakékoli diagnostiky. To je škoda (4).

Každý lékař jakéhokoliv klinického oboru se může setkat v ordinaci s pacientem se sexuálními potížemi. Sexuální problémy mají např. pacienti ortopedičtí (coxarthrosis), onkologičtí (kolostomie, urostomie, ablativní hormonální terapie), neurologičtí (sclerosis multiplex), traumatologičtí (poranění pánve). V každém oboru medicíny je možné najít příklad onemocnění, které negativně ovlivňuje sexuální život člověka. Záleží jen na lékaři, zda se v rámci svého oboru chce zabývat sexuálními problémy svého pacienta či nikoliv. Neměl by nikdy sexuální problémy spontánně sdělované pacientem nechávat bez povšimnutí ani volit cestu nejmenší možné diagnostické a terapeutické aktivity.

**Měl by zvážit, jak může pacientovi z hlediska svého oboru pomoci a případně poskytnout kontakt na odborného lékaře v oboru sexuální medicíny.**

Normální mužské sexuální funkce zahrnují erekci penisu, pocit orgasmu a ejakulaci spermatu. Reflexy koordinující tyto funkce se obvykle uplatňují v časové sekvenci, ale reflexy zajišťující erekci nejsou závislé na reflexech vedoucích k ejakulaci a k orgasmu. Proto je možná ejakulace a orgasmus bez erekce. Tento příspěvek je věnován hlavně erektilní dys-

funkci z důvodu limitovaného rozsahu článku. Další informace z oboru sexuální medicína a andrologie najde zájemce na webu na stránkách **České společnosti pro sexuální medicínu [www.sexmed.cz](http://www.sexmed.cz)** (vstup bez hesla) (5,6) a na webových stránkách andrologického webového časopisu **[www.androjournal.cz](http://www.androjournal.cz)** (vstup je vázán heslem, heslo: *androbos*).

**Erektilní dysfunkce (ED)** je definována jako nedostatečná tvrdost penisu (penilní rigidita) při sexuálním styku. Může jít o úplnou ztrátu rigidity penisu, jen částečnou rigiditu nebo předčasnou ztrátu rigidity. Pokud jde o předčasnou ztrátu tvrdosti, je problém hodnocen jako erektilní dysfunkce tehdy, pokud ústup erekce nastává před ejakulací (4).

Pro zajištění úspěchu léčby je třeba zvážit zastoupení možných etiopatogenetických faktorů u konkrétního pacienta. Bez znalosti příčinných souvislostí léčba nemusí být úspěšná.

## Základní údaje o patogenezi a etiologii

### Změny sexuálních funkcí v závislosti na věku

U mladých mužů může erekce i ejakulace nastat po 20 – 30 sekundách sexuální stimulace. Případně opakování sexuálního styku je možné obvykle po krátkém období latence (refrakterní perioda). Během této doby je sexuální stimulace směřující k erekci málo účinná nebo neúčinná. S přibývajícím věkem je často nutná delší a intenzivnější stimulace k dosažení erekce a refrakterní perioda je delší. Souvisí to s hormonálními změnami, hlavně s poklesem tvorby androgenů a jejich větší vazbou na plazmatické bílkoviny ve druhé polovině života (5). Refrakterní perioda je inter-

individuálně odlišná (12), malá část mužů je schopna opakovaně ejakulace bez výrazné doby latence, což může souviset s postorgasmickou hladinou prolaktinu. Někdy je nutnost zvýšené stimulace k dosažení erekce a ztráta schopnosti rychlého opakování styku subjektivně pocíťována velmi nepříjemně. Někteří muži mají také nerealistické představy podporované komerčními médii.

### Sexuální funkce a léky

Užívání některých léků může vést k sexuálním problémům. Týká se to blokátorů kalciových kanálů, cimetidinu, sulfasalazinu, spironolaktanu, kolchicinu, allopurinolu, alfablokátorů, nitrofurantoinu, lithia, tricyklických antidepresiv a antipsychotik, které také ovlivňují aktivitu tkáňové varlat v oblasti spermiogeneze. Pokles tvorby testosteronu způsobuje ketokonazol, stejně jako ethylalkohol, tetrahydrocannabinol (marihuana, hašiš), heroin, methadon. U některých pacientů může být sexuální dysfunkce motivací k léčbě abúzu.

### Anatomické problémy

Vrozené anatomické vady v oblasti genitálu jsou nejčastěji řešeny v dětském věku. Přesto se může stát, že mladý muž řeší svoji fimózu až s nástupem partnerské sexuální aktivity. Fimóza může způsobovat bolest při erekci, při styku může ve snaze o přetažení preputia dojít k parafimóze (zaškrcení zúžené předkožky za glans). Mladí muži s asymetrickým vývojem kavernózních těles mají při erekci penis oboustranně prohnutý nalevo či napravo v důsledku nestejně délkou těles. Jak fimóza, tak toto prohnání pro ně může být zdrojem velkého stresu v začátcích sexuálního života a mohou dlouho váhat, než vyhledají pomoc lékaře.

U muže s deformitou penisu výrazně zhorší situaci bagatalizace problému lékařem či snaha „odlehčit“ problém „žertovným výrokem“. Často je to dáno tím, že v klidovém stavu není na ochablém penisu žádný klinický nálezný, disproporce nastávají až při sexuální aktivitě. Muž, který má při erekci bolesti nebo má penis při erekci zahnutý jako bumerang je při návštěvě lékaře ve stresové situaci, není na žerty naladěný. Starší muži s deformitou penisu, která vznikla během kratší doby, mohou mít současně bolesti a poruchu erektility, nejčastěji v důsledku plastické indurace penisu. Ta může být někdy dobře, někdy hůře hmatná jako

tužší útvar v topořivém tělese. Tito muži mají často obavu z postižení nádorovým onemocněním, zejména pokud se hmatné ložisko ve tkáni penisu zvětšuje.

**Endokrinní problémy**

Postižení tvorby mužských hormonů může být způsobeno sekundárně při onemocnění hypofýzy tumorem (11), úrazem, cévním postižením s poklesem tvorby LH. Častější je postižení tvorby testosteronu ve tkáni varlat (5). Četnost narůstá s věkem. Pokud je pokles hladiny androgenů pozvolný, klesá libido postupně. Pomalé změny obvykle nenutí muže vyhledat lékaře. Pokud dojde ke změně rychleji, bývá pokles chuti k sexuální aktivitě provázen výraznější subjektivně nepříjemnou celkovou symptomatologií, která bývá výraznější pobídkou k návštěvě lékaře. K hodnocení celkových příznaků nedostatku testosteronu je možné využít dotazníky (1).

Vysoké skóre je indikátorem nedostatku androgenů a má vést k vyšetření hormonálních hladin muže (5).

Příkladem klinicky užitečného, jednoduššího staršího dotazníku může být **St. Louis University ADAM** („Androgen Decline in the Aging Male“) **Questionnaire**:

- 1) Pociťujete pokles libida (sexuálního náboje, jiskry)?
- 2) Máte pocit nedostatku energie?
- 3) Pociťujete pokles síly a vytrvalosti?
- 4) Zmenšila se Vaše tělesná výška? (komprese obratlů při osteoporóze)
- 5) Zaznamenal jste zmenšení „radosti ze života“?
- 6) Jste častěji smutný nebo mrzutý?
- 7) Jsou Vaše erekce slabší a kratší než dříve?
- 8) Zaznamenal jste pokles svých pohybových schopností (např. při sportu)?
- 9) Usínáte po obědě?
- 10) Zhoršila se Vaše pracovní výkonnost v zaměstnání?

Jako pozitivní je hodnocena odpověď „ANO“ na otázku 1 nebo 7 a/nebo odpověď „ANO“ na jiné tři otázky.

**Vaskulogenní příčiny sexuální dysfunkce**

Cévní příčiny erektilní dysfunkce jsou nejčastější u starších mužů. Rizikovými faktory jsou nadváha, vysoký krevní tlak, diabetes mellitus a kouření cigaret. *Tytéž faktory se uplatňují v etiologii srdečních a mozkových cévních příhod (4).*

V anglické literatuře se jako **tříhvězdičkové rizikové faktory** označují:

- ▶ typická anginózní bolest,
- ▶ diabetes mellitus,
- ▶ onemocnění periferních cév.

Jako **dvouhvězdičkové rizikové faktory** se označují:

- ▶ vysoký krevní tlak,
- ▶ kouření cigaret,
- ▶ hladina celkového cholesterolu nad 6,85

mmol/l (265 mg/dl).

- ▶ vysoká hladina LDL (špatného) cholesterolu.

Jako **jednohvězdičkové rizikové faktory** se označují:

- ▶ věk nad 65 let,
- ▶ obezita,
- ▶ sedavý způsob života,
- ▶ rodinná anamnéza onemocnění koronárních arterií,
- ▶ stres.

**Rizikové faktory jsou identické pro onemoc-**

**nění koronárních arterií a erektilní dysfunkci. Rozdíl je v tom, že erektilní dysfunkce předchází uzávěr koronárních arterií přibližně o 5 let (4).** Projevy erektilní dysfunkce u muže kolem 40. – 50. roku života mohou být skutečným klinickým indikátorem poškození kardiovaskulárního systému a důvodem k vyšetření stavu tohoto systému, zejm. **změření krevního tlaku, hladiny sérových lipidů a cholesterolu.** Potíže s erekcí prokazatelně mohou předcházet koronární trombóze něko-

**tabulka č. 1**

**Aktuální podrobné „Aging Male Symptom Score“**

**Které z následujících příznaků na sobě v současné době pozorujete? Prosím, označte křížkem odpovídající okénko u každého příznaku. Pokud určitý příznak vůbec nepozorujete, zaškrtněte políčko „ne“.**

Příznaky	ne	málo	občas	často	velmi často
<b>Ztrácíte pocit celkové pohody klasifikace</b> (celkový zdravotní stav, subjektivní pocity)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bolesti kloubů a svalů</b> (bederní páteř, klouby, bolest kyčlí, celková bolest zad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Silné pocení</b> (náhlé neočekávané stavy, návaly horka bez závislosti na stresu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Problémy se spaním</b> (problém s usínáním, probouzení během noci, časně probuzení s pocitem únavy, špatná kvalita spánku, nespavost)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zvýšená potřeba spánku, častý pocit únavy</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Podrážděnost</b> (agresivní pocity, drobnost dokáže rozzlobit, rozladěnost)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Nervozita</b> (pocit napětí, neklid, nervozita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Úzkost</b> (pocity paniky)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Fyzická vyčerpanost/nedostatek sil</b> (celkový pokles výkonnosti, snížení aktivity, ztráta zájmu o aktivní odpočinek, pocit menší výkonnosti, menší úspěšnosti, musíte se nutit do činnosti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Snížení svalové síly</b> (pocit slabosti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Depresivní stavy</b> (špatná nálada, pocit smutku, nutkání k pláči, ztráta elánu, náladovost, pocit zbytečnosti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pocit, že to nejlepší již máte za sebou</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pocit vyhoření, pocit že jste na dně</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zmenšení růstu ochlupení</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Snížení schopnosti /frekvence sexuálního styku</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Snížení počtu ranních erekcí</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Snížení sexuální potřeby / libida</b> (snížené potěšení ze sexu, malá potřeba sexuálního styku)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Máte nějaké další problémy?</b>	ANO <input type="checkbox"/>				NE <input type="checkbox"/>

Pokud ano, prosím, popište je:

lik let, a ukazuje se, že v této době lze intervenovat ve smyslu prevence koronární trombózy (4).

Další cévní příčinou erektilní dysfunkce je **žilní únik**. Takto se označuje zobrazení úniku kontrastní látky žilním systémem při RTG kavernozografii. Ve skutečnosti je hlavní příčinou **kavernózně – okluzivní insuficience**, tj.

neschopnost svaloviny topořivých tělísek udržet krev v penisu (7). Venózní únik je jen RTG detekovatelnou manifestací této kavernózní nedostatečnosti. Skutečný primárně žilní **únik ektopickými žilami** se vyskytuje málokdy. Příčiny kavernózní nedostatečnosti mohou být funkční (neurogenní, endokrinní) či morfologické (fibróza svaloviny v důsledku ischemie či hypoaktivity).

### Neurogenní sexuální dysfunkce

Jde o sekundární postižení sexuálních funkcí při postižení nervových drah vedoucích z CNS do penisu. K postižení může dojít při poškození mozkové tkáně (tumor, cévní postižení), při lézi míšního úrazem či při cervikální spondylóze, při výhřezu ploténky v lumbální oblasti či při spinálním dysrafizmu. Poranění pánevní nervové pleteně může být následkem úrazu či rozsáhlé operace v pánvi (radikální prostatektomie, operace tumorů konečnicku). K postižení může dojít také po ozáření pánve, při postižení autonomní neuropatií při diabetu a při onemocněních periferního nervového systému, např. při sclerosis multiplex.

### Fibrózní změny tkáně topořivých těles

Náhrada kavernózní svalové tkáně vazivem může nastat v důsledku ischemie při arterioskleróze či diabetické angiopatii, či v důsledku dlouhodobé inaktivity erektilní tkáně – pak je obvykle difuzní. Může být důsledkem autoimunního postižení při plastické induraci penisu, kdy je častěji ložisková, ložisek o různé hustotě vaziva může být několik, mohou kalcifikovat.

U problému způsobeného inaktivitou platí anglické přísloví „use it or lose it“. Je třeba na to pamatovat při onemocněních a operacích, které pacientovi znemožňují na delší dobu sexuální aktivitu, zejména po operacích v pánvi a na genitálu (prostatektomie, transuretrální operace, operace uretry) a při rekonvalescenci celkové nezapomínat na rekonvalescenci sexuálního života.

### Sexuální dysfunkce jako součást symptomatologie psychických onemocnění

Praktický lékař se může setkat s erektilní dysfunkcí v souboru příznaků i u psychických onemocnění, kdy sexuální dysfunkce není v symptomatologii dominantní. Často je tomu tak u pacientů s *depresí* (10), u nichž pocity anhedonie, dysforie, snížení dynamogenie, depersonalizace a derealizace odvádí pacienta mimo reálné vnímání světa. Sexuální podněty pro tyto pacienty nemusí mít sexuální

stimulující efekt, mohou vyvolat až paradoxní reakci odmítání sexuální aktivity, ačkoli z hlediska funkce pohlavních orgánů by jí byli schopni.

Sexuální dysfunkci svými vedlejšími účinky mohou vyvolat i některá psychofarmaka – zejména antidepresiva ovlivňující metabolismus serotoninu (SSRI) s vedlejšími účinky anejakulace a anorgasmie. *Úzkostní pacienti* (zejm. neurotičtí) se v sexuálním životě často dostávají do bludného kruhu, „*circulus vitiosus*“: *selhání* při styku – *obava* z dalšího *selhání* – *další selhání* – *další obava*.

### Partnerská dysharmonie

Partnerský konflikt navazující na sexuální dysfunkci, zejména při vyhýbání se či odmítání sexuální aktivity, může vést k podezření na extramatrimoniální sexuální aktivity ze strany partnerky a pacientovu situaci může výrazně zhoršovat.

U psychických a partnerských problémů může doplnění medikamentózní terapie základního onemocnění a psychoterapie periferním kondicionérem kavernózní svaloviny penisu (PDE5 inhibitory) ve vhodné chvíli přinést pacientovi „pocit úspěchu“, zlepšit jeho psychický stav a zmírnit partnerské napětí. Partnerské vztahy trpí sexuální dysfunkcí téměř vždy. Při léčbě potíží je nutno na ně myslet a mít k dispozici alespoň základní data o partnerském životě pacienta. Předpis PDE5 i pacientovi, který nemá partnerku a netroufá si pro opakované nezdary začít partnerský vztah neřeší pacientův problém. Je třeba zvládnout komunikaci s pacienty o sexuálních a partnerských problémech a zvládat umění kombinace psychoterapie a farmakoterapie při znalosti reálných možností nových léků a současných operačních technik (8, 9).

**Úzkost, obava z nezdaru („performance anxiety“) bývá jedním z faktorů v souboru příčin i u primárně evidentně „organické“ sexuální dysfunkce (např. po prostatektomii) (4).**

Adekvátní racionální psychoterapie a vhodná medikace pomůže pacientům vykročit z tohoto kruhu. Objevuje se někdy obava pacienta ze vzniku závislosti na léku (bez tablety se neodváží pokusit o styk). Dobrou zkušeností je pak doporučení postupu „*back up the pill*“ tj. „s tabletkou v zádech“. Pacient, u nějž hraje významnou roli psychogenní etiologie erektilní dysfunkce, si opakovaně vyzkouší, že za pomoci léku je schopen sexuálního styku, poté má mít sexuální aktivitu s „*the pill in the pocket*“ – „tabletkou v kapse“, která mu dává pocit větší jistoty pro případ potíží.

U léčby PDE5 inhibitory je třeba pacientům vysvětlit, že léky nevyvolávají samy o sobě erekci, že jejich účinek je závislý na dostatečné sexuální stimulaci. Vnímání vizuálních a taktálních sexuálních podnětů je závislé na hladině androgenů. Nízká hladina testosteronu může být příčinou nedostatečného účinku PDE5i.

### Dobry efekt PDE inhibitorů nesmí vést k rezignaci na diagnostiku příčiny problémů!

#### Závislost na psychotropních látkách

Závislost na psychotropních látkách včetně alkoholu vede časem k poklesu zájmu o sexuální aktivitu současně se změnami hormonálního prostředí, které nastávají v důsledku poškození jater metabolizujících steroidní hormony. Prioritou je léčba základního onemocnění, zapomínat na sexuální aktivity pacientů léčených pro závislost může však být nebezpečné. Pacienti obvykle mají kontakty na různé medicínsky nekontrolovatelné zdroje nelegálně produkováných psychofarmak, která současně stimulují sexuální funkce (deriváty amfetaminu „extáze“, kokain, amylnitrit – „poppers“) a jsou skupinou lidí s větším rizikem sexuální přenosných onemocnění včetně HIV.

### Terapie ED

Terapii ED lze dělit do tří „strategických linií“ (7):

- ▶ **I. linie:** podpora lékaře, symptomaticky a kauzálně orientovaná léčba perorální, hormonální, podtlakové erekční přístroje.
- ▶ **II. linie:** injekční intravavernózní terapie, injekční hormonální terapie.
- ▶ **III. linie:** léčba operační: cévní operace a penilní implantáty (protězy).

Při prvním kontaktu pacient od lékaře očekává:

- ▶ že bude moci sdělit své sexuální problémy osobě, která je bude kompetentně vnímat.
- ▶ že mu lékař (kompetentní osoba) pomůže tyto potíže řešit.

Prísloví říká: „sdělená bolest – poloviční bolest“. Pro sexuální problémy to platí dvojnásob, rozhodnutí svěřit se s těmito potížemi lékaři není jednoduché. Znamená také, že pacient má v konkrétní osobu lékaře důvěru. Je třeba si této důvěry považovat.

Léčba ED není možná bez základní diagnostiky. Jinak může být hůře než lépe, lékař nesplní základní pravidlo medicíny „*primum non nocere*“. Nediagnostikování diagnostikovatelné příčiny problému pacientovi uškodí.

V rámci provozu ordinace praktického lékaře, který má své možnosti a limity (jako všechny medicínské obory) je racionální provést tuto základní diagnostiku:

#### ▶ osobní anamnéza pacienta

Velmi důležitý bod. Praktický lékař má výhodou, že má většinou k dispozici víceméně kompletní zdravotní dokumentaci pacienta. Vrozené vady genitálu (včetně kryptorchismu), léky, které pacient užíval a užívá, onemocnění kardiovaskulární, neurologické, metabolická včetně onemocnění jater, ledvin, operace a úrazy většinou jsou zaznamenány v kartě pacienta. Základní anamnéza sexuálních funkcí a partnerského života je k léčbě nezbytná.

#### ▶ vyšetření aktuálního zdravotního stavu

Stejně důležité jako anamnéza:



- ▶ **vyšetření krevního tlaku, vyšetření glykémie, cholesterolémie a lipidového profilu** nalačno je vhodné provádět u všech mužů s ED nad 40 let věku, u mladších pokud mají pozitivní rodinnou anamnézu kardiovaskulárních onemocnění a kouří cigarety. U těchto skupin mužů je primární příčinou ED v 80 % organické onemocnění (7,8). Organické onemocnění je velmi suspektní také tehdy, když nastane ED u muže „v druhé polovině života“, který nemá partnerské problémy a řadu let před prvními projevy ED byl jeho sexuální život uspokojivý.
- ▶ **klinické vyšetření mužského genitálu** je další „*conditio sine qua non*“. Pečlivé klinické vyšetření penisu, varlat s vyšetřením prostaty per rectum může diagnostikovat závažné onemocnění, které způsobuje ED a v časové perspektivě ohrožuje pacienta stejně jako např. neléčený diabetes. V ordinaci praktického lékaře jsou s tímto „nevnechatelným“ bodem diagnostiky často problémy. Pacienti ani lékaři nejsou na tato vyšetření adaptováni, na obou stranách vznikají někdy nepatřičné pocity. Nedostatek času a klidu v ordinaci, přítomnost ženy při vyšetření (lékařka, zdravotní sestra) vede někdy pacienty k odmítavému postoji k tomuto vyšetření. Lze slyšet také prohlášení: „já chci jen předepsat léky, nechci žádné vyšetření“. Někdy přímo pacient uvede jaké léky chce předepsat, třeba i s tím, že mu je kamarád „půjčil“ a že je má vyzkoušené a dobře je snáší. Akceptovat toto přání pacienta je cestou do pekel. Než podstoupit riziko nedagnostikovaného nádorového onemocnění mužských pohlavních orgánů (může být v jakémkoli věku) je lepší pacienta odeslat k odbornému lékaři.

Nástup inhibitorů PDE5 zcela změnil přístup k léčbě mužských sexuálních potíží. Tyto léky byly ve srovnání s dosavadními perorálními přípravky prvními per os užitelnými léky, které měly velmi dobrý efekt. Obchod s těmito léky je nyní v objemech miliard US dolarů ročně (4), a problém ED je výrobcí veřejnosti předkládán ve všech médiích. Přestává tak pomalu být „tabu“ ve srovnání s dřívějšími časy.

**Výhoda i nevýhoda těchto léků je v tom, že mohou být předepsány po zcela minimální diagnostice (4,7,8)**

Nyní jsou u nás dostupné tři inhibitory PDE5: **sildenafil (Viagra™)**, **tadalafil (Cialis™)** **varde- nafil (Levitra™)**.

Sildenafil je v ČR k dispozici od r. 1999, tadalafil od dubna 2003, vardenafil od září 2003. Inhibitory PDE5 jsou periferními kondicionéry kavernózní svaloviny topořivých tělísek penisu. Aby mohly projevit svoji účinnost, je nutná sexuální stimulace.

Jsou prvními léky, které v oblasti léčby erektilní dysfunkce přinesly nejsnadněji akceptova-

telnou formu podání (per os) při relativně rychlém efektu – v řádu desítek minut, účinnosti trvajících 4–5 hodin (sildenafil, vardenafil) až 24 – 36 hodin (tadalafil). Nežádoucí účinky způsobené zejména periferní vazodilatací jsou obvykle tolerovatelné a málokdy jsou důvodem k přerušení užívání.

Současně se v souvislosti s inhibitory PDE5 začalo diskutovat o bezpečnosti terapie erektilní dysfunkce. Sildenafil byl původně vyvíjen jako preparát k léčbě ICHS a byla zjištěna možnost závažných interakcí s některými kardiologickými léky.

Byly stanoveny **absolutní kontraindikace** terapie inhibitory PDE5: *léčba nitráty a donory nitric oxidu*. Pozornost je nutno věnovat i komerčně dostupným nitrátům typu „poppers“ které lze zakoupit volně v obchodech s erotickými pomůckami. Osahují amylnitrit.

**Účinnost PDE5 inhibitorů**

Z praktického hlediska je pro lékaře i pacienta důležitá možnost předpovědi (predikce) pozitivního účinku léku.

Oficiální informace udávají účinnost:

- ▶ **sildenafil:** rozptyl 43 % – např. po rozsáhlé operaci v pávní (radikální prostatektomii) až 84 % (psychogenní etiologie ED). Zdroj: Souhrn údajů o přípravku, schválený českým SÚKL a americkým FDA.
- ▶ **tadalafil:** rozptyl účinnosti dle stupně závažnosti organické etiologie 72 – 86 %. Zdroj: SPC Cialis 10 mg, 20 mg, 2003.

Údaje o účinnosti sildenafilu a tadalafilu vycházejí z hodnocení pomocí GAQ („Global Assessment Question“), která je odpovědí pacienta na otázku: „zlepšila léčba během posledních 4 týdnů Vaši erekci?“

U **vardenafilu** je účinnost hodnocena jako procento pacientů, kteří dosáhli úspěchu při penetraci (zavedení penisu do pochvy): u psychogenně podmíněné ED 77 – 87 %, u organicky podmíněné ED 64 – 75 %. Zdroj: SPC Levitra 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Dalším parametrem, který je dostupný u tadalafilu a vardenafilu, ale nikoli u sildenafilu, je procento úspěšně dokončených pokusů o pohlavní styk: tadalafil 75 %, vardenafil 65 %. Výše uvedená *statisticky významná data* nemusí platit u konkrétního pacienta. Data zachycují většinové jevy, které lze zachytit v podobě Gaussovy křivky. Pacient může být zcela „vpravo“ či „vlevo“ na této křivce a jeho odpověď na léčbu nemusí odpovídat většinové reakci.

Z analýz *etiopatogenetického nálezu pacientů s ED* vyplývá, že s výraznějším organickým nálezem klesá účinnost PDE5i. Týká se to postižení vaskulogenního, kavernózního i hormonálního.

Je evidentní, že výsledky hodnocení závisí na použitých kritériích. Ta nejsou u všech léků stejná, proto se hůře srovnávají. Z údajů

v SPC jednotlivých léků vyplývá, že z klinického hlediska **je účinnost všech tří výše uvedených inhibitorů PDE5 srovnatelná**. S delším časem, kdy jsou tyto léky podávány se shromažďují údaje o preferenci PDE5i pacienty (3). Ze studie Ströbergovy, publikované v European Urology (březen 2006) vyplývá, že preference mezi „krátkodobým“ (Viagra, Levitra) a „dlouhodobým“ (Cialis) lékem je půl na půl, ovšem s tím, že 20 % pacientů si po vyzkoušení všech tří PDE5i chtělo ponechat možnost volby mezi krátko- či dlouhodobě účinným lékem dle situace (3,6).

Informace o možných dlouhodobých efektech pravidelné léčby tadalafilem ve studii (2,6) sdělují efekt léku na endotel, který se může projevit v obnovení spontánních spánkových erekcí a erektilních funkcí. Efekt pravidelné dlouhodobé léčby přetrvává, pokud nejsou přítomny arteriosklerotické změny. Trvalé každodenní podávání přípravku se však nedoporučuje.

**Vedlejší účinky inhibitorů PDE5**

- ▶ **bolest hlavy:** 16 % mužů udává bolest hlavy, která se zlepšuje po jedné či dvou hodinách. Není rozdíl mezi jednotlivými léky.
- ▶ **návaly horka do hlavy („flush“):** popisovány u 10 % mužů. Není rozdíl mezi jednotlivými léky.
- ▶ **dyspepsie:** u 7 % mužů. Není rozdíl mezi jednotlivými léky.
- ▶ **nazální kongesce (pocit ucpaného nosu):** 4 %. Není rozdíl mezi jednotlivými léky.
- ▶ **abnormální vidění:** 3 % mužů popisuje modravé skvrny, zvýšenou citlivost na světlo, zhoršení visu. Při těchto problémech nesmí muž řídit po podání léku motorové vozidlo. Vedlejší účinky ve formě změn vidění se mohou dostavit do 2 hodin od podání sildenafilu (Viagra) či vardenafilu (Levitra). Méně časté jsou po tadalafilu (Cialis). Změna vidění může trvat jednu nebo dvě hodiny, ne déle než 8 hodin (sildenafil, vardenafil).
- ▶ **další vedlejší účinky** byly pozorovány u 2 – 3 % mužů: bolesti svalů a zad (častější u tadalafilu než u sildenafilu a vardenafilu), dále průjem, závrať, „rash“

Oslpenutí způsobené přední ischemickou optickou neuropatií: není jisté, zda je to skutečně vedlejší účinek léčby, ale FDA („Federal Drug Administration“) v USA požádala společnosti prodávající tyto léky, aby varování před tímto problémem zahrnuly do svých informací o léku (4). Do července 2005 zaznamenala FDA 43 mužů, kteří oslepli – z nich 38 užilo sildenafil, 4 tadalafil a 1 vardenafil. Je nutno říci, že se tyto problémy vyskytly v kontextu miliard receptů na tyto léky.

**Perorální léčba kromě PDE5i**

- ▶ **yohimbin hydrochlorid** alfaadrenergní a serotoninergní účinky na CNS a cévní systém mají efekt sexuálního

tonika. Podobný efekt má alkaloid quebrachin, který je hlavní účinnou látkou preparátu Afrodor 2000. Dávka yohimbinu má být upravena dle reakce pacienta (neurovegetativní interindividuální variace) v rozmezí 2,5 – 7,5 mg pro dospělou osobu, 2–3x denně. Lepší compliance a lepší efekt se dostavuje, je-li yohimbin podáván pravidelně, nežli při jednorázovém podání větší dávky před stykem.

► **apomorfin sublingválně**

preparát **Uprima** byl uveden jako „konkurenční“ lék k PDE5i, ačkoliv farmakologický základ účinku je zcela jiný, lék je účinný na dopaminergní bázi v CNS (7,8). Nepřípadně uvedení a nesprávné srovnávání účinku s PDE5i způsobily, že nyní není v distribuci, což pro některé pacienty znamená ztrátu možnosti volby.

**Léčba intrakavernózními injektory vazoaktivních látek**

Terapie vazoaktivními látkami má delší historii nežli perorální léčba. V současnosti je nejvíce používán **prostaglandin E1**, který se aplikuje v dávkách 2,5 – 60 mcrg mikrojehlou do topotivých těles. Po podání nastává erekce bez nutnosti sexuální stimulace. Nevýhodou je nutnost injekčního podávání do kavernózních tělísek. Intrauretrální pellety (MUSE) s prostaglandinem E1 jsou u nás sice registrovány, ale nedovází se, neboť se časově setkaly s nástupem perorálních PDE5i. Pro část pacientů, kteří nereagují na léčbu PDE5i je to škoda, přichází o možnost volby. Pacienti se mohou naučit aplikovat si lék v lékárně stanovené dávce sami (autoinjekční terapie). V minulosti se v podobě intrakavernózních injektů podával také papaverin případně v kombinaci s fentolaminem či atropin. Všechny intrakavernózně podávané léky mohou způsobit prolouhovanou erekci (priapismus). Léčba těmito léky patří do rukou zkušeného odborného lékaře. Jde o velmi účinnou formu terapie.

**Léčba hormonální**

Pokud jsou diagnostikovány změny hormonálního prostředí, je třeba cíleně hormonální léčby. Indikace k provedení hormonální vyšetření může vycházet z dotazníku – *skóre symptomů*, uvedených výše. Vedení hormonální terapie náleží zkušenému odbornému lékaři. (1,4,5)

**Podtlakové erekční přístroje**

Princip je jednoduchý: na penis se nasazuje plastová průhledná trubice, z níž je potom odváděn vzduch. Podtlak pasivně naplní topotivá tělesa krví, která je retinována gumovým kroužkem nasazeným na kořen penisu. Nevýhodou je problém s ejakulací při tlaku retenčního kroužku na uretru, snížená citlivost glandu, pasivní náplň tělísek jen distálně od kroužku. Kroužek se smí ponechat maximálně 30 minut, aby nedošlo k poruše arteriálního

zásobení penisu. Pacientům je třeba vysvětlit, že tzv. „vakuové pumpy“, které jsou k zakoupení v sexshopech pracují na stejném principu, ale nejsou určeny k léčbě erektilní dysfunkce. Jsou to „hračky“ pro zpestření sexuálního života zdravých lidí. Funkční přístroje s elektrickým plynule regulovatelným generátorem podtlaku a se stupňovanou škálou retenčních kroužků se vyrábí jako zdravotnická pomůcka, která není volně prodejná. Indikace k terapii podtlakovými erekčními přístroji je stále méně častá.

**Operační léčba**

Operace cév penisu či implantace penilní protězy přichází v úvahu tehdy, kdy byly vyčerpány veškeré možnosti medikamentózní léčby, nebo když je kavernózní tkáň penisu ireverzibilně poškozena (zánětem, úrazem, fibrózou). Indikace náleží do rukou zkušeného odborného lékaře. V současné době počet indikací k operační léčbě velmi klesá, protože většinu erektilních dysfunkcí lze vyřešit uspokojivě cílenou medikamentózní terapií (4,7,8).

**Souhrn pro praxi**

**Pacientům s erektilní dysfunkcí je nutno věnovat více času, vyslechnout je. Snižuje to jejich psychické napětí a lékař získává cenné informace pro léčbu.**

**Anamnéza osobní, rodinná a klinické vyšetření pohlavních orgánů jsou základem diagnostiky a úspěšné léčby.**

**Vzhledem k nejčastější cévní etiologii erektilní dysfunkce je v rámci primární péče praktického lékaře nutno vyšetřit krevní tlak, glykémii nalačno, hladinu cholesterolu a lipidů.**

**Jako lék první volby je při erektilní dysfunkci indikován inhibitor PDE5 (není-li kontraindikace). Pacientovi je třeba zdůraznit nutnost sexuální stimulace, aby se efekt léku mohl projevit. Pacient by měl také dostat základní informaci o vedlejších účincích léku a měl by mít možnost vybrat si mezi krátkodoběji a dlouhodoběji účinným inhibitory PDE5. Začáteční dávka se řídí dle celkového zdravotního stavu pacienta. U pacienta s průměrnou konstitucí (váha 75 – 80 kg) je vhodné začínat dávkou 50 mg sildenafilu (Viagra), nebo 10 mg vardenafilu (Levitra), nebo 10 mg tadalafilu (Cialis). Úprava dávky je možná dle efektu a snášenlivosti léku.**

**Pokud pacient neodpovídá na léčbu PDE5i, je to vždy známkou závažnějšího organického postižení, které je třeba diagnostikovat a léčit.**

**I když pacient dobře odpovídá na léčbu PDE5i, je nutno diagnostikovat a léčit příčinu erektilní dysfunkce, případně ve spolupráci s odbornými pracovišti. Většina pacientů mladšího věku neakceptuje perspektivu nutnosti trvalého užívání léku před každým sexuálním stykem. Nediagnostikování základního onemocnění, jehož pří-**

**znakem je porucha erekce může zkrátit pacientovi život. Správná diagnostika může pacientovi významně prodloužit život a zachovat jeho kvalitu.**

**Prevence ED**

V našich podmínkách je nejčastější příčinou erektilní dysfunkce cévní postižení. Rizikové faktory jsou stejné jako u koronárního onemocnění: vysoký tlak, obezita, kouření cigaret, nedostatek pohybu a přejídání se jídly s vysokým obsahem tuků.

Muži, kteří mají zájem o prevenci ED mají dodržovat základy správné životosprávy. Strava má být pravidelná, s dostatkem ovoce, zeleniny, vlákniny, nekalorických tekutin a bílkovin. Častý sedavý způsob práce má být kompenzován aerobním pohybem (běh, plavání, chůze), který má být pravidelný a rozumně dávkovaný. Nadměrná nárazová zátěž (posilování) není vhodná. Nevhodným sportem při ED je jízda na kole, motocyklu a na koni. Muži mají řešit své partnerské vztahy tak, aby pro ně nebyly zdrojem stresu. Stres spojený s profesí má být limitován a muž má mít možnost ho regulovat. Pracovní zátěž musí být střídána pravidelnou dobou odpočinku. Sexuální aktivita má být pravidelná, nikoli nárazová (jen víkendová sexuální aktivita), má být zdrojem pozitivních emocí, které mají být sdílené s partnerkou („partner mirrorring“). Sexuální aktivita má být zakončena ejakulací a orgasmem. Frekvenci sexuální aktivity nelze univerzálně doporučit, záleží vždy na souladu konkrétního páru. Pokud si pacient přeje doporučit frekvenci sexuálního styku, lze vycházet ze statisticky signifikantních údajů stejně jako z historického doporučení Martina Luthera: dvakrát týdně v pravidelných intervalech. Muži v druhé polovině života (tj. po 40. roce věku) mají jednou ročně navštívit svého lékaře s tím, že má být provedeno zhodnocení celkového zdravotního stavu, hlavně stavu kardiovaskulárního aparátu, po 45. roce života je třeba každoročně doplnit vyšetření prostaty.

*Kontakt na autora: kubicekmudr@iol.cz*  
**Kazuistiku k článku naleznete na str. 27, další dvě kazuistiky budou zveřejněny v Practicus č.2/2007.**

*Literatura*

- 1) Kubíček, V.: *Hormonální substituční terapie androgeny – aktuální doporučení ISA, ISSAM, EUA. Newsbulletin České společnosti pro sexuální medicínu I/2006, Androboros 2006.*
- 2) Kočí, K.: *Možné efekty pravidelné léčby tadalafillem. Newsbulletin České společnosti pro sexuální medicínu II/2006, Androboros 2006.*
- 3) Kubíček, V.: *Preference PDE5i u pacientů a lékařů. Léčba ED PDE5i u pacientů s těžkým celkovým onemocněním. Newsbulletin České společnosti pro sexuální medicínu II/2006, Androboros 2006.*
- 4) Schill, W. B., Comhaire, F. H., Hargreave, T. B.: *Andrology for the Clinician, Springer Verlag, 2006.*
- 5) [www.sexmed.cz/Newsbulletin%20CSSM%201-2006.pdf](http://www.sexmed.cz/Newsbulletin%20CSSM%201-2006.pdf)
- 6) [www.sexmed.cz/Newsbulletin%20CSSM%202-2006.pdf](http://www.sexmed.cz/Newsbulletin%20CSSM%202-2006.pdf)
- 7) [www.androjournal.cz/andj05\\_013.htm](http://www.androjournal.cz/andj05_013.htm)
- 8) [www.androjournal.cz/archiv/andj01\\_001.htm](http://www.androjournal.cz/archiv/andj01_001.htm)
- 9) [www.androjournal.cz/archiv/andj01\\_061.htm](http://www.androjournal.cz/archiv/andj01_061.htm)
- 10) [www.androjournal.cz/archiv/andj01\\_031.htm](http://www.androjournal.cz/archiv/andj01_031.htm)
- 11) [www.androjournal.cz/archiv/andj01\\_021.htm](http://www.androjournal.cz/archiv/andj01_021.htm)
- 12) [www.androjournal.cz/archiv/andj00\\_061.htm](http://www.androjournal.cz/archiv/andj00_061.htm)

# Sexuální dysfunkce u muže a celkový zdravotní stav

**MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.**

Centrum andrologické péče

Pacient věku 49 let, mohutné postavy pyknic-ko – atletického habitu, přichází pro potíže s erekcí, které jej trápí již tři roky. Potíže začaly v souvislosti s pálením a bolestí v uretře při ejakulaci, progresivně ubývalo schopnosti dosáhnout rigidity penisu i přes dobrou spolupráci s manželkou. Pocit orgasmu při ejakulaci má podstatně slabší než dříve, ejakulace je astenická, bez svalových pulzací, sperma z uretry při ejakulaci jen vytéká.

Uspokojivé erekce se mu podařilo dosáhnout jen s Viagrou (sildenafilem), kterou mu předepsal praktický lékař. Tabletou 50 mg sildenafilu si vzal před stykem asi 20 x, bez vedlejších účinků, erekce byla poté plná, s dostatečnou rigiditou. Začaly se objevovat potíže s předčasnou ejakulací.

Frekvence sexuálního styku je nyní jedenkrát za 7 až 10 dnů, téměř při každém styku dochází příliš rychle k vyvrcholení, styk proto není pro partnerku uspokojivý. Je ženatý podruhé, se současnou manželkou žijí 9 let, určité partnerské potíže (blíže nespecifikované) byly v prvním manželství, po rozvodu byl asi rok bez partnerky. Nynější vztah je bez problémů, manželka je o pět let mladší, sexuální potíže dříve nebyly, styk byl asi 3x týdně, nyní zaznamenal výrazný pokles frekvence styku. Snížení chuti ke styku (libida) nepociťuje, snížení frekvence styku považuje spíše za sekundární, do sexuální aktivity se mu příliš nechce, neboť se uspokojivě nedaří.

Vnímání sexuálních vjemů (vizuálních, dotykových) není subjektivně sníženo. Ranní erekce byly ještě před 3 roky dobré, denně (pacient: „ráno jsme vstávali dva“), nyní ranní erekce pozoruje výjimečně. Obava ze selhání a očekávání nezdaru při styku nejsou subjektivně podstatné, nevzniká circulus vitiosus „selhání – obava ze selhání – další selhání“, ale „sám na sebe je našťvaný“, protože nedovede uspokojit partnerku. Negativní reakce partnerky na sexuální problémy však neudává. Poslední měsíc zkoušel styk bez léků, rigidity penisu byla vždy neúplná, nedostačující.

## Anamnéza

3 roky je léčen pro hypertenzi. Před 3 lety byl na operaci varixů obou dolních končetin, kdy byla zjištěna hypertenze spolu se zvýšením hladiny cholesterolu nad 12 mmol/l (referenční meze 3,4 – 5,2 mmol/l). Užívá Enap H 1 tb./den, Lipirex 200 mg 1 tb./den. Je sledován v ordinaci interního lékaře. Vážná onemocnění kardiovaskulární, onemocnění ledvin či jater neprodělal. Kromě operace varixů operován nebyl, úrazy – zlomeniny končetin, bez komplikací.

Před 3 lety byla při urologickém vyšetření zjištěna zvětšená prostata, ale močí bez potíží, nykturie jedenkrát za noc, proud moči subjektivně dobrý, bez dysurií.

Kouří nepravidelně 3 až 4 cigarety denně, od vojny, tj. asi 30 let. Má 3 děti ve věku 26, 24 a 22 let, potíže s plodností neměl.

## Rodinná anamnéza

Matka a matka otce měly diabetes mellitus, matka i otec měli cévní mozkové příhody. Otec měl také hypertenzi, potíže s prokrvením končetin. Bratr zdravý.

Pracovní vytížení pacienta je značné, ale na vyčerpanost si nestěžuje, udává však méně času na odpočinek, než by bylo optimální. Přes den má hodně práce, málo času se najíst, v poledne jí narychlo, večer více než by měl (pacient: „přes den jen bagetu nebo něco podobného, večer znásilním ledničku“). Pacient je živnostník, pracuje jako kameník. Spontánně sděluje, že poslední dobou čím dál častěji vyrývá na náhrobní kameny data narození mužů stejného věku jako je on sám, všiml si, že i mladších.

## Klinický nález

Klinicky jde o muže mohutné, svalnaté postavy, o váze 115 kg, psychicky vyrovnaného, který zcela racionálně, logicky a otevřeně komunikuje o svých sexuálních potížích. Při první návštěvě naměřen tlak krve 144/91, pulz 70/min. pravidelný.

Pacientovi vysvětleny možné souvislosti potíží s jeho celkovým zdravotním stavem a způsobem života, vysvětleny možnosti diagnostické a léčebné. Pacient se ptá na rozdíl mezi léky, o kterých slyšel a četl – Viagra, Cialis, Levitra (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Pacientovi jsou vysvětleny rozdíly v délce účinku a v dávkování, vysvětleno, že princip účinku těchto léků je shodný. Vysvětleno, že léky neovlivňují vnímání sexuálních pocitů, ani intenzitu orgasmu, že při předčasně ejakulaci neoddláží výron spermatu, ale že mohou umožnit opakování styku brzy po první ejakulaci, kdy je často ejakulace dosaženo po delším intravaginálním latenčním čase („IELT = Intravaginal Ejaculatory Latency Time“). Pacient si přeje předepsat Cialis pro delší dobu účinku.

Po základním klinickým vyšetření odebrána krev ke stanovení hladin androgenů a prostatického specifického antigenu.

Laboratorně zjištěna snížená hladina biologicky dostupných androgenů (volný testosteron 30,0 pmol/l, refer. rozmezí 30 – 190 pmol/l, celkový testosteron 16,3 nmol/l, refer. rozmezí 10,4 – 45 nmol/l,

SHBG 31,0 nmol/l, free androgen index 52,6). Poměr hladin celkového testosteronu a vazebné bílkoviny SHBG ukazuje v neprospěch androgenů. Zjištěn také nepříznivý poměr volného a celkového prostatického specifického antigenu: f/tPSA: 9 % (norma nad 20 %) při normálním celkovém PSA: 0,67 ug/l (refer. meze do 4 ug/l).

Ukazuje se návaznost poruchy erekce na problémy ejakulační, souvislost nálezu na prostatě, cévních problémů (hypertenze, vysoký cholesterol), ejakulatomní a erektilní dysfunkce.

Při druhé návštěvě pacient udává spokojenost s účinkem léku, který si zvolil, bez vedlejších nežádoucích účinků.

Pacientovi podrobně vysvětlen laboratorní nález, souvislost s celkovým zdravotním stavem, se zátěží v rodinné anamnéze, zejména s výskytem hypertenze a cévních mozkových příhod u rodičů. Pacient spontánně připomíná sobě blízké a mladší ročníky narození, které vysekává na náhrobky.

Doporučena návštěva internisty a kontrol hladiny cholesterolu, zvládnutí hypertenze. Doporučena kontrola stavu prostaty na urologii, změna stravovacích návyků a zanechání kouření.

Podrobně vysvětleny možnosti další andrologické diagnostiky a terapie, možnosti ovlivnění hormonálního prostředí a zdůrazněna nutnost počítat s delším trváním léčby.

Pacient **se** v této fázi **rozhoduje** pro návštěvu internisty a svého urologa, poté s aktuálními výsledky přijde na kontrolu.

Z této kazuistiky je patrné, že k základní diagnostice u některých sexuálních dysfunkcí není nutné nic víc, než dostatek času, vědomostí, klinické vyšetření v rozsahu interní a chirurgické propedeutiky, tonometr a možnost odběru krve na laboratorní vyšetření v dobré laboratoři.

Nejde akutně o život pacienta, proto jsou erektilní a ejakulatomní dysfunkce často medicínským bagatelizovány.

Sám pacient, který nemá medicínské vzdělání, ale je kameníkem, si uvědomuje souvislost svého povolání, způsobu života, kvality života („QOL“) a „life expectancy“ – tj. doby, kterou člověk stráví na světě v dobré tělesné i psychické kondici.

Uvědomuje si také **možnost volby**. Bude-li se starat o své zdraví lépe, bude kvalita jeho života a délka života pravděpodobně významně lepší a delší, než když se rozhodne o své zdraví nedbat.

# Zvyšují inhibitory AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II (sartany) riziko infarktu myokardu?

## Největší kontroverze v současné neinvazivní kardiologii

**Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.**

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni

### Souhrn:

**Problematika kardioprotekce inhibitorů AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II neboli sartanů nabírá na obrátkách. Poprvé byla zviditelněna editorialem kanadských autorů Verma a Strausse v listopadovém British Medical Journal v r. 2004: autoři se snažili přesvědčit odbornou veřejnost, že sartany nesnižují riziko vzniku nového infarktu myokardu (IM) u vysoko-rizikových osob pro kardiovaskulární nemoci (KVN), na což by dle autorů nemocní měli být před jejich užíváním upozorněni! (1).**

### Klíčová slova:

sartany, infarkt myokardu, TK, VALUE

Problematika kardioprotekce inhibitorů AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II neboli sartanů nabírá na obrátkách. Poprvé byla zviditelněna editorialem kanadských autorů Verma a Strausse v listopadovém British Medical Journal v r. 2004: autoři se snažili přesvědčit odbornou veřejnost, že sartany nesnižují riziko vzniku nového infarktu myokardu (IM) u vysoko-rizikových osob pro kardiovaskulární nemoci (KVN), na což by dle autorů nemocní měli být před jejich užíváním upozorněni! (1). Inhibitory AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II představují jednu z pěti základních skupin antihypertenziv (vedle inhibitorů ACE, inhibitorů kalciových kanálů, diuretik a beta-blokátorů), o nichž je dobře prokázáno na základě evidence-based medicine, že jsou účinnými a bezpečnými léky na snížení krevního tlaku (TK); sartany jsou nejlépe snášenými antihypertenzivy ze všech. Podle našich i zahraničních Doporučení pro léčbu hypertenze jsou sartany indikovány především u diabetiků 2. typu s nefropatií, u nemocných s proteinurií u hypertonií s hypertrofií levé komory srdeční nebo srdečním selháním

a při intoleranci inhibitorů ACE (2). Sartany mají vynikající nefroprotektivní účinek, a to i u diabetiků, kteří nemají hypertenzi; nefroprotektivní účinek je podobně jako u inhibitorů ACE nezávislý na snížení systémového TK (3). Sartany redukuje incidenci velkých kardiovaskulárních příhod u nemocných s chronickým srdečním selháním (4). Editorial zpochybňující kardioprotekci sartanů otištěný v renomovaném časopise vyprovokoval svým tvrzením, že sartany zvyšují riziko IM, bohatou polemiku v odborném tisku, záplavu odborných článků, jejichž autoři se snažili na základě dalších analýz studií obhájit kardioprotektivitu sartanů (5-7). Odborníci kritizovali především nesystematický přístup kanadských autorů zmíněného editorialem k problematice a prezentaci výsledků vytržených z kontextů, interpretaci studie, kde nebyl přesvědčivý důkaz o kardioprotektivě sartanů tj. především studii **VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)**, ve které kardiální nemocnost a úmrtnost i celková mortalita sice nebyly rozdílné mezi oběma skupi-

nami tj. skupinou léčenou valsartanem a skupinou léčenou amlodipinem; amlodipin však více redukoval TK a v jeho skupině byl nižší výskyt IM a trend k nižšímu výskytu cévních mozkových příhod; o 19% vyšší relativní výskyt fatálního a nefatálního IM ve skupině léčené valsartanem byl však nalezen pouze v průběhu prvního roku sledování, přičemž studie trvala v průměru 4,2 roku! Incidence srdečního selhání byla naopak výrazně nižší ve skupině léčené valsartanem (8). Největší odezvou na kritiku sartanů byl systematický přehled studií se sartany od Mc Donalda a spol. z r. 2005; metaanalýza 24 studií, z nichž 19 mělo za cíl sledování výskytu IM, jednoznačně ukázala, že sartany nezvyšují riziko IM. Sartany nezvyšovaly riziko IM ve srovnání s placebem: OR=0,94 (1,75-1,16) ani ve srovnání s inhibitory ACE: OR=1,01 (0,87-1,16) (9).

Přesto se objevil další provokující a velmi podrobný článek, který problematiku kardioprotektivity sartanů znovu rozvíří! Autoři Straus a Hall se snaží dokumentovat na základě metaanalýz i experimentálních výsledků o inhibici RAS systému na různé úrovni, že by sartany svými biologickými a farmakologickými účinky mohly zvyšovat výskyt IM nebo KV úmrtí ve srovnání s placebem nebo jinými kontrolními antihypertenzivy. Autoři popisují tzv. „ARB -MI paradox“ tj. paradox mezi antihypertenzním účinkem sartanů a jejich neschopností snížit riziko IM a KV úmrtí. Tento paradox dokladují především na dvou sartanových studiích VALUE (viz výše) a na studii CHARM-Alternative (the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity Alternative Trial), ve které candesartan ve srovnání s placebem významně zvýšil výskyt IM, přestože v léčené skupině došlo

k poklesu TK v průměru o 4,4/3,9 mmHg. Autoři hledají vysvětlení ARB-MI paradoxu a spekulují o následcích účinku sartanů. Inhibice AT1 receptorů pro angiotenzin II zvyšuje koncentraci angiotenzinu II, který stimuluje AT2 receptory, o nichž je známo, že na jedné straně vedou ke stimulaci tvorby NO a k vasodilataci, ale na druhé straně může jejich aktivace vést k pro-aterogenním a pro-zánětlivým reakcím, které mohou vyvolat např. rupturu aterosklerotického plátu. Angiotenzin II údajně stimuluje také AT4 receptory, které pak provokují tvorbu PAI-1, a tak zhoršují fibrinolýzu. Autoři obviňují sartany z vyššího rizika vzniku IM a KV úmrtí, a proto upřednostňují inhibitory ACE před sartany především u vysoko-rizikových nemocných pro KVN (10).

Tsuyuki a Macdonald reagují na tento článek a svými interpretacemi řady sartanových studií a metaanalýz docházejí k závěru, že neexistují důkazy na základě evidence-based medicine, že by sartany zvyšovaly riziko IM a KV úmrtí. Odkazují na svoji metaanalýzu 24 studií se sartany (9). Upozorňují i na to, že kardioprotektivita sartanů je dosud nedokončený problém, neboť se ještě čeká na výsledky dalších právě probíhajících sartanových studií (viz dále) (11).

I když jsme se dříve domnívali, že všechny léky příslušející k jedné farmakologické skupině (jako např. inhibitory ACE, beta-blokátory aj.) mají skupinový efekt a není tedy rozhodující, který preparát používáme, objevuje se v poslední době stále více důkazů o tom, že mezi různými léky z těžce farmakologické skupiny jsou mnohdy veliké rozdíly. V poslední době se velmi diskutují např. beta-blokátory, které jsou celá léta považovány za standardní anti-hypertenziva, která významně snižují TK i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Některé metaanalýzy však zpochybnily jejich účinek v prevenci cévních mozkových příhod při léčbě hypertenze; jedná se však především o atenolol, který byl používán ve většině těchto studií, a proto nelze zatratit celou skupinu beta-blokátorů, neboť např. lipofilní beta-blokátory či beta-blokátory s vazodilatačními účinky mohou mít lepší účinky.

Ne jinak je tomu zřejmě i u sartanů. Je známo, že především novější sartany, které se řadí již do 3. generace sartanů (např. telmisartan) jsou nazývány **kardiometabolickými sartany**. Telmisartan má kromě schopnosti selektivně blokovat receptory AT<sub>1</sub> také schopnost být selektivním modulátorem **PPAR- $\gamma$**  receptorů

(peroxisome proliferator - activated receptor  $\gamma$ ). Konvenční aktivátory PPAR-  $\gamma$  receptorů (thiazolidindiony) zlepšují metabolismus glukózy a lipidů, ale vedou většinou k adipogenezi, k retenci tekutin a přibývání na hmotnosti. Selektivní modulátory PPAR-  $\gamma$  nemají nežádoucí účinky na adipogenezi, hmotnost a retenci tekutin. Jejich kombinační účinek na RAS i na glukózový a lipidový metabolismus by měl být využíván především na léčbu nemocných s metabolickým syndromem. Jak tyto sartany ovlivní kardiovaskulární riziko, tj. výskyt KV příhod včetně IM, ukáží právě probíhající studie. Studie **ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** sleduje účinek telmisartanu nebo ramiprilu nebo jejich kombinace na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost u vysoko-rizikových nemocných (nemocní s ICHS, po cévní mozkové příhodě, s DM a orgánovým postižením, s okluzivní chorobou tepen dolních končetin) (12). Studie **TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-I intolerant subjects with cardiovascular Disease)** má stejný design, bude však sledovat vliv telmisartanu u nemocných netolerujících inhibitory ACE (13). Studie **PROFESS (Prevention Regiment For Effectively avoiding Second Stroke)** sleduje vliv telmisartanu u nemocných CMP prodělanou v posledních 3 měsících (14). Smyslem mého zamyšlení nad touto polemikou není kontrola analýz uvedených autorů zainteresovaných do této kontroverze ani provádění nových analýz. Smyslem je upozornit na současnou kontroverzi v kardiologii a zdůraznit, že není dosud dostatek údajů o tom, abychom mohli uzavřít, že sartany nejsou kardioprotektivní, ani dostatek jednoznačných údajů o tom, že všechny sartany jsou dostatečně kardioprotektivní. Tato polemika také dokazuje, což je do jisté míry známé, že u každé studie velmi záleží na způsobu interpretace výsledků; autoři mohou některé výsledky studie více zdůraznit a jiné trochu opominout. Záleží také na tom, zda se zdůrazní negativní efekt sledované léčby anebo se výsledky interpretují jako pozitivní efekt kontrolní léčby. Stejně tak je velmi dobře známo, že metaanalýza různých studií je zatížena velkými chybami od výběru studií, stanovení společných zařazovacích kritérií a cílů studie i vlastní statistické metody zpracování výsledků.

Chceme-li si položit otázku, zda sartany

ve srovnání s inhibitory ACE jsou dostatečně kardioprotektivní, bylo by třeba provést velkou prospektivní dobře uspořádanou studii na vyřešení této otázky! Pouze velká prospektivní studie, která si přesně stanoví cíle, podle nich stanoví potřebnou velikost souboru sledovaných nemocných a počet příhod, kterých je nutno se dočkat, aby interpretace výsledků byla významná, to vše nikdy nemůže žádná metaanalýza nahradit. Proto výsledky metaanalýz nelze prohlašovat za platné. Mohou pouze vytýčit problém, který je nutno vyvrátit nebo potvrdit velkou dobře zorganizovanou prospektivní studií.

Na základě všech známých farmakologických studií provedených s inhibitory AT1 receptorů pro angiotenzin II i provedených metaanalýz není vhodné v současnosti tvrdit, že sartany zvyšují riziko IM a KV úmrtí. Sartany zůstávají léky vhodnými k léčbě hypertenze hlavně u nemocných s hypertrofií anebo dysfunkcí levé komory srdeční, léky první volby v prevenci a léčbě renálního selhávání u diabetiků i u nemocných s jinými nefropatiemi a alternativou pro léčbu srdečního selhávání nemocných vedle inhibitorů ACE.

#### Literatura

- 1) Verma S, Strauss M.: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. These drugs may increase myocardial infarction - and patients may need to be told. *Brit Med J* 2004;329:1248-1249
- 2) Cífková R., Horký K., Widimský J.sen., Filipovský J., Grundmann M., Monhart V., Rosolová H., Souček M., Špinar J., Vitovec J.: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze - verze 2004. *Cor Vasa* 2005;47 (1):Kardio
- 3) Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *A Engl J Med* 2001;345:861-869
- 4) Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al.: Effect of Candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766
- 5) McMurray J.J.: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: of evidence analysis is incomplete and inaccurate. *BMJ* 2005;330:1269
- 6) Opie L.: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: direct comparative studies are needed. *BMJ* 2005;330:1270
- 7) H. Rosolová: Současné postavení inhibitorů AT1 receptorů pro angiotenzin II v prevenci kardiovaskulárních nemocí. *Cor Vasa* 2005;47:366-368
- 8) Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031
- 9) McDonald M.A., Simpson S.H., Ezekowitz J.A. et al.: Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005;331:873-878
- 10) Strauss M.H., Hall A.S.: Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838-854
- 11) Tsuyuki R.T., McDonald M.A.: Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction. *Circulation* 2006;114: 855-860
- 12) Sleight P.: PROGRESS beyond HOPE and LIFE: The ONTARGET Trial Programme. *Europ Heart J SUPPL* 2003; 5 (F): F40-F47
- 13) Teo K.K., ONTARGET/TRANSCEND Investigators: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating Telmisartan, Ramipril, and their combination in high-risk patients: The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148 (1): 52-61
- 14) The PROFESS Collaborative Group: Profess Study design. Presented at the 29th International Stroke Conference, San Diego, California, Feb 5-7, 2004

# Rosacea

Doc. MUDr. Olga Vohradníková, CSc.

Kožní ordinace, Praha

## Souhrn:

**Rosacea (růžovka) je chronické zánětlivé kožní onemocnění. Projevu se převážně zarudlými ploškami, rozšířenými kožními cévkami – teleangiektaziemi a zánětlivými papulkami či pustulkami, popř. většími zánětlivými ložisky až abscesy. Postiženy jsou zejména vyvýšené partie střední části obličeje.**

**Rosacea začíná nejčastěji kolem 40. až 50. roku, vzácněji před 30. rokem věku. Časné fáze rosacey, projevující se přechodným či přetrvávajícím zarudnutím, se mohou objevit někdy dokonce již před 20. rokem, zejména na nose. Ženy jsou postiženy poněkud častěji než muži. Ke zhoršení onemocnění dochází obvykle na podzim, někdy v souvislosti s větším pracovním vypětím a stresem.**

## Klíčová slova:

rosacea, erytém, pustuly, abscesy, masáže

## Etiopatogeneze

Rosacea je onemocnění, na jehož vzniku se podílí více příčin. Příčinné, popř. zhoršující faktory klasicky pojatého klinického obrazu onemocnění jsou:

- ▶ zevní:
  - ▷ teplo (vysoká zevní teplota, horké nápoje či jídla)
  - ▷ vazodilatačně působící látky (alkohol, léky – např. nitráty, nifedipin aj.)
- ▶ vnitřní:
  - ▷ emoční rozpaky, rozrušení
  - ▷ látky působící rozšíření cév produkované v nadbytku např. tumorem (karcinoid syndrom aj.)

Zvýšená cévní reaktivita vedoucí ke vzniku zarudlých plošek – erytémů – vzniká zřejmě na základě aktivní vazodilatace v důsledku různých zevních či vnitřních příčin (endorfiny, bradykinin, substance P aj.). Z dalších faktorů jsou zdůrazňovány degenerativní změny pojivových složek kůže s následnými chronickými zánětlivými změnami, vznikající především v důsledku působení ultrafialové složky slunečního záření, dokonce není zcela vyloučen ani vliv infračerveného záření. Negativně působí i chlad (studený vítr, ledové nápoje) a také předchozí poškození opakovanými záněty při akné, event. při seboroické dermatitidě. Všechny tyto zevní i vnitřní faktory se uplatňují u jedinců s genetickou vlohou, u nichž vedou k dystrofickým a sekundárně pak k zánětlivým změnám pojivové tkáně kůže. Zánětlivé kožní změny mohou pasivní vazodilataci přispívat ke vzniku přetrvávajících ery-

témů a teleangiektazií. Poškození endotelu a výrony krve z cév, zřejmě s potenciálními mediátory zánětu, jsou dalším z mechanismů. V důsledku rozšíření krevních i lymfatických cév s pomalejším tokem bývá kůže chladnější. Opakované zánětlivé změny pak vytvářejí bludný kruh prohlubující poškození pojivové tkáně hlubších vrstev kůže, případně vedou ke zbytnění měkkých tkání až k lymfodému postižených oblastí.

Význam dalších faktorů, někdy uváděných ve vztahu k rosacei, není dostatečně prokázán. Výrazné maštění kůže není pravidlem, vyskytuje se však vždy při zbytnění kůže nosu, popř. tváří, kdy dochází i ke zvětšení mazových žláz. Není prokázán zvýšený výskyt poruch žlučových cest či jiných gastroenterologických obtíží, fokálních infekcí, hypertenze nebo dalších poruch. Také pomnožení saprofytického roztvoče *Demodex folliculorum*, v malém množství přítomného ve folikulech mazových žláz i u zdravých osob, nepatří ke klasickému obrazu rosacey. V tomto případě se jedná o podobně vzácnější onemocnění s papulopustulozními projevy vázanými na vývody mazových žláz, demodekózu – demodecosis.

## Klinický obraz

Projevy rosacey jsou lokalizovány především na vyvýšených partiích střední části obličeje – nos, tváře, brada, čelo, hlavně nad kořenem nosu. Vzácnější je postižení ve výstřihu či v jiné lokalizaci. Někteří autoři rozlišují různá stadia rosacei podle tíže postižení.

## Stadium přechodných erytémů

Vzniká po nespecifických podnětech (slunění, horko, chemické dráždění, léky, horké nápoje, působení chladu aj.), trvá často řadu let.

- ▶ **I. stadium** – trvale přetrvávající, nafialověle zbarvené erytémy a teleangiektazie, postihující zejména nazolabiální rýhy, nos a tváře.
- ▶ **II. stadium** – papuly a papulopustuly, často s jemnou šupinkou, bez vazby na vývody mazových žláz. Někdy vzniká mírné prosáknutí kůže a zvýraznění póru. Na rozdíl od akné nejsou přítomny komedony.
- ▶ **III. stadium** – vznikají rozsáhlejší zánětlivá ložiska, hrboly až abscesy, zejména na tvářích, nose, méně na bradě. Kůže bývá prosáklá, s velkými póry, podobná pomerančové či citronové kůře. Opakované záněty vedou ke zmožení vaziva a ke zvětšení mazových žláz, což se projevuje ztlustěním kůže, jejím zbrázděním až květákovitým zbytněním, zejména na nose – rhinophyma.

## Atypické formy

Atypické formy rosacei jsou např. jednostranné postižení obličeje, izolované postižení hruďi, výskyt na pleši, formy imitující kožní tuberkulózu, náhlý výsev abscesů na obličeji mladších žen aj.

## Komplikace

Nejčastější je **oční** postižení: zánět spojivek, iridocyklitida, postižení rohovky, někdy dokonce až ulcerující keratitida. Výskyt očních komplikací neodpovídá většinou tíži ani délce trvání kožního nálezu.

Výsledkem opakovaných zánětlivých projevů rosacei může být i trvale přetrvávající otok až **lymfedém** (čelo, tváře).

**Diferenciální diagnóza** může být velmi široká:

- ▶ akné (mladší jedinci, uhry, nepřítomnost erytémů),
- ▶ periorální dermatitida (skupinky papulek s náznakem deskvamace v nazolabiálních rýhách, na bradě, event. očních víčkách, zejména laterálních partiích dolních víček, popř. tváří, diagnosticky významný může být výhled nejbližšího okolí rtů),
- ▶ teleangiektazie na vrozeném podkladě,
- ▶ z dalších onemocnění chronické omrzliny, světlá polymorfni erupce – alergická reakce na sluneční záření, vyskytující se převážně zjara, erytematodes, kožní rubeulóza a sarkoidóza, ale i dermatomyositida, polycytémie, někdy dokonce nádorové projevy lymfomů.

## Terapie

V zevní léčbě používáme protizánětlivě působící léčiva (síra, ichtyol, zinek), metronidazol, antibiotika (erytromycin, clindamycin, tetracyklin) aj. ve formě lihových roztoků, lotií, gelů, past, krémů. Kortikoidy jsou kontraindikovány.

**Celková léčba** je podobná léčbě akné. Je indikována u těžších, k zevní léčbě rezistentních forem rosacei. Není na místě při eventuelní graviditě, popř. při abusu etylalkoholu. Tetracyklin se používá do výrazného zlepšení v terapeutických dávkách, posléze je vhodné sestupné dávkování (Minocyclin), délka kúry se řídí podle rychlosti ústupu projevů (týdny až měsíce). Působí především na zánětlivé změny, jeho účinek na erytém je minimální. Je důležitý hlavně při očním postižení. Pro riziko fototoxických či fotoalergických reakcí není vhodný v letním období. Další možností je erytromycin v obdobném dávkování. Dobré účinky má i poněkud toxičtější metronidazol – Entizol (kontroly krevního obrazu), délka kúry bývá cca 6 týdnů. U nejtěžších případů, popř. při rezistenci k předchozí léčbě, bývá úspěšná kúra izotretinoinem – (Aknenormin, Roaccutane), dávkování se řídí tíží nálezu, délka kúry je obvykle kratší než u akné (2 – 3 měsíce), laboratorně kontrolujeme triacylglyceroly, cholesterol a jaterní testy. Pro teratogenní půso-

bení izotretinoinu je u žen nutná spolehlivá antikoncepce, s negativním gravitestem opakovaně, již měsíc před kúrou, těsně před jejím počátkem. Kontracepce nesmí být vysazena nejen po celou dobu používání, ale vzhledem k poločasů vylučování z organismu ještě měsíc po jeho vysazení, se závěrečným gravitestem. Mírné projevy hypervitaminózy A jako suchost rtů, kůže, event. spojivek, občasně krvácení z nosu apod. bohatě vyváží účinnost preparátu. Kontraindikací jsou kromě výraznějších poruch metabolismu lipidů hlavně těžší hepatopatie a nefropatie.

**Metody korektivní dermatologie** mají uplatnění hlavně při vzniku jizev a rhinophyma (dermabrazie, laser aj.).

Prevenčí recidiv mohou být po ústupu zánětlivých změn speciální masáže postihovaných partií obličeje, které pacient provádí dlouhodobě každý den.

## Postup provádění masáží u rosacey

Prevence recidiv zánětlivých projevů rosacey je založeno na poznatku, že tato choroba postihuje obvykle jen málo se pohybující partie obličeje. Masáží podpoříme místní prokrvení a snad i odplavování metabolitů z poškození podkožní tkáně zejména UV zářením. Pravidelné provádění masáží může udržovat podstat-

ně zlepšení rosacey, často i klidný stav bez recidiv zánětlivých změn. **Masáže nesmíme provádět v místech aktuálních zánětlivých projevů až do doby jejich plné regrese.**

Masáže postihovaných lokalit provádíme denně po dobu cca 10 minut, nejlépe večer, po lehkém zvláchnění běžně používanými krémy. Postupně jsou prováděny 3 druhy praktik.

1. Postižené partie postupně opakovaně stlačujeme prsty.
2. Kůži zvednutou v řasu mezi ukazováčkem a palcem opakovaně stiskujeme a seštipáváme.
3. Hlavní součástí procedury je masáž břišky 2. a 3. prstu krouživými a podélnými pohyby.

Všechny procedury se provádějí tlakem dostatečným k výbledu masírovaného místa, a tím k opakovanému odplavování krve. Zarudnutí po výkonu není na závalu, po chvíli spontánně vymizí.

Masáže můžeme doplnit gymnastikou mimických svalů - grimasy jako krčení nosu, tváří a dalších postižených částí obličeje.

Výsledky jsou dlouhodobé pouze při pravidelném trpělivém dlouhodobém provádění.

---

*Literatura u autora*

---

# Sanofi - Stilnox

# Pohybová aktivita u pacientů s chronickým srdečním selháním

Mgr. Věra Kubrychtová

Ústav hygieny a preventivního lékařství, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

## Souhrn:

**Výzkum týkající se možnosti využití pohybové aktivity jako podpůrné léčby u pacientů se srdečním selháním je v současné době velmi intenzivní. Probíhající klinické studie se kromě zkoumání efektu cvičení na stav pacienta zabývají hledáním optimálního způsobu, intenzity a trvání zátěže, stejně jako toho, kteří pacienti jsou vhodní pro fyzický trénink. Tento souhrnný článek si klade za cíl přiblížit a shrnout dosavadní výsledky výzkumu, které byly uveřejněny v mezinárodních odborných časopisech.**

## Klíčová slova:

chronické srdeční selhání, cvičení, kvalita života

## Úvod

V posledních letech výrazně stoupá počet pacientů s diagnózou chronického srdečního selhání. Pojem chronické srdeční selhání je označením pro řadu symptomů, které jsou způsobeny narušením práce srdce. Chronické srdeční selhání je stav poškození srdce, u kterého přes dostatečné plnění komor klesá minutový výdej a srdce není schopno krýt metabolické potřeby tkání (46). Jde o vážné onemocnění, které postupně znemožňuje pacientovi vykonávat běžné denní aktivity, neboť výrazně snižuje toleranci zátěže. Omezené možnosti pohybu vedou k dalšímu snižování aktivity, čímž se stav pacienta dále zhoršuje. Cestou z bludného kruhu může být právě zavedení režimu pravidelné, vhodně volené pohybové aktivity, díky které se u pacientů může zlepšit nejen kvalita jejich života, ale i celková prognóza.

## Vliv onemocnění na toleranci zátěže

Hlavním příznakem chronického srdečního selhání a základním zdrojem omezení u pacientů je snížená tolerance vůči zátěži. Projevuje se únavou a dušností, nejprve při zátěži, později i v klidu. Právě nízká tolerance zátěže a nízká variabilita srdeční frekvence se ukázaly být nezávislými prognostickými indikátory mortality u těchto pacientů (1-6).

Snížená čerpací schopnost srdce, tj. neschopnost udržet dostatečný srdeční výdej, vede k omezení přísunu krve k perifernímu svalstvu. Ukázalo se však, že dysfunkce levé srdeční komory nekoreluje zcela se sníženou zátěžovou tolerancí a že není jedinou příčinou poklesu aerobní kapacity (48). Významnější vliv mají pravděpodobně periferní faktory, tj. změ-

ny v kosterním svalstvu (7,8,50). Svalová atrofie se rozvíjí již v počátečním stádiu onemocnění, jako důsledek snížené aktivity a omezeného přítoku krve. Zvyšuje se poměr glykolytických svalových vláken, která produkují více laktátu při nižším úsilí a unaví se proto rychleji než vlákna oxidativní. S trváním choroby byl zaznamenán pokles objemu mitochondrií (49).

Zátěžovou toleranci snižují také pulmonální edémy, způsobující zhoršení dýchání. Oslabené dýchací svaly ventilaci dále omezují (11).

## Význam cvičení

V současné době již existuje celá řada studií prokazujících skutečnost, že cvičení pozitivně ovlivňuje několik různých faktorů, které mají přímý vztah k nemoci. Jmenujeme zátěžovou toleranci, autonomní funkce, periferní i centrální hemodynamiku, svalový metabolismus, dýchací funkce a kvalitu života. Některé výzkumy spojují pravidelné cvičení u pacientů s chronickým srdečním selháním s nižší mortalitou a morbiditou.

### Mortalita, morbidita a kvalita života

Snížení úmrtnosti, hospitalizací a zvýšení kvality života jsou hlavními cíli léčby. Kvůli nedostatku dlouhodobých výzkumů sice zatím není možné potvrdit, že pravidelné cvičení zvyšuje dobu přežití pacientů, ale některé kvalitně provedené studie tuto tezi podporují. Jedná se však převážně o výzkumy v rámci jednoho centra, s malým počtem účastníků, které nelze brát jako jednoznačný důkaz. Belardinelli (12) zkoumal efekt 14 měsíčního tréninkového programu (aerobní cvičení o střední intenzitě) u 99 pacientů s chronickým srdečním selháním (NYHA 1-3). Došel k závěru, že cvičení je spojeno s nižší mortalitou

(RR=0,37) a morbiditou (RR=0,29). Piepoli a spol. (13) provedli meta-analýzu 9 studií, zahrnujících celkem 801 pacientů (průměrný věk 60 let) se systolickou dysfunkcí levé komory. 395 pacientů podstoupilo v průměru 213 dní dlouhý pohybový program, 406 pacientů tvořilo kontrolní skupinu. Autoři konstatovali, že cvičení významně prodlužuje čas přežití a snižuje hospitalizaci těchto pacientů.

U pacientů se srdečním selháním je častým jevem nízká kvalita života. Kvalita života (Quality of life) se určuje obvykle formou dotazníků, nejčastěji uváděným je „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ (14). Tyto dotazníky posuzují pacientovo subjektivní vnímání symptomů a psychického stavu. Studií měřících kvalitu života u pacientů, kteří absolvovali tréninkový program, není mnoho, většina z nich však uvádí zlepšení kvality života po pohybové intervenci (12,15-20).

### Zátěžová tolerance

Zvýšení zátěžové tolerance a funkční kapacity v důsledku pravidelného pohybového tréninku je nezpochybnitelné. V různých klinických studiích bylo dosaženo velmi různých výsledků, to je však pochopitelné vzhledem k odlišné metodice u jednotlivých autorů.

Jako indexy zátěžové tolerance se nejčastěji používají aerobní kapacita (VO<sub>2</sub>peak), šestimínutový chodecký test (6 minute walking test, 6MWT) a svalová síla. Zlepšení VO<sub>2</sub>peak po absolvování tréninkového programu se ve sledovaných případech pohybovalo mezi 7-30% (12,17,20-27), vzdálenost překonaná v šestiminutovém chodeckém testu se zvýšila o 9-25% (15,16,19-21,28). Svalová síla narostla u pacientů o 9-43% ve srovnání s hodnotami před pohybovým programem. (22-24,26,28,29).

Dýchací funkce zaznamenaly také významné zlepšení, především díky specifickým dýchacím cvičením (11). Pozitivní vliv se projevil u svalového metabolismu a periferní hemodynamiky (30-32).

Zlepšení těchto parametrů má nesporný význam v tom, že umožní pacientům výrazněji se podílet na běžných denních aktivitách, které by jinak byly spojeny s nadměrnou únavou a dušností.

### Autonomní nervový systém

Pohybová aktivita působí kladně na autonomní funkce, které jsou u pacientů s chronickým srdečním selháním tradičně narušeny (typická je zvýšená aktivace sympatického nervového



systému). Pravidelné cvičení vedlo ke snížení hladiny katecholaminů a především ke zlepšení parametrů variability srdeční frekvence (22,33-37). Jak již bylo řečeno, variabilita srdeční frekvence je významným prognostickým ukazatelem a její pozitivní ovlivnění je vnímáno jako důkaz zlepšení stavu pacienta.

## Rizika cvičení

Ačkoliv riziko komplikací při cvičení je ovlivněno mnoha faktory, těmi nejdůležitějšími jsou věk, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění a intenzita cvičení. Jedinci se srdečním onemocněním mají samozřejmě vyšší riziko významných kardiovaskulárních komplikací (srdeční zástava, infarkt myokardu) při zátěži, než zdravá populace, odhaduje se na jeden případ ze 60.000 účastnických hodin (47). Mezi běžnější komplikace patří pozátěžová hypotenze, arytmie a zhoršení symptomů. Riziko se však významně snižuje při dobře kontrolovatelných aktivitách (chůze v terénu či na běhátku, jízda na rotopedu) a při používání monitoru srdeční frekvence, případně EKG. Pacienti, kteří se cvičení věnují pouze příležitostně a nepravidelně, mají vyšší relativní riziko vzniku komplikací (38).

## Doporučení pro tělesný trénink u pacientů s chronickým srdečním selháním

Jednotná, všeobecně respektovaná doporučení zatím neexistují. Řada skupin, které se zabývají touto problematikou, sice vydala určitá stanoviska, vždy však s odkazem, že v této oblasti musí výzkum ještě pokračovat a potvrdit prospěšnost a efektivitu daných intervencí. Následující informace vycházejí z postupů aplikovaných ve výše zmiňovaných studiích.

### Pacienti vhodní

#### pro pohybovou intervenci

Podle doporučení AHA (38) je pravidelná pohybová aktivita doporučena pacientům se stabilním chronickým srdečním selháním, včetně čekatelů na transplantaci srdce a pacientů s kardiostimulátorem. Pohybová aktivita se osvědčila u pacientů s klasifikací NYHA I-III, s ejekční frakcí od 20%. Je-li však příčinou choroby vážná chlopenní vada, nemá cvičení prokázanou významnou terapeutickou roli a nemělo by být z bezpečnostních důvodů doporučeno. Výjimkou může být cvičení o velmi nízké intenzitě (méně než 45% maximální tepové rezervy) pro omezení svalové atrofie a pro podpoření energetického výdeje u obézních diabetických pacientů (39).

### Vstupní vyšetření

Před zahájením pohybového programu musí pacient podstoupit zátěžové vyšetření (symptomy limitovaný test), kde je mimo jiné sledováno EKG a objektivně stanovena maximální aerobní kapacita.

Při několika počátečních cvičeních je vhodné kontrolovat EKG, krevní tlak a dechovou frekvenci. Rozbor krve po zátěži ukáže, zda paci-

ent nepracoval v anaerobním režimu, který není žádoucí.

### Místo cvičení

Pacienti nejčastěji provádějí stanovená cvičení v prostředí kliniky, pod přímým dozorem lékaře, zátěžového fyziologa a rehabilitačního pracovníka. Přímý dozor a monitorování jsou nezbytné u pacientů se zátěží vyvolatelnými arytmiemi a u těch s těžší formou nemoci. Některé programy byly koncipovány tak, že pacienti po zaškolení provádějí cvičení doma nebo ve fitcentru (15,26,28), nicméně se zdá, že trénink vedený odborným pracovníkem je z důvodu vyšší motivace pacienta efektivnější, než samostatné cvičení (40).

### Druh pohybové aktivity

Základem pohybového režimu pacientů je aerobní cvičení, ať ve formě kontinuálního nebo intervalového zatížení. Vzhledem k nízké zátěžové toleranci lze u pacientů s nízkou ejekční frakcí (tj. pod 30%) aplikovat zpočátku pouze chůzi v rovinatém terénu, na běhátku, nebo jízdu na rotopedu. Jízda na kole v terénu už často představuje příliš vysokou zátěž a připadá v úvahu až po dosažení určité zdatnosti (41). Nevhodné hemodynamické zatížení hrozí při plavání, neboť při ponoření větší části těla dochází vlivem komprese povrchových žil ke zvýšení preloadu a tím k nadměrnému zatížení levé komory. Pro pacienty s dekompenzovaným srdečním selháním je plavání a pobyt v bazénu kontraindikací. Terapeutické cvičení ve vodě je u pacientů s těžkou formou nemoci doporučeno jen ve vzpřímené poloze a při ponoření maximálně po úroveň spodní části hrudní kosti (42).

O posilovací cvičení se odborná veřejnost dlouho nezajímala, pravděpodobně kvůli obavám z možných rizik. Přitom je tento typ zátěže pro pacienty s nejvyšší pravděpodobností přínosný, ne-li dokonce nezbytný. Optimalizace svalové síly a omezení lokální svalové únavy je u silně oslabených pacientů s atrofovaným svalstvem předpokladem k provádění aerobního cvičení. Různé výzkumy nasvědčují tomu, že silový trénink představuje významný stimul pro atrofovanou muskulaturu a vede ke zvýšení aerobní kapacity díky změnám ve svalovém metabolismu (40,28,32,43-45). Role posilovacího cvičení spočívá i v rozvoji dynamické svalové síly, která je spojena s nižší úrazovostí pacientů. Posilovací cvičení se také osvědčilo u pacientů s beta-blokátory (29) a u pacientů 70-80ti-letých, u kterých aerobní cvičení není příliš efektivní a silový trénink je proto vhodnou alternativou (45).

Poměrně málo studií se zabývalo využitím kombinovaného tréninku (tj. kombinace aerobního a silového tréninku, popř. kruhový trénink), jejich závěry však silně podporují tezi, že kombinace vytrvalostního a silového tréninku je pro pacienty efektivnější, než posilovací nebo aerobní trénink samotný (10,24,43,44).

### Intenzita, trvání

#### a frekvence pohybové aktivity

Intenzita aerobní zátěže se obvykle pohybuje

v rozmezí 50-80 %  $VO_{2peak}$ , nezdá se však, že by intenzita tréninku byla přímo úměrná zlepšení zátěžové tolerance. Silně oslabení pacienti začínají na nižší intenzitě, tj. kolem 50-60% spotřeby kyslíku, které dosáhli v zátěžovém testu limitovaném symptomy. Důležité je progresivně zatížení stupňovat v závislosti na zvyšující se kondici. Pacienti cvičili nejčastěji 3x týdně, 30-60 minut. Prvních a posledních 10 minut při jakémkoliv typu cvičení je nutné věnovat rozehrání a uklidnění.

U posilovacího tréninku se osvědčilo schéma 2-5 sérií po 8-15 opakováních, intenzita zatížení v rozmezí 50-70 % maximální zátěže (maximální zátěž, kterou pacient dokáže jedenkrát zvednout). U více oslabených pacientů se uplatňuje cvičení s malými činkami (0,5-3kg) nebo elasticitními pásy. Doba zátěže by neměla být příliš dlouhá, měla by se pohybovat do 60 sekund s odpočinkem přibližně dvojnásobným.

Kombinovaný trénink se řídil tepovou frekvencí a zátěž pro posilovací cvičení nepřesahovala obvykle 60% maxima.

Pro kontrolu intenzity zatížení se standardně využívá monitorování tepové frekvence, což však u pacientů s beta-blokátory nemusí být příliš praktické. Efektivní může být Borgova škála vnímaného úsilí. Stabilní pacienti obvykle dobře tolerují zátěž na úrovni 12-13 (tj. zátěž subjektivně vnímaná jako lehká až trochu těžká).

## Závěr

Z dosavadního výzkumu vyplývá, že pohybová aktivita může být přínosná i u pacientů s tak vážným onemocněním, jakým se chronické srdeční selhání. Kromě pozitivního vlivu na zátěžovou toleranci, centrální a periferní hemodynamiku nebo autonomní funkce zlepšuje pravidelné cvičení kvalitu života a snad i prognózu pacienta. Z hlediska druhu pohybové aktivity je doporučena především chůze a jízda na rotopedu, nesporný význam má také posilovací cvičení. Cvičení musí být dlouhodobé, pravidelné, dostatečně intenzivní (nad 50% maximální zátěže) a z bezpečnostních důvodů monitorované. Nicméně, při předpisu pohybové aktivity je vždy nutné vycházet z individuálního stavu pacienta, pro některé pacienty může být cvičení rizikové.

Kvůli nedostatku dlouhodobých výsledků zatím rutinní předepisování pohybové aktivity nemůže být jednoznačně doporučeno, překážkou pro mnohá zdravotnická zařízení je také nutnost provádění spiroergometrických vyšetření a dohled nad cvičícími pacienty ze strany lékaře a dalšího personálu. Na druhou stranu, nejnovější doporučení American Heart Association udává, že cvičení u pacientů s chronickým srdečním selháním se prokazuje jako bezpečné a prospěšné pro celkové zlepšení zdatnosti a kvality života.

# Diagnostika a léčba parenchymových nádorů ledviny dospělého věku

**Prim. MUDr. Pavel Dušek**

Urologická klinika, 2. LF UK Praha a FN Motol

## Souhrn:

**Karcinom ledviny představuje 85% všech zhoubných nádorů ledvin a 3% všech solidních nádorů u dospělých. Při srovnání standardizované incidence v jednotlivých evropských zemích zaujímá Česká republika v Evropě první místo v počtu nových onemocnění. Nejčastějším nádorem ledviny je karcinom v jeho různých variantách, který představuje 85 % všech zhoubných nádorů ledvin. Rozhodujícím vyšetřením pro posouzení charakteru expanze v ledvině je výpočetní tomografie. Karcinom ledviny, stejně jako většina ostatních solidních nádorových onemocnění, neodpovídá dobře na tradiční systémovou léčbu. Z tohoto důvodu je zřejmé, že základní léčebnou metodou je chirurgická léčba, která představuje dosud i jedinou kurativní léčbu.**

## Klíčová slova:

**karcinom ledviny, hematurie, radikální nefrektomie, imunoterapie**

## Epidemiologie

Karcinom ledviny představuje 85 % všech zhoubných nádorů ledvin a 3 % všech solidních nádorů u dospělých. Každoročně je zjištěno v Evropské unii dvacet tisíc a v USA třicet tisíc nových onemocnění. Výskyt prudce stoupá mezi 50. - 70. rokem života (obr. č. 1). Zřídka se karcinom ledviny objevuje ve čtvrtém decéniu a vzácně se může vyskytnout i v dětském věku. Vyskytuje se dvakrát častěji u mužů než u žen. Incidence zhoubných nádorů ledvin byla u nás v roce 2003 25,06/100 000 obyvatel. Velmi nepříznivý je trend nárůstu incidence (obr. č. 2), který je i statisticky významný. V období 1989 - 1996 se počet nemocných s nádorem ledviny zvýšil o více jak 110 % (u mužů o 110,4 % a u žen dokonce o 127,2%). Při srovnání standardizované incidence v jednotlivých evropských zemích zaujímá Česká republika v Evropě první místo v počtu nových onemocnění (obr. č. 3 a 4). Přes uvedené tempo růstu incidence se v posledních deseti letech mortalita výrazněji nemění - v roce 2003 byla 11,93/100 000 obyvatel (obr. č. 5 a 6). Podrobná epidemiologická data je možno získat na WEB portálu SVOD (4) nebo na internetových stránkách ÚZIS (5).

## Patologicko - anatomické poznámky

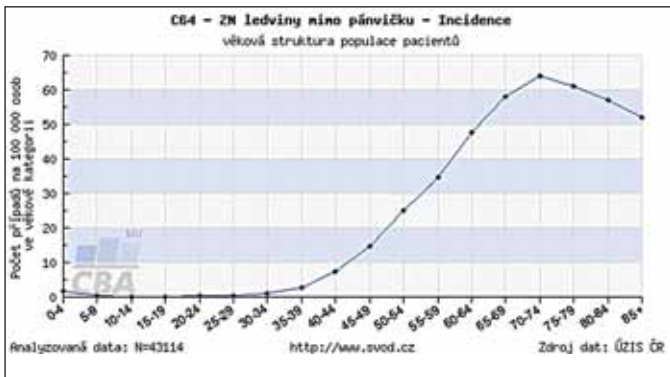
Tradiční patologicko-anatomická klasifikace nádorů ledvin dělí nádory ledvin podle jejich původu na nádory epitelové, mesenchymové (včetně jejich smíšených forem), embryonální a ostatní nádory. Karcinom ledviny není sa-

mostatnou nosologickou jednotkou, ale představuje celou rodinu karcinomů, které mají odlišný histologický obraz. Nejčastějším histologickým subtypem nádoru (70 - 75%) je světlóbuněčný karcinom vyrůstající z buněk proximálního tubulu, méně častý (5 - 10%) je papilární karcinom z buněk distálních tubulů nebo karcinom chromofobní (5%) ze společných vývodů. Sarkomatoidní karcinom již není považován za samostatnou nosologickou jednotku, ale za výsledek sarkomatoidní degenerace jednotlivých histologických subtypů nádoru. Nejčastěji jde o degeneraci světlóbuněčného nebo chromofobního karcinomu. Prognóza sarkomatoidních forem je špatná. Vzácný je karcinom ze sběrných ductů (0,5 - 3%) a medulární karcinom, který je jeho variantou vyskytující se téměř výlučně u černochů se srpkovitou anémií. Oba nádory jsou velmi agresivní s fatální prognózou. Kromě diferenciacie histologického subtypu nádoru je základní informací klinická a patologicko-anatomická klasifikace stagingu a gradingu onemocnění. Prognosticky má nejvyšší hodnotu stanovení stagingu nádoru. Při stanovení gradingu malignity se v současné době nejvíce používá čtyřstupňový systém podle Furhmanové. Počet nemocných s generalizovaným onemocněním v době diagnózy kolísá u rozličných autorů mezi 13 - 48%, s mediánem přežití 6 - 12 měsíců. Karcinom ledviny metastazuje především do plic, ale časté je také postižení kostní nebo propagace nádoru do lymfatických uzlin. Kostní metastázy mají většinou osteolytický charakter a jsou

nejčastěji lokalizovány ve skeletu pánve a ve femuru. Průkaz postižení lymfatických uzlin predikuje horší prognózu. Méně často se metastázy vyskytují v dalších orgánech. Metastázy do jater znamenají také velmi špatnou prognózu a ošetření metastáz do mozku směřuje většinou spíše k zachování určité kvality života než k prodloužení přežití. Obecně mohou být hematogenní metastázy karcinomu ledviny v kterémkoli orgánu. U nemocných můžeme nalézt angioinvasi do drobných žil nebo do velkých žil. Šíření nádoru do dolní duté žíly nalézáme přibližně u desetiny nemocných a nádorový trombus může zasahovat do různé výše jejího povodí.

## Etiologie

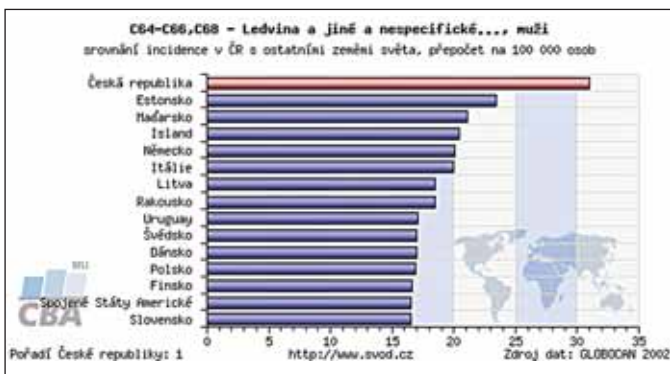
Kauzální etiologie těchto nádorů není známa. Vedle celé řady rizikových faktorů jsou v souvislosti s parenchymovými nádory ledvin v literatuře opakovaně diskutovány také některé genetické vlivy. Z tohoto hlediska dělíme nádory ledvin na sporadické a hereditární. Mezi běžnými rizikovými faktory se uvádí obezita, kouření a hypertenze. Často diskutovanou otázkou je zejména podíl kouření na vzniku karcinomu ledviny. Riziko se pohybuje v rozmezí 1,2 - 2,7. Obezita také zvyšuje riziko vývoje karcinomu ledviny, ale na druhou stranu u nemocných s karcinomem ledviny zvyšuje šanci na přežití. Expozice látkami jako je azbest, zplodiny ze spalování fosilních paliv, benzin, benzen, benzidin, herbicidy, polyvinylchlorid a rozpustidla bývají považovány za rizikové, ale není k dispozici žádný důkaz o specifické kancerogenicitě těchto látek, ani o příčinném vlivu dalších nepříznivých profesionálních faktorů. Riziko karcinomu ledviny významně zvyšuje chronická expozice radiačnímu záření a také end stage renální nemoci. Dietní návyky hrají jednu z klíčových rolí v etiopatogenezi karcinomu ledviny a jsou zřejmě nejdůležitější příčinou velkých rozdílů v incidenci mezi populacemi. Vyšší konzumace smaženého a uzeného masa, masa upraveného na rožni a častá konzumace drůbeže je rizikovým faktorem. Významně zvyšuje riziko zejména zvýšený příjem červeného masa. Naopak nepochybný je protektivní efekt konzumace ovoce a zeleniny, potvrzený četnými studiemi, kde jde zejména o vitamín C, karoteny a fytoosteroly. Existují čtyři typy dědičných karcinomů ledviny. Nejčastějším je karcinom ze světlých buněk spojený s Von Hippel-Lindauovou nemocí, která je multisystémovým



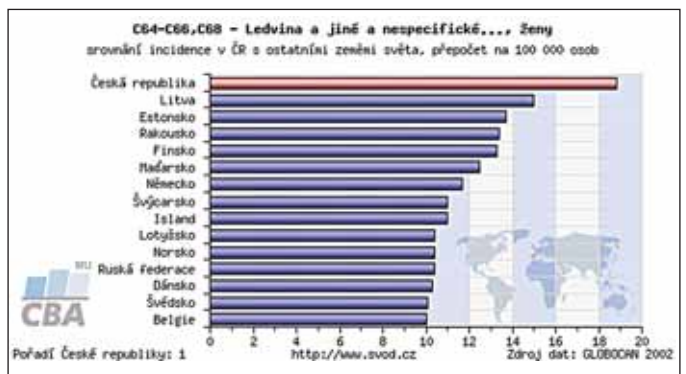
Obr. č. 1 - věková struktura pacientů se zhoubným nádorem ledviny



Obr. č. 2 - časový vývoj hrubé incidence zhoubného nádoru ledviny



Obr. č. 3 - srovnání se zahraničím - muži



Obr. č. 4 - srovnání se zahraničím - ženy



Obr. č. 5 - časový vývoj hrubé mortality



Obr. č. 6 - vztah incidence a mortality

neoplastickým syndromem s individuálním vývojem nádorů a cyst v řadě orgánů včetně ledvin. Méně častý je hereditární papilární nebo chromofobní karcinom.

### ■ Příznaky nádorů ledvin

Klasickou triás příznaků (hematurie, hmatná rezistence a bolest) nádorů ledvin lze v současné době pozorovat méně často. Je totiž spíše příznakem již pokročilého onemocnění. V současné době se karcinom ledviny nejčastěji projevuje hematurií nebo jenom nespecifickými příznaky. Stále častěji je náhodným nálezem při ultrasonografickém vyšetření břicha (vyšší dostupnost tohoto vyšetření v posledních letech) pro jiné onemocnění. Vzácněji bývá jako první příznak pokročilého nádoru ledviny pozorována pravostranná varikokéla, která může být projevem nádorové trombózy nebo útlaku spermatických žil nádorovou masou. Generalizované onemocnění se může manifestovat nejen paraneoplastickými pří-

znaky (horečka, hypertenze, polycytémie, neuropatie a hyperkalcémie), ale také klinickými symptomy metastáz dle jejich lokalizace.

### ■ Vyšetřovací metody vedoucí k diagnóze nádoru ledviny

**Ultrasonografie (USG)** je v naprosté většině případů prvním vyšetřením (obr.č.7). Její význam potvrzuje skutečnost, že skoro 2/3 nově diagnostikovaných lokalizovaných nádorů ledvin jsou zjištěny náhodně při sonografickém vyšetření. Sonografie v rukách zkušeného vyšetřujícího poskytne informaci nejen o nádoru ledviny, ale i základní informace o stadiu onemocnění - vztah nádoru k okolním strukturám a orgánům, včetně potvrzení nálezů zvětšených regionálních lymfatických uzlin a nádorového trombu v dolní duté žíle. Tak, jako je USG zpravidla prvním vyšetřením v diagnostice nádorů ledvin, je v současné době **vypočetní tomografie (CT)** vyšetřením rozhodují-

cím pro posouzení charakteru expanze (obr.č. 8) v ledvině (7). Jeho senzitivita je přes 90 % a diagnostikuje i malá nádorová ložiska, která je potom možné léčit zachovným chirurgickým výkonem. Stejně tak vytlačila angiografii v rozpoznání přítomnosti nádorového trombu v ledvině nebo dolní duté žíle. Další vývoj v této oblasti jistě přinese zpřesnění nálezů. Patří sem zejména multidetektorové spirální CT přístroje a vyhodnocení CT nálezů v 3D projekci. **Magnetická rezonance (NMR)** se používá v diagnostice karcinomu ledviny méně často. Je jednoznačně indikovaná u nejasných nálezů, u nemocných s nesnášenlivostí běžných kontrastních látek a jako první metoda volby k detekci kranální hranice žilní nádorové trombózy (7). **Angiografické metody** se dnes využívají v diagnostice nádorů ledvin zřídka. Současně neinvazivní vyšetřovací metody totiž poskytují dostatek potřebných informací nejen při samotném stanovení diagnózy onemocnění, ale i pro stanovení léčebné stra-



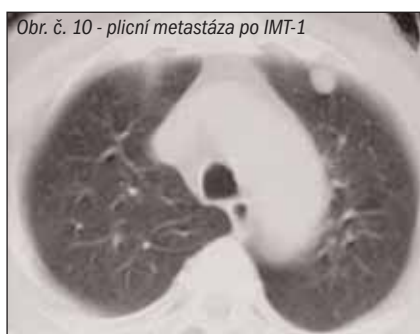
Obr. č. 7 - sonografický nálezný nádoru ledviny



Obr. č. 8 - CT nálezný nádoru levé ledviny



Obr.č. 9 - plicní metastáza před IMT-1



Obr. č. 10 - plicní metastáza po IMT-1

tegie. Je užitečná jenom ve výjimečných situacích - selektivní embolizace při opakovaném krvácení u nemocných s inoperabilním nádorem nebo generalizovaným onemocněním v rámci paliativní léčby. Před určením definitivního léčebného postupu provádíme obligatorně RTG plic. Generalizované onemocnění se může manifestovat rozličným způsobem - podle lokalizace provádíme příslušná vyšetření. Význam **pozitronové emisní tomografie (PET)** v diagnostice primárního nádoru ledviny není velký. Vyšší senzitivitu má PET při diagnostice relapsu onemocnění. Synchronní vyšetření CT a PET je moderní metodou volby při podezření na lokální recidivu po nefrektomii nebo při sledování nemocných po léčbě (6).

Přestože se zkoušela celá řada biomarkerů, nemáme v současné době pro karcinom ledviny skutečný diagnostický **nádorový marker**.

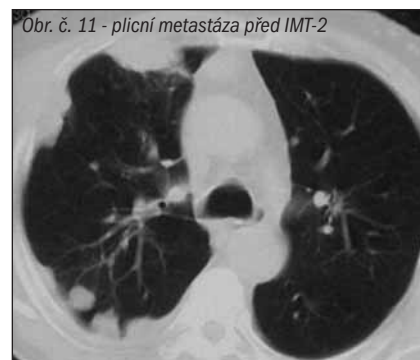
### Léčba

Karcinom ledviny neodpovídá dobře na tradiční systémovou léčbu (chemoterapii a hormonální terapii). **Chirurgická léčba** představuje nejen základní léčebnou metodu karcinomu ledviny, ale dosud i jedinou kurativní léčbu.

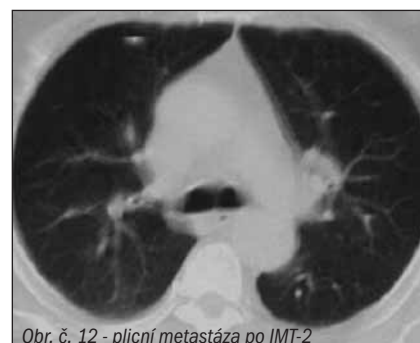
**Radikální nefrektomie** z transperitoneálního přístupu je zlatým standardem v léčbě lokalizovaného karcinomu ledviny. Součástí každé radikální nefrektomie pro nádor je revize a odstranění zvětšených regionálních lymfatických uzlin. Nádorové postižení dolní duté žíly karcinomem ledviny vyžaduje aktivní chirurgický přístup. Samotná přítomnost nádorové trombózy dolní duté žíly má jenom omezený vliv na přežití nemocných. O horší prognóze takových nemocných rozhodují spíše další nepříznivé patologické faktory, které často žilní propagaci nádoru provázejí.

Imperativní indikací (nonelektivní) k **záchovnému výkonu na ledvině** je výskyt karcinomu v solitární ledvině, nálezný bilaterálního nádoru nebo ohrožení funkce kontralaterální ledviny. V posledních patnácti letech se postupně rozšířila elektivní indikace k záchovným operacím i o malé nádory ledviny. Záchovný výkon lze provést buď jako **resekci** nebo **enukleaci** nádoru. Jednou z podmínek onkologicky úspěšné záchovné operace je histologicky negativní operační okraj tkáně kolem odstraněného nádoru. Při zhodnocení klinických studií se neliší pooperační přežití ani beznádorový interval u obou typů záchovných výkonů (1).

Rychle se rozvíjející technika laparoskopických operací pronikla i do oblasti onkochirurgie a urologie. První laparoskopicky provedená radikální nefrektomie pro nádor ledviny byla provedena v roce 1991. Onkologické výsledky laparoskopických operací pro nádor ledviny jsou srovnatelné s klasickými otevřenými operačními metodami. Laparoskopická radikální nefrektomie se v této oblasti uroonkologie stává standardní léčbou pro většinu nemocných s nádorem ledviny omezeným na ledvinu (T1 - 3a,NOMO), kteří nejsou kandidáti pro záchovný výkon. Kromě obecných kontraindikací laparoskopických výkonů, je jejich specifickou kontraindikací nádorový trombus



Obr. č. 11 - plicní metastáza před IMT-2



Obr. č. 12 - plicní metastáza po IMT-2

dolní duté žíly, paket uzlin v retroperitoneu a invaze nádoru do okolí. Se zdokonalením instrumentária a operační techniky se postupně indikace laparoskopických záchovných výkonů rozšiřuje směrem od malých, periferních, povrchových a exofytických tumorů ke stejným indikacím jako u otevřených operací (11). Kryoablace, radiofrekvenční ablace (RFA), HIFU (fokuzovaný ultrazvuk) a další minimálně invazivní metody sice zaznamenávají rychlý rozvoj, ale patří stále ještě do oblasti experimentální chirurgie.

Karcinom ledviny **neodpovídá na tradiční systémovou chemoterapii**. Standardní léčbou u nemocných s generalizací karcinomu ledviny je imunoterapie - IMT nebo imunochemoterapie - IMCHT. Při imunologické léčbě jsou dnes používány rekombinantní interferon alfa a interleukin -2, které je možno aplikovat v monoterapii, spolu v dvojkombinaci nebo v trojkombinaci s 5 - fluorouracilem jako IMCHT (2). Podle prvních klinických studií se objektivní odpověď (OR) k IMT pohybovala mezi 10 - 40 %. Studie fáze II však dokumentují, že OR této léčby je u méně než 20 % nemocných. Mickisch v roce 2003 při zhodnocení třinácti velkých studií (n = 3065) zjistil, že

tabulka č. 1

### Doporučený protokol pro sledování nemocných po chirurgické léčbě karcinomu ledviny

Rok sledování	jakékoliv pT G3	pT1, G1, G2	pT2, G1, G2	pT3, G1, G2
1.	Po 3 měsících	Po 6 měsících	Po 6 měsících	Po 3 měsících
2.	Po 3 měsících	1 x ročně	Po 6 měsících	Po 3 měsících
3.	Po 6 měsících	1 x ročně	1 x ročně	Po 6 měsících
4.	Po 6 měsících	1 x ročně	1 x ročně	Po 6 měsících
5.	Po 6 měsících	1 x ročně	1 x ročně	Po 6 měsících
Další	1 x ročně	1 x ročně	1 x ročně	1 x ročně

není rozdíl v účinnosti monoterapie a kombinované léčby (9). Největší efekt imunoterapie je pozorován u plicních metastáz (obr. č. 9, 10, 11, 12). Metastázy v ostatních orgánech odpovídají k této léčbě méně, kostní a mozkové pak vůbec. Vzhledem k **nepříjemným vedlejším účinkům** imunologické léčby (flu-like syndrom, třesavky, zimnice), je nutné pečlivě zvážit její indikaci.

**Indikace k chirurgické léčbě u nemocných s generalizací** je nejen velmi diskutovanou otázkou, ale vždy také velmi závažným rozhodnutím (8). Panuje všeobecná shoda, že je indikována zejména u nemocných v dobrém biologickém stavu s minimálním metastatickým nálezem, především plicním. Dvě randomizované studie (SWOG 8949 a EORTC 30497) z poslední doby mění pohled na roli cytoreduktivní nefrektomie. Kombinace nefrektomie a imunoterapie přináší signifikantní prospěch v porovnání se samotnou imunoterapií (10). Dále jsou chirurgicky léčeny solitární metastázy v dalších lokalizacích, především ve skeletu a mozku.

V současné době probíhá celá řada klinických studií u nemocných s karcinomem ledviny. Vedle těch, co využívají některé další metody imunoterapie (aktivní specifická imunoterapie s využitím dendritických buněk), by se měly v klinické praxi uplatnit především inhibitory angiogeneze. Z celé řady látek brzdících angiogenezi je nejvíce dat (studie fáze II a III) o sunitinibu a sorafenibu, u kterých se objektivní odpověď pohybuje mezi 10 - 42 %. Vedlejší účinky těchto preparátů jsou přijatelné. Problémem je dosud jejich vysoká cena.

## Prognóza

Prognóza onemocnění závisí především na stadiu onemocnění, gradingu malignity a histologickém typu nádoru ledviny. V klinické praxi praktického lékaře již rutinní vyšetření sedimentace erytrocytů může predikovat další průběh onemocnění. Sedimentace erytrocytů > 70mm/h bývá spojena se špatnou prognózou. Přežití pět a deset let, pouze ve vztahu ke stadiu vyjádřeném T, je u T1 shodné - 95%. Liší se již u T2, kde pět let se může dožít 88 % a deseti let 81 % nemocných. Na desetileté přežití nemá šanci žádný nemocný se stadiem T3 a T4. Šanci na pětileté přežití s nádorem T4 má jen 20% nemocných. Přežití pět let u nemocných s generalizovaným onemocněním se pohybuje od 0 do 20 %. Z histologických subtypů mají nejhorší prognózu karcinomy se složkou sarkomatoidní degenerace s mediánem přežití 15 - 17 měsíců a převážně infaustní prognózu má karcinom ze sběrných kanálků a medulární karcinom.

## Sledování

Součástí sledování je vždy klinické vyšetření, RTG plic, USG břicha a ALP s jejími izoenzymy (ALPK). Užitečné je také stanovení FW. U všech nemocných s nádorem G3 provádíme v rámci vstupního vyšetření také scintigrafii

skeletu.

Doporučený protokol pro sledování nemocných po chirurgické léčbě karcinomu ledviny viz tab. č. 1.

## Posudkové aspekty

Pracovní neschopnost po chirurgické léčbě trvá zhruba osm týdnů. Probíhající systémová léčba nevyžaduje vždy pracovní neschopnost. Vzhledem k rozdílné toleranci léčby u jednotlivých nemocných je zcela na místě přísně individuální přístup.

### Literatura:

1) Dušek P., Brisuda A., Kawaciuk I., Hryšl L., Chocholatý M., Veselý Š., Teršipová L. Záchovné výkony u nádorů ledvin. Vybrané otázky onkologie X., Galén, Praha, 2006, s.48 - 49

### Literatura k článku Pohybová aktivita u pacientů s chronickým srdečním selháním ze str. 32:

- Hulsmann, M., Quittan, M., Berger, R., et al. (2004) Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 6:101-107
- Rostagno, C., Olivo, G., Comeglio, M., et al. (2003) Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *The European Journal of Heart Failure* 5(3): 247-252
- Kruger, C., Lahm, T., Zugck, C., et al. (2002) Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with congestive heart failure. *Z Kardiol.* 91(12): 1003-12
- Wijbenga, J.A., Balk, A.H., Meij, S.H., et al. (1998) Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. *European Heart Journal* 19(11): 1719-1724
- Piepoli, M.F., Capucci, A. (2000) Exercise training in heart failure: effect on morbidity and mortality. *International Journal of Cardiology* 73: 3-6
- Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., et al. (1999) Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173-1182
- Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38: 1-22
- Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Int Med.* 1991; 115: 377-386.
- Clark, J.R., Sherman, C. (1998) Congestive heart failure: Training for better life. *The Physician and Sportsmedicine* 28(8)
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Cheetham, C., et al. (2000) Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *Journal of Applied Physiology* 88: 1565-1570
- Mancini DM, Henson D, LaManca J, et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1995; 91: 320-329
- Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., et al. (1999) Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173-1182
- Piepoli, M.F., Davos, C., Francis, D.P., et al. (2004) Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (EXTRACT). *British Medical Journal* 328: 189-192
- Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 1106-1107
- Gary, N.A., Sueta, C.A., Dougherty, M., et al. (2004) Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart & Lung*, 33(11): 210-218
- Berg-Emons, R., Balk, A., Bussmann, A., Stam, H. (2004) Does aerobic training lead to a more active lifestyle and improved quality of life in patients with chronic heart failure? *The European Journal of Heart Failure* 6: 95-100
- Collins, E., Langbein, W.E., Dilan-Koetje, J., et al. (2004) Effects of exercise training on aerobic capacity and quality of life in individuals with heart failure. *Heart & Lung* 33(3): 154-161
- Belardinelli, R., Lacalaprice, F., Facenda, E., et al. (2004) Effect of short-term exercise training on sexual function in male patients with chronic stable heart failure. *International Journal of Cardiology*, in press.
- Radzewitz, A., Miche, E., Herrmann, G., et al. (2002) Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 4: 627-634
- Tyni-Lenne, R., Dencker, K., Gordon, A., et al. (2001) Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 3: 47-52
- Yeh, G.Y., Wood, M.J., Lorell, B.H., et al. (2004) Effects of tai-chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: A randomized controlled trial. *The American Journal of Medicine* 117: 541-548.
- Selig, S.E., Carey, M.F., Menzies, D.G., et al. (2004) Moderate-intensity exercise resistance training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability and forearm blood flow. *Journal of Cardiac Failure* 10:21-30
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Cheetham, C., et al. (2000) Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *Journal of Applied Physiology* 88: 1565-1570
- Delagardelle, C., Feiereisen, P., Autier, P., et al. (2002) Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 1868-1872
- Roveda, F., Middlekauff, H.R., Urbana, M., et al. (2003) The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. A randomized controlled trial. *Journal of American College of Cardiology* 42(5): 854-860
- Corvera-Tindel, T., Doering, L.V., Woo, M.A., et al. (2004) Effects of

- Dušek P., Kawaciuk I., Hryšl L.: Imunoterapie zhubných nádorů uropoetického traktu. *ZdN, Lék. Listy*, 2000, 22, s. 7
- Dušek P., Kawaciuk I., Jarolím L., Pospíšil R.: Možnosti léčby pokročilého a generalizovaného karcinomu ledviny. *Česká Urologie*, 6, 2002, 2, s.25-26.
- http://www.svod.cz/
- http://www.uzis.cz/
- Kawaciuk I. Radionuklidové metody. In: Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Galén 2005. 48 - 52
- Kawaciuk I. Zobrazovací metody. In: Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Galén 2005. 33 - 48
- Kawaciuk I. Palliativní léčba. In: Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Galén 2005. 150 - 165
- Mickisch GH. Rational selection of a control arm for randomized trials in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2003. Jun, 43(6), 670 - 9
- Mickisch GH, Mattes RH. Combination of surgery and immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2005. 23(3), 191 - 5
- Ogan K., et al.: Renal Cell Carcinoma: Localized Disease. In: Richie JP., D'Amico AV. *Urologic Oncology*. Elsevier. 2005. 195 - 257

- a home walking exercise program on functional status and symptoms in heart failure. *American Heart Journal*. 147: 339-346
- Oka, R.K., De Marco, T., Haskell, W.L., et al. (2000) Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology* 85:365-369
- Pu, C. T., Johnson, M.T., Forman, D.E., et al. (2001) Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology* 90: 2341-2350
- Lvinger, I., Bronks, R., Cody, D.V., et al. (2004) Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *International Journal of Cardiology*, in press.
- Schulze, P.C., Gielen, S., Schuler, G., Hambrecht, R. (2002) Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *International Journal of Cardiology* 85: 141-149
- Kilavuori, K., Neveri, H., Leinonen, H. and Hakonen, M. (2000) The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2: 53-63
- Katz, S.E., Yuen, J., Biju, R., LeJemtel, T.H. (1997) Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *Journal of Applied Physiology* 1488-1499
- Larsen, A.L., Gjesdal, K., Hall, C., et al. (2004) Effects of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 11(2): 162-167
- Kubinyi, A., Baciur, B., Sztó, W., et al. (2003) Cardiopulmonary exercise test and heart rate variability in patients with congestive heart failure who underwent physical rehabilitation. *Przeg Lek.* 60(11): 732-736
- Kilavuori, K., Toivonen, L., Neveri, H., Leinonen, H. (1995) Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *European Heart Journal* 16(4): 490-495
- Nechwatal, R.M., Horn, M., Scharf, U., et al. (2004) Improvement in autonomic dysfunction manifested by altered heart rate variability, T-wave alternans and norepinephrine by long-term exercise in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 43( 5), Supplement 1: A229-A230
- Deligiannis, A., Kouidi, E., Tahmadisid, J.J., et al. (2000) Does exercise training affect heart rate variability and microvolt T-wave alternans in chronic heart failure? *European Journal of Heart Failure*, Volume 2, Supplement:65
- Pina, I.L., Apstein, C.S., Balady, G.J., et al. (2003) Exercise and heart failure. A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation and Prevention. *Circulation*, 107: 1210-1225.
- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation.* 1998; 98: 1949-1984
- Haykowsky, M.J. et al. (2004) Therapeutic exercise for individuals with heart failure: special attention to older women with heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 10(2) 165-173
- Resnick, B. (2004) Encouraging exercise in older adults with congestive heart failure. *Geriatric Nursing* 25(4): 204-211
- Meyer K, Bucking J. (2004). Exercise in heart failure: should aqua therapy and swimming be allowed? *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 36(12):2017-23
- Conraads, V.M., Beckers, P., Martin, M. et al. (2004) Combined exercise/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* 25: 1797-1805
- Cheetham, C., Green, D., Collis, J., et al. (2002) Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology* 93: 175-180
- Anand, I.S., Florea, V.G., Fisher, L. (2002) Surrogate end-points in heart failure. *Journal of American College of Cardiology* 39(9): 1414-1421
- Špinar J., Hradec J., Málék I., Toman J.: Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 8
- Franklin, B.A., Bonzheim, K., Gordon, S., et al. (1998). Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy. *Chest.* 114: 902-906
- Minotti, JR, Christoph, I., Oka, R., Weiner, MW, Wells, L., Massie, B.M. (1991) Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance. *Journal of Clinical Investigation.* 88: 2087-92.
- Drexler H, Meinertz T, Wollschager H, Lehmann M, Just H. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind placebo controlled trial. *Circulation* 1989; 79:491-502.
- Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight E, Coats A. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation* 1996; 93:940-52.



## znalostní test č.1/2007 - hodnocen 5 kredity ČLK

Správné odpovědi testu č. 10/2006: 1b; 2b; 3c; 4b; 5ab; 6bc; 7a; 8b; 9c; 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 odpovědi v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na [www.svl.cz](http://www.svl.cz), a to nejdéle do **28.2.2007**. 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](http://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.

### Fluorochinolony - kriticky ohrožená skupina antibiotik

**1. Fluorochinolony mají výborné farmakokinetické vlastnosti, vynikající biologickou dostupnost a přijatelnou cenu. Jsou však u určitých skupin kontraindikovány:**

- a) u dětí a dorostenců do 18 let
- b) u dětí do 3 let věku
- c) v těhotenství a v laktaci

**2. Fluorochinolony druhé generace se distribuují systémově, což zvyšuje jejich terapeutické využití. Toto platí pro všechny s výjimkou jediného:**

- a) ciprofloxacinu
- b) ofloxacinu
- c) norfloxacinu

**3. Podle akčního plánu Národního programu antibiotické politiky je správné následující tvrzení:**

- a) fluorochinolony v současnosti nelze bezpečně používat pro empirickou léčbu infekcí
- b) fluorochinolony jsou indikovány jako lék první volby u empirické léčby uroinfekce
- c) fluorochinolony jsou kontraindikovány pro empirickou léčbu uroinfekce

**4. Dlouhodobá preventivní aplikace**

**norfloxacinu v nízkých dávkách u uroinfekcí je:**

- a) zcela nevhodná, neboť představuje extrémní riziko vzniku rezistence
- b) je doporučena, neboť je efektivnější než nitrofurantoin nebo kotrimoxazol
- c) je velmi vodná, ovšem s podmínkou zjištěné citlivosti původce in vitro

**5. U pacientů s akutně exacerbovanou chronickou bronchitidou, kde se etiologicky uplatňuje *Pseudomonas aeruginosa*:**

- a) může být řešením podání ciprofloxacinu
- b) je vhodné podání jakéhokoliv fluorochinolonu druhé generace
- c) podání ciprofloxacinu je kontraindikované

### Diagnostika a léčba parenchymových nádorů ledviny dospělého věku

**6. Metastázy karcinomu ledviny můžeme nejčastěji pozorovat v:**

- a) plicích, lymfatických uzlinách a skeletu
- b) v CNS
- c) v játrech

### Neuroinfekce v ambulantní péči

**7. Meningeální syndrom může být kro-**

**mě hnisavého zánětu mening způsoben:**

- a) subarachnoidálním krvácením
- b) karcinózou mening
- c) zánětem mening jakékoliv etiologie

**8. Mezi nejčastější původce purulentní neuroinfekce nepatří:**

- a) *Neisseria meningitidis*
- b) *Streptococcus pneumoniae*
- c) *Staphylococcus aureus*

**9. O cerebritidě mluvíme v případě:**

- a) když je postižena pouze mozková tkáň bez mening
- b) zasažení jen určitého okrsku CNS zánětem
- c) když je průběh neuroinfekce komplikován epileptickými paroxysmy

### Rosacea

**10. Rosacea je onemocnění, na jehož vzniku se podílí více příčin, mezi které průkazně patří:**

- a) bakteriální agens *Streptococcus epidermidis*
- b) saprofytický rotoč *Demodex folliculorum*
- c) zvýšená cévní reaktivita z různých vnějších i vnitřních příčin

## odpovědní lístek - test č. 1/2007

Jméno a příjmení

Adresa pracoviště



Členské číslo SVL (povinný údaj)

(bez tohoto čísla kredity nemohou být přiděleny)

Zakroužkujte 1 - 3 správné odpovědi:

1 a b c      6 a b c

2 a b c      7 a b c

3 a b c      8 a b c

4 a b c      9 a b c

5 a b c      10 a b c

**Servier - Tenaxum**

**Pfizer - Caduet**