



Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

practicus

číslo 3/2007

ročník 6

určeno všem
praktickým
lékařům



"Život je našim
životním posláním"



Boehringer
Ingelheim

HARTMANN



Vydává
Practicus s.r.o.

www.practicus.cz



Součástí tohoto čísla jsou Doporučené postupy
Systém přednemocniční neodkladné péče a poskytování lékařské první
pomoci u neodkladných stavů praktickým lékařem a Bolesti hlavy

Z obsahu:

Tromboembolická nemoc

Léčba nespavosti

Gestační diabetes mellitus

Komplikace gastroduodenálního vředu

Informační stránky SVL ČLS JEP

nejjoblíbenější časopis
praktických
lékařů
(Cescedim
září 2005)

Servier - Tenaxum



EDITORIAL

Nová léková vyhláška

„Paní doktoro, vy mi už nesmíte předepsat tu dobrou mastičku na ekzém?“ Tak se nás teď, po vydání nové lékové vyhlášky, budou pacienti nejspíše ptát. A já odpovím, ano mohu Vám předepsat cokoliv, ale pokud chcete, aby Vám na tento lék připlatila zdravotní pojišťovna, budete muset navštívit příslušného orgánového specialistu. A mnohý pacient si půjde i pro dvacetikorunu vystát nebo vysedět frontu jinam. Celkem to dokážu pochopit. Když si nechám pojistit auto, pak také nechci platit ze své kapsy to, co se pojišťovna zavázala plnit. Ale u auta se mi naštěstí nemůže stát, abych pro každou hrazenou součástku musela běhat do jiného servisu.

Nová léková vyhláška nám paradoxně přináší ještě více omezení než kdy dříve. K ostatním rutinním lékům preskripčně omezeným na jednotlivé odbornosti přibýly tentokrát i masti s obsahem kortikoidu (s výjimkou těch nejslabších -1% hydrokortizonu a triamcinolonu). Nevím, v čem jsme se jako praktici provinili, že si na nás dermatologické lobby tak zasedlo. Místo, aby nám byly uvolněny ruce pro léčbu i tak běžných záležitostí, jakými je například prostá onychomykóza, přibývají další omezení. A tak budeme nuceni odesílat ještě více banalit k odbornému posouzení orgánovými specialisty a bezpečně budeme udržovat prioritu nejfrekventnějších návštěv pacientů v ordinacích v Evropě, ne-li i ve světě. Ovšem tato nesmyslná omezení se netýkají jen léků. Pacient s plochou nohou, kterému jsem doporučila podpurné vložky, běží k ortopedovi, protože mu snaživý lékárník řekl, že jsou hrazeny z pojištění. Chci-li starému pacientovi s těžkou AS cerebri a parkinsonským syndromem předepsat chodítka, aby se mohl alespoň minimálně pohybovat po domácnosti, musím ho naložit do sanity a nechat odnést k posouzení do ordinace neurologa nebo ortopeda nebo třeba rehabilitačního lékaře. Ti pak odborně posoudí, zda-li je pacient schopen chůze nebo ne. A to jsou jen namátková omezení z mnoha nesmyslů našeho zdravotního systému, se kterými každodenně válčíme a které nám tolik znesnadňují a znepříjemňují naši práci. Společnost všeobecného lékařství právě podává MZ návrh na novou koncepci primární péče, kde mimo jiné požaduje zrušení všech „L“ preskripčních omezení a ponechání „P“ omezení pouze na indikaci. Není to ale poprvé, co praktici předkládají koncepční návrhy, které však nebývají vyslyšeny. Doufejme, že současné ministerstvo bude k problému vnímavější. Možná by se mohli ve svém zájmu více starat i sami pacienti a jejich organizace. Protože pokud bude současná tendence pokračovat dále, zbude nám pro ně opravdu už jen ten Paralen a dobré slovo.

Jaroslava Laňková

Pozn.: K problematice nasmlouvání nových kódů na POCT vyšetření CRP a INR v ordinaci - odpověď z ústředního ředitelství VZP je otištěna na informačních stránkách SVL uprostřed čísla.

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)

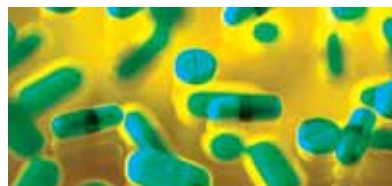
Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.
(Poradce pro obor gastroenterologie, Praha)

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 Vyhnančková, CSc.
(Praha)

Najdete v příštím čísle...



- Osteoporóza
- Bolest v urologii
- Překryvný syndrom
- Chronické komplikace diabetu

Obsah

- ▶ **Obezita a nadváha u pacientů se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění**
Doc. MUDr. Svatopluk Býma a kol. 94
- ▶ **Gestační diabetes mellitus**
MUDr. Dagmar Bartášková, doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc. 98
- ▶ **Komplikace gastroduodenálního vředu**
MUDr. Zdeněk Papík, Ph.D. 100
- ▶ **Antikoagulační léčba Warfarinem**
MUDr. Hynek Poul, prim. MUDr. Petr Kessler 106
- ▶ **SVL ČLS JEP informuje** 111
- ▶ **„Late onset hypogonadismus“ a hormonální substituční terapie androgeny**
MUDr. Vladimír Kubíček, CSc. 116
- ▶ **Kazuistika:**
Anamnéza 66letého muže 123
- ▶ **Léčba přechodné, krátkodobé a chronické nespavosti**
MUDr. Lucie Závěšická 124
- ▶ **POEM** 130
- ▶ **Tromboembolická nemoc v ordinaci praktického lékaře**
MUDr. Ján Dindoš 131
- ▶ **Kazuistika:**
Tromboembolická nemoc 133
- ▶ **Znalostní test** 134



practicus

odborný časopis praktických lékařů

Redakce:

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

Manažerka časopisu:

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

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
- ▶ Pfizer
- ▶ PRO.MED.CS
- ▶ Sanofi Aventis
- ▶ Servier
- ▶ Schering-Plough
- ▶ Zentiva

Servier - Preductal

Obezita a nadváha u pacientů se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění

Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

LF UK Hradec Králové

Doc. MUDr. Pavol Hlúbik, CSc.

Fakulta vojenské zdravotnictví Hradec Králové

J. Hlúbik

ČVUT Praha

MUDr. Igor Karen

Poliklinika Benátky nad Jizerou

MUDr. Otto Herber

Poliklinika Kralupy n Vltavou

Mgr. Martin Doseděl

FaF UK Hradec Králové

Souhrn:

V ambulantní praxi v ČR se praktičtí lékaři setkávají s problematikou obezity či nadváhy velice často. V současné době u každého druhého pacienta po vyhodnocení Body Mass Indexu (BMI) a obvodu pasu, lze konstatovat riziko nadváhy nebo obezity. Prevalence obezity i nadváhy v celosvětovém měřítku stoupá jak ve vyspělých zemích Evropské unie, Severní Ameriky, Japonska, tak i v rozvojových zemích Asie, Afriky a Jižní Ameriky. Vzestupný trend je zaznamenáván nejenom u dospělé populace, ale také v populaci dětské. Trendy zjištěné mezi rokem 1990 a 2000 v řadě zemí uvedenou realitu potvrzují.

Klíčová slova:

obezita, BMI, ATLET, doporučené postupy

Soubor a metodiky sledování

Projekt ATLET je koncipován jako observační, multicentrický, nekompaktivní a otevřený. Cílem projektu je sledování kvality léčebně preventivní péče 379 náhodně vybraných všeobecných praktických lékařů u pacientů se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění. V projektu bylo monitorováno 7 512 pacientů s průměrným věkem 62,2 let. Soubor tvořilo 50,7 % mužů a 49,3 % žen. Pacienti byli vybíráni dle kritérií uvedených v doporučených postupech „Prevence kardiovaskulárních onemocnění“ a „Dyslipidemie“. V průběhu návštěv je prováděn monitoring základních anamnestických, antropometrických a biochemických faktorů, vztahujících se k riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění u sledovaných osob dle pohlaví a věkových kategorií. Celková délka sledování je 12 měsíců.

Výsledky a diskuse

V průběhu 12 měsíčního sledování léčebně preventivní péče 379 všeobecných praktických lékařů bylo monitorováno 7 512 pacientů splňujících následující vstupní kritéria:

- ▶ pacienti s již diagnostikovaným aterosklerotickým onemocněním
- ▶ pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění – hodnota SCORE nad 5 %
- ▶ pacienti s TC nad 8 mmol/l, nebo LDL – C nad 6 mmol/l, nebo TK nad 180/110 mmHg
- ▶ pacienti s diabetem mellitem 2. typu nebo s diabetem mellitem 1. typu s mikroalbuminurií.

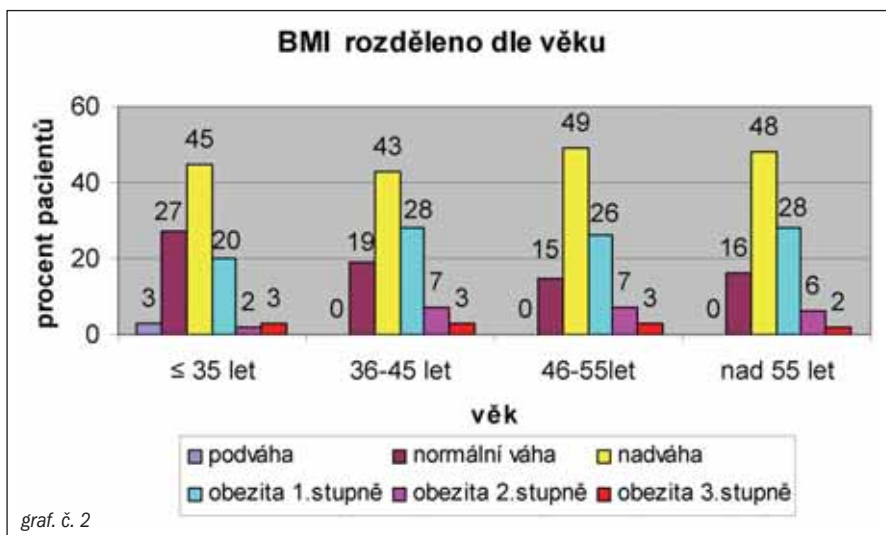
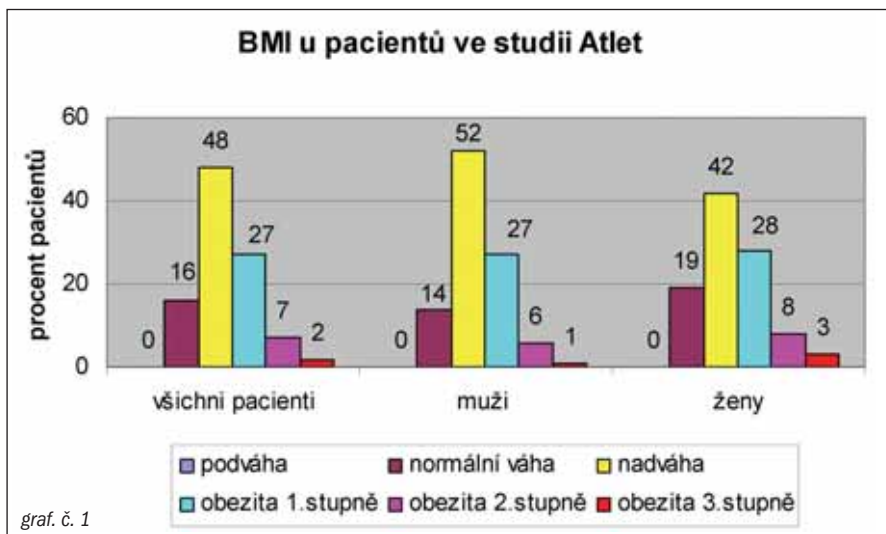
Výsledky základních demografických dat – věkové složení, rozdělení dle pohlaví, dle počtu rizikových faktorů kardiovaskulárních

Úvod

Obezitu je nutno chápat jako závažné chronické onemocnění podílející se na zvyšování morbidity i mortality mající současně řadu negativních ekonomických konsekvencí. V etiopatogenezi metabolických nemocí, řazených pod pojem metabolický syndrom, hraje obezita významnou negativní roli rizikového faktoru (11). Typ obezity, charakterizován rozložením tukové tkáně na androïdní nebo gynoïdní, určuje velikost rizika kardiovaskulárních onemocnění. Kvantifikace uvedeného rizika je uvedena v meziních hodnotách obvodu pasu, udaných zvláště pro ženy a zvláště pro muže.

Na základě výsledků rozsáhlých multicentrických studií, Světová zdravotnická organizace charakterizovala obezitu jako pandemii 21. století. Vzestupný trend výskytu obezity a komorbidit s ní souvisejících, se podílí na negativních dopadech, na vzestupu pracovní neschopnosti a stupňujících se výdajů ve zdravotnictví. Uvedená fakta byla impulsem pro vytvoření řady doporu-

čení pro diagnostiku, terapii i prevenci vybraných onemocnění na celosvětové, evropské i národní úrovni, například Národní edukační cholesterolový program (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (5). Evropská doporučení pro stanovení absolutního rizika kardiovaskulárních onemocnění jsou uvedena v systému SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Společnost všeobecného lékařství v kooperaci s odborníky na problematiku kardiovaskulárních onemocnění, vypracovala doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře „Prevence kardiovaskulárních onemocnění“ a „Dyslipidemie“. Doporučení byla publikována v roce 2004 a současně byla zahájena a realizována rozsáhlá edukace po celé České republice, které se zúčastnilo přes dva tisíce praktických lékařů. V roce 2005 byl zahájen projekt ATLET (2).

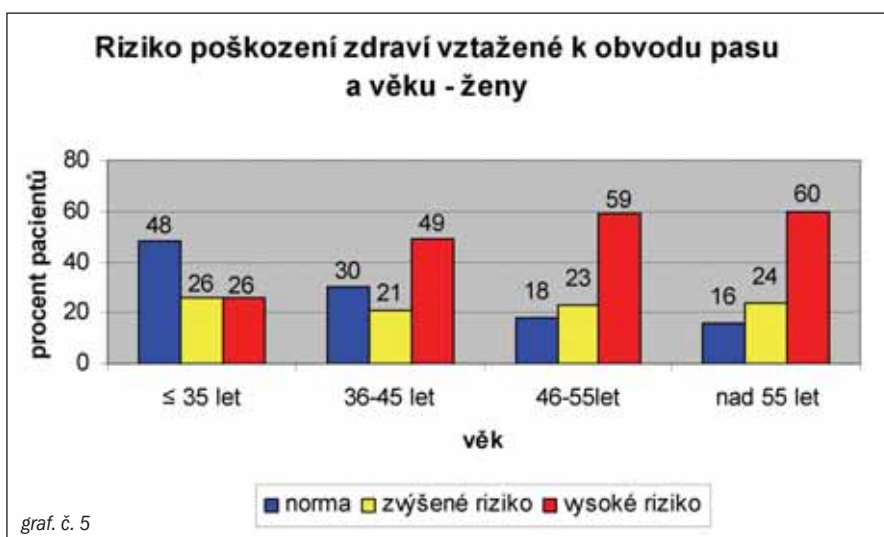
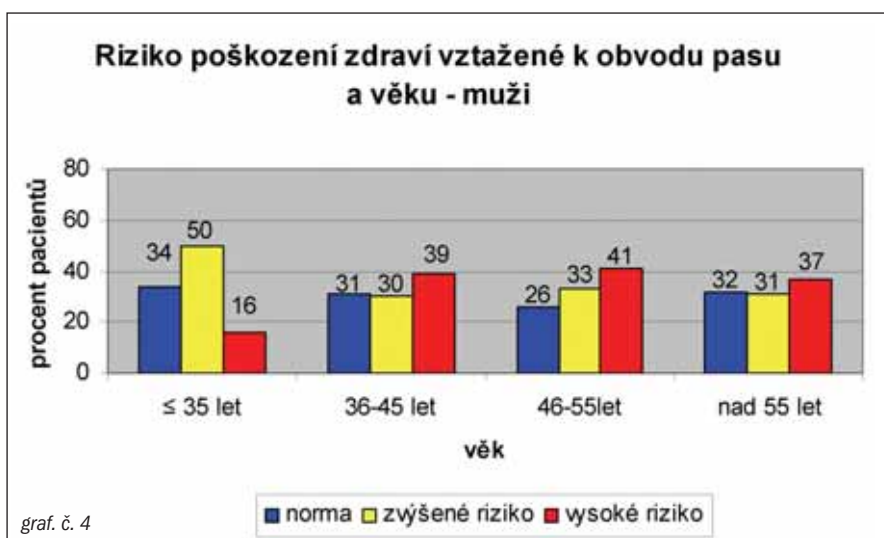
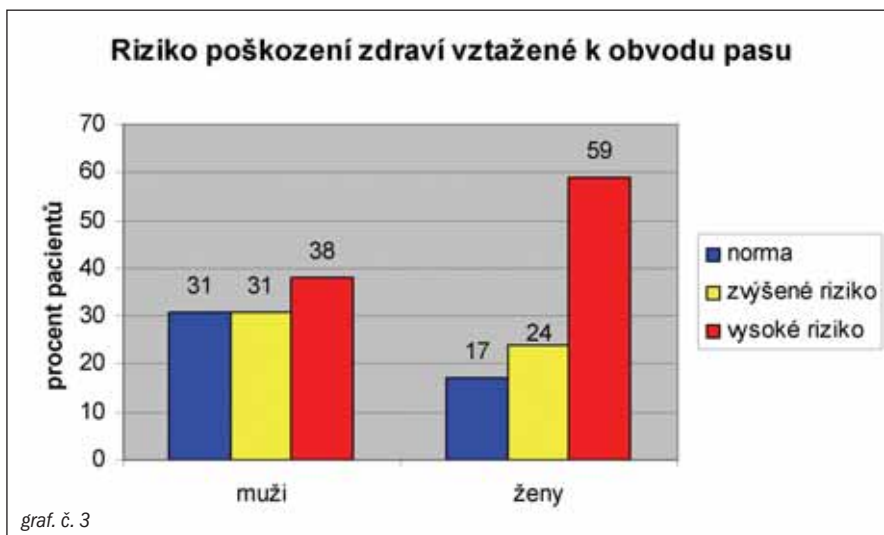


onemocnění a výsledky vztahující se k metabolismu glukózy, lipidů, výskytu diabetes mellitus, arteriální hypertenze, terapie statiny byly publikovány Býmou a spol. (2) v roce 2006. Obsahem našeho sdělení je charakteristika vybraných antropometrických dat, zjištěných při vstupním vyšetření u sledovaného souboru pacientů. Tělesná hmotnost klasifikovaná dle BMI do jednotlivých kategorií: podváha (< 19,5 kg/m²), průměrná tělesná hmotnost (18,5 – 24,9 kg/m²), nadváha (25,0 – 29,9 kg/m²), obezita I. stupně (30,0 – 34,9 kg/m²), obezita II. stupně (35,0 – 39,9 kg/m²) a obezita III. stupně (> 40,0 kg/m²). Antropometrické údaje – tělesná hmotnost a tělesná výška s výpočtem BMI byly zjištěny u 6 866 pacientů, z toho u 3 502 mužů a 3 364 žen. U souboru jako celku byla prokázána průměrná tělesná hmotnost u 16 % sledovaných osob, nadváha u 48 % a obezita u 36 % osob zařazených do sledování a splňujících vstupní kritéria (graf č. 1). U mužů byla stanovena průměrná tělesná hmotnost u 14 %, nad-

váha u 52 % a obezita u 34 % (graf č. 1). U žen byla stanovena průměrná tělesná hmotnost u 19 %, nadváha u 42 % a obezita u 39 % (graf č. 1). U souboru žen byl zaznamenán větší počet žen s průměrnou tělesnou hmotností a současně vyšší počet žen trpících obezitou ve srovnání se souborem sledovaných mužů. V průběhu sledování byly zaznamenány nejenom rozdíly ve frekvenci výskytu nadváhy a obezity vzhledem k pohlaví, ale byla zaznamenána určitá dynamika změn v závislosti na věku sledovaných osob (graf č. 2). Počet osob trpících nadváhou rostl do věkové kategorie 55 let, ve věkové kategorii nad 55 let byl zaznamenán mírný pokles počtu osob s nadváhou. U osob s obezitou I. stupně byl pozorován nejnižší počet ve věkové kategorii 25 – 35 let. U obezity II. a III. stupně bylo ve věkové kategorii nad 55 let zaznamenáno snižování počtu osob trpících obezitou (graf č. 2). Depak a spol. (4) v publikaci International Prevalence Recognition and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients this Atherosclerosis publikovali výsledky

multicentrické mezinárodní studie REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) provedené v letech 2003 – 2004 u 67 888 pacientů ve věku nad 45 let. Autoři konstatovali, že prevalence nadváhy (39,8 %), obezity (26,6 %) a chorobné obezity (3,6 %) byla ve většině zeměpisných oblastí porovnatelná, nejvyšších hodnot však dosahovala v Severní Americe (nadváha: 37,1 %, obezita: 36,5 % a chorobná obezita: 5,8 %; P < 0,001 oproti ostatním oblastem).

Recentní data z národních studií prokazují průměrný výskyt prevalence obezity u 10 – 20 % mužů a 10 – 25 % žen v Evropě. V souladu s výsledky studie MONICA lze konstatovat, že prevalence výskytu obezity u žen je v evropském regionu vyšší ve srovnání s prevalencí u mužů. V roce 2000 byly publikovány výsledky sledování dynamiky změn výskytu obezity v reprezentativním vzorku české populace (3). Autoři v longitudinálním sledování hodnotili u 1% náhodného výběru obyvatel České republiky v 6 okresech ve věkové kategorii 25 – 64 let za použití protokolu projektu WHO MONICA dlouhodobý vývoj BMI a výskyt nadváhy a obezity. V populaci České republiky docházelo mezi rokem 1985 a 2000 ke statisticky významnému zvýšení BMI u mužů z hodnoty 27,3 kg/m² na hodnotu 28,1 kg/m². U žen sledovaného souboru vzestupný trend nebyl zaznamenán, průměrná hodnota BMI byla 27,3 kg/m² na začátku i na konci sledování. V uvedené studii v roce 2000/2001 byla stanovena nadváha u 45,9% sledovaných mužů a u 32,4 % sledovaných žen. Obezita byla zjištěna u 29,5% vyšetřovaných mužů a u 28,1% žen (10). Hlubík a spol. v epidemiologické studii zaměřené na hodnocení nutričního stavu a na hodnocení celkového rizika vzniku neinfekčních nemocí hromadného výskytu, která byla provedena v letech 1999 – 2004 každoročně u více než 6000 vojáků z povolání ve věkových kategoriích 20 – 55 let nezjistili u mužů ani u žen statisticky významný rozdíl v prevalenci obezity mezi jejím výskytem v roce 1999 a 2004 (6). Nadváha a obezita je charakterizována nejenom vzestupem BMI nad 30,0 kg/m², ale také zmožením tukové tkáně a distribucí tukové tkáně, které má vztah k velikosti poškození zdraví (1,7,12,13). Při hromadění tukové tkáně v oblasti břicha – zmožení viscerálního tuku, charakteristické pro androidní typ obezity, je riziko poškození relativně vyšší ve srovnání s obezitou gynoidní, u které je zmožena podkožní tuková tkáň, především v oblasti hýždí (8,9). Pro hodno-



cení velikosti rizika poškození zdraví v závislosti na distribuci tělesného tuku se používá měření obvodu pasu – Waist circumference. Výsledky hodnocení vstupních antropometrických dat zjištěných v rámci první návštěvy u pacientů s již diagnostikovaným aterosklerotickým onemocněním nebo u pacientů ohrožených vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárního onemocnění,

s hyperlipoproteinémií, arteriální hypertenzí nebo diabetes mellitus II., eventuálně I. typu, dokládají relativně vysoký počet sledovaných osob s vysokým rizikem poškození zdraví. Celkem u 38 % mužů bylo konstatováno vysoké riziko spojené s obvodem pasu přesahujícím hodnotu 102 cm. U 31 % bylo zjištěno zvýšené riziko poškození zdraví, obvod pasu byl v rozmezí

94 – 102 cm a jenom u 31 % bylo zjištěno nízké riziko poškození zdraví, obvod pasu byl menší než 94 cm. U souboru žen byla situace následující: vysoké riziko (obvod pasu nad 88 cm) bylo zjištěno u 59 % žen, zvýšené riziko (obvod pasu v rozmezí 80 – 88 cm) u 24 % žen a počet žen s nízkým rizikem (obvod pasu pod 80 cm) byl stanoven u 17 % sledovaných žen. (graf č. 3) Při porovnání velikosti rizika poškození zdraví mezi souborem žen a mužů, byla zjištěna horší situace u žen, u 59 % sledovaných žen bylo zjištěno vysoké riziko poškození zdraví, v souboru mužů jenom u 38 %. V oblasti zvýšeného rizika byl zaznamenán počet 24 % žen : 31 % mužů v neprospěch mužů a nízké riziko 17 % žen : 31 % mužů v neprospěch žen. (graf č. 3)

Při sledování byla zaznamenána dynamika změn počtu mužů s vysokým, zvýšeným a nízkým rizikem poškození zdraví v závislosti na obvodu pasu. Počet mužů s vysokým rizikem stoupal do věkové kategorie 46 – 55 let. V kategorii nad 55 let byl zaznamenán pokles počtu mužů s obvodem pasu nad 102 cm. V kategorii zvýšeného rizika byl nejvyšší počet mužů s obvodem pasu 94 – 102 cm zjištěn ve věkové kategorii 22 – 35 let. V dalších věkových kategoriích byl zaznamenán pokles počtu mužů se zvýšeným rizikem poškození zdraví. V oblasti nízkého rizika se procento mužů pohybovalo v rozmezí od 26 % ve věkové kategorii 46 – 55 let až po maximum 34 % ve věku 22 – 35 let. (graf č.4)

V souboru žen byla zaznamenána dynamika změn počtu žen s vysokým, zvýšeným a nízkým rizikem poškození zdraví v závislosti na obvodu pasu. Počet žen s vysokým rizikem plynule stoupal s věkem z hodnoty 26 % ve věkové kategorii 22 – 35 let až k hodnotám 60 % ve věkové kategorii nad 55 let. Procento žen se zvýšeným rizikem se v souvislosti s věkem prakticky neměnilo a kolísalo v rozmezí 21 % (34 – 45 let) až 26 % (22 – 35 let). Nejvyšší procento žen s nízkým rizikem bylo zaznamenáno ve věkové kategorii 22 – 35 let. (graf č.5)

Autoři studie REACH konstatovali relativně velice nepříznivou situaci ve výskytu počtu obézních mužů i žen při využití kritéria obvodu pasu. Nejvyšší počet mužů s obvodem pasu nad 102 cm byl zjištěn v Severní Americe (51,5 %) a nejnižší v Japonsku (8,8 %) u sledovaných osob. V západní Evropě to bylo konstatováno u 50,5 % a ve východní Evropě u 46,7 % sledovaných mužů. Nadváha a obezita s nadbytkem tukové tkáně mají řadu negativních dopadů nejenom na individuální úrovni, ale také na úrovni populační.

Závěr

V roce 2005 byl zahájen projekt ATLET, ve kterém byla sledována LPP všeobecných praktických lékařů u 7 512 pacientů s již diagnostikovaným aterosklerotickým onemocněním nebo s vysokým rizikem uvedeného onemocnění souladu s doporučenými postupy „Prevence kardiovaskulárních onemocnění“ a „Dyslipidemie“. Antropometrické charakteristiky, zjištěné ve vstupním vyšetření v průběhu první návštěvy, prokázaly vysoké procento mužů i žen trpících obezitou (34 % a 39 %). Při hodnocení distribuce tukové tkáně, za využití měření obvodu pasu, bylo zjištěno vysoké riziko poškození zdraví u 38 % mužů a 59 % žen. Zjištěné výsledky prokazují relativně nepříznivý stav v trendech výskytu obezity u osob s klinickou manifestací aterosklerózy. Zároveň představují podklady pro neodkladné zahájení cílené intervence na individuální i populační úrovni. K intervenci je nutno přistoupit komplexním způsobem za využití doporučených postupů v ambulancích praktických lékařů i ve specializovaných centrech.

Literatura:

- 1) Ardem C. I., Katzmarzyk P. T., Janssen I., Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res.* 2003; 11: 135 – 142.
- 2) Býma S., Doseděl M., Herber O., Karen I.: Léčebně preventivní péče všeobecných praktických lékařů u nemocných se zvýšeným rizikem onemocnění aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním. *Practicus*, 6/2006, 256 – 261.
- 3) Cífková, R.: Longitudinální trendy obezity a rizikových faktorů u české populace. Brno, VII. Celostátní konference „Obezitologie 2000“, 20. – 21. 10. 2000.
- 4) Deepak, I. Bhatt et al.: Mezinárodní prevalence, rozpoznání a léčebně ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů u ambulantních nemocných s atherotrombózou. *JAMA – CS, březen 2006, roč. 14, č. 3, str. 186 – 195*
- 5) 14. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486 – 2497.
- 6) Hlúbik P. at all: The civilisation diseases – primary prevention in Czech Army conditions. In *Żywnienie czlowieka i metabolizm.* Warszawa: Institut żywności i żywienia., 2000, vol. 27, s. 223 – 226.
- 7) Ho S. Y., Lam T. H., Janus E. D. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol.* 2003;13:683 – 691.
- 8) Jacobson, T. A., Case, C. C., Roberts, S., Buckley, A., Murtaugh, K. M., Sung, J. C. Y., Gause, D., Varas, C., Ballantyne, C. M.: Characteristics of US adults with the metabolic syndrome and therapeutic implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol 6, 2004, issue 5, p 353.
- 9) Larsson, I., Forslund, H. B., Lindroos, A. K., Lissner, L., Näslund, I., Peltonen, M., Sjöström, L.: Body composition in the SOS (Swedish Obese Subjects) reference study. *International Journal of Obesity*, vol 28, 2004, no 10, p 1317 – 1324.
- 10) Novozámecká, E., Cífková, R., Petržílková, Z., Škodová, Z., Adámková, V., Jozífová, M., Plášková, M., Palouš, D., Galovcová, M., Lánská, V., Poledne, R.: Obezita v reprezentativním vzorku české populace. IX. Celostátní konference s mezinárodní účastí *Obezitologie 2002, Karlovy Vary 24. 10. – 26. 10. 2002. Půf. Sborník, str. 37 – 38.*
- 11) Svačina, Š.: Metabolický syndrom a obezita. *Remedia*, 16, 2, 2006, 142 – 144
- 12) Zhu S., Heshka S., Wang Z., et al. Combination of BMI and waist circumference for identifying cardiovascular risk factors in whites. *Obes Res.* 2004; 12: 633 – 645.
- 13) Zhu S., Wang Z., Heshka S., Heo M., Faith M. S., Heymsfield S. B. Waist circumference and obesity – associated risk factors among whites in the Third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 743 – 749.

Podpořeno VZ MO FVZ 0000502.

Zentiva - Torvacard

Gestační diabetes mellitus

MUDr. Dagmar Bartášková, doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Diabetologické centrum Interní kliniky, 2. LF UK, FN Motol, Praha

Souhrn:

Definice a prevalence GDM: gestační diabetes mellitus (dále GDM) je definován jako jakýkoliv stupeň intolerance sacharidů vznikající poprvé v průběhu gravidity. Jde o nejčastější metabolickou poruchu v těhotenství, která může mít závažné krátkodobé i dlouhodobé následky pro matku i pro dítě. Údaje o incidenci značně kolísají, především proto, že stále panuje nejednotnost v diagnostice GDM. Obecně je incidence GDM udávána mezi 0,5-15% těhotných žen, incidence je vyšší v populacích, ve kterých je vyšší prevalence diabetes mellitus 2. typu. Průměrně jsou 4% těhotenství komplikována rozvojem GDM. Pozdě diagnostikovaný a tedy neadekvátně léčený gestační diabetes výrazně zvyšuje procento perinatální morbidity.

Klíčová slova:

gestační diabetes mellitus, těhotenství, inzulín, oGTT

Vliv GDM na vývoj plodu

Přítomnost poruchy tolerance glukózy ovlivňuje vývoj plodu. Protože se glykémie zvyšuje obvykle až po 24. týdně těhotenství, je riziko pro plod definováno rozvojem fetopatie, což je rozdíl proti těhotným pacientkám s již známým diabetem 1. typu. U těchto pacientek hrozí i zvýšené riziko embryopatie (vyšší glykémie při početí a již během prvních týdnů těhotenství ovlivňuje i zakládání orgánů u embrya se zvýšeným rizikem vzniku kongenitálních malformací). Nejčastější fetopatie, které se vyskytují ihned po porodu jsou především následující: porodní hmotnost vyšší než 4000 g, hyperbilirubinémie, hypoglykémie, hypokalciemie, poruchy koagulačních parametrů. Dále je popisována vyšší hladina hemoglobinu způsobená chronickou hypoxemií při hyperinsulinismu v těhotenství a zvýšené riziko vzniku trombózy, porodní traumata v souvislosti s velikostí plodu, méně často pak ARDS. Další komplikací, která se nemusí projevit bezprostředně po porodu, ale až v dalším životě dítěte, může být rozvoj lehké mozkové dysfunkce. Její příčina je přisuzována nevyrovnanému metabolismu sacharidů ve druhém trimestru těhotenství, kdy dochází k vývoji centrální nervové soustavy. V poslední době se dostávají do popředí zájmu též komplikace dlouhodobé, které vznikají jako následek nedostatečně léčeného GDM. Nejčastěji je popisován rozvoj obezity dítěte se všemi možnými komplikacemi, dále vznik diabetu mellitu 2. typu později v dospělosti.

Aktivní depistáž a diagnostika GDM

Významný vliv na incidenci GDM, která je v literatuře udávána, jak již bylo uvedeno, v širokém rozmezí 0,5-15%, má způsob diagnostiky. Je velký rozdíl mezi tím, jestli je prováděn rutinní screening či jestli je indikováno vyšetření tolerance sacharidů pouze při přítomnosti rizikových faktorů GDM. Incidence gestačního diabetu u žen do 25 let věku bez přítomnosti rizikových faktorů pro vznik GDM je menší než 1%. Naopak, incidence GDM u matek starších 30 let bez přítomnosti dalších rizikových faktorů GDM stoupá nad 8,5%. Za matky bez zvýšeného rizika považujeme ženy do 25 let věku, ty které nebyly obeztní (ani neměly nadváhu), bez rodinné anamnézy diabetes mellitus, bez předchozích porodnických komplikací. U všech ostatních by měla být provedena rutinní screeningová vyšetření v době od 24. do 28 týdne těhotenství. V případě vysokého rizika i dříve. **Standardem přijatým v České republice je provedení klasického oGTT se 75 g glukózy, diagnostická hodnota je 7,8 mmol/l a více ve 120. minutě.**

V České republice zatím v praxi není naprostá jednota v diagnostice GDM, přestože existují doporučení České diabetologické společnosti (aktuální verze www.diab.cz). Bohužel, doposud je v některých prenatalních poradnách používáno jako diagnostický test vyšetření glykosurie, které je ovšem pro stanovení diagnózy naprosto nedostatečné.

V různých zemích světa jsou odlišné testy, které se ke v diagnostice GDM používají. Např. ve Spojených státech jsou ženy s přítomností rizikových faktorů pro GDM vyšetřovány již při první návštěvě prenatalního poradny (cca 12.-18. týden gravidity). Provádí se O'Sullivanův test. V případě patologického výsledku (glykémie nad 7,8mmol/l v plné žilní krvi, vyšetřené 1 hodinu po požití 50 g glukózy), se provádí dále 3 hodinový oGTT se 100 g glukózy. U všech těhotných žen bez přítomnosti rizikových faktorů gestačního diabetu se provádí screening zátěží 50 g glukózy (O'Sullivanův test) ve 24.-28. týdnu těhotenství. V případě patologického výsledku se dále provádí 3 hodinový 100 g oGTT, pokud je tento negativní, další 100 g oGTT se provádí ve 32. týdnu gravidity. V ostatních zemích světa jsou některé testy modifikovány. Např. ve Velké Británii je místo zátěže 100 g glukózy, která často způsobuje nauseu, používán oGTT test se 75 g glukózy, nebo tzv MTT-400kcal mixed meal tolerance test. Tento test, při kterém vyšetřovaná žena sní potravu o definovaném množství energie a sacharidů, je již v některých oblastech Velké Británie klinicky využíván. Velkou výhodou tohoto testu je skutečnost, že je pacientkami lépe tolerován. V současnosti doporučuje Americká diabetologická asociace vyšetřování žen s pozitivní anamnézou pro GDM vyšetření glukozové tolerance co nejdříve je to možné, v případě negativního výsledku dále kontrolní vyšetření ve 24.-28. týdnu těhotenství. Všechny ostatní ženy jsou vyšetřovány ve 24.-28. týdnu těhotenství. Třebaže ani ve světě není jednotnost v testech, které se používají k prokázání GDM, byl Americkou diabetologickou asociací z roku 2000 doporučen rutinní screening k odhalení gestačního diabetu pro všechny těhotné ženy.

Léčba GDM

Terapie pacientky s GDM musí být vedena ve spolupráci porodníka a diabetologa. Léčbu zahajujeme v typickém případě dietním opatřením (diabetická dieta 275 - 300 g sacharidů), vhodnou pohybovou (aerobní) aktivitou. V případě opakovaného nálezu (jak rozvedeno výše) postprandiální glykémie nad 7,0 mmol/l doporučujeme inzulín. Je prokázáno, že nejen včasný záchyt GDM, ale i důsledná monitorace zejména postprandiální glykémie a včasná léčba inzulínem významným způsobem zlepšuje prognózu matky i dítěte. Léčba inzulínem je obvykle postavena na

prandiálních dávkách. Celkové množství se pohybuje okolo 0,7 IU/kg tělesné hmotnosti, nicméně rozhodující pro dávkování inzulínu je selfmonitoring právě postprandiální glykémie s cílem přiblížit se normálním hodnotám.

V průběhu těhotenství se obvykle celková potřeba, a tím i dávka inzulínu mění. Ačkoliv negativní stanovisko k užití inzulínových analog k léčbě těhotných pacientek s diabetem 1. typu bylo prolomeno, pro dosažení cílových hodnot glykémie u naprostě většiny pacientek s GDM postačí klasický humánní inzulín. Nedílnou součástí léčby je podrobná edukace, zejména o principech dietních a režimových opatření, v případě léčby inzulínem pak o aplikaci inzulínu, selfmonitoringu a případných změnách dávky inzulínu dle aktuální potřeby.

■ Cíle léčby GDM

Hlavní zásady terapie GDM (tj. především nutnost včasné inzulínoterapie terapie při vzestupu hladin glykémie) byly stanoveny. Nicméně je stále mnoho diskutovaných otázek ve způsobu léčby a diagnostiky GDM. Nejasnosti v léčbě GDM se většinou týkají výše glykémie, při které je již nutno intervenovat farmakologickou léčbou inzulínem. Výše glykémie, která ještě neohrožuje fyziologický vývoj plodu, je trvale předmětem bádání a diskuze. Údaje, které jsou nyní k dispozici vedou ke zpřísnění kritérií pro cílové hodnoty glykémie při léčbě GDM, jelikož se ukazuje, že právě zdánlivě malé odchylky v průměrné výši glykémie působící po dobu těhotenství, mají vliv na vyšší perinatální a mateřské morbidity. Perinatální a mateřská morbidita je totiž stále udávána v rozmezí 50 - 85%. Podle doporučení Americké diabetologické asociace je indikována terapie inzulínem při vzestupu glykémie nalačno v žilní krvi nad 5,3 mmol/l a při vzestupu glykémie dvě hodiny postprandiálně nad 6,7 mmol/l.

■ Sledování matky po porodu

Před propuštěním z nemocnice je třeba provést kontrolní glykémii. Pouze v případě normálních hodnot odchází matka bez dalších léčebných opatření. Nutná je kontrola v době přibližně po dvou měsících po porodu, je vhodné provést oGTT. Protože až u 50% žen s GDM v anamnéze se do 20 let po porodu vznikne diabetes mellitus 2. typu, je vhodné pravidelné sledování s kontrolami. Zásadní pro ovlivnění rizika vzniku diabetu 2. typu má úprava životosprávy (snížení energetického příjmu, omezení nenasycených tuků, zvýšení pohybové aktivity zejména aerobního charakteru) s cílem udržet normální hmotnost, nebo u obézních žen nadváhu redukovat.

Mezinárodní výbor pro akreditaci pro primární péči

Francouzští lékaři se rozhodli svolat mezinárodní výbor pro akreditaci kontinuálního vzdělávání (International Board of Accreditation for Primary Care - IBA for PC) ve dnech 9.-11. února 2007 se snahou posílit, případně vytvořit pravidla pro kontinuální vzdělávání, hlavně praktických lékařů v jednotlivých zemích. Setkání se konalo v nádherném prostředí Riviéry, v hotelu kde se každoročně scházejí hvězdy stříbrného plátna, v perle zvané Cannes.

Jednání se zúčastnili lékaři ze 14 států, především Evropy (ale byl zde i účastník ze Spojených států amerických), aby porovnali systém celoživotního vzdělávání v jednotlivých státech a způsob akreditace této důležité a ve většině států obligatorní formy vzdělávání.

Snahou bylo vytvořit takový systém, který by byl uznávaný ve všech státech Evropské unie (aby lékaři byli ohodnoceni ve svém státě také za účast na školicích akcích v jiných zemích a dostali za to do systému hodnocení patřičný počet kreditů či certifikátů) a podpořit výměnu zkušeností mezi různými existujícími procesy pro hodnocení tohoto systému.

Byla diskutována účast farmaceutického průmyslu na této činnosti a všichni účastníci jednání se shodli, že bez finanční podpory by kontinuální vzdělávání nebylo možné, v zahraničí se na něm podílí i plátcí, tedy zdravotní pojišťovny.

Celé jednání řídil v angličtině prezident rady pro kontinuální vzdělávání ve Francii, doktor Bernard Ortolan.

Při kulatém stolu jednotliví zástupci informovali o systému platném v jejich zemích, ve Spojených státech například studium trvá 4 roky (Medical school), 4 roky praxe v nemocnici a 3-7 let specializace, pro praktické lékaře je tříletá. Systém kontinuálního vzdělávání má zde velkou tradici, v roce 1969 byla založena Academy of Family Physicians, a ta registruje kredity, kterých má být pro úspěšné splnění 300. Existuje tam systém penalizace: když někdo nedosáhne patřičného počtu kreditů či certifikátů, je upozorněn, případně s ním pojišťovna neuzavře smlouvu, či ho nezařadí do Bulletinu, kde jsou uveřejněni všichni poskytovatelé zdravotní péče.

Zajímavá byla informace francouzského zástupce, který uvedl, že pokud se lékař zúčastní semináře kontinuálního vzdělávání, dostane od pořádkující organizace zaplacenno, jako by provedl 15 takzvaných konzultací (15 vyšetření pacientů), přičemž za jedno vyšetření si naši kolegové ve Francii účtují 21 Euro.

Ve Francii platí Etický kodex Continouous

Medical Education (CME), který je podepsán ministerstvem zdravotnictví a je základem normou pro tuto činnost.

V diskusi kolem kulatého stolu se opakovaně ozvala opodstatněnost takzvaných skupinových praxí, které se jeví jako neefektivnější jak po stránce kvality i možnosti zajištění specializační přípravy mladých budoucích praktických lékařů. Škoda, že tento systém u nás v současné době je spíš výjimkou, přitom by to značně usnadnilo specializační přípravu a svým způsobem i zlepšilo systém jejího financování.

Vstup farmaceutického průmyslu od vzdělávání je ve všech státech samozřejmostí, ovšem akce zařazené do kreditního systému nesmí být postaveny pouze na propagaci jednotlivých medikamentů od sponzorující firmy. S nepochopením se setkala prezentace francouzského profesora, jinak zaměstnanec lékařské fakulty, který představil systém v jejich regionu, kde vedoucí roli ve vzdělávání hraje lékařská fakulta a ta stanoví priority pro vzdělávání. Většina účastníků prosazovala jistou autonomii praktických lékařů, kteří si obsah kontinuálního vzdělávání stanovují sami a také si většinu vzdělávacích akcí řídí a na mnoha z nich i přednášejí. Dalo by se říci, že systém nastartovaný v České republice je široce akceptován i v okolních státech. Kladně byl hodnocen systém uveřejňovaný v časopise Practicus s ukázkou zkušebního testu.

Cílem kontinuálního, celoživotního vzdělávání by se mělo stát zlepšení kvality poskytované péče. A ne hledání způsobu penalizace při neplnění předepsaného množství školicích akcí v rámci celoživotního vzdělávání, lékaři by se neměli tohoto systému obávat.

Závěrečný den jednání byl projednán a schválen Statut International Board of Accreditation for Primary Care (IBA for PC) jako non profitní organizace a byl zvolen výkonný výbor tohoto orgánu.

Prezidentem IBA for PC se stal francouzský lékař Dr. Robert Ortolan.

Viceprezidentem Dr. Ladislav Pastor ze Slovenska spolu s Dr. Samuelem Reisem z Izraele.

Generálním sekretářem MUDr. Stanislav Konštacký, CSc. z České republiky a Dr. Lubomír Kirov z Bulharska, pokladníkem Dr. Jean-Dominique Lavanchy ze Švýcarska.

V Hradci Králové 20. února 2007

MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.

Člen výboru SVL ČLS JEP a výboru SPL ČR

Komplikace gastroduodenálního vředu

MUDr. Zdeněk Papík, Ph.D.

II. interní klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

Souhrn:

Vředová choroba je multifaktoriální onemocnění, které svým způsobem a svými komplikacemi vyžaduje multioborový pohled. Vředová choroba je stále závažným problémem, neboť asi 10 % populace v západních zemích během života onemocní.

Endoskopická léčba zde zaujímá první místo v diagnostice i terapii vzniklých komplikací. Signifikantně redukuje potřebu akutních chirurgických řešení. Kombinace jednotlivých endoskopických metod se současnou farmakologickou léčbou dává předpoklad snížení rekrvácení peptických lézí a snížení morbidity. Novým pohledem je konsensus o vztahu infekce *Helicobacter pylori* k vředové chorobě a indikacím k eradikační terapii.

Klíčová slova:

vředová choroba, peptický vřed, endoskopie, krvácení, *Helicobacter pylori*, hemostáza



obr.č. 1 - ulcerace antra a angulární řasy s drobným tekoucím krvácením Forrest Ib (hemodynamicky významné - klinický projev melény a anemického syndromu, základní onemocnění -purulentní meningitída)

rokolických píštělích po chirurgických výkonech v rámci paraneoplastických onemocnění. Zvyšuje se prevalence poškození horních částí trávicího traktu farmaky, zejména kyseliny acetylosalicylové a nesteroidních antirevmatik, kdy je dominantní postižení žaludku než duodena (30 % žaludečních vředů a 10 % duodenálních vředů). Mezi vzácnější příčiny peptických vředů patří Curlingovy (u popálenin), Cushingovy vředy (u kranioce-



obr. č. 1a - stav po opichu Adrenalinem a následnou bipolární elektrokoagulací (dosaženo primární hemostázy), perifokální otok sliznice žaludku

Úvod

V úvodu tohoto článku je zcela nutné vymezit základní vztahy a charakteristiky, které jsou typické pro peptické vředy a pro vředovou chorobu. Peptické vředy vznikají v místě působení žaludeční šťávy, nejčastěji v žaludku a v bulbu duodena, ale vliv žaludeční kyseliny se může uplatnit i při vzniku ulcerace v jícnu (refluxní esofagitida IV. stupně), vředu v tenkém střevě při gastroenteroanastomóze či Zollinger – Ellisonově syndromu, velmi vzácně v Meckelově divertiklu či při gastrokolické píštěli v tlustém střevě. Pro peptické vředy je typická slizniční léze zasahující pod muscularis mucosae sliznice. O vředové chorobě mluvíme při vzniku peptického vředu v místě přirozené odolnosti sliznice proti agresivnímu působení kyseliny solné a pepsinu. Tyto léze jsou většinou chronické nebo chronicky recidivující či refrakterní k léčbě a nemají svoji přesně definovanou příčinu. U vředové choroby duodena je důležitý, nikoliv nezbytný průkaz infekce *Helicobacter pylori*. Tyto tři základní podmínky splňuje klasifikace vředové choroby, která se dále vyčleňuje dle lokalizace peptických vředů na vředovou chorobu žaludku

a duodena. Nejčastější etiopatogenetický agens je infekce *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika.

Historie, patogeneze a specifikace

První popis chronického žaludečního vředu pochází z roku 1830 od Cruveilhiera a název peptický vřed navrhl Quinke v roce 1882. Zvýšený výskyt duodenálních vředů byl pozorován až začátkem 20. století a popsán chirurgem Moynihanem v roce 1907, kdy byla popsána i různá stádia vředové choroby, jako je zejména bulbitida a duodenitida. Do pojmu vředové choroby tedy nemůžeme zahrnovat všechny peptické vředy. Patologický efekt žaludeční šťávy se může uplatnit i při vzniku jícnového vředu mechanismem patologického gastroezofageálního refluxu nebo ulcerace v tenkém střevě při gastroenteroanastomóze. Peptické léze v tenkém střevě nacházíme i při enormní nadprodukci kyseliny solné u Zollinger – Ellisonova syndromu či při heterotopické žaludeční sliznici v Meckelově divertiklu nebo průkazu této sliznice v proximálních partiích jícnu. Vzácně se prokáží při gast-

rebrálních polytraumat), primární hyperparatyreóza (obr. č. 6), hyperplázie G buněk žaludečního antra, systémová mastocytóza, myeloproliferativní stavy, polycythaemia vera, karcinoid, endokrinně aktivní nádory pankreatu, sarkoidóza,

Promed - Loseprazol



obr. č. 2 - cirkulární ulcerace bulbu duodena zasahující do apexu a sestupného duodena s viditelnou cévou - Forrest IIa (klinické projevy melény a poklesu krevního obrazu, polymorbidní nemocný s abusem NSAID). Ošetřeno bipolární elektrokoagulací.

virové infekce, cytostatická léčba a abusus drog. Peptické vředy dvanáctníku a žaludku jsou součástí vředového onemocnění, stresových či jiných endogenních patologických vztahů a nebo vznikají působením exogenních faktorů. Vředová choroba je multifaktoriální onemocnění, na jejíž etiologii má největší podíl kyselina chlorovodíková se svým Schwarzovým



obr.č. 3 - ulcerace přední stěny bulbu duodena s Inocím koagulem Forrest IIb, perifokální edem a bulbitida (klinicky hematemeza + meléna). Průkaz infekce Helicobacter pylori.

diktem z roku 1910 : „Není kyseliny – není vředu“. Průkaz infekce Helicobacter pylori v roce 1982 Marshall a Warrenem byl průlomový a rozšířil diagnostická kritéria pro vředovou chorobu duodena s nutností klasifikace přítomnosti této infekce. Dokonce byly zpočátku úvahy o konečném nalezení etiologického faktoru vředové choroby. Většina nositelů Helicobacterové infekce během života ne onemocní vředovou chorobou, ale u většiny pacientů s vředovou chorobou je přítomna infekce Helicobacter pylori. Dnes při léčbě vředové choroby a nastavení eradi-

kačního režimu infekce Helicobacter pylori dodržujeme Maastrichtský konsensus II z roku 2000.

Indikace k léčbě infekce Helicobacter pylori (Hp)

U vředové choroby žaludku a dvanáctníku je eradikace indikována ve všech stádiích onemocnění, u refrakterních či rezistentních vředů, u stavů po chirurgických operacích. Eradikace snižuje riziko komplikací i recidiv onemocnění (obr. č. 3, 3a).

U nemocných s anamnézou vředové choroby před zahájením dlouhodobé léčby nesteroidními antiflogistiky je eradikace doporučována, protože snižuje riziko vzniku ulcerací. Eradikaci je vhodné dále zvážit u osob s vyšším rizikem (ženy starší 60 let, současná léčba glukokortikosteroidy nebo warfarinem, kuřáci). Eradikace zde neurychlí hojení peptických ulcerací, ale infekce Helicobacter pylori je významným rizikovým faktorem pro vznik peptického vředu, ale nesnižuje riziko rekurentních krvácení u této kohorty nemocných.

Indikace k eradikaci infekce Helicobacter pylori **není indikována** u nemocných s funkční dyspepsií, přestože u malé části postižených dochází k subjektivnímu vymizení dyspeptických příznaků. Rovněž se zcela zavrhuje vyšetřovat a eradikovat infekci Hp u dyspeptického syndromu bez dalších vyšetření dyspepsie, neboť není možné jednoznačně eliminovat příznaky organického postižení v době, kdy vysoká prevalence Hp a snadná dostupnost endoskopie vedou k odhalení příčin subjektivních příznaků dyspepsie.

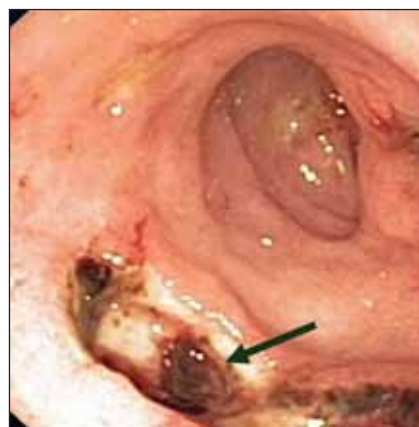
Léčbou první řady je inhibitor protonové pumpy (omeprazol 20 mg 2x denně, pantoprazol 40 mg 2x denně, lansoprazol 30 mg 2x denně, rabeprazol 20 mg 2x denně, esomeprazol 40 mg 2x denně) + klaritromycin (500 mg 2x denně) + amoxicilin (1000 mg 2x denně) nebo nitroimidazol (metronidazol 500 mg 2x denně nebo ornidazol 500 mg 2x denně) na 7 dní. Ekvivalentní alternativou klaritromycinu je azitromycin (500 mg 1x denně) na 5 dní. Další terapeutickou možností první řady je ranitidin – vizmut – citrát (400mg 2x denně) + klaritromycin (500 mg 2x denně) + amoxicilin (1000 mg 2x denně) nebo nitroimidazol (metronidazol 500 mg 2x denně nebo ornidazol 500 mg 2x denně) na 7 dní. Účinné je také podání kombinace inhibitor protonové pumpy, amoxicilin a ciprofloxacin (500mg 2x denně) na 7 dní.



obr. č. 3a - stav po odstranění koagula s patrnou ulcerací s fibrinovou spodinou bez známek pokračujícího krvácení - etiologie infekce Helicobacter pylori

Selhání eradikační léčby

Nejčastější příčinou selhání eradikační terapie je nedostatečná compliance pacienta. Druhou nejčastější příčinou je rezistence bakterie na antibiotika. Po prvním selhání je vhodné a při selhání druhého eradikačního pokusu je nezbytné odebrat biotické vzorky žaludeční sliznice ke kultivaci Hp a stanovení citlivosti na antibiotika. Při selhání trojkombinační terapie inhibitoru protonové pumpy klaritromycinu a amoxicilinu je v zahraničí doporučována čtyřkombinační léčba (quadruple therapy), obsahující koloidní vizmut, inhibitor protonové pumpy, nitroimidazol (metronidazol nebo tinidazol) a tetracyklin nebo amoxicilin na 7 – 14 dnů. Při selhání trojkombinační tera-



obr. č. 4 - hluboká ulcerace přední stěny bulbu duodena s černou spodinou s vícečetnými ulceracemi bulbu duodena krytými fibrinem - Forrest IIc (nemocná s renální insuficiencí, vysokého věku s abusem NSAID, Hp neg., klinický projev pouze meléna)

pie inhibitoru protonové pumpy, klaritromycinu a nitroimidazolu (metronidazol nebo tinidazol) je doporučována trojkombinační léčba inhibitorem protonové pumpy, klaritromycinem a amoxicilinem

na 14 dní. Další možností je po vyšetření citlivosti nebo rezistence Hp na antibiotika podat inhibitor protonové pumpy s amoxicilinem a druhé antibiotikum zvolit na základě mikrobiologického vyšetření podle stanovené citlivosti. U nemocných s opakovaným selháním eradikační léčby a po průkazu kmenů rezistentních jak na klaritromycin tak i nitroimidazoly je záchrannou léčbou („rescue therapy“) inhibitor protonové pumpy (omeprazol 20 mg 2x denně), rifabutin (300 mg 1x denně) a amoxicilin (1000 mg 2x denně) na 14 dní. Tuto léčbu je třeba indikovat velmi uvážlivě (s ohledem na rizika možného selektování multirezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*). Infekce Hp je zpravidla diagnostikována některým z invazivních testů v bioptickém vzorku při gastroskopii (rychlý ureázový test, histologie, mikroskopie, kultivace). Z neinvazivních testů je nevhodnější dechový test s 13C – ureou nebo stanovení antigenu ve stolici (HpSA). Stanovení protilátek proti Hp se v současné době považuje za nevhodné. Pro diagnostiku Hp je vhodné použít dva testy, nejlépe jeden globální a jeden fokální (z bioptického vzorku žaludeční sliznice). Efekt eradikační léčby je třeba vždy ověřit (a to nejdříve za 4 týdny po ukončení léčby). K ověření úspěšnosti eradikace Hp je nevhodnější dechový test s 13C – ureou, jako globální test. Další alternativou je stanovení antigenu ve stolici (HpSA). Je-li nemocný po 4 týdnech nebo později endoskopován, je správné provést vyšetření bioptických vzorků jak rychlým ureázovým testem tak i histologicky. Je třeba odebrat nejméně tři vzorky (z žaludečního antra v blízkosti angulární řasy, ze střední části žaludečního těla a z fundu). Stanovení proti – helikobakterových protilátek k ověření eradikace je nevhodné. K vymizení protihelikobakterových protilátek dochází až po řadě měsíců (navíc ne u všech úspěšně eradikovaných), na druhou stranu část nositelů floridní infekce Hp mohou mít protilátky falešně negativní.

Diagnostika

Diagnostika peptických lézí se zásadně změnila s rozvojem endoskopických metod. Zatímco v první polovině 20. století dominovalo rentgenové vyšetření s podáním kontrastní látky, dnes se této metody používá jako doplňkové k verifikaci komplikací vředové choroby, k posouzení ulcerogenní deformace pylorobulbární ob-

lasti, k bližšímu stanovení příčiny vysokého ileu, kde endoskopem není možné překonat stenózu horní části trávicího traktu. Navíc pokrok v digestivní endoskopii umožnil rozlišení benigních a maligních lézí a zejména terapeutické endoskopické metody v léčbě komplikací vředové choroby při krvácení do trávicího traktu zcela změnil poměr intervencí v neprospěch chirurgických ošetření. V západní populaci se peptické vředy vyskytují kolem 10 %. Poměr výskytu duodenálního a žaludečního vředu je 2:1, v Indii 32:1, v Japonsku 1:2. Výskyt peptických vředů je nízký v Indonésii a Grónsku a kopíruje prevalenci infekce *Helicobacter pylori*. Roční incidence krvácení do trávicího traktu je 50 – 140/100 000 obyvatel. Rozlišuje se na krvácení variokózní, vznikající na podkladě portální hy-

perenze a nevarikózní krvácení, kam patří komplikace vředové choroby. Zvýšila se věková struktura těchto nemocných, neboť 40 % je starších 60 let. Rovněž zvýšená incidence peptických lézí při abusu nesteroidních antirevmatik, které se více jak v 10 % projevují krvácením do horní části trávicího traktu je varující. I přes pokrok v digestivní endoskopii se nepodařilo snížit mortalitu krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), která je kolem 10 %. Z Jonesovy studie ze 60. let byla letalita 16 % u hospitalizovaných osob. V posledních letech se výrazně zvýšil počet vředových lézí lokalizovaných v žaludku a převládá skupina Hp – negativních nemocných s nejvyšším zastoupením u chronické medikace nesteroidními antirevmatiky (obr. č. 4). Tato skupina nemocných má řadu zvláštností. Velmi často je krvácení do trávicího traktu prvním příznakem vředové léze, kdy ovlivnění slizniční permeability a hladiny cyklooxygenázy 1 a cyklooxygenázy 2 vede ke změně tvorby prostaglandinů, jednoho z faktorů ochrany žaludeční sliznice před

Komplikace vředové choroby

Mezi nejčastější komplikace gastroduodenálního vředu počítáme krvácení, penetraci a perforaci vředu, stenózu pyloru a rekurující a refrakterní vředy.

Celkově mezi nejčastější příčiny krvácení do horní části GIT patří duodenální vředy (24 %), hemoragická gastropatie (23 %), žaludeční vředy (21 %), jícnové varixy (10 %), Malloryho – Weissův sy (7 %), bulbitida (6 %), nádory (3 %), jícnový vřed 2 %). Nejčastější manifestací krvácení do horní části GIT je meléna (v 65 %), hemateméza + meléna (ve 20 %), hemateméza

(v 15 %). Jako enterorhagie se může projevovat masivní krvácení do horní části GIT, kdy krevní ztráty dosahují alespoň 1000 ml a pasáž střevem je natolik urychlena, že se nestačí uplatnit proteolytické enzymy.

Endoskopická diagnostika a léčba je metodou první volby při známkách krvácení do GIT. Jestliže se jedná o rizikového nemocného s hemodynamicky významným krvácením do trávicího traktu, je prvním opatřením stabilizace nemocného včetně zavedení centrálního žilního katetru, monitorace nemocného, monitorování změny vodního a minerálového hospodářství a zejména aplikace krevních převodů či plazmaexpandérů v množství cca 20 % odhadované krevní ztráty. Nemocní jsou umístěni zpravidla na jednotku intenzivní péče a po provedení základních opatření a stabilizaci celkového stavu se přistupuje k endoskopickému výkonu. V každém případě se akutní endoskopický přístup uplatní při známkách nastupujícího či již probíhajícího hemoragického šoku a endoskopická hemostáza společně se sub-

tabulka č. 1

Forrestova klasifikace

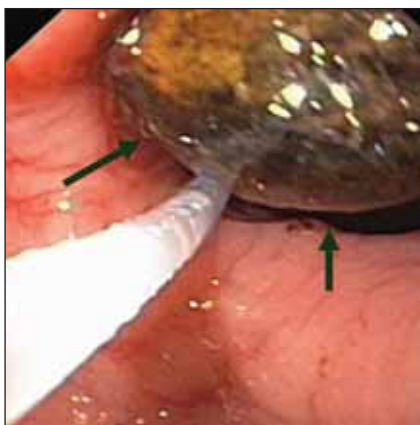
Ia	stříkající krev (arteriální jet)
Ib	aktivní krvácení bez jetu (prosakování)
IIa	viditelná céva bez aktivního krvácení (visible vessel)
IIb	pevně Inoucí koagulum na spodině vředu
IIc	vřed s hematinovým povlakem
III	viditelná residua

pertenze a nevarikózní krvácení, kam patří komplikace vředové choroby. Zvýšila se věková struktura těchto nemocných, neboť 40 % je starších 60 let. Rovněž zvýšená incidence peptických lézí při abusu nesteroidních antirevmatik, které se více jak v 10 % projevují krvácením do horní části trávicího traktu je varující. I přes pokrok v digestivní endoskopii se nepodařilo snížit mortalitu krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), která je kolem 10 %. Z Jonesovy studie ze 60. let byla letalita 16 % u hospitalizovaných osob. V posledních letech se výrazně zvýšil počet vředových lézí lokalizovaných v žaludku a převládá skupina Hp – negativních nemocných s nejvyšším zastoupením u chronické medikace nesteroidními antirevmatiky (obr. č. 4). Tato skupina nemocných má řadu zvláštností. Velmi často je krvácení do trávicího traktu prvním příznakem vředové léze, kdy ovlivnění slizniční permeability a hladiny cyklooxygenázy 1 a cyklooxygenázy 2 vede ke změně tvorby prostaglandinů, jednoho z faktorů ochrany žaludeční sliznice před

stitucí krevních derivátů je rozhodujícím faktorem snižujícím morbiditu či mortalitu nemocných. Proto se při posuzování intenzity krvácení nejčastěji používá endoskopická klasifikace dle Forresta, která dle zařazení i doporučuje vhodnou metodu endoskopické hemostázy.

Endoskopické metody hemostázy

Endoskopické metody terapie akutního krvácení lze schematicky rozdělit na metody injekční s aplikací vazokonstrikčních látek, metody termální a metody mechanické. Základním roztokem **injekční metody** je Adrenalin v ředění 1:10000. Tento roztok se aplikuje pracovním kanálem endoskopu pomocí injektoru přímo do krvácející léze. Tato léčba vede až k téměř 100 % primární zástavě krvácení, ale její účinek odeznívá do 30 minut a recidivy krvácení jsou více jak ve 25 %, a proto výkon nelze považovat za definitivní a je



obr. č. 5a - provalené pigmentové konkrementy velikosti 2cm do bulbu duodena při adenokarcinomu žlučníku v terénu chronické kalkulózní cholecystitidy s vytvořenou cholecystoduodenální fistulí. Neúspěšný pokus o extrakci košíčkem, stenóza duodena.

nutné ho zkombinovat s jinou metodou (obr. č. 1, 1a). U nevarikózního krvácení se nepoužívají sklerotizanty (polidocanol aj.), které jsou velmi účinné v primární zástavě variceálního krvácení. U krvácejících lézí Forrest Ia či Ib je vhodnou metodou použití tkáňového fibrinového lepidla a trombinu (Tissucol). Aplikuje se dvojlumeným katétrek přímo do krvácející cévy, nebo kvadrantovitě kolem cévy, kde lze předpokládat tangenciální uložení cévy. Evropská multicentrická studie z roku 1997 prokázala větší efektivity kombinace adrenalinu s tkáňovým lepidlem, než kombinace adrenalinu s polidocanolem. **Termokoagulační metody** – alternativní možností je použití monopolární či bipo-



obr. č. 5 - široce zejíící ústí cholecystoduodenální píštěle s deformací bulbu duodena a floridním krvácením ze žaludečního vředu (klinický projev: týden trvající meléna, posthemorhagická anemie, chronická antikoagulační léčba)

lární elektrokoagulace (BICAP, heater probe) s nastavením koagulační jednotky na výkon 30 – 50W. Tepelná endoskopická hemostáza je založena na podkladě rychlé intraarteriální trombózy na bázi tvorby fibrinu. Principem heater probe metody je přenos tepelné energie a její koncentrace v místě, kde je konec sondy přiložen na zdroj krvácení. Sondy pro použití termických metod jsou opatřeny systémem trysek, které slouží k oplachování vodným proudem a zpřesňují lokalizaci místa krvácení. Efektivita je poměrně vysoká v zástavě primárního krvácení, snižuje počty recidiv krvácení a počet podávaných krevních derivátů či následné chirurgické léčby. Nevýhodou je nestandardní tlak sondy na ošetřovanou tkáň s tím i rozdílná penetrace tepelného efektu (obr. č. 2). Argonová plazmakoagulace (APC), která byla zavedena do digestivní endoskopie poprvé v roce 1991, není vhodná k ošetření krvácejících peptických lézí. K termickým metodám se řadí i použití laserového přístroje emitujícího laserový paprsek a vysokovýkonné lasery na bázi neodinium YAG. Terapie je výhodná u krvácení typu Forrest Ib a IIa, neúspěšná většinou u krvácení Ia. Výsledky nejsou lepší než u jiných terapeutických metod, navíc vysoká pořizovací cena a malá mobilita činí metodu méně dostupnou. **Mechanické metody** spočívají v mechanickém uzavěru viditelné cévy, tedy při krvácení Forrest IIa. Použití kovových hemoklipů ve 3 provedeních pomocí speciálního zavaděče s odpoutávačem klipů činí tuto metodu velice úspěšnou pro primární zástavu krvácení a významně snižuje výskyt recidiv krvácení. Nedílnou součástí nevariceálního krváče-

ní je použití medikamentósní léčby v návaznosti na endoskopický výkon. Účinek je založen na supresi sekrece žaludeční kyseliny chlorovodíkové, stabilizaci krevního koagula s ovlivněním fibrinolytické aktivity a redukci arteriálního krevního toku. Mezi tyto léky patří inhibitory protonové pumpy, které se používají bolusově před endoskopickou léčbou v dávce 80 mg i. v. a následně 8 mg/hod po dobu 5 dnů s možností přechodu po 2 dnech na perorální léčbu. U nemocných Hp pozitivních je indikována následná eradikační léčba. Dalším typem léku je somatostatin a jeho analoga, která jsou založena na supresi HCl + snížení průtoku splanchnickým řečištěm. Podání somatostatinu je v kontinuální infuzi 3 mg/12 hod po dobu 3 dnů. Obě farmaka jsou účinkem srovnatelná, pouze cenový rozdíl je výraznější na straně somatostatinu.

Chirurgická léčba, kterou musí v případě akutního krvácení do trávicího traktu podstoupit asi 1 – 3 % nemocných, je zpravidla indikována při pokračujícím krvácení či recidivě krvácení, kde endoskopická či angiografická hemostáza selhala. Cílem chirurgického výkonu je zastavit krvácení, ošetřit jeho zdroj a v minulosti i snížit sekreci kyselého žaludeční šťávy. U krvácejícího duodenálního vředu se zpravidla provádí ligatura art. gastroduodenis nebo pyloroduodenotomie či pyloroplastika. Resekční výkony, zpravidla typu Billroth II se provádějí u duodenálních vředů resistentních k léčbě či kom-



obr.č. 6 - mnohočetné ulcerace žaludku při primární hyperparatyreóze

plikace vředů zadní stěny bulbu duodena, která bývá nekrotizujícím procesem přímo roztavena. Mezi méně frekventní komplikace peptických vředů patří pylorostenóza, **penetrace a perforace**, kdy jsou postiženy ne-

kroticky hlubší vrstvy gastroduodenální stěny s vytvořením fibrotické reakce mezi serózou a okolními tkáněmi. Tím se mohou k seróze fibrózně přilepit omentum, žlučník, kolon či spodina jaterního laloku s tvorbou píštělí. Takto vznikají kalózní stařecké vředy s pomalým rozvojem symptomatologie, neboť fibrózní val zabrání pronikání žaludečního obsahu do dutiny břišní. Mezi hlavní příznaky penetrace patří změna typu bolesti a její propagace, změna reakce na jídlo a snížená účinnost farmakologické léčby. Perforace peptického vředu je náhlá příhoda břišní s vysokou letalitou (15 %), která se projeví náhle vzniklou krutou bolestí v epigastriu s možností frenikového příznaku a rozvojem chemické peritonitidy. Typická je leukocytóza, hyperamylazémie a RTG průkaz volného vzduchu pod bránicí. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit perforaci apendixu či žlučníku, akutní pankreatitidu, divertikulitidu nebo i infarkt myokardu. Léčba je převážně chirurgická. Zvláštní formou vzniku peptického vředu je provalení konkrementu ze žlučníku do duodena s tvorbou cholecystoduodenální

píštěle a vytvořením otlakového vředu. Objemný konkrement v duodenu může způsobit i vysoký ileus a otlakový vřed s perifokální reakcí a nemožností endoskopického ošetření. Tito nemocní jsou primárně určeni k chirurgickému řešení (obr. č. 5, 5a).

Vředová choroba je multifaktoriální onemocnění, které svým způsobem a svými komplikacemi vyžaduje multioborový pohled. Endoskopická léčba zde zaujímá první místo v diagnostice i terapii vzniklých komplikací. Signifikantně redukuje potřebu akutních chirurgických řešení. Opakované krvácení během prvních dnů po endoskopické kontrole (second look) vidíme asi u 10 % nemocných, z toho polovina se objevuje do 24 hodin. Nová endoskopická profylaktická léčba 12 – 24 hodin po zákroku redukuje riziko rekrvácení. Nedílná týmová spolupráce mezi endoskopistou, rentgenologem – angiografistou a chirurgem s časným provedením jednotlivých zákroků (24 hodinová endoskopická a angiografická dostupnost) znamenala snížení morbidity i mortality vředové choroby.

Literatura:

- 1) Aabakken L., Osnes M., Roseeland A. R., Kunda R., *Gastrointestinální endoskopia*, 59 – 69
 - 2) Dítě P., *Akutní stavy v gastroenterologii*, 9 – 19
 - Forrest J. A. H., Finlayson N. D. C., Shearman D. J. C.: *Endoscopy in gastrointestinal bleeding: Lancet II*, 1974, 394 – 397
 - 3) Lin H.J., Lo W.C., Cheby Y.C., Perng C.L.: *Endoscopic Hemoclip versus Triclip Placement in Patients With High – Risk Peptic Ulcer Bleeding.*, *Am J Gastroenterol.* 2006 Nov 13;
 - 4) Malfertheiner P., Megraud F., O' morain C., Bazzoli F., El – Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J.: *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht III Consensus Report.*, *Gut.* 2007 Jan 17;
 - 5) Marmo R., Rotonndano G., Piscovo R., Bianco MA, D'Angella R., Cipolletta L.: *Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high – risk bleeding ulcers: a meta – analysis of controlled trials.*: *Am J Gastroenterol.* 2007 Feb; 102 (2): 279 – 89
 - 6) Mařatka Z., *Gastroenterologie*, 143 – 165
 - 7) Netzer P., Inauen W.: *Continuous infusion or repeated intravenous bolus injection of high – dose omeprazole in patients at high risk of rebleeding from peptic ulcers?*, *Am J Gastroenterol.* 2006 Dec; 101 (12): 2888 – 9;
 - 8) Shah R.: *Dyspepsia and Helicobacter pylori.*, *BMJ.* 2007 Jan 6; 334 (7583): 41 – 3.
 - 9) Tham, TCK., Collins, JSA.: *Gastrointestinal emergencies.* London: BMJ Books, 2000
-

SCHP - Aerius

Antikoagulační léčba Warfarinem

MUDr. Hynek Poul, prim. MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Souhrn:

Antikoagulační léčba warfarinem uměle navozuje poruchu krevního srážení. Toho se využívá v situacích, kdy je potřeba z terapeutických či profylaktických důvodů upravit patologicky vystupňovanou protrombotickou aktivitu krve či snížit tuto aktivitu pod fyziologickou mez. Mechanismus účinku a farmakokinetika warfarinu jsou příčinou potravinových a lékových interakcí přípravku a specifických stavů v systému krevního srážení na počátku léčby warfarinem a při jeho vysazování. Jejich znalost je podmínkou správného vedení antikoagulační léčby. Účinnost léčby monitorujeme pomocí protrombinového testu. Za jediné správné a v praxi používané vyjádření jeho výsledku by dnes mělo být používáno INR (International Normalised Ratio), což je univerzální standardizovaný parametr. Cílem správného vedení antikoagulační léčby warfarinem je její stabilita, čímž rozumíme procento času, po který je pacient léčený warfarinem v terapeutickém rozmezí INR. K antikoagulační léčbě jsou indikováni pacienti s akutní trombózou a pacienti s rizikem závažných trombotických příhod. Doba podávání warfarinu se liší u jednotlivých indikací dle přetrvávání rizika vzniku či rekurence trombózy. Vzhledem k rozšiřujícímu se spektru indikací krátko i dlouhodobé antikoagulační léčby warfarinem nárůstá počet pacientů, kteří musí podstoupit operační či jiné invazivní zákroky, kteří musí užívat farmaka se závažnou interakcí s warfarinem či u nichž dojde k závažným komplikacím antikoagulační léčby. Z těchto důvodů je nutná trvalá edukace ošetřujícího lékaře ve vedení léčby warfarinem a týmová spolupráce při řešení komplikací.

Klíčová slova:

antikoagulační léčba, warfarin, vitamín K, dietní opatření, terapeutické rozmezí INR, trombóza, stabilita léčby, riziko rekurence, lékové interakce, invazivní výkony

Co je antikoagulační léčba?

Antikoagulační léčbou rozumíme léčbu namířenou proti účinku trombinu vedoucí k prodloužení koagulačních časů. Jedná se o uměle navození poruchy krevního srážení s cílem zabránit vzniku trombózy nebo zastavit progresi trombu již vzniklého. Mezi antikoagulanty řadíme: nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH), pentasacharid a glykosaminoglykany, antagonisty vitamínu K (kumariny) a přímé inhibitory trombinu. V praxi se v ČR

nejčastěji setkáme s užitím UFH, LMWH a kumarinů (Warfarin).

Farmakokinetika warfarinu

Warfarin sodný patří mezi kumariny. Je racemickou směsí dvou opticky aktivních enantiomerů. R- a S-warfarin jsou biotransformovány různými metabolickými cestami a mají rozdílné biologické poločasy i účinnost. S-warfarin je 3 až 7 krát účinnější než R-warfarin, ale je eliminován rychleji než R-warfarin. Z důvodů možných

lékových interakcí jsou významné biotransformační cesty R a S warfarinu. R-warfarin je převážně redukován solubilními enzymy na RS-warfarin alkohol a z malé části je konvertován na hydroxymetabolity. S-warfarin je cestou jaterního cytochromu P-450 izoenzymu 2C9 konvertován na 7-hydroxy-warfarin. Warfarin je po perorálním podání kompletně resorbován s biologickou dostupností vyšší než 95 %, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2 až 6 hodin. Má poměrně malý distribuční objem a vysoce se váže na bílkoviny krevní plazmy (99 %). Biologický poločas warfarinu je 35 hodin, což znamená, že ustálené plazmatické hladiny je dosaženo po jednom týdnu terapie.

Mechanismus účinku warfarinu

Kumariny jako antagonisté vitamínu K zastavují karboxylaci glutamátových zbytků faktorů protrombinového komplexu tak, že inhibují vznik a obnovu redukované formy vitamínu K, který je kofaktorem uvedené reakce. K faktorům protrombinového komplexu patří faktory II, VII, IX, X. Tyto proteiny jsou při léčbě kumariny syntetizovány, avšak bez dekarboxylace zůstávají neaktivními a kumulují se jako tzv. PIVKA faktory (protein induced by vitamin K absence) (1). Při náhlém vysazení antikoagulační léčby či při zvýšeném přísunu vitamínu K může vést aktivizace těchto nahromaděných faktorů k protrombotickému stavu. Obdobným procesem jako faktory protrombinového komplexu se biologicky aktivními stávají i přirozené antikoagulační faktory, proteiny C a S. Vzhledem k tomu, že jejich biologický poločas je kratší než poločas faktorů protrombinového komplexu, vzniká na počátku léčby hyperkoagulační stav. Výše uvedené skutečnosti mají celou řadu důsledků pro klinickou praxi.

Účinnost warfarinu je nepřímo úměrná příjmu vitamínu K v potravě a jeho účinek nastupuje s latencí, po spotřebování vitamínu K a zmetabolizování účinných antikoagulačních faktorů. Po vysazení warfarinu se normální krevní srážlivost obnovuje s latencí několika dnů, po podání vitamínu K s latencí několika hodin. Vzhledem k biologickým poločasům jednotlivých faktorů

protrombinového komplexu a proteinů C a S vzniká po náhlém vysazení warfarinu zvýšená pohotovost k trombóze, jež je vystupňována po podání vitamínu K.

Dietní opatření při léčbě warfarinem

Ačkoliv klinické zkušenosti jednoznačně prokazují výraznou nestabilitu antikoagulační léčby při příjmu potravin s vysokým obsahem vitamínu K, nebyl tento poznatek dosud podpořen prospektivní studií. Klinikou studií byla prokázána nestabilita antikoagulační terapie u pacientů s přísnou restrikcí vitamínu K v potravě. Z výše uvedeného vyplývá, že excesivní příjem vitamínu K v potravě vede až k rezistenci k warfarinu. Nestabilní příjem vitamínu K jakož i jeho deplece v potravě vede k nestabilitě antikoagulační léčby. Pacienti užívající warfarin by proto měli ze svého jídelníčku vyřadit potraviny s vysokým a nestabilním obsahem vitamínu K, jakými jsou např. listová zelenina (2), bylinkové čaje (3), kiwi, játra. Současně by však neměli dodržovat přísnou dietu s restrikcí vitamínu K, tzn. nevykloučovat veškerou zeleninu a další potraviny se středním a nízkým obsahem vitamínu K. Jako nejvýhodnější se jeví dodržování ustálených dietních zvyklostí s vyváženým jídelníčkem bez výrazných gastronomických excesů, což podporují pozorování stability antikoagulační léčby u seniorů, jež je výrazně lepší než u mladší populace.

Zahájení antikoagulační léčby

Antikoagulační léčba může být zahájena rychle tzn. s cílem co nejrychleji dosáhnout terapeutických hodnot protrombinového času, těmito případy jsou stavy po proběhlé tromboembolické příhodě či profylaxe trombózy u vysoce rizikových pacientů např. pacienti s náhradou srdeční chlopně. Hyperkoagulační stav, jež vzniká po prvních dávkách warfarinu a jehož nejdramatičtější projevem může být tzv. kumarinová nekróza, je nutno překlenout současným podáváním UFH či LMWH. V praxi léčba začíná plnou dávkou UFH či LMWH, současně či s odstupem 1-2 dnů podáváme pacientovi warfarin v dávce 5mg denně, od 3. dne monitorujeme denně protrombinový čas vyjádřený hodnotou INR a dávku warfarinu aktuálně upravujeme dle jeho hodnoty. Současné podávání UFH či LMWH ukončujeme teprve tehdy, pokud je hodnota INR dva po sobě následující dny v terapeutickém rozmezí, neboť

laboratorní prodloužení INR na počátku léčby neodpovídá skutečnému poklesu protrombotické aktivity séra vzhledem k rychlému poklesu aktivity faktoru VII, ale přetrvávající aktivitě ostatních faktorů protrombinového komplexu, zejména f.II. Pokud jsou přítomny klinické známky floridní trombózy překrýváme léčbu warfarinem LMWH po delší dobu. Druhou možností je tzv. pomalé zahájení antikoagulace, při kterém se vyhneme počátečnímu hyperkoagulačnímu stavu. Pro tento způsob zahájení léčby jsou vhodné chronické stavy s relativně nízkým rizikem trombózy, u nichž má terapie profylaktický význam, typickým příkladem jsou pacienti s chronickou fibrilací síní. Léčbu zahajujeme zpravidla dávkou 1.5mg warfarinu denně, vyjimečně 3mg, s kontrolou INR a úpravou dávky po 5-7 dnech. Dávku zvyšujeme maximálně o 1.5mg denně a další kontroly probíhají v cca sedmidenních intervalech. Základní výhodou tohoto dávkovacího schématu je snížení rizika předávkování warfarinem na počátku léčby a vynechání aplikace LMWH. Nevýhodou potom pozdější dosažení terapeutického účinku antikoagulační léčby.

Dávkování warfarinu

Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu warfarinu (S - warfarin 33 hod.; R - warfarin 45 hod.) podáváme lék v jedné denní dávce a dávka v jednotlivých dnech nemusí a zpravidla ani není stejná, za maximální přípustný rozdíl jednotlivých dávek je považováno 2,5 mg. Zapomene-li pacient užít dávku, může ji užít později, nejspíše druhý den s dávkou následující. Existují výrazné interindividuální rozdíly v dávce warfarinu potřebné k dosažení terapeutického účinku (1,5 mg obden až 20 mg denně). Ty jsou podmíněny geneticky mutacemi specifických oblastí cytochromu P450, stravovacími návyky pacienta, věkem nemocného, přidruženými chorobami léčenými a lékovými interakcemi.

Laboratorní monitorování léčby warfarinem

Vzhledem k výše uvedenému nemá smysl měření hladiny warfarinu v séru, neboť stejná hladina léku vede u různých pacientů k různému klinickému efektu. V klinické praxi je třeba k monitoraci využít parametr, jehož hodnota koreluje s klinickými důsledky léčby, tzn. jeho snížení pod terapeutické rozmezí je spojeno se zvýšeným rizikem trombózy, zatímco zvýšení nad toto rozmezí je spojeno s rizikem krvácivých komplikací. Tato kritéria splňuje protrombinový (Quic-

kův) test, což je hemokoagulační laboratorní metoda zjišťující aktivitu protrombinového komplexu. Výsledek tohoto testu může být v praxi vyjádřen čtyřmi způsoby. Jako protrombinový čas, což je doba v sekundách od aktivace reakce do vzniku fibrinu. Jako protrombinový index, což je poměr času reakce pacientovy plazmy ku času reakce kontrolní plazmy. Jako poměrné (případně procentuální) vyjádření aktivity pacientovy plazmy vzhledem k aktivitě plazmy normální. Za jediné správné a v praxi používané by v dnešní době mělo být používáno vyjádření výsledku protrombinového testu pomocí INR (International Normalised Ratio). INR je teoretický (vypočítaný) protrombinový index, který byl zjištěn při použití mezinárodního standardizovaného tromboplastinu a proto je tento parametr univerzální a jeho hodnota by měla být shodná ve všech laboratořích i při užití různých reagentů. Cílová hodnota INR je určována individuálně pro konkrétního pacienta a konkrétní indikaci léčby. U většiny indikací se terapeutické rozmezí INR pohybuje od 2,0 do 3,5, neboť v klinických studiích byl prokázán statisticky významně vyšší výskyt trombotických komplikací při hodnotách INR pod 2,0 a krvácivých komplikací při INR nad 3,5. U pacientů po náhradě srdeční chlopně mechanickou protézou je terapeutické rozmezí INR mezi 2,5 a 3,5. U pacientek s metastatickým karcinomem prsu bylo prokázáno statisticky významné snížení výskytu TEN při hodnotách INR 1,3-1,9. Základním předpokladem dobrého vedení antikoagulační léčby je získání validních hodnot INR. Zde kromě výběru kvalitní laboratoře má zásadní význam správný průběh preanalytické fáze. Odběr musí být proveden z jednoho vpichu a nesmí být forsírován, provádíme ho do kvalitní zkumavky s citrátem a je bezpodmínečně nutné zachovat správný poměr krve a citrátu. Zkumavka musí být šetrně transportována do laboratoře a neměla by být vystavena extrémním teplotám. Oproti jiným koagulačním vyšetřením neovlivní výsledek INR doba transportu vzorku do laboratoře. Současným trendem je vývoj a použití přenosných přístrojů monitorujících antikoagulační léčbu v terénu tzv. point of care testing (POCT). Cílem je zavedení terénních antikoagulačních ambulancí a self-monitoring a selfmanagement léčby warfarinem. Výsledek vyšetření je získáván z kapilární krve, nikoliv z citrátové plasmy. Nejedná se o hodnotu INR, nýbrž jeho analog, který však velice dobře koresponduje s hodnotou INR, jak prokázaly klinické stu-

die. Existuje individuální systémová odchylka, kterou je nutno u pacienta stanovit na počátku monitorace korelací získaného výsledku s hodnotou INR stanovenou v akreditované laboratoři. Z toho plyne, že POCT je vhodný zejména pro selfmonitoring, méně již pro terénní antikoagulační ambulance. Dosud provedené studie prokázaly srovnatelnou stabilitu antikoagulační léčby vedené selfmonitoringem a léčby vedené klinickým pracovištěm (4). Za rozhodující faktory vedoucí k úspěšnosti selfmonitoringu považujeme častější kontroly, edukovanost a motivaci pacienta.

Úpravy dávkování warfarinu

Pokud se hodnota INR dostane mimo terapeutické rozmezí, upravujeme dávku warfarinu. Při změně dávky vycházíme ze stávající hodnoty INR, rozdílu mezi stávající a předchozí hodnotou INR, zohledňujeme dosavadní stabilitu léčby a snažíme se objasnit příčinu předávkování či poddávkování. Nutné je rovněž zvážit indikaci antikoagulační léčby, to znamená riziko trombotických komplikací a individuální riziko krvácivých komplikací u daného pacienta. Při jednorázově zjištěném poddávkování či předávkování do 0,1-0,2 hodnoty INR nad nebo pod léčebné rozmezí u jinak stabilního pacienta je možno ponechat stávající dávku. Při mírném poddávkování či předávkování (do 0,4 INR nad nebo pod léčebné rozmezí) změníme dávku o 1,5-3 mg za týden a kontrolu INR provedeme do 14 dnů. Pokud dojde k významnému poddávkování (více než 0,4 INR pod léčebné rozmezí), zvýšíme dávku o 3-5 mg/týden a INR zkontrolujeme za 7 dnů. Při významném předávkování s hodnotou INR 4,0-6,0 vynecháme 1-2 dny warfarin, poté pokračujeme 1-2 dny cca poloviční denní dávkou a kontrolu INR provádíme zpravidla 5. den, nejpozději do týdne. Při předávkování warfarinem a současných krvácivých komplikacích je nutná substituce faktorů protrombinového komplexu podáním jejich koncentráty či čerstvě zmražené plasmy (dle závažnosti krvácení), jejichž účinek je bezprostřední, a zrušení účinku warfarinu podáním vitamínu K, jeho účinek nastupuje s latencí několika hodin. Podání vitamínu K je indikováno rovněž u nekrvácejících pacientů s INR vyšším než 10 a současně přítomným dalším rizikovým faktorem krvácení. Ke snížení hodnoty INR je plně dostatečnou dávkou 5mg vitamínu K, vyšší dávky mají pouze depotní efekt a mohou komplikovat další antikoagulační léčbu dikumaro-

ly, pokud je indikována. Intervaly mezi kontrolami INR se liší na počátku léčby a po stabilizaci hodnoty INR v terapeutickém rozmezí. Na počátku léčby je nutno v některých případech hodnotu INR kontrolovat 2-3x týdně. Tato situace nastává rovněž u pacientů, u nichž je třeba do medikace zařadit lék s významnou interakcí s warfarinem či u nichž došlo k výrazné změně zdravotního stavu. Maximální doba mezi dvěma kontrolami by neměla přesáhnout 4 týdny. Pokud upravujeme dávku warfarinu, měli bychom hodnotu INR zkontrolovat nejpozději do 14 dnů.

Indikace a doba trvání antikoagulační léčby

Obecně lze říci, že k antikoagulační léčbě jsou indikováni pacienti s akutní trombózou (profylaxe extenze a rekurence) a pacienti se stavy, které jsou patofyziologicky a statisticky asociované s rizikem závažných trombotických příhod.

Akutní trombózou jsou rozuměny: žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza a plicní embolie), rekurentní trombóza a-v shuntu pro hemodialýzu, tepenná embolizace a tepenná trombóza (včetně bypassu) recidivující při protidestičkové léčbě.

Vznik nejčastější indikace antikoagulační léčby, žilní tromboembolické nemoci (TEN) je vždy multifaktoriálním procesem, s podílem dočasných, získaných či prostředím podmíněných rizik a vrozených determinant. Riziko recidivy TEN po ukončení antikoagulační léčby je minimální u pacienta se známým dočasným vnějším vyvolávajícím momentem příhody, jakými jsou operace (5), úraz, dočasná imobilizace spojená s dalším rizikovým faktorem, chemoterapie, oproti 30% riziku rekurence u pacientů s neprovokovanou TEN po ukončení antikoagulace. Z těchto důvodů je léčba warfarinem u pacientů po prodělané TEN se známou vyvolávající příčinou, jež není již přítomna, indikována na dobu 3-6 měsíců. U pacientů s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem, jakým je např. maligní tumor, systémové onemocnění, pokračující hormonální terapie či mechanická překážka, a u pacientů s proximální lokalizací trombózy a současnou embolizací do plicnice je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem (6). Avšak u 40% pacientů s první atakou žilní trombózy se nedaří prokázat některou z dosud známých vyvolávajících příčin, jedná se o idiopatickou trombotickou příhodu, která sama o sobě je rizikovým faktorem rekurence

tromboembolismu a má 3x větší pravděpodobnost recidivy než trombóza provokovaná operačním zákrokem (7). Rekurence u idiopatické žilní trombózy dosahuje 30-42% v následujících 8 letech. V těchto případech se rozhodujeme po 6 měsících od zahájení antikoagulační léčby o jejím ukončení či pokračování na základě zhodnocení rizika komplikací léčby u konkrétního pacienta a zvážení rizika rekurence. Riziko komplikací je podmíněno stabilitou INR během dosavadní léčby, compliancí pacienta a možnými lokálními příčinami krvácení. Dle návrhu algoritmu hodnotícího stabilitu léčby je za vysoce rizikového považován pacient, který je po dobu sledování méně než 40% času v terapeutickém rozmezí hodnot INR. Tento stav je indikací k ukončení antikoagulace po 6 měsících. K protražované antikoagulační léčbě jsou indikováni pacienti po proběhlé idiopatické TEN s vysokou pravděpodobností recidivy. Jedná se o pacienty, u nichž nedošlo k rekanalizaci postiženého cévního řečiště, pacienty s deficitem antitrombinu či jinou známou trombofilií, pacienty s antifosfolipidovým syndromem, pacienty s proximální lokalizací žilní trombózy či současnou embolizací do plicnice a ty, kteří mají recidivující příhodu či u nich dochází k elevaci hladiny D dimerů při snižování dávky kumarinů (8).

Mezi stavy patofyziologicky a statisticky významně asociované s rizikem závažných trombotických příhod a tudíž indikované k podávání trombotoprolaxe patří kardiologické výkony na chlopních, revmatická fibrilace síní, nerekvematická fibrilace síní u rizikových pacientů, stavy po některých ortopedických operacích, mitrální vada s dilatovanou levou síní, primární plicní hypertenze a paroxysmální noční hemoglobinurie s klonem >50% PNH granulocytů. Existuje ještě celá řada individuálních indikací k profylaktickému podávání warfarinu, nejčastějšími jsou dlouhodobá imobilizace, stav po splenektomii u rizikového nemocného a srdeční nedostatečnost s nízkou ejekční frakcí levé komory. U pacientů s mechanickou chlopenní náhradou je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem s cílovým INR 2,5-3,5, přičemž rizikovější stran trombotických komplikací je chlopenní náhrada v mitrální pozici. Při náhradě mitrální chlopně bioprotézou je indikována antikoagulační léčba po dobu 3 měsíců s cílovou hodnotou INR 2,5-3,5 a následný přechod na antiagregační léčbu. Obdobný postup je doporučen po provedené plastice na chlo-

penním aparátu. Po implantaci chlopenní bioprotézy v aortální pozici nebyl prokázán benefit pacientů léčených warfarinem oproti pacientům léčených od počátku kyselínou acetylsalicylovou.

Zatímco u pacientů s revmatickou (tzn. spojenou s chlopenní vadou) fibrilací síní není pochyb o indikaci dlouhodobé antikoagulační léčby s cílovou hodnotou INR 2,0-3,0 (dlouhodobě stabilnější léčby bez nárůstu krvácivých komplikací se dosahuje při terapeutickém rozmezí 2,0-3,5), složitější situace je u pacientů s nereumatickou fibrilací síní, z nichž jsou k dlouhodobé tromboprofylaxi indikováni jednoznačně ti, u kterých je přítomen některý z dalších rizikových faktorů (9). Těmito faktory jsou: věk nad 60 let, diabetes mellitus, hypertenze, trombotická příhoda v anamnéze, manifestace srdeční nedostatečnosti v posledních 3 měsících a dilatace levé srdeční síně. Kardioverzi elektrickou či farmakologickou u fibrilace či flutteru síní trvajících déle než 48 hodin lze provádět pouze po antikoagulační přípravě, kdy je hodnota INR alespoň 3-4 týdny v terapeutickém rozmezí a tromboprofylaxi podáváme ještě 4 týdny po úspěšné kardioverzi.

4 týdny je léčba následně podávána rovněž tehdy, dojde-li ke spontánní kardioverzi. Alternativním přístupem může být provedení kardioverze ad hoc poté, co je transesofageálním echokardiografickým vyšetřením vyloučena přítomnost trombu v srdečních síních či po krátkodobé přípravě heparinem. Vždy však následuje čtyřtýdenní zajištění pacienta warfarinem.

Jednoznačný benefit profylaktické antikoagulační léčby byl prokázán u pacientů po totální endoprotéze kyčelního kloubu a pacientů s frakturou proximálního femuru. Tito pacienti by měli být warfarinizováni po dobu 6-8 týdnů s cílovou hodnotou INR 2,0-3,5. U rizikových nemocných se doba podávání léčby prodlužuje na 2-3 měsíce. Alternativním způsobem tromboprofylaxe, který měl v klinických studiích dokonce lepší výsledky než dikumaroly, je podávání LMWH po dobu 28 dnů. Naopak u pacientů s totální endoprotézou kolenního kloubu nebyl prokázán prospěch s prodloužením tromboprofylaxe a je doporučováno pouze standardní podání LMWH po dobu 10 dnů. Pouze u pacientů ve vysokém riziku TEN je vhodná následná warfarinizace.

Opatření při vzniku či rekurenci trombózy u pacienta s hodnotou INR v terapeutickém rozmezí.

Při manifestaci trombózy u warfarinizovaného pacienta žilním tromboembolismem

je nutno v první řadě pátrat po přítomnosti maligního onemocnění u pacienta včetně kompletního endoskopického vyšetření GIT. Pokud přítomnost malignity vyloučíme, zvyšujeme cílovou hodnotu INR pacienta s vědomím, že narůstá riziko krvácivých komplikací. U hluboké žilní trombózy či trombózy arteriálních by-passů lze přidat do kombinace s warfarinem soludexid. Tato kombinace se v klinické praxi jeví jako přínosná, ačkoliv její efekt zatím nebyl podpořen žádnou klinickou studií. U pacientů s prokázanou malignitou převádíme léčbu na LMWH. U pacientů s mechanickými chlopenními náhradami event. recidivující trombózou arteriálních by-passů přidáváme do kombinace k antikoagulační léčbě kyselínou acetylsalicylovou.

Význam a faktory ovlivňující stabilitu antikoagulační léčby.

Stabilita antikoagulační léčby je prokazatelným prediktorem rizika krvácivých komplikací, trombotických komplikací a mortality warfarinizovaných pacientů (10).

Rozhodujícími faktory ovlivňujícími stabilitu léčby jsou spolupráce pacienta, jeho metabolická situace a lékové a potravinové interakce. K dobrému vedení léčby je nutné, aby pacient dodržoval termíny kontrol INR, dávkovací schéma warfarinu a dietní doporučení. Měl by se vyvarovat alkoholických excesů a nepravidelného užívání jiných farmak. Průběh léčby ovlivňuje celá řada situací, jež nefarmakologicky ovlivňují účinek warfarinu. Jeho účinek zvyšuje: horečka, průjem, alkoholový exces, malnutrice, hypoalbuminémie, jaterní insuficience, pokročilé maligní onemocnění, thyreotoxikóza. Účinek warfarinu snižuje: potrava s vysokým obsahem vitamínu K, hypothyreóza. Kromě toho má warfarin celou řadu závažných lékových interakcí podmíněných metabolizací cytochromem P450 či vazbou na plazmatické bílkoviny.

Z frekventovaných léčiv účinek warfarinu zvyšují: salicyláty, co-trimoxazol, metronidazol, erythromycin a některé další makrolidy, doxycyklin, některé sulfonamidy, flukonazol, itraconazol, mikonazol, další imidazolová antimykotika, amiodaron, propafenon, chinidin, sulfapyrazon, disulfiram, fenylbutazon.

Účinek warfarinu snižují: vitamin K, koenzym Q10 (ubidecarenone), barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamamazepin, nafcilin, dicloxacilin, griseofulvin, cholestyramin, chlordiasepoxid, azathioprin, merkaptopurin.

Z výše uvedeného vyplývá nutnost odlišného řešení některých klinických situací

u warfarinizovaných nemocných či nutnost změny dávkovacího schématu warfarinu a frekvence kontrol INR při užití farmak se závažnou interakcí s warfarinem, která nemá vhodný ekvivalent pro danou indikaci. Ve stručnosti uvedeme některé časté klinické situace s možným řešením u pacienta užívajícího p.o. antikoagulační.

V analgetické terapii preferujeme použití metamizolu (Novalgín), paracetamolu (max. 2x500 mg), kodeinu, tramadolu a opiátů. Je kontraindikováno podání salicylátů a paracetamolu ve vyšších dávkách. Hlavním rizikem při užití nesteroidních anti-revmatik je vznik krvácení do GIT při jejich ulcerogenním efektu. V případě jejich nutnosti je lékem volby diclofenac v co nejnižší dávce (max. 150mg/den), vždy však současně podáváme blokátory protonové pumpy (např. omeprazol min. 20mg/den). V žádném případě by pacientovi neměl být podáván piroxikam a fenylbutazon. Co se týče COX-2 inhibitorů: Rofecoxib a celecoxib prokazatelně nejsou ulcerogenní, ale je málo zpráv o současném podávání warfarinu (rofecoxib mírně zvyšuje účinek warfarinu), zvyšují však prokazatelně kardiovaskulární mortalitu. Meloxicam a nimesulid jsou ulcerogenní a zvyšují účinek warfarinu, nejsou proto vhodné k současnému podávání.

Jako antipyretika je vhodné užití metamizolu a paracetamolu (max. 2 x 500 mg denně), je nutno mít na paměti potenciální antikoagulačního efektu warfarinu samotnou horečkou.

Z antibiotik používaných v ambulantní praxi lze používat bez rizika závažných interakcí azitromycin, penicilinová ATB, perorální cefalosporiny, ciprofloxacin, ofloxacin a furantoin. Nikdy nepodáváme cotrimoxazol, jiné makrolidy než azitromycin, doxycyklin ani jiné tetracykly. Z ostatních frekventovaných ATB může norfloxacin u některých pacientů zvýšit účinnost warfarinu. Při kolpitidě, trichomoniáze a anaerobních infekcích nepodáváme metronidazol (ani vaginální), ale možno použít ornidazol - (Avrazor) za sledování INR 2x týdně.

Všechna používaná hypolipidemika interagují s účinkem warfarinu. Cholestyramin snižuje jeho účinnost. Fibráty a statiny potlačují jeho účinek. Po nasazení hypolipidemik či jakékoliv úpravě hypolipidemické léčby je nutná kontrola INR 1x týdně.

Často se při léčbě warfarinem setkáváme s nutností současně antiarytmické terapie. Pokud je zahájena léčba amiodaronem v plné dávce, ihned snížíme dávku warfarinu na 70% dávky původní a INR moni-

tabulka č. 1

Riziko trombotických komplikací vyplývajících z indikace antikoagulační léčby

Indikace antikoagulační léčby	Počet trombotických příhod/ 100 pac. let
Nerevmatická fibrilace síní	5
Riziková fibrilace síní	12
St. Jude náhrada aortální chlopně	12
Bjork Shiley náhrada aortální chlopně	23
St. Jude náhrada mitrální chlopně	22
Více než 1 St. Jude chlopní náhrada	91
Provokovaná TEN po 6 týdnech	4,3
Idiopatická TEN	15-20

torujeme 3x týdně. Při jakékoliv úpravě dávky amiodaronu kontrolujeme INR 1-2x týdně. Při nasazení propafenonu a sotalolu, jakož i při úpravách jejich dávkování, je nutná frekvence měření INR 1x týdně. Antiepileptika nových generací jako gabapentin (Neurontin) a levetiracetam (Keppra) jsou z hlediska interakcí s warfarinem bezpečné. Karbamazepin - snižuje účinek warfarinu. Phenytoin nejprve přechodně zvýší účinnost antikoagulační léčby, potom ji dlouhodobě snižuje. Je proto nutná kontrola INR 1x týdně několik týdnů po jeho nasazení i vysazení.

Při užití fluoxetinu a fluvoxaminu, při jejichž užití je popsáno zvýšení účinku warfarinu, v léčbě depresí je nutno zkontrolovat INR za týden po jejich nasazení.

Z hypnotik snižuje účinnost warfarinu nitrazepam (stejně jako ostatní benzodiazepiny). Zcela bezpečným je užití zolpidemu. Samostatnou kapitolou je léčba cystostatiky, kdy působí na stabilitu INR celá řada faktorů. Především metabolická situace při základním onemocnění, ale účinnost warfarinu zvyšuje i dyspepsie způsobená cytostatikou léčbou. Z často používaných cytostatik účinnost warfarinu zvyšují 5-fluorouracil a capecitabin. Její snížení působí merkaptopurin a azathioprin. Ambulantní příprava pacienta léčeného warfarinem k invazivním výkonům.

V klinické praxi často nastává situace, kdy warfarinovaný pacient musí podstoupit invazivní zákrok s rizikem možných krvácivých komplikací. V takovém případě musíme vždy zvážit riziko trombotických komplikací během přerušování antikoagulační léčby, které plyne jednak ze samotné indikace antikoagulační léčby, jednak riziko spojené s vlastním výkonem. Dalším faktorem, který musíme zohlednit, je riziko krvácivých komplikací spojených s výkonem a jeho potenciace antikoagulační léčbou.

Důležitou okolností ovlivňující přípravu pacienta k výkonu je jeho naléhavost. Riziko trombotických komplikací plynoucí z prováděného výkonu může být nízké, střední, vysoké či velmi vysoké. Nízké riziko má malý výkon (trvajících do 30 minut) u pacienta do 40 let bez dalších přídatných rizik.

Střední riziko má operace u jinak nerizikového nemocného ve věku 40-60 let či operace u pacienta do 40 let s přidruženými dalšími riziky.

Za vysoce rizikové považujeme operační výkony u pacientů starších 60 let a u pacienta nad 40 let s dalšími riziky.

Velmi vysoce rizikové jsou velké ortopedické operace (TEP kyčle, TEP kolena, fraktura proximálního femuru), operace páteře, rozsáhlé operace pro maligní nádor, výkony u pacienta s mnohočetnými rizikovými faktory a operace u pacienta s anamnézou TEN.

Výkony s nízkým rizikem krvácení, jakými jsou nekomplikované extrakce zubů, drobné kožní excize, punkce kloubů a endoskopie GIT, lze u osob s vyšším rizikem trombotických komplikací provést v terapeutickém rozmezí INR. Pokud dojde k výraznějšímu lokálnímu krvácení jsou vhodné následné výplachy úst kyselou tranexamovou (Exacyl sol.) á 2 hod., celkem 5x.

U osob s nízkým rizikem trombotických komplikací u těchto výkonů týden předem snížíme dávku warfarinu, zkontrolujeme INR za 3-4 dny a upravíme dávku s cílem dosáhnout INR kolem 1,5. Po výkonu se vracíme k původnímu dávkování warfarinu. Výkony s vyšším rizikem krvácení u osob s nízkým bazálním rizikem trombotických komplikací provádíme po přípravě, kdy 4-7 dní před výkonem snížíme dávku warfarinu, po 2-3 dnech zkontrolujeme INR a warfarin vysadíme. Perioperačně pacienta zajistíme

LMWH podle rizikosti výkonu a následně pacienta převedeme zpět na warfarin.

U pacientů se středním bazálním rizikem trombózy před těmito výkony postupujeme obdobně, pouze po vysazení warfarinu ihned zajistíme pacienta profylaktickou dávkou LMWH. Stejný postup je indikován rovněž u osob s vysokým bazálním rizikem TEN, ovšem po vysazení warfarinu je pacientovi podávána terapeutická dávka LMWH s tím, že poslední dávka je podána cca 12 hod. před výkonem. Perioperačně je pacient zajištěn vyšší profylaktickou dávkou LMWH a následně je terapie opět převedena zpět na warfarin.

Podmínky správného vedení antikoagulační léčby warfarinem

Základním předpokladem správného vedení antikoagulační léčby warfarinem je získání validních hodnot INR, což přináší spolupráce s kvalitní laboratoří. Trvalá edukace v oblasti lékových interakcí, řešení komplikací léčby a možných klinických situací, stejně jako alternativ léčby zaručuje správnou klinickou praxi. Jako ve všech medicínských oblastech je nutno mít zkušenosti s dostatečně velkým souborem pacientů. Při řešení komplikací u warfarinovaných podmiňuje úspěch týmová spolupráce specialistů se zapojením lékaře zkušeného ve vedení antikoagulační léčby.

Literatura:

- 1) Hemker, H.C., Jie, K.S.G.: Protein induced by vitamin K absence (PIVKAs): effect of coumarins on circulating clotting factors. In: L. Poller, J. Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
- 2) S.L. Booth, J.M. Charnley, J.A. Sadowski, et. al.: Dietary Vitamin K1 and Stability of Oral Anticoagulation: Proposal of a Diet with Constant Vitamin K1 Content. *Thrombosis and Haemostasis*, 77, 1997, 3, p. 1504-9.
- 3) Kessler, P. Interakce kumarinových antikoagulantů s bylinnými odvary. *Aktuální problémy trombózy a hemostázy*, Hradec Králové, 23.9.-25.9.1993.
- 4) Sidhu, P., O'Kane H.O.: *Annals of Thoracic Surgery* 2001 Nov;72(5):1523-7
- 5) Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000;160:769-774.
- 6) Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
- 7) Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
- 8) Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003;290:1071-1074.
- 9) Atrial Fibrillation Investigators: *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1449-1457.
- 10) Currie CJ, McEwan P, Emmas C, et al., Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin.* 2005 Dec;21(12):1905-13.

Výbor SVL ČLS JEP pro období 2006 - 2010

MUDr. Marcela Bradáčová



Promovala v roce 1970 na lékařské fakultě UJEP v Brně. Nastoupila jako sekundární lékařka do Nemocnice v Havířově, předepsaná příprava k atestaci byla prodloužena o 6 měsíční pobyt na radiologickém oddělení v rámci přípravy k povolání specialisty TRN. V r. 1973 atestovala z vnitřního lékařství I. stupně.

Tehdejším vedením KÚNZ a MÚNZ Brno jí nebylo umožněno pokračovat v přípravě k nástavbové atestaci TRN a byla jí umožněna pouze práce závodní obvodní lékařky. V roce 1975 získala atestaci v oboru všeobecného lékařství I. stupně a v r. 1986 II. stupně. Od roku 1986 do roku 1990 zastávala funkci krajského odborníka všeobecného lékařství pro Jihomoravský kraj, zapojila se do vzdělávání lékařů v oboru VL částečným úvazkem na Katedře celoživotního vzdělávání lékařů a jiných VŠ - dnešní NCO NZO. Od roku 1994 pracuje jako praktická lékařka ve své privátní ordinaci. Je školitelkou IPVZ Praha, školitelkou LF MU Brno, členkou celostátní atestační komise v oboru všeobecného lékařství. Je dlouholetou členkou SVL ČLS JEP, jejíž byla po určité období také předsedkyní. Je členkou frankofonních lékařů, Spolku lékařů v Brně, poradního sboru OS ČLK Brno pro obor VL. Je členkou redakční rady časopisu Practicus, dále NF Praktik a představenstva centra doporučených postupů pro praktické lékaře CDP - PL.

MUDr. Pavel Brejník



Promoval v roce 1981 na LF UK v Praze. Poté nastoupil do OÚNZ Kladno. Do roku 1984 se připravoval k profesi všeobecného lékaře. Od roku 1984 do roku 2002 pracoval jako závodní obvodní lékař, později jako praktický lékař pro dospělé na Dole Kladno. Od roku 1995 otevřel druhou ordinaci v městě Kladně, kde působí dosud jako všeobecný praktický lékař. Má atestace ze všeobecného lékařství I. st. (1984) a II. st. (1988). Členem výboru společnosti SVL ČLS JEP je od roku 1994, předtím pracoval v revizní komisi. Třetí volební období zastává funkci pokladníka společnosti. Je krajským konzultantem SVL pro Středočeský kraj. Je soudním znalcem z oboru zdravotnictví, specializace všeobecné lékařství. Za obor všeobecné lékařství působí působí ve znaleckých komisích.

Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

Promoval v r. 1979 na LF UK a VLVDÚ JEP v Hradci Králové. V roce 1984 získal atestaci I. stupně z vnitřního lékařství, v ro-



ce 1988 atestaci I. stupně a v r. 1991 II. stupně ze všeobecného lékařství. Od roku 1984 do r. 1993 byl odborným asistentem katedry VL VLA JEP, poté zástupcem vedoucího katedry a prorektorem pro studijní a pedagogickou činnost VLA JEP, v letech 1997-2002 byl rektorem VLA JEP. Od roku 2003 dosud je zástupcem vedoucího ústavu sociálního lékařství a vedoucím oddělení praktického/rodinného lékařství LF UK v Hradci Králové. Od roku 2002 je předsedou Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Je autorem řady vědeckých publikací na národní i mezinárodní úrovni, zejména z oblasti kvality péče, pregraduálního vzdělávání, prevence kardiovaskulárních nemocí.

MUDr. Rudolf Červený



Promoval v r. 1985 na LF UK Praha. V r. 1988 získal atestaci ze všeobecného lékařství, a v r. 1998 z posudkového lékařství. V současné době pracuje jako privátní praktický lékař v Plzni. Je také odborným asistentem Ústavu sociálního lékařství LF UK Plzeň. Pracuje také ve výboru SPL ČR. Je členem výboru České rady pro resuscitaci, členem Akreditační komise při MZ pro obor posudkové lékařství, členem výboru EPCCS (European Primary Care Cardiovascular Society) WONCA. Z ostatních odborných společností je členem České obezitologické společnosti ČLS JEP. Pracuje v pracovní skupině SVL - neodkladná péče. V oblasti primární péče se blíže zajímá o problematiku: neodkladná péče, kardiologie, obezitologie, geriatric, e-learning a informatika.

MUDr. Otto Herber



Promoval v roce 1982 na LF UK v Praze. Má dvě atestace ze všeobecného lékařství. Ve svém původním profesním zařazení praktického lékaře pracuje dosud. Absolvoval řadu kurzů managementu řízení zdravotnictví. V letech 1994 - 2002 byl předsedou Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a nyní je místopředsedou této odborné společnosti. Od roku 1994 je členem presidia ČLS JEP. Podílí se na projektech PHARE a WHO aplikovaných v ČR. Je členem redakční rady Zdravotnických novin, Medicíny po promoci a Practicusu. Ve spolupráci s nakladatelstvím Galén je recenzentem řady odborných publikací pro všeobecné lékařství. Je členem Rady pro depistáž CRCA při Nadaci Dag-

mar a Václava Havlových VIZE 97. Je iniciátorem uceleného sledování aplikace vybraných statinů v primární péči. Obě poslední aktivity prezentoval na konferenci WONCA, je členem výboru projektu Časný záchyt karcinomu prostaty u informovaného muže, který probíhá na MZ ČR. Obor všeobecného lékařství zastupuje jako člen Vědecké rady MZ ČR. V současné době je předsedou správní rady Nadačního fondu Praktik. Zároveň pracuje jako odborný asistent v Ústavu všeobecného lékařství na 1. LF UK v Praze.

MUDr. Petr Herle



Promoval v r. 1975 na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze. V r. 1979 získal atestaci vnitřního lékařství I. stupně, v roce 1983 atestaci ze všeobecného lékařství I. stupně a v r. 1987 atestaci ze všeobecného lékařství II. stupně. Od r. 1980 pracuje jako praktický lékař, od r. 1993 má soukromou praxi praktického lékaře

v Praze. Od r. 1987 dosud učí na Katedře všeobecného lékařství IPVZ. Je členem redakční rady časopisu Praktický lékař. V rámci primární péče se blíže zajímá o problematiku dermatologie, psychiatrie, poruchy pohybového aparátu.

MUDr. Toman Horáček



Promoval v roce 1969 na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové jako vojenský posluchač a do r. 1983 pracoval jako náčelník zdravotní služby vojenského útvaru. Od roku 1984 pracoval jako praktický lékař v Komárově a jako závodní lékař v Buzuluku Komárov, od roku 1992 má soukromou praxi praktického lékaře v Komárově. Od roku 1993 Je také členem výboru Sdružení praktických lékařů ČR. Angažuje se převážně v problematice pracovního lékařství. Účastnil se pilotního projektu systému IZIP.

MUDr. Karel Janík



Promoval v r. 1964 na lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci. V r. 1968 získal atestaci z interního lékařství 1. stupně, v r. 1980 atestaci ze všeobecného lékařství I. stupně a v r. 1982 II. stupně. Pracoval nejdříve jako lékař na interním oddělení, od r. 1969 dosud pracuje jak praktický lékař na Horní Bečvě,

nyní ve své soukromé praxi. V letech 1983 -1990 působil jako okresní odborník pro obor všeobecného lékařství. Od roku 1990 je členem výboru SVL ČLS JEP. Od roku 1992 dosud působí jako soudní znalec v oboru zdravotnictví u KS Ostrava, specializace všeobecné lékařství. Od roku 1994 dosud je školitelem IPVZ pro všeobecné lékařství.

MUDr. Stanislav Konšťáček, CSc.

Promoval v r. 1972. V r. 1977 získal atestaci z vnitřního lékařství I. stupně, v r. 1978 z leteckého lékařství, v r. 1984 ze všeobecného lékařství I. stupně, v r. 1987 ze všeobecného lékařství II. stupně. Postgraduální studium dělal v oboru nauka o zdra-



votnictví a v r. 1992 získal titul CSc. Je učitelem praktického lékařství a v současné době vede katedru všeobecného lékařství a urgentní medicíny na fakultě vojenského zdravotnictví v Hradci Králové. Je členem předsednictva Komise pro kategorizaci a lékovou politiku ČLS JEP, je místopředsedou Akreditační komise, členem

atestační komise pro praktické lékařství pro dospělé, členem oborové rady ČLK, členem výboru SPL ČR, hlavním odborníkem Armády České republiky pro všeobecné lékařství, členem mezifakultní komise pro všeobecné lékařství, členem redakční rady Buletinu pro praktické lékaře, členem redakční rady Farmakoterapie. Člen Europrev, Euract, zástupce ČR v bordu pro akreditaci a kvalitu péče. Vědecká a publikační činnost na národní i mezinárodní úrovni v odborných oblastech se vztahem k primární péči: plicní nemoci, astma, CHOPN, nespavost, kvalita péče.

MUDr. Mgr. Josef Kořenek, CSc.



Promoval v r. 1968 na lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci. V roce 1972 získal atestaci I. stupně z vnitřního lékařství. V r. 1973 byl jako bezpartijní poslanec na obvod do Valašských Klobouk, kde působil dosud. V r. 1977 získal atestaci ze všeobecného lékařství I. stupně a v r. 1985 II. stupně. Od r. 1993 má svou

privátní ordinaci praktického lékaře. Postgraduální studium absolvoval v oboru vnitřního lékařství se zaměřením na preventivní kardiologii, kandidátskou práci obhájil v r. 1983 - Rizikové faktory ICHS v populaci obvodu. Před rokem 1989 soukromě studoval u prof. Dacíka problémy morálky, etiky, a některých teolog. oborů, absolvoval dálkové studium na CMTF UP v Olomouci, kterou ukončil obhajobou dizertační práce lékařské stavovské ctnosti. Nyní externě vyučuje lékařskou etiku na LFUP Olomouc. Kromě SVL je také členem Kardiologické společnosti, Diabetologické společnosti, Psychiatrické společnosti, Společnosti sociálního lékařství, Psychoterapeutické společnosti, Společnosti pro lékařskou etiku, Společnosti pro hypertenzi a Gerontologické společnosti. Je členem redakční rady časopisu Medicína pro praxi. Publikoval několik desítek odborných prací z klinické praxe, dále několik prací o lékařské etice, přes 200 zdravotně výchovných studií. Je autorem dvou vysokoškolských skript lékařské etiky a autor monografie Lékařská etika.

MUDr. Jaroslava Laňková



Promovala v r. 1988 na 1. LF UK v Praze. V r. 1991 získala atestaci z interního lékařství a v r. 1994 ze všeobecného lékařství. V současné době má privátní praxi praktického lékaře v Kamenici nad Lipou. Členkou výboru SVL ČLS JEP je od roku 1998, od roku 2006 je místopředsedkyní pro kontinuální vzdělávání. Od roku 2002

je předsedkyní redakční rady odborného časopisu SVL ČLS JEP Practicus, dále je členkou redakční rady časopisu JAMA.

Od roku 2004 vyučuje praktické lékařství jako odborná asistentka na katedře VL 1. LF UK v Praze. Od roku 2004 pracuje jako národní zástupce v evropské akademii praktických lékařů EURACT. Od roku 2005 je členkou celostátní atestační komise pro obor všeobecného lékařství. V r. 2005 začala postgraduální doktorské studium v oboru psychiatrie a neurovědy. Je členkou správní rady NF Praktik. Odborně se blíže zajímá o problematiku psychiatrie a endokrinologie v primární péči.

MUDr. Marie Manoušková



Promovala v r. 1982 na UJEP v Brně v oboru všeobecné lékařství. Od r. 1989 po složení atestace ze všeobecného lékařství pracuje v Ostravě jako praktická lékařka pro dospělé, od r. 1994 má svou privátní praxi. Je členkou a krajskou koordinátorkou SPL ČR vzdělávání pro praktické lékaře Moravskoslezského kraje.

Pracovala 4 roky v ústřední revizní komisi ČLK a zúčastňovala všech znaleckých komisí v rámci Moravskoslezského kraje. Je členkou výběrové komise Moravskoslezského kraje pro obor všeobecné lékařství. V současné době provozuje 2 ordinace praktického lékaře v Ostravě. Je školitelkou v oboru praktického lékařství. Ve výboru SVL ČLS JEP je od listopadu 2006. V rámci primární péče se blíže zajímá o problematiku kardiovaskulárního rizika.

MUDr. Zuzana Miškovská



Promovala v r. 1985 na 1. LF UK Praha. Atestaci ze všeobecného lékařství získala v r. 1988. Do roku 1992 pracovala jako závodní lékařka, od r. 1992 dosud má soukromou praxi praktického lékaře v Praze. Pracuje v komisích ministerstva zdravotnictví pro screening nádorů prsu a pro včasný záchyt karcinomu prostaty. Je aktivně zapojena v projektu Neda (národní program na podporu informací o estrogenním deficitu u postmanopauzálních žen) a mezinárodním projektu Renecop. Je redaktorkou zpravodaje SVL Kalendář.

MUDr. Miloš Ponížil



Promoval v roce 1982 na LF UJEP v Brně. Nejdříve nastoupil do OÚNZ Znojmo a byl zařazen do oboru všeobecného lékařství. V roce 1986 získal atestaci I. stupně a v roce 1990 atestaci II. stupně. Současně po absolvování atestace II. stupně se stal školitelem pro obor všeobecného lékařství při IPVZ Praha a jako školitel pracuje dosud. Pro SVL organizuje celoživotní vzdělávání praktických lékařů v oblasti Znojma a okolí.

MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Promoval v r. 1981 na Fakultě dětského lékařství UK v Praze. I. a II. atestaci ze všeobecného lékařství získal v r. 1985 a 1990. Postgraduální studium absolvoval v oboru preventivního lékařství a v r. 2006 získal titul Ph.D. Pracuje jako prak-



tický lékař v Praze -Karlíně o dr. 1985, od roku 1997 se privatizoval. Od roku 1993 působí jako učitel praktického lékařství: na Katedře všeobecného lékařství IPVZ, pak na 2. lékařské fakultě a od roku 2003 vede Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK. Vědeckou a publikační činnost provozuje na národní i mezinárodní úrovni,

v odborných oblastech se vztahem k primární péči: kvalita poskytované péče, pregraduální vzdělávání, gastroenterologie, studie v primární péči. Nejvýznamnější publikace: Všeobecné praktické lékařství, vydané v roce 2005 v nakladatelství Galén. Od roku 1998 je členem výboru SVL ČLS JEP, od roku 2002 jako vědecký sekretář. Ve výboru SVL se věnuje oblasti výzkumu, mezinárodních projektů a klinické oblasti gastroenterologie. Je členem správní rady Nadačního fondu Praktik. Členem evropské pracovní skupiny EQuiP (Kvalita v primární péči) a sekretář ESPCG (Evropská společnost pro gastroenterologii v primární péči). Je členem redakčních rad: Farmakoterapeutické informace, Medicína po promoci, Medical Tribune, Farmakoekonomika, Folia gastroenterologica et hepatologica.

MUDr. Bohumil Skála



Promoval na VLVDÚ (nynější VLA) JEP v Hradci Králové v roce 1983. V roce 1986 získal atestace ze všeobecného lékařství I. stupně a v r. 1989 II. stupně.

V roce 2003 dokončil postgraduální doktorské studium a získal titul Ph.D. v oboru epidemiologie a prevence. Od roku 2003 má licenci ČLK pro obor urgentní medicína a pro obor všeobecné lékařství - vedoucí lékař - primář. Od roku 1985 do roku 1992 pracoval jako obvodní lékař, postupně jako vedoucí obvodní lékař Polikliniky Lanškroun (OÚNZ Ústí nad Orlicí). Od roku 1992 dosud má soukromou praxi praktického lékaře v Lanškrouně. Je členem dalších odborných společností: psychoterapeutické, biofyzikální, medicíny katastrof a neodkladné péče, paliativní medicíny, společnosti pro studium a léčbu bolesti, onkologické společnosti.

V současné době zastupuje Společnost všeobecného lékařství v radě projektu iZIP. Je členem komise pro léčbu chronické bolesti za SVL ČLS JEP, která byla ustanovena na Ministerstvu zdravotnictví. Jsem členem prezidia projektu ALGOS, opět za SVL ČLS JEP, projektu garantovaného Společností pro studium a léčbu bolesti, který se zabývá problematikou chronické bolesti v terénu. Je soudním znalcem v oboru zdravotnictví. Je členem redakčních rad časopisů Bolest, Dia-život. Od r. 1992 je revizním lékařem VZP, od roku 1999 revizním lékařem Vojenské zdravotní pojišťovny. Je regionálním předsedou Sdružení praktických lékařů pro okres Ústí nad Orlicí a současně pro region Pardubického kraje. Od roku 1996 je odborným asistentem na Ústavu sociálního lékařství LF UK Hradec Králové v oboru rodinné a praktické lékařství. Je školitelem v oboru všeobecného lékařství.

Je členem celostátní atestační komise pro obor všeobecného lékařství, je členem Akreditační komise MZd pro obor všeobecné a rodinné lékařství.

Je členem celostátní atestační komise pro obor všeobecného lékařství, je členem Akreditační komise MZd pro obor všeobecné a rodinné lékařství.

Odpověď vedení VZP na dotaz o podmínkách nasmlouvání kódů pro POCT vyšetření INR a CRP v ordinaci

Vážená paní
Dr. Jaroslava Laňková
místopředsedkyně SVL ČLS JEP
pro kontinuální vzdělávání lékařů
U Hranic 3221/16
100 00 Praha 10

V Praze dne 13. února 2007
Čj.: ÚZP/165/OAZP/154/07

Vážená paní místopředsedkyně,
ředitel VZP ČR MUDr. Pavlem Horákem, CSc., MBA, jsem byl pověřen vyřízením Vaší žádosti o sdělení podmínek, za kterých je možno nasmlouvat kódy 01443 a 02230.

V předmětné věci sděluji:

Pro nasmlouvání kódu 02230 - kvantitativní stanovení CRP (POCT) jsou interními předpisy VZP ČR stanoveno splnění následujících podmínek:

- doložená účast na úvodním certifikovaném školení o této metodě, pořádaném na akreditovaném pracovišti ve spolupráci odborných společností a pracovišť zajišťujících postgraduální vzdělávání dle jednotné metodiky - za úvodní **certifikované školení se považuje doložení Potvrzení Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha „Kurz - POCT v první linii se zaměřením na stanovení CRP“**
 - závazek k respektování doporučení odborných společností o provádění laboratorních vyšetření v režimu POCT
 - závazek zajištění vnitřní kontroly kvality, včetně řádně vedeného záznamu o ní a účast v systému mezilaboratorních porovnávacích zkoušek (externí hodnocení kvality)
 - dodržení indikací pro provedení výkonu: - rozhodnutí o nasazení antibiotické terapie v situaci diferenciální diagnostiky bakteriálního a virového infektu, případná kontrola vyšetření do 48 hodin po zahájení antibiotické terapie
- Pro nasmlouvání kódu 01443 - kvantitativní stanovení INR z kapilární krve (POCT) musí příslušné zdravotnické zařízení **mít personální, věcné i technické vybavení odpovídající předepsanému vybavení danému obsahem registračního listu tohoto výkonu** a splňovat podmínky definované ve vyhlášce MZ ČR č. 493/2005 Sb., kterou se mění vyhláška MZ č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami.
- Dále k věci sděluji, že jsem byl informován Prof. MUDr. Antonínem Jaborem, CSc., vedoucím Katedry klinické biochemie IPVZ, že kurzy pro praktické lékaře používající systém pro měření CRP organizují bez vědomí této Katedry i jiná pracoviště, což není v souladu s dohodnutými pravidly. O skutečnosti, že by se event. naši smluvní partneři dožadovali nasmlouvání uvedeného výkonu na podkladě osvědčení jiných organizátorů podobných kurzů, jsem však do dnešního dne nebyl z Krajských poboček ani Územních pracovišť VZP ČR informován. Rovněž nemám informace, o kterých se zmiňujete ve svém dopise.

S pozdravem

MUDr. Dalibor Štambara
ředitel úseku zdravotní péče

V Praze dne 13. března 2007-03-27 Čj.: SŘ/457/ÚZP/595/07
OÚAZP/317/2007

Vážený pan
Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
přednosta UKBLD 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Vážený pane profesore,

dopisem ze dne 23. února 2007 jste mě požádal o přehodnocení stanoviska VZP ČR ve věci dokládání účasti na školení o metodě kvantitativního stanovení CRP jako podmínky pro nasmlouvání kódu 02230 - kvantitativní stanovení CRP.

Uvádíte, že existují další akreditovaná pracoviště v oboru klinické biochemie, která jsou zárukou kvalitně poskytnutého školení pro lékaře působící v první linii.

Dovolte mi sdělit, že s Vaší argumentací souhlasím. Interním pokynem VZP ČR bylo stanoveno, že pro nasmlouvání kódu 02230 se dále považuje doložení účasti na úvodním odborném certifikovaném školení na akreditovaném pracovišti klinické biochemie VFN Praha. Doklad o absolvování kursu Diagnostika akutního zánětu v ambulantní péči - biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK v Praze a ve spolupráci s ČLK, je dostačující pro nasmlouvání a vykazování předmětného kódu.

S pozdravem

MUDr. Pavel Horák, CSc., MBA, ředitel
Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

inzerce SVL kongres

„Late onset hypogonadismus“ a hormonální substituční terapie androgeny

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice, Praha

Souhrn:

Pojem „stárnutí muže“ zahrnuje veškeré změny v organismu, organické i psychické, často relativně vzdálené pohlavním funkcím v úzkém slova smyslu. Patří sem také osteoporóza, změny kognitivní a behaviorální, změny metabolismu cholesterolu a lipidů (Nieschlag et al. 1997). Pojem stárnutí se odráží i v původním názvu mezinárodní společnosti, která se věnuje těmto tématům: „International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)“. Společnost byla založena v roce 1998 v Ženevě, nyní se transformuje v reakci na potřeby současnosti.

Klíčová slova:

andropauza, androgeny, LOH, HST

Starší muži, navštěvující andrologické a sexuologické ordinace většinou přicházejí s poruchami sexuálních funkcí. Urologická praxe se setkává častěji se sexuální dysfunkcí v souvislosti s onemocněním prostaty (Kubíček 1997, Kawaciuk 2001). Tyto potíže jsou následkem změn v organismu, které přicházejí s věkem a ovlivňují celkový zdravotní stav pacienta. Ovlivňují také kvalitu života, morbiditu a mortalitu mužů, hlavně ve druhé polovině života.

Několik slov k terminologii: termín „mužský přechod“, andropauza, (částečný) nedostatek mužských hormonů u stárnoucích mužů, zkratkovitě „(P)ADAM = (partial) androgen deficiency in aging male“. Tyto termíny nyní mezinárodní odborné společnosti opouštějí, používá se termín „**pozdně nastupující snížení aktivity pohlavních žláz = Late Onset Hypogonadismus (LOH)**“.

Z praktického pohledu je termín „LOH“ příliš dlouhý a špatně srozumitelný. Termín „andropauza“ má nevýhodu v tom, že proces poklesu tvorby vlastního testosteronu je srovnáván s ukončením ovariální aktivity v menopauze. U varlat

nejde o ukončení aktivity, pokles se interindividuálně velmi liší, nelze jej proto srovnávat s menopauzou. Termín je tedy nepřesný. Výhoda termínu andropauza je v tom, že je srozumitelný a jednoslovný, proto se stále používá.

► Potíže (symptomatologie)

- **sexuální** – snížení libida, snížení senzitivity k vizuálním, taktilním a emocionálním sexuálním podnětům, pokles erektility kavernózní tkáň a tím i rigidity penisu jako důsledek snížení schopnosti retence krve svalovinou kavernózních těles. Pokles frekvence sexuální aktivity, zhoršení rovnováhy mezi produkcí a evakuací prostatického sekretu, důsledky: ejakulační dysfunkce či mikční symptomatologie iritační, evakuační. Zhoršení komunikativnosti s partnerkou má tendenci dekompenzovat partnerské vztahy.
- **celkové** – změny nálady: muži nejsou „in the mood“, dostavuje se mrzutost, střídání nálad, sklony k výbuchům zlosti, negativistické vidění světa až k hranici depresivní symptomatologie. Porucha komunikace může nastat

v pracovní i partnerské sféře, objevují se sklony k žárlivosti, nepřejícnost, závist, vztahovačnost až na hranici paranoidní symptomatologie. Častá je neschopnost akceptovat jiné názory (hlavně mladších spolupracovníků), pocit vyhoření, vyhasnutí, zbytečnosti. Může být patrná neschopnost připustit si snížení výkonnosti, pružnosti myšlení, ale také neschopnost uvědomovat si výhody let zkušeností a nadhledu v pracovním i partnerském životě. Muži na začátku druhé poloviny života někdy „ztrácí náhled“ – nejsou už mladí, silní, skvělí, a nejsou ještě staří, zkušení, moudří. Po kompenzačním stavu se často opět „náhled“ vrací, muži jsou opět schopni dobře pracovat a komunikovat, ale většinou v jiném „moodu“ – musí si zvolit užší oblast, ve které uplatní své zkušenosti a léta praxe a zmenšit okruh svých aktivit. Stabilizace by se měla týkat i partnerského a sexuálního života, aby se místo percepce příjemného vzrušení nedostavovala percepce „sex = stress“. Někteří muži si nejsou ochotni připustit, že už nemohou být dobří úplně ve všem, vždy a všude. Příklady vidno v politice, ve vedení firem, ve výběrech různých odborných společností, včetně lékařských. Praticky všude, kde něco řídí muži mezi 40. – 60. rokem života.

- **tělesné** (organické změny) se týkají stavu svalové, nervové a kostní tkáň, kardiovaskulárního systému, metabolismu proteinů, cukrů a tuků.

Podle údajů ISSAM:

- doba očekávaného dožití („life expectancy“) u mužů je všude na světě o 6 – 7 let kratší než u žen.
- poměr lidí mladších 15 let / starších 65 let bude v roce 2050 menší než 0,6 (tj. starších bude téměř dvakrát tolik, než mladších).

- ▶ poměr úmrtí na nejčastější choroby mezi ženami a muži je vždy v neprospěch mužů: od diabetu (1:1,1) po AIDS (1:9).

U nejčastější příčiny úmrtí – kardiovaskulárních chorob je poměr 1: 2,9 v neprospěch mužů. Tento jev byl pojmenován **androtropie** (nemoci vedoucí k předčasnému úmrtí mužů). Stárnutí je fenoménem fyziologickým, nemoc a neschopnost samostatného života však nikoli. Úkolem medicíny není prosté prodloužení života, pokud není schopna zajistit jeho kvalitu. Důležitý je i aspekt ekonomický. Náklady na ošetřování nesamostatného člověka sedmkrát převyšují náklady na udržování jeho samostatnosti.

Změny provázející stárnutí jsou hormonálně dependentní. Uvažujeme-li o tom, zda hormonální terapie může přinést pacientům efekt při jakém riziku vedlejších nežádoucích účinků („benefit – risk ratio“), nastává otázka stanovení diagnostických a terapeutických pravidel.

Definice nedostatku androgenů u stárnoucích mužů („Late – onset hypogonadismus“) podle ISA 2005

Jde o klinický a biochemický syndrom, který se objevuje s přibývajícím věkem, je charakterizován specifickými symptomy a deficitem hladin sérového testosteronu. Může vést k významnému zhoršení kvality života a nepříznivě ovlivnit funkce mnoha orgánových systémů.

Syndrom je charakterizován primárně:

- ▶ časně rozpoznatelným úbytkem sexuální touhy (libido) a snížením kvality erekcí, zejména nočních.
- ▶ změnami nálady („mood“) s konkomitantním poklesem intelektuální aktivity, kognitivních funkcí, snížením schopnosti orientace v prostoru, únavností, špatnou náladou a podrážděností (irritabilitou).
- ▶ poruchami spánku.
- ▶ poklesem hmotnosti aktivní tělesné tkáně se zmenšením objemu příčně pruhovaného svalstva a síly svalové.
- ▶ zvýšením objemu viscerálního tuku.
- ▶ zmenšením tělesného ochlupení a změnami kožními.
- ▶ snížením minerální denzity kostí, vedoucí k osteopenii a osteoporóze. Následky mohou být zlomeniny i při malé zátěži.

Diagnostika nedostatku androgenů u mužů

Identifikace odpovídajících symptomů

Subjektivní potíže andrologických, urologických a sexuologických pacientů jsou často zaměřené na poruchy sexuálních funkcí, ostatní problémy se mohou „ukrývat“ v pozadí.

U lékařů jiných oborů se nedostatek androgenů může skrývat pod specifickou oborovou symptomatologií nebo v podobě polymorfních potíží.

Proto je dlouhou dobu patrná snaha vytvořit screeningové dotazníky, zaměřené na symptomatologii deficece testosteronu. Jsou zaměřené na subjektivní pocity pacienta.

Příkladem dobrého jednoduchého dotazníku může být **St. Louis University**

ADAM („Androgen Decline in the Aging Male“) **Questionnaire**:

- ▶ pociťujete pokles libida (sexuálního náboje, jiskry)?
- ▶ máte pocit nedostatku energie?
- ▶ pociťujete pokles síly a vytrvalosti?
- ▶ zmenšila se Vaše tělesná výška? (komprese obratlů při osteoporóze)
- ▶ zaznamenal jste zmenšení „radosti ze života“?
- ▶ jste častěji smutný nebo mrzutý?
- ▶ jsou Vaše erekce slabší a kratší než dříve?
- ▶ zaznamenal jste pokles svých pohybových schopností (např. při sportu)?
- ▶ usínáte po obědě?
- ▶ 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.

Klinické vyšetření

celkové vyšetření, vyšetření genitálu – testes, penis, prostata per rectum, palpační vyšetření prsů muže.

Diferenciální diagnostika se týká onemocnění s podobnou symptomatologií:

deprese, anémie, hypothyroidismus. Nezapomínat na možnost multimorbidity, nežádoucí účinky mnohočetné farmakoterapie, iatrogenní problémy!

Laboratorní hormonální vyšetření

Moderní laboratorní markery k určení nedostatku testosteronu v závislosti na věku muže: v našich laboratořích je nejčastěji hladina testosteronu stanovena jako **celkový testosteron** (total testosterone = tT).

Testosteron se v organizmu vyskytuje ve třech formách:

- ▶ jako **volný** testosteron (free testosterone = fT) 2 %,
- ▶ testosteron vázaný slabou vazbou na **albumin** 68 %,
- ▶ testosteron vázaný silnou vazbou na **globulin** (sex hormone binding globulin = SHBG) 30 %.

Volný testosteron a na **albumin** vázaný testosteron dohromady tvoří **biologicky dostupný testosteron** (bT).

Podle hladiny celkového testosteronu a SHBG může biologicky dostupný testosteron reprezentovat 10 až 90% hladiny celkového testosteronu. Abnormálně nízké hodnoty bT mohou být přítomny i při hladině tT, která je v laboratorní normě. Stanovení hladiny SHBG je esenciální pro stanovení těchto diskrepancí mezi hladinami tT a bT.

S věkem dochází k poklesu sekrece testosteronu a změně poměru mezi jednotlivými typy testosteronu:

- ▶ **tT**: pokles s věkem relativně malý
- ▶ **fT**: signifikantní pokles s věkem (až o 40%)
- ▶ **bT**: signifikantní pokles s věkem (až o 50%)
- ▶ **SHBG**: signifikantní vzestup s věkem (až o 40%)

Pokles hladiny bT se děje tempem přibližně 1 % za rok. Začátek tohoto poklesu je individuální, záleží na celkovém stavu pacienta. Vrcholu androgenní aktivity dosahuje mužský organizmus kolem 30. roku života, od té doby lze pozorovat pokles. Akcelerace nastává v 5. dekádě života muže.

Hladina bT je závislá hlavně na SHBG, nikoli na hladině fT. S věkem nastupující zvyšování hladiny SHBG snižuje jen mírně hladinu fT, ale signifikantně snižuje hladinu bT.

Pokles hladiny bT koreluje významně s výskytem fyzických a mentálních potíží starších mužů. Suplementace testosteronu současně redukuje hladinu SHBG. Součástí podrobnějšího vyšetření je stanovení zpětné vazby hormonů hypotalamo–hypofyzárně–gonadální osy, antiandrogenně působících hormonů (prolaktin, estrogeny, kortizol, progesteron) dehydroepiandrosteronu a jeho aktivního metabolitu DHEA sulfátu (= *marker biologického věku, neuroendokrinní působek ovlivňující senzitivitu CNS a náladu člověka*). Důležitá je jejich vzájemná rovnováha.

International Society of Andrology a ISSAM doporučuje k laboratorní dia-

gnostice (Nieschlag, Swerdloff, Behre at. al 2005):

- ▶ pro hodnocení hladiny tT odběr mezi 7. – 11. hodinou ranní. Nejsířěji akceptovaný a nejspolehlivější parametr k zjištění nedostatku androgenů (hypogonadizmu) je hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu, nebo alternativně hladiny volného testosteronu a kalkulací indexu volných androgenů z hladiny celkového testosteronu a SHBG.
- ▶ nejsou stanoveny všeobecně akceptované limity pro dolní hranici normy. Není jisté, zda nejsou prahové hodnoty geograficky či etnicky různorodé. Důležité je hodnocení a interpretace vyšetřujícím lékařem.

Nicméně bylo dosaženo této všeobecné shody („consensus based approach“): hodnoty tT nad 12 nmol/l (400 ng/dl) nebo fT nad 250 pmol/l nevyžadují substituci. Podobně bylo dosaženo konsenzu o tom, že **hodnoty tT pod 8 nmol/l, resp. fT pod 200 pmol/l vyžadují substituci.**

Vzhledem k tomu, že **symptomy nedostatku testosteronu jsou manifestní při hladinách tT 8 – 12 nmol/l, není důvod u těchto pacientů nepřistoupit k léčbě.** Stanovení hladin testosteronu ve slinách se ukázalo jako spolehlivá náhrada za stanovení hladin fT v séru, ale nelze je zatím doporučovat, protože nezbytné technologie ještě nebyly standardizovány. Pokud hladiny testosteronu klesají pod dolní limit akceptovaných normálních hodnot, je doporučováno druhé stanovení spolu se stanovením hladiny luteotropního hormonu (LH).

Stárnutí přináší signifikantní změny také v jiných endokrinních systémech, jejichž významnost ještě není plně rozpoznána. Obecně stanovení hladin thyroideálních hormonů, kortizolu, DHEA, DHEA-S, melatoninu, GH-STH a IGF-1 (růstový hormon a insulin-like růstový faktor) není absolutně indikováno při nekomplikovaných stavech poklesu hladin androgenů („LOH“). Při podezření na další endokrinní onemocnění je však nutné zvážit tato zde uvedená i další vyšetření. Diabetes mellitus II. typu je častým postižením stárnoucích mužů. Před léčbou substitucí testosteronem je třeba jej vyloučit. U stárnoucích mužů s hlavním problémem erektilní dysfunkce je třeba stanovit hladiny krevních lipidů a provést hodnocení stavu jejich cévního systému.

Terapie nedostatku androgenů u mužů

Před započítím hormonální substituční terapie má být stanovena jasná indikace k léčbě, založená na společné bázi klinického obrazu a laboratorního vyšetření. Obecně je možné rozdělit terapii na *kauzální* a *symptomatickou*. U deficiencie androgenů směřuje kauzální terapie k obnovení vlastní produkce androgenů (autologních androgenů). Čím mladší muž, tím více je nutno se o ni snažit, a tím větší je i pravděpodobnost úspěchu. U mladého muže je restituční kapacita organismu větší. Je třeba počítat se stoupající androgenní aktivitou do 30. roku věku, kdy jsou také výsledky kauzální terapie nejlepší. Velmi je nutno zdůraznit opomíjenou léčbu infertilních mužů s testikulární insuficiencí i po zdařilé asistované reprodukci. Predikci (předpověď) efektu terapie je možné stanovit při podrobném vyšetření pacienta. Výsledek je hodně závislý na zdravotním stavu a biologickém věku muže. Vezmeme-li v úvahu, že alternativou je časově neomezená hormonální substituce, je třeba se o kauzální terapii pokusit vždy, pokud má nějakou naději na úspěch. Možnosti **restituce** normální testikulární aktivity vychází z aktivity hypotalamo – hypofyzárně-gonadální osy (HHG), morfologického nálezu a krevního zásobení varlat. Arteriální perfúze varlat je nejčastěji postižena aterosklerózou (Ledda 1996) při nikotinismu, hypercholesterolémii a aterosklerotickým lipidovým profilem (Krause et al. 1991), následná hypotestosteronémie potencuje změny lipidového metabolismu a uzavírá bludný kruh. Spolu s normální evakuací žilní zajišťuje arteriální přítok nízkorezistentní tkáňovou perfúzi testis, a tím adekvátní nutrici tkáně. Zvýšení rezistence cévní je velmi často způsobeno žilní testikulární insuficiencí (varikokélou). Pokud se v důsledku dilatace žilní vyvine chlopenní insuficience, má v důsledku převážně vertikální polohy člověka progresivní charakter. Proto je nutné správně indikovat ošetření varikokélu nejen podle fertility a subjektivních potíží, ale i s perspektivou muže do budoucna (Wagner et al. 1994). Aterosklerotické, arteriosklerotické změny a postižení drobných cév (mikroangiopatie) jsou záležitostí životosprávy, diety, návyků, ale jsou podmíněny i geneticky. Podobně jako je erektilní dysfunkce považována za klinický marker zvyšující riziko výskytu koronárního tepenného posti-

žení, je pravděpodobné, že arteriální insuficience testikulární bude brzy považována za marker postižení cerebrálních arterií (stejný princip nízkorezistentní tkáňové perfúze cévní, endokrinní aktivity a vysoké metabolické nároky tkáně).

Substituce hormonální testikulární aktivity může být v podobě, která méně tlumí HHG osu dočasnou součástí terapie restituční, nebo je samostatnou, trvalou formou terapie. V tomto případě je nutno ji od začátku považovat za terapii vyžadující trvalou dispenzarizaci pacienta. Je proto indikována tam, kde restituční terapie nemá dobrý efekt, a tam, kde zdravotní stav a věk pacienta restituci neumožňují. Hormonální substituce je zahajována proto, abychom předešli vývoji patologických změn z nedostatku androgenů.

Vyšetření a diferenciacie indikací k jednotlivým typům terapie jsou individuální, často nejsou jednoduché. V nejednoznačných případech patří nepochybně do rukou zkušeného androloga, urologa či endokrinologa. I tam, kde je diagnostická situace indikačně jednoznačná, je nutno dodržovat pravidla substituce androgenů, respektovat kontraindikace a pacienta dispenzarizovat. Vzhledem k tomu, že ve světě tento typ terapie začal dříve než u nás, můžeme využít zkušeností kolegů z USA a závěrů ISSAM.

Nežádoucí účinky HST androgeny

Indukce erythropoezy a následné zvýšení viskozity krve, snížení cerebrální perfúze a s tím riziko cévní mozkové příhody se týká hlavně pacientů nad 50 let s arteriosklerózou mozkových cév. Sledování hematokritu, hodnot lipidového a cholesterolového metabolismu během léčby je schopno včas detekovat nežádoucí změny a úpravou dávky jim zabránit. Sledování aterosklerotického profilu pacienta je nutné i ke změně životosprávy (dieta, kouření, pohybová aktivita) a může mít velmi pozitivní konečný efekt na jeho celkový zdravotní stav (Hellstrom 1997).

Vliv terapie androgeny na androgen dependentní vývoj prostaty – hlavně **na benigní hyperplázii a karcinom prostaty** je palčivou otázkou („hot question“) minulé i současné urologie (Kawaciuk 2001). V rozvaze o působení androgenů na vývoj prostaty je zdůrazňováno, že u mužů, kteří trpí androgenní deficiencí od dětství (v minulosti kastráti) se benigní hyperplázie prostaty nevyskytuje. Toto

onemocnění prostaty se však objevuje typicky v období, kdy u muže hladiny androgenů klesají (5. – 6. dekáda života). V tomto období se také zvyšuje relativní objem tukové tkáně (*Body Mass Index*) a to zejména objem viscerálního abdominálního tuku. Tuková viscerální tkáň (maskuliní obezita typu „jablka“) je bohatá na aromatázy, které konvertují testosteron na estrogény (estradiol, estron, estriol). Současně s přibývajícím věkem stoupá hladina SHBG (Sex Hormon Binding Globuline), který má daleko větší vazebnou kapacitu pro androgény, nežli pro estrogény. Vznikající dysbalance mezi hladinou biologicky dostupného testosteronu a estrogény je pravděpodobně jedním z faktorů, který indukují hyperplastické změny prostatické tkáně. Proto péče o zachování přirozené produkce androgenů má reálně pozitivní vliv na vývoj prostaty. Podávání exogenních androgenů jako prostatoprotektiva s pozitivním efektem bylo pozorováno v animálních studiích. Benigní hyperplázie prostaty není kontraindikací k substituční terapii testosteronem. Při těžké obstrukci, způ-

sobené BHP, má být nejdříve vyřešena obstrukce. Obstrukce středního či mírného stupně představují parciální kontraindikaci, která po zlepšení obstrukční symptomatologie pomíjí.

U **karcinomu** prostaty je androgenní závislost prokázána (Tanagho et al. 1994, Walsh et al. 1992). Podávání androgenů však nebylo nikdy prokázáno jako iniciátor maligních změn prostaty. Při racionální úvaze k indikaci terapii androgenů u starších mužů je vhodné zvážit následující argumenty. Karcinom prostaty se objevuje s narůstající četností u stárnoucích mužů, obvykle po 50. roce života. S každou dekádou četnost roste. Po 50. roce života (a s každou další dekádou) však významně klesá produkce androgenů u muže. Kromě toho se zvyšuje hladina SHBG, který váže androgény do biologicky neaktivní vazby. Klesá hladina biologicky aktivního testosteronu, neefektivnějšího androgenů. Afinita SHBG k testosteronu je vyšší než k estrogenům, a vznikající nerovnováha androgeny – estrogény (ve prospěch estrogenů) je objektivně stanovitelná. Karcinom prostaty

se tedy nejvíce objevuje u muže ve věku, kdy má nejméně biologicky dostupných androgenů a nejvíce biologicky dostupných estrogenů, které mají antiandrogenní efekt.

Další racionální úvaha se týká 20-ti letého používání nonhepatotoxických testosteronových esterů k HST u mužů ve vyspělém světě. Během této doby nebyla prokázána pozitivní souvislost substituce androgenů a zvýšeného výskytu karcinomu prostaty u mužů s touto terapií.

Moeller a Hoffmann (2001) prokázali, že nízké hladiny testosteronu jsou u pacientů s Ca prostaty spojeny s vyšším gradínem (Gleasonovo skóre) a s kratším přežíváním, než u eugonadálních mužů. Histopatologické hodnocení pomocí Gleasonova skóre se pohybuje ve významně vyšší úrovni u mužů s sérovou hladinou testosteronu pod 3,0 ng/dl (jednotky užívané v USA), nežli u mužů s vyšší hladinou testosteronu – nad 3 ng/ml. Jsou-li karcinomové buňky již přítomny, může podávání androgenů akcelerovat jejich růst. Proto je terapie androgeny u mužů s karcinomem prostaty kontrain-

Boehringer - Silomat

dikována.

K terapii karcinomu prostaty je užívána androgenní deprivace. Z toho však nelze soudit, že androgeny vyvolávají karcinom prostaty. Pak by jej logicky museli mít nejčastěji muži v období, kdy mají nejvíce biologicky dostupných androgenů, tj. ve 3. dekádě života.

Obava z podání androgenů muži s nedeťovaným karcinomem prostaty vede lékaře k pečlivému vyšetření muže před podáním léku (vyšetření per rectum + PSA) a k svědomitému sledování vývoje prostaty během terapie. Tento postup zvyšuje včasný záchyt klinicky „němých“ postižení prostaty, které mají lepší terapeutickou prognózu než symptomatická onemocnění.

V zemích, kde je HST androgeny pro muže již etablována, je možné sledovat vývoj „HST versus prostata“, který se podobá vývoji terapie u žen v menopauze „HST estrogenu a gestagenu versus endometriem a prsů“. Při správném postupu nejen že nestoupá výskyt nádorových onemocnění, ale jsou dříve diagnostikovány, v nižším stadiu, kdy lépe reagují na léčbu.

Vzhledem k tomu, že kontraindikace (zejm. Ca prostaty) se může vyvinout během léčby androgeny, což vyžaduje rychlé přerušování terapie, má být dáována přednost krátkodobě působícím preparátům (perorální, transdermální, bukalní formy) před dlouhodobě působícími formami léčiv, která vytvářejí v organizmu depot (intramuskulární, subdermální).

Věk pacienta není sám o sobě kontraindikací k substituční terapii testosteronem, jsou-li vyloučeny kontraindikace.

Hormonální substituční terapie androgeny – aktuální doporučení International Society of Andrology (ISA International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a European Association of Urology (EAU) 2006

Nezbytná vyšetření před začátkem léčby:

Anamnéza

Celková závažná onemocnění, zejména onemocnění kardiovaskulárního systému, ledvin, jater.

Kouření, abúzus alkoholu.

Léková anamnéza. Anamnéza onemocnění pohlavních orgánů, zejména varlat a prostaty, anamnéza fertility. Rodinná anamnéza karcinomu prostaty.

Klinické vyšetření

- ▶ Celkové somatické vyšetření s klinickým hodnocením stavu kardiovaskulárního systému, biologického věku muže, známek periferního obstrukčního arteriálního postižení, známek androgenizace, distribuce tělesného tuku. Vyšetření krevního tlaku a pulzu.
- ▶ Klinické vyšetření prsů muže pečlivou palpací.
- ▶ Klinický stav genitálu: Penis – stav topořivých těles, předkožky a ústí uretry. Varlata – velikost, tonus, další obsah skrůta (nadvarlata, cévní pleteně). Vyšetření per rektum s pečlivým palpačním hodnocením stavu prostaty.

Laboratorní vyšetření

Testosteronémie (*optimálně hladina celkového a volného testosteronu*), SHBG, prolaktin, PSA (*tPSA, f/tPSA*), LH. Hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu v poměru k věku pacienta.

Doporučená vyšetření před zahájením terapie

Indikace podle anamnézy a klinického stavu pacienta: cholesterolémie, glykémie, lipidový profil, krevní obraz. Hormonální vyšetření: hladina FSH, progesteronu, estradiolu, DHEA, DHEA sulfátu, STH-HGH, IGF-1, free testosteronu, DHT, kortizolu. BMI („body mass index“): poměr aktivní a tukové tělesné hmoty.

Kontraindikace k HST androgeny u mužů

- ▶ karcinom prostaty
- ▶ karcinom prsu
- ▶ tumor jater
- ▶ prolaktinom
- ▶ spánková apnoe v anamnéze

Cíle hormonální substituční terapie androgeny

- ▶ zlepšení symptomů deficiencie testosteronu
- ▶ nastavení a udržení stabilních fyziologických koncentrací celkového a biologicky dostupného testosteronu a jeho hlavních metabolitů: dihydrotestosteronu a estradiolu
- ▶ dosažení terapeutických cílů s minimem vedlejších účinků

Nežádoucí účinky HST testosteronem

- ▶ indukce erytropoézy
- ▶ spánková apnoe – vše zejména u pa-

cientů nad 50 let

- ▶ polycytémie
- ▶ akcelerace tumorózního onemocnění jater

Indukce erytropoézy vede ke zvýšení viskozity krve, tím ke snížení cerebrální perfúze. Zvyšuje se tak riziko CMP u pacientů s přítomnou aterosklerózou mozkových cév, zejména u kuřáků a hypertoniků s hypercholesterolémií. Určitý stupeň **retence natria** je obvyklým průvodním jevem u HST androgeny, ale množství retinovaného sodíku je obvykle malé. Závažnější retence extracelulární tekutiny a natria se může objevit u pacientů s kongestivním srdečním selháním a renálním selháním, kdy se mohou objevit otoky. U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr mezi prospěchem a rizikem léčby.

Vliv HST na **androgen-dependentní vývoj stavu prostaty**: před terapií je nutné vyšetřit stav prostaty, během léčby monitorovat vývoj případné benigní hyperplázie, myslet na možnost vzniku karcinomu prostaty nezávisle na léčbě a **včas detekovat vznik karcinomu**. Incidence karcinomu prostaty výrazně stoupá s věkem, proto je zvýšená pozornost věnována mužům již po 45. roce života. Stav prostaty před HST androgeny je však nutné vyšetřit u mužů jakéhokoli věku.

Racionální HST androgeny podle věku pacienta

Věk 14 – 18 let

Terapii vede specializovaný lékař v oboru andrologie, dětské urologie či dětské endokrinologie. Léčba je velmi individuální. Tento příspěvek je věnován dospělým a stárnoucím mužům, problematika pediatrické preventivní andrologie zasluhuje samostatné pojednání.

Věk 18 – 45 let

Efektivní HST:

- ▶ p.o. testosteron undekanoát 4x40 mg či 2x80 mg/24 hodin (preparát **Undestor**)
 - ▶ i.m. testosteron undekanoát 250 mg/ml, podávání 1x za 10 – 14 týdnů, po první aplikaci kontrola a případně podání druhé dávky dříve – za 6 týdnů (preparát **Nebido**)
 - ▶ i.m. 100 mg monokomponentního androgenního preparátu na týden, v zahraničí je užíván testosteron enantát či cypionát, které u nás nejsou registrovány
- Depotní testosteron izobutyryát (prepa-

rát **Agovirin depot**) je podáván v množství 25 – 50 mg jednou za 14 dnů

- ▶ kombinace esterů testosteronu s odpovídajícím dávkováním (100 mg/týden) – podávání vícekomponentního preparátu v kombinaci esterů s rozdílnou dobou účinnosti: testosteron propionát, fenypropionát, izokaproát a dekanoát (preparát **Sustanon 250**) v dávkování 250 mg 1x/2 – 3 týdny

Sledování pacienta

- ▶ Klinické kontrolní vyšetření nejméně 1x ročně s monitorací subjektivního efektu a objektivního nálezu. Vyšetření prostaty per rectum.
 - ▷ *každý rok po 40. roce života, současně stanovení PSA*
- ▶ Laboratorní vyšetření
 - ▷ *hodnocení hormonálních hladin:* prováděno při klinických kontrolách, tj. nejméně jednou ročně, minimální rozsah: testosteronémie, prolaktinémie, hladina SHBG, LH.
 - ▷ *Hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu v poměru*

k věku pacienta

Odběry se provádí:

- 2–3 hodiny po p.o. podání
- 3–5 dnů po i.m. injekci (aplikace 1x týdně)
- 2. či 3. týden po i.m. injekci, či před aplikací další dávky (při delších intervalech podávání)

U pacientů s anamnézou kouření, s hypercholesterolémií a hypertenzí je nutno doporučit další vyšetření:

- ▷ **hematokrit** před terapií, po 2 a 4 týdnech, po 3 měsících a pak v ročních intervalech
Zvýšení o 4% znamená riziko chronické hypoxie a spánkové apnoe, je nutné přerušit HST a další vyšetření.
- ▷ **stanovení sérových triglyceridů, celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu** na začátku a pak v 3 měsíčních intervalech

Věk nad 45 let

Zpravidla je nutné snížení dávky či prodloužení intervalu podávání o 25 – 50 %, neboť metabolická clearance testostero-

nu se snižuje s věkem. Snižuje se tak riziko polycytémie, spánkové apnoe, riziko podpory růstu nově vzniklého Ca prostaty (pokud vznikne během terapie).

Sledování pacienta

- ▶ Klinické kontrolní vyšetření s monitorací subjektivního efektu a objektivního nálezu.
Vyšetření prostaty per rectum a stanovení PSA: 1. rok terapie po 3 měsících, dále po roce.
- ▶ Laboratorní vyšetření
 - ▷ *Hodnocení hormonálních hladin*
Prováděno při klinických kontrolách. Rozsah vyšetření a odběr je prováděn stejně jako u věkové skupiny do 45 let.
 - ▷ *Hodnocení hematokritu, metabolismu cholesterolu a lipidů* – během terapie testosteronem se může vyvinout polycytémie. Je proto indikováno periodické hematologické vyšetření, kromě stanovení hodnot před terapií také vyšetření během prvního roku každé 3 měsíce, dále 1x ročně. Podle výsledků může být

Boehringer - Mucosolvan

nutná úprava dávky.

- ▷ Zvýšení *density kostní* při terapii testosteronem je znatelné a může vést k snížení výskytu fraktur. **Hodnocení kostní density** je přínosné každé 2 roky, pokud je indikace, pak i častěji.

U mužů s nízkými sérovými hladinami testosteronu a s **erektivní dysfunkcí** terapie testosteronem sama o sobě nemusí vést ke zlepšení erektility. Pak je třeba zvážit léčbu v kombinaci dalších léčebných možností, včetně inhibitorů PDE-5. Muži neodpovídající na terapii PDE-5 inhibitory mohou mít nízké hladiny testosteronu a mohou potřebovat substituční terapii testosteronem.

Transrektální sonografické vyšetření a biopsie prostaty jsou provedeny kdykoliv je podezření na patologické změny prostaty, které by mohly ukazovat na karcinom. Do vyloučení karcinomu vysazení HST androgeny.

Muži, kteří byli úspěšně léčeni pro Ca prostaty a mají potíže prokazatelně související s nízkou hladinou androgenů (symptomatický hypogonadismus) jsou kandidáty na substituční terapii testosteronem. Ovšem po uplynutí rozumného („prudent“) intervalu od doby, kdy nebyl prokázán reziduální karcinom. Rizika a prospěch léčby musí být pacientovi jasně vysvětlena a on jim musí porozumět. Sledování pacienta musí být obzvláště pečlivé. Neexistují naprosto jednoznačné argumenty pro ani proti tomuto doporučení. Lékař musí ukázat dobrou klinickou rozvahu spolu s adekvátním znalostmi výhod a nevýhod léčby testosteronem v této situaci.

Z hlediska užítka léčby pro pacienta a bezpečnosti terapie je třeba zvážit **hodnoty optimálních sérových hladin**, kterých je možné léčbou dosáhnout. V současnosti (Nieschlag, Swerdloff, Behre et al. 2004, Behre 2006) jsou doporučovány sérové hladiny adekvátní hladinám mužů mladšího až středního věku, které mají být terapeutickým cílem. Je nutné se vyhnout dosažení suprafyziologických hodnot. Udržení cirkadiálního rytmu sérových hladin testosteronu se zdá být žádoucí, ale průkazné informace svědčící pro či proti udržení cirkadiálního rytmu při terapii nejsou k dispozici. Tento postup představuje základní variantu péče o muže s nedostatkem androgenů („late onset hypogonadismus“, „LOH“, „(P)ADAM“). Podle klinické rozvahy lékaře a stavu pacienta je nutno léč-

bu individualizovat.

Pro substituční terapii mají být užívány preparáty na bázi přirozeného testosteronu. Současně dostupné intramuskulární, perorální, subdermální, transdermální a bukalní preparáty mají prokázanou bezpečnost a účinnost. V České republice jsou t. č. dostupné jen intramuskulární a perorální preparáty, připravuje se transdermální preparát **AndroGel**.

Alkylované preparáty, jako je 17-alfa metyltestosteron jsou obsoletní vzhledem k potenciální hepatotoxicitě a nemají se používat.

Nejsou k dispozici žádné průkazné informace o přínosu substituce DHT (dihydrotestosteronem) u stárnoucích mužů, což se týká také jiných androgenních preparátů jako je DHEA a DHEA-S, androstendiol a androstendion (Nieschlag, Swerdloff, Behre et al. 2004).

Choriový gonadotropin (hCG) stimuluje produkci testosteronu v Leydigových buňkách, ale u starších mužů o poznání méně než u mužů mladších. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici dostatečné informace o účincích a vedlejších účincích terapie hCG u starších mužů, nelze tuto terapii k řešení „LOH“ doporučit.

Během léčby má být sledována reakce – zlepšování symptomů a známek androgenního deficitu. Pokud se nedostaví klinické zlepšení, má být léčba přerušena a mají se hledat příčinné souvislosti nedostatečného efektu.

Zvýšení sérových hladin testosteronu vede obvykle ke zlepšení nálady („mood“) a celkového stavu („well – being“). Pokud se objeví negativní behaviorální efekt, je nutná úprava dávkování nebo přerušování terapie.

Lékař indikující terapii má mít dostatečné znalosti a má adekvátně rozumět farmakokinetice, výhodám a nevýhodám jednotlivých léčebných postupů.

Závěr

Terapie androgeny u mužů prodělala několik vývojových období. V prvním období byly androgeny podávány ve formě hepatotoxických derivátů často neselektivně při sexuálních dysfunkcích i onemocněních prostaty. Poté, kdy byly zjištěny jejich negativní účinky na jaterní tkáň, byly naopak zavrženy.

Nyní se blížíme v praxi racionální terapii. K dispozici jsou nonhepatotoxické perorální estery testosteronu, které obcházejí portální řečiště resorpcí přes lymfatický systém, a nonhepatotoxické estery pro

intramuskulární podání.

V blízké době se v České republice pravděpodobně dočkáme transdermálních, nazálních či bukalních systémů, uvolňujících androgeny s biologickou dostupností ještě bližší fyziologickým podmínkám. Depotní intramuskulární a subdermální preparáty mají své výhody i nevýhody. Ve starším věku je výhodné, pokud lze léčbu rychle přerušit.

Profil „bezpečnost – účinnost“ svědčí jednoznačně pro indikované podávání těchto léků.

Je ovšem nutno respektovat pravidla podávání těchto léků. V tomto ohledu se terapie androgeny neliší od jiné léčby. Základem terapie musí být adekvátní diagnóza a klinická rozvaha týkající se nejen aktuálního stavu pacienta, ale i perspektivy, budoucnosti jeho fyzického, mentálního a sociálního stavu. Vzhledem k tomu, že je to někdy dosti složité, zaslouží si tato problematika (a také mužské pohlaví) samostatný medicínský obor – andrologii.

Literatura:

- 1) Krause, W., Rothauge, C.-F.: *Andrologie*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1991.
- 2) Kubiček, V.: *Mužská infertilita a erektilní dysfunkce*. Galén, Praha 1996.
- 3) Kubiček, V.: *Terapie androgeny v urologii*. Edice Endokrinní terapie, Schering AG, 1997.
- 4) Ledda, A.: *Vascular Andrology*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1996.
- 5) Tanagho, E. A., Mc Aninch, J.: *Smith, s General Urology*. San Francisco, Lange Medical Book 1995.
- 6) Wagner, G., Sarraon, J. P., Juenemann, K. P. et al.: *Erectile Dysfunction and Male Infertility - EAU Teaching Course, Xth Congress of the European Association of Urology*, Berlin, July 13-16, 1994.
- 7) Walsh, P. C., Retik, A. B., Stamey, T. A., Vaughan, E. D.Jr.: *Campbell, s Urology*, Philadelphia, W.B. Saunders 1992.
- 8) Nieschlag, E., Behre, H. M.: *Andrology - Male reproductive Health and Dysfunction*. Springer - Verlag, Berlin 1997
- 9) Hellstrom, J. G. W.: *Male Infertility and Sexual Dysfunction*. Springer - Verlag, New York 1997
- 10) Waites, G. M. H., Frick, J., Baker, G. W. H. et al.: *Current Advances in Andrology (Proceedings of the vith International Congress of Andrology)* Salzburg, Austria, May 25 - 29, 1997. Monduzzi Editore, Milano 1997
- 11) Kubiček, V.: *Racionální substituční terapie androgeny, Andrologie, supplementum 2000*. Praha 2000
- 12) Kawaciuk, I.: *Přínos a rizika androgenní substituce*. *Andrologie 2001*, Praha 2001
- 13) Nieschlag, E., Swerdloff, R., Behre, H.M. et al.: *Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males*. ISA, ISSAM, Torrance, CA, USA 2004 *Materiál ISA a ISSAM určený k připomínkám členů*.
- 14) Moeller, Hoffman: *Grading of prostate carcinoma in hypogonadal men (in "Late Onset Hypogonadismus"*, ISSAM Congress, Praha 2004)
- 15) Kubiček, V.: *Stárnoucí muž - stále nové skutečnosti*. *Medical Tribune*, č. 1, vol. 1, str.7, Praha 2005.
- 16) Behre, H.: *Algorithm for diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism - ISA, ISSAM and EAU recommendations*. Salzburg, The 5th World Congress oh The Aging Male, 9. - 12. 2. 2006.
- 17) Kubiček, V.: *Hormonální substituční terapie androgeny*. *Newsbulletin ČSSM 1/1, Androboros*, České Budějovice 2006

Anamnéza 66letého muže

MUDr. Vít Skalička

Praktický lékař, Melč

Motto: Není moudré stanovovat diagnózu chronické bronchitidy a emfyzému při negativní kuřácké anamnéze, vyjma případy, kdy rodinná anamnéza svědčí pro deficit α 1-antitrypsinu.**Pacient 9 let léčený pro epizody produktivního kašle s febriliemi, pod diagnózou chronické bronchitidy. Poslední 2 roky recidivující bronchopneumonie.****RA:** matka v 88 letech žije, otec zemřel, neznámo jak stár, na vykrvácení, byl alkoholik. Dva bratři a sestra - všichni zdraví.**OA:** Perinatální encefalopatie - mentálně retardovaný v pásmu mírné oligofrenie, lehká kvadruparéza, pes equinovarus l.sin., v 6 letech polio. Dlouhodobě disp. pro epilepsii, záchvaty cca 1x do roka. Posledních 10 let otoky DKK, v.s. venózní etiologie, bez varixů. Seboroická dermatitida.**PSA:** Od dětství klientem ústavů sociální péče. Částečně soběstačný. Komunikativní a dobře spolupracující s personálem ústavu.**Ab:** nikdy nekouřil, ani pasivně, alkohol nepije.**FA:** dlouhodobě Sanepil 3x1, Chlorprotixen 50 mg 0-0-1, Anavenol 3x1 intermitentně Furon 1x za 3 dny zevně 3% salicylový olej, Nizoral šampón.**NO: Od roku 1997** opakované infekty horních cest dýchacích 2x - 5x ročně, i v 4měsíčních epizodách, vždy s kašlem s hojnou expektorací. Při atakách většinou subfebrilie, čisté sklípkové dýchání, od 2001 ale opakovaně i pískoty, opakovaně nález FW okolo 32/hod, leukocytóza 11 000/ μ l., častá potřeba ATB terapie. RTG srdce a plic v roce 2001 bez patologických změn. V remisích zůstává elevace FW okolo 19/hod. **Od r. 2001 dg. chronické bronchitidy.****V lednu až dubnu 2003** léčen ambulantně pro vleklu exacerbaci s vždy jen přechodným efektem ATB léčby. V dubnu 2004 progres - rozvoj febrilií 39-40°C, FW 104/hod., pacient odeslán k hospitalizaci na interním oddělení. RTG nález plic: vpravo bazálně parakardiálně zmnožená až splývající kresba - **bronchopneumonia basalis l.dx.** Při ústavní léčbě regrese nálezu. Po propuštění menší epizoda kašle bez horečky v červnu 2003. Také v roce 2004 4x febrilní epizoda kašle, v mezidobí prakticky trvale mírný kašel s expektorací čirých vazkých hlenů, bez dušnosti, auskultačně intermitentně bronchitické fenomény. Občas u jídla bez nauzey zvrací. Dg. jako infekty horních cest dýchacích s exacerbací chronické bronchitidy. Od června 2004 pravidelná inhalace Vincentky s Mucosolva-

nem s efektem hojného vykašlávání hlenu.

31.1. - 8.2.2005 hospitalizován pro jiné onemocnění - epileptický záchvat, za hospitalizace febrilie, subjektivně bez dechových obtíží, ausk. plicní nález normální, ale RTG nález bazální pneumonie l.dx. v téže lokalizaci jako v dubnu 2003, CRP 57, po 7denním přeléčení Amoksilavem pokles CRP na 46.**3 dny po propuštění 11.2.** ataka horečky až 39,1°C, znovu nasazena ATB a mukolytická léčba. Kontrolní RTG 14.2. nonregrese pneumonického nálezu. Od 15.2. afebrilní. 21.2. další recurence febrilií - až 39,5°C, bez dušnosti, obj. febrilní facies, tachypnoe 25/min, bez cyanózy, AS pravidelná 100/min, dýchání s dif. jemnými chrůpky bilaterálně bazálně. Nasazen klaritromycin (již třetí ATB v řadě za této exacerbace). Od 23.2. rozvoj dušnosti a pocitu zahlnění hlenem, obj. chrčení, tachypnoe 31/min, vykašlávání rezavého hlenu, dýchání vpravo bazálně s krepitem. Odeslán k hospitalizaci.**24.2. - 7.3.2005** hospit. na plicním oddělení. Při přijetí dýchání s ojeď. expiračními vrzoty, vpravo oslabené, do poloviny rachůtky. KO: RBC 4,09, Hb 121, HTC 0,358, WBC 6,51, PLT 237, glykémie 6,6, CRP 132...75, ostatní biochemie bez pozoruhodností. SaO2 89,5%. Spirometrie: VC 2,22 - 57% NH, FVC 55% n.h., FEV1 2,09 (71% NH): lehká obstrukční porucha plic se středně těžkou restrikcí VC plic. RTG srdce a plic: mediastinum nerozšířeno, nehomogenní kresba navazující na pravou srdeční konturu, laterálně až ložiskově splývající - bronchopneumonie l.dx. Kultivace sputa: Klebsiella pneumoniae, candida albicans, vyšetření na BK negativní. Při ATB a bronchodilatační a expektorální léčbě ústup teplot a normalizace auskultačního nálezu a subj. zlepšení, ale kvůli přetrvávající vysoké FW 109/hod a jen částečné regresi RTG nálezu doporučeno pokračovat v terapii Zinnatem a Euphyllinem.Závěr z hospitalizace: **Bronchopneumonický syndrom l. dx. v částečné regresi, exacerbace chronické bronchitidy.**Stav pacienta i po propuštění neutěšený: občas při jídle zvrací, cítí se slabý, dle ošetřujícího personálu zchátral. Shledán úbytek váhy 9kg z 67 na 58kg za posledních 6 měsíců. Progrese kvadruspasticity, zhoršení stereotypu chůze. Stále zahlněný. **17.3. - 21.3.** opět

subfebrilie i přes pokračující cílenou ATB terapii dle výsledků kultivace a citlivosti, dýchání opět s přízvuc. chropy při pravé bazi, mírně přítlušený poklep bazolaterálně vpravo, CRP 17. Pomýšlím na specifickou nebo maligní etiologii. Doporučuji rehospitalizaci na plicním odd. k dovyšetření stavu.

24.3.2005 pacient znovu přijat na plicní oddělení. 8.4. provedeno CT vyšetření plic a mediastina s nálezem výrazně rozšířeného jícnu - až na 4 cm, obsahující hladinku potravy, stěna není v této úrovni ani níže dilatována, distálněji je již průsvit normální. Endoskopie jícnu: opakovaně hned za Killiánovým svěračem zapadáme do objeného divertiklu se zbytky stravy - opakovaně nenacházíme cestu do jícnu a stáčíme se v divertiklu. Závěr: objemný divertikl Zenkerova typu. Doplněna pasáž jícnem: zenkerův divertikl, vel. 6x4cm, vytlačující jícen a trecheu ventrálně, se stagnací potravy a regurgitací kontrastní látky do dýchacích cest.Závěr: **Objemný Zenkerův divertikl, recidivující bronchopneumonie bazálního laloku P plicí aspirační etiologie.** Vedlejším nálezem z CT vyšetření je Chilaiditiho syndrom - interpozice kolon mezi P brániční klenbu a játra.**17.5.-31.5.2005** hospitalizace na chirurgické klinice. **25.5.2005** provedena v c.a. resekce divertiklu a myotomie m. cricopharyngealis.**Po měsíci od operace: 15.6.2005** váha 60 kg - přibral 5 kg za 3 měsíce. Není již zahlněný, nekašle, nezvrací. Obj. eupnoe. Dýchání čisté sklípkové. **Následující rok** : postupná restituce celkového stavu. Spontánní ústup mírné anémie. Již 15 měsíců bez jediné epizody produktivního kašle.**Komentář: Případ je ukázkou úskalí spojených se stereotypním způsobem péče o dlouhodobě zdravotně postižené. Během léčby se objevilo několik diferenciálně diagnostických indicií: nekuřáctví, zpochybňující dg. CHOPN, recidivující bronchopneumonie v lokalizaci předilekční pro aspiraci (dolní lalok P plicí), nekompletní a ne vždy přítomný fyzikální bronchitický nález, nepřesvědčivý spirometrický nález, nevysvětlené zvracení při jídle bez nauzey, relapsy při ATB léčbě.**

Léčba přechodné, krátkodobé a chronické nespavosti

MUDr. Lucie Závěšická

Psychiatrické centrum Praha

Souhrn:

V literatuře se uvádí výskyt chronické nespavosti kolem 10%. Léčba při chronické poruše spánku je odlišná od terapie přechodné a krátkodobé nespavosti. Při léčbě krátkodobé a přechodné nespavosti dáváme přednost lékům (benzodiazepiny, anihistaminika, hypnotika III. generace). Při léčbě chronické nespavosti je na prvním místě kognitivně behaviorální psychoterapie, dále antidepresíva, případně intermitentní podávání hypnotik III. generace.

Klíčová slova:

nespavost, benzodiazepiny, hypnotika III. generace, antidepresíva, kognitivně behaviorální psychoterapie

Hypnotika III. generace

Zolpidem

Zolpidem je krátkodobě působící imidazopyridinové hypnotikum. Je agonista GABA, GABA A receptoru, váže se selektivně na alfa podjednotku GABA A benzodiazepinového receptoru, omega – BZ1. Vylučovací poločas má 2,4 hod (tab. č. 3). Podle výsledků dvojité slepých kontrolovaných studií, které srovnávají zolpidem s placebem (11) zlepšuje zolpidem kvalitu spánku pacientů s primární insomnií, zkracuje spánkovou latenci, zvyšuje spánkovou efektivitu, zvyšuje celkovou dobu spánku, celkovou spánkovou periodu, zvyšuje množství S3 + S4, stadia S1, S2 a REM se signifikantně nemění. Zolpidem nenarušuje spánkovou architekturu, tyto výsledky popisují autoři v několika studiích, které srovnávají toto hypnotiku s placebem (11).

Zopiklon

Zopiklon je imidazopyridinové hypnotikum. Většinou ho autoři zařazují do skupiny hypnotik se středně dobrým účinkem. Je agonista GABA A receptoru, váže se selektivně na alfa podjednotku GABA A benzodiazepinového receptoru, omega – BZ1. Jeho vylučovací poločas je 5 hodin (tab. č. 3).

Zaleplon

Zaleplon je velmi krátkodobě působící py-

Akutní a přechodná nespavost

Často se setkáváme v ordinaci praktického lékaře s přechodnou (trvá několik nocí) a s krátkodobou nespavostí (trvá 1 až 4 týdny).

Obecně lze uvést, že v terapii přechodné a krátkodobé insomnie nejprve zhodnotíme, zda pacient správně dodržuje principy spánkové hygieny a vyloučíme vliv zevních faktorů na vznik insomnie. Pak můžeme přistoupit k farmakoterapii, která by měla být krátkodobá (maximálně 4 – 6 týdnů). V současné době preferujeme hypnotika III. generace (zolpidem, zopiklon, zaleplon), použít však můžeme i léky ze skupiny benzodiazepinů.

Pro léčbu akutní a přechodné nespavosti se používají, benzodiazepiny, hypnotika III. generace (zolpidem, zopiklon, zaleplon) a antihistaminika.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny působí na vazebná místa GABA A receptoru. Benzodiazepiny se vážou na BZD1 (omega1) a BZD2 (omega2) vazebná místa. Omega1 vazebné místo zprostředkovává anxiolýzu, sedaci a spánek, omega2 vazebné místo zprostředkovává myorelaxaci a antikonvulzivní účinek. Existuje řada preparátů s krátkým, středně dlouhým a dlouhým poločasem účinku (tab. č. 1).

Spánek navozený benzodiazepiny má tyto charakteristiky : zkrácená spánkové latence, snížení počtu nočních probuzení, zvýšení stadia 2NREM, snížení 3a4NREM, dochází k lehkému až střednímu potlačení REM spánku (Švestka 1995). Mezi nežádoucí účinky těchto preparátů patří: reziduální příznaky po ránu, potenciace s jinými tlumivými látkami, abstinenční syndrom po vysazení při dlouhodobém podávání, riziko vzniku závislosti, anterográdní amnézie, po vysazení rebound insomnie (Švestka, 1995).

tabulka č. 1

Benzodiazepiny podle poločasu vylučování

Název léku	Dávkování (mg)	Vylučovací poločas (hodiny)	Aktivní metabolit
midazolam	7,5 – 15	1,5 – 2,5	+
triazolam	1,5 – 5,5	1,5 – 5,5	+
temazepam	10 – 30	5 – 15	-
oxazepam	15 – 30	5 – 21	-
lorazepam	1 – 4	10 – 20	-
flurazepam	15 – 30	50 – 100	+
flunitrazepam	1 – 2	20 – 30	+
diazepam	5 – 20	30 – 100	+
chlóraxepam	3,75 – 15	30 – 100	+
clonazepam	0,5 – 2	18 – 50	-
alprazolam	0,5 – 1	6 – 20	+
chlórdiazepoxid	10	5 – 100	-

razolopyrimidinové hypnotikum. Je agonista GABA, váže se na omega – BZ1 receptor situovaný na alfa podjednotce GABA A. Jeho vylučovací poločas je 1 hod., tedy velmi krátký (tab. č. 3).

Antihistaminika

Antihistaminika se někdy používají jako hypnotika, především hydroxyzin, diphenhydramin, doxylamin, promethazin (tab. č. 4). Využívá se jejich vedlejších sedativních účinků. Jsou alternativou pro léčbu nespavosti u pacientů, kteří mají v anamnéze abusus nebo syndrom závislosti na benzodiazepinech. Může na ně vzniknout poměrně rychle tolerance a mohou způsobit denní ospalost. Je potřeba také myslet na jejich centrální a periferní anticholinergní účinky.

Chronická nespavost

Výskyt nespavosti je podle různých studií 5 – 35 % (7). Buysse(1) došel k závěru, že asi u 35 – 40 % pacientů s insomnií je zároveň diagnostikováno psychiatrické onemocnění, přibližně u 10 – 20 % je insomnie způsobená poruchou respirace ve spánku nebo syndromem neklidných nohou a periodických

pohybů končetin ve spánku. Zbývajících 10 – 20 % pacientů trpí insomnií primární (1). Většina studií uvádí incidenci chronické nespavosti kolem 10 % (5).

Chronická nespavost by se měla léčit, zejména proto, že její komplikací může být rozvoj depresivních příznaků (9, 17). Pokud se jedná o sekundární nespavost mělo by být nejprve léčeno základní onemocnění příslušným odborníkem (somniaolog, pneumolog, neurolog, internista, psychiatr). V dalším kroku bychom měli zkontrolovat, jestli pacient dodržuje principy spánkové hygieny. Při léčbě chronické nespavosti dáváme přednost nefarmakologickým terapeutickým přístupům, zejména kognitivně behaviorální terapii. Vzhledem k rozvoji tolerance a následného vzniku závislosti při dlouhodobém použití hypnotik, volíme v terapii chronické insomnie nejčastěji antidepressiva, délka terapie s pohybuje nejčastěji mezi 6 – 9 měsíci.

Kognitivně behaviorální psychoterapie nespavosti

Kompletní kognitivně behaviorální terapie insomnie se skládá z následujících částí:

Edukace

Pacient by měl být edukován o četnosti výskytu insomnie v populaci a o základních fyziologických mechanismech řídicích spánek a bdění. Pacienti trpící insomnií mívají často zcela mylná přesvědčení týkající se spánku obecně. Domnívají se například, že je nutné spát nejméně osm hodin denně bez jediného nočního probuzení, že je insomnie příznakem závažného onemocnění atp. V rámci edukace je třeba tato přesvědčení vyvrátit, či alespoň zpochybnit, neboť jsou sama o sobě zdrojem úzkosti generujícím insomnií.

Zodpovědět pacientovu otázku „jak dlouho by měl spát“, není zdaleka tak jednoduché, jak se může na první pohled zdát. Průměrný, mladý, zdravý člověk spí zhruba 7 – 8 hodin za noc, ale existují výjimky oběma směry. Velmi zjednodušeně můžeme rozdělit populaci na dva typy spáčů: „dlouhé“ a „krátké“. Někteří z nás potřebují k úplnému pocitu svěžesti i více než 9 hodin spánku, jiní jsou zcela odpočatí již po 4 – 5 hodinách, aniž by si stěžovali na insomnií. Je dobré pacienta uklidnit, že neexistuje „předepsaná doba spánku“, že osm hodin

Sanofi - Stilnox

tabulka č. 2

Benzodiazepiny – dávkový ekvivalent

Název léku	Ekvivalentní dávka (mg)	Užívaná dávka (mg)
bromazepam	3	1,5 – 6
clonazepam	0,25	0,5 – 2
estazolam	1	1,0 – 2,0
flurazepam	15	15 – 30
lorazepam	1	0,5 – 2
nitrazepam	10	5 – 10
oxazepam	15	10 – 30
temazepam	15	7,5 – 30
triazolam	0,25	0,125 – 0,25
quazepam	15	7,5 – 30

Dávkový ekvivalent je vztažen k 1 mg lorazepamu – dávka 1 mg lorazepamu je ekvivalentní 15 mg temazepamu podle Morin and Epsie 2003

tabulka č. 3

Hypnotika III. generace

Název léku	Dávkování (mg)	Vylučovací poločas (hodiny)	Aktivní metabolit
zopiklon	3,75 – 7,5	4,5 – 6	-
zolpidem	5 – 20	2 – 3	-
zaleplon	5 – 10	1	-

tabulka č. 4

Antihistaminika

Název léku	Dávkování (mg)	Vylučovací poločas (hodiny)	Aktivní metabolit
hydroxyzin	25 – 50	15 – 30	+
difenhydramin	25 – 50	60 – 180	-
doxylamin	25	60 – 180	-

spánku je spíše „mýtus“ tradovaný povrchními sděleními v médiích a lidovou tradicí než vědecky ověřeným faktem. Četné výzkumy potvrdily, že i pouhých 5 hodin spánku je doba naprosto dostatečná ke kvalitnímu dennímu výkonu.

Další oblastí, kde by měl pacient získat ujištění z naší strany je buzení během noci. I zcela normální člověk, bez jakékoli spánkové poruchy se budí několikrát za noc na velmi krátkou dobu (zejména při přechodech mezi jednotlivými spánkovými stadii či cykly). Pacient s insomnií však na tyto chvíle bez spánku fixuje svou pozornost, což zvyšuje arousal a pacient nemůže znovu usnout. Tento mechanismus je zásadním v rozvoji poruchy kontinuity spánku.

Spánková hygiena

Spánek velmi závisí na zevních podmínkách, pacientovi doporučíme pohodlnou postel, přiměřenou teplotu, zatemnění (závěsy, rolety), ochranu proti zevnímu hluku (utěsnění oken, ucpávky uší). Konzumaci

nápojů obsahujících kofein omezíme na max. 4 – 5 hodin před usnutím. Pacientovi doporučíme lehkou večeři namísto tučných a těžko stravitelných jídel. Doporučíme omezit konzumaci tabákových výrobků a alkoholu ve večerních hodinách a v noci, ale také omezit fyzickou aktivitu v hodinách před usnutím.

Spánková restrikce

Jednou z nejdůležitějších složek správně vedené terapie je přiměřená spánková restrikce nebo přesněji: restrikce času stráveného v lůžku (24). Pacient nejméně 1 týden sleduje pomocí spánkového kalendáře dobu uléhání, spánkovou latenci, četnost a délku nočních probuzení a dobu definitivního vzbuzení po ránu. Z těchto údajů vypočteme průměrnou dobu spánku za jednu noc. Tato doba se stane výchozí hodnotou pro tzv. povolený čas v lůžku. Spánková restrikce nesmí být větší než 5 hodin za noc, pod tuto hodnotu neklesáme ani u pacientů, kteří spí ve skutečnosti méně než uve-

dených 5 hodin. Dalším důležitým pravidlem je, že doba vstávání se nemění po celou dobu terapie.

Postup při spánkové restrikci je tedy následující: dohodneme se s pacientem na čase ranního vstávání (v závislosti na jeho zvyklostech a povinnostech) a zdůrazníme, že tato doba je fixní – bude platit po celou dobu terapie, včetně dní volna. Pokud dle spánkového kalendáře spal první týden průměrně 5,5 hod. za noc, stává se tato doba výchozí hodnotou spánkové restrikce (pacient bude např. uléhat v 1.00 hodinu a vstávat pravidelně v 6.30 hod.). Tento režim bude dodržovat až do příští návštěvy, kdy spočítáme průměrnou dobu spánku za noc v daném týdnu, ale také průměrnou spánkovou efektivitu v tomtéž období dle rovnice:

$$\text{Spánková efektivita (\%)} = \frac{\text{Celková doba spánku (min.)}}{\text{Celková doba strávená v lůžku (min.)}}$$

Pokud spánková efektivita překročí v předchozím týdnu 85 %, prodloužíme povolenou dobu v lůžku o 15 – 20 minut za noc. Pacient bude tedy moci ulehnout již v 0. 40 hod., vstávat bude stále v 6. 30. Takto pokračujeme týden po týdnu až do dosažení kýžené délky spánku. Pokud spánková efektivita v daném týdnu nedosáhne 850%, zůstává čas spánkové restrikce beze změny i pro následující týden. Je zcela zásadní zvyšovat povolenou dobu v lůžku velmi pozvolna a vždy v závislosti na údajích uvedených pacientem ve spánkovém denníku, nikoli jen prostým odhadem. Dalším důležitým pravidlem, které lze zahrnout do spánkové restrikce je, že pokud se pacientovi nedaří usnout do 15 – 20 minut (ať již večer po ulehnutí nebo po probuzení během noci), opustí lůžko a odejde do jiné místnosti, kde se věnuje klidné, nenáročné činnosti. Do lůžka se vrátí jen pokud se cítí znovu ospalý a tuto instrukci opakuje tolikrát, kolikrát je třeba.

Kontrola stimulů

V této části terapie má pacient za úkol naučit se používat lůžko jen ke spánku a sexu (24). Není tedy povoleno v posteli číst, sledovat televizi, poslouchat hudbu, telefonovat, jíst, pít či provádět jakékoli jiné činnosti se spánkem inkompatibilní, a to i v případě, že pacient je tomu zvyklý. Dalším důležitým bodem je pomoci pacientovi vytvořit přiměřený režim činností předcházejících spánku: nejméně jednu hodinu před usnutím se uvolnit, popřípadě relaxo-

tabulka č. 5

Zásady podávání hypnotik (upraveno podle Janicaka 1999)

- ▶ hypnotika mohou být předepsána až po pečlivém vyšetření pacienta
- ▶ všechna hypnotika by měla být předepsána pouze v krátkodobém režimu (7 - 10 nocí)
- ▶ delší podávání hypnotik se nedoporučuje
- ▶ pacienti užívající hypnotika déle než 3 týdny musíme znovu vyšetřit
- ▶ pokud se insomnie po dvou týdnech léčby hypnotiky objeví znovu, pravděpodobně je to díky duševnímu nebo tělesnému onemocnění či poruše
- ▶ nemělo by být předepsáno větší množství než na 1 měsíc
- ▶ hypnotika u pacientů s anamnézou alkoholové či drogové závislosti by měla být předepsána krátkodobě a pod kontrolou
- ▶ lékař by měl jasně informovat pacienta o rizicích a benefitech hypnotik
- ▶ pacient by si měl plně vědom jak tyto léky bezpečně užívat
- ▶ pokud je nezbytné v léčbě pokračovat, měl by být interval bez léků, trvající 1 - 2 týdny a pak znovu zhodnocen stav pacienta
- ▶ všichni pacienti s rizikem psychické nebo tělesné závislosti musí mít předepsáno nejmenší možné množství hypnotika
- ▶ hypnotika by neměla být předepsána pro bolestivé stavy, výjimkou je situace, kdy insomnie přetrvává přes kontrolu bolesti
- ▶ měli bychom znát podrobnou lékovou anamnézu
- ▶ pacienti s anamnézou záchvatovitěho onemocnění by měli být upozorněni, že nesmí přestat brát hypnotika náhle
- ▶ hypnotika předepisujeme opatrně u pacientů s jakoukoliv plicní chorobou, chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí, spánkovou apnoí a u demencí

vat pomocí níže popsaných standardních technik, věnovat se klidné činnosti a naopak zcela se vyhnout řešení problémů ať již pracovních či rodinných. Je důležité, aby pacient používal každé ráno budík, a to i v případech, že se budí obvykle spontánně. Jedná se velmi důležitou složku posilování spojení postel - spánek. Je striktně zakázáno spát během dne, a to i pokud si pacient stěžuje na neúnosnou ospalost po „špatné noci“. Zákaz spánku během dne vychází z teorie homeostatické regulace spánku a je s výhodou pacienta v tomto smyslu edukovat.

Relaxace

Nejužívanější technikou je Shultzův autogenní trénink, Ostova progresivní relaxace a imaginace. Návlek by měl zprvu probíhat spíše v průběhu večera než těsně před usnutím, až po jejich úplném zvládnutí je můžeme aplikovat k navození spánku.

Kognitivní restrukturalizace

V této části (specifické pro KBT) je pacient veden k pochopení tzv. bludného kruhu insomnie (tab. č. 6). Naší snahou je, aby pacient porozuměl vztahu mezi úzkostí, maladaptivním chováním a insomnií samotnou, naučil se identifikovat a testovat automatické myšlenky týkající se spánku.

Farmakologická léčba poruch spánku

Pokud se rozhodneme pro farmakologickou léčbu, tak je nezbytné dodržovat určitá pravidla, protože nespavost je vždy chronickým problémem a v dlouhodobé léčbě můžeme pacienta poškodit. Největším problémem je iatrogeně vyvolaná závislost na benzodiazepinech podávaných dlouhodobě v indikaci nespavosti.

Antidepresiva

Studii, které by ověřovaly účinnost antidepresiv v indikaci chronické nespavosti, není mnoho. Jedna studie potvrzuje efektivitu paroxetinu v této indikaci (13). Účinnost trazodonu byla ověřena při nespavosti u odvykacího stavu po abusu alkoholu (8), u dystymických a depresivních pacientů (18, 19, 20). Pozitivní vliv mirtazapinu na spánek potvrzují dvě studie, ale u depresivních pacientů (21, 28). Účinnost mianserinu potvrzuje jedna studie, ale ve skupině pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě (14).

Nejsou k dispozici studie, které by ověřovaly, jak dlouho antidepresiva v této indikaci podávat. Stejně tak nejsou studie, které by mapovaly četnost relapsů onemocnění po vysazení antidepresiv. Amitriptylin, mian-

serin, trazodon, fluvoxamin, mirtazapin se podávají v jedné dávce 30 - 45 minut před usnutím. Paroxetin a citalopram se podávají většinou v jedné dávce ráno, nebo rozdělené do dvou dávek ráno a v poledne.

Trazodon

Trazodon normalizuje spánkovou architekturu především blokádou 5 - HT_{2a}, alfa1 a v menší míře H1 receptorů (18). Trazodon mění spánkové parametry u zdravých dobrovolníků, zvyšuje zastoupení hlubokého spánku a snižuje zastoupení povrchního spánku (29). Podání 100 mg trazodonu depresivním pacientům vede ke zvýšení jejich spánkové efektivity, k prodloužení celkové doby spánku, zvyšuje zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku, snižuje počet probuzení v průběhu spánku a příznivě ovlivňuje časná probouzení (18, 19, 20). Do další studie, která potvrzuje pozitivní vliv trazodonu na spánek, bylo zařazeno 72 depresivních pacientů s nespavostí. Trazodon v dávce 50 - 100 mg po 2 týdnech terapie signifikantně zlepšuje spánkové parametry (10). Le Bon ve své dvojité slepé studii u 16 pacientů popisuje po podávání trazodonu při nespavosti v rámci odvykacího stavu po vysazení alkoholu snížení počtu nočních probuzení a zvýšení spánkové efektivity (8). V žádné objektivní studii nebylo podávání trazodonu dlouhodobě, většinou se jednalo o studie, které trvaly několik týdnů. Nejsou k dispozici studie, které by ověřovaly, jestli vzniká tolerance na dávku trazodonu. K rebound insomni po vysazení trazodonu by docházet nemělo (23). Existuje otevřená randomizovaná studie, která srovnává efektivitu trazodonu a zaleplonu na spánek ve skupině 15 psychiatrických pacientů (23). Zaleplon je lépe tolerován a má méně reziduálních příznaků, trazodon prodlužuje více délku a zlepšuje hloubku spánku ve srovnání se zaleplonem. Doporučené dávky trazodonu v indikaci chronické nespavosti jsou 25 - 150 mg na noc (3), zatím ale nejsou k dispozici podrobnější studie, které by přesněji potvrzovaly dávkování v této indikaci. Lék se podává v jedné dávce 30 - 45 minut před spaním, začínáme s malou dávkou, zpravidla 50 mg (někdy i 25 mg) na noc a velmi pomalu dávkou zvyšujeme podle potřeby. Zpravidla podáváme 50 mg tři dny až týden, poté zvýšíme dávku o dalších 50 mg, tu ponecháme opět tři dny až týden. Raději dávku léku zvyšujeme velmi pomalu podle potřeby pacienta. Spánek se upravuje zpravidla do několika dní až týdnů po nasazení léku. Je potřeba počítat se zvýšením

tlumivého efektu a zároveň s potencováním serotonergních účinků léků u pacientů, kteří užívají například SSRI pro depresivní příznaky ráno (například citalopram 20 mg ráno). V tomto případě stačí na nespavost nízká dávka trazodonu. Dávkování je individuální, stejně tak citlivost k nežádoucím účinkům.

Mirtazapin

Mirtazapin působí blokádu alfa2 adrenergních presynaptických receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu do neuronálních synapsí (25). Blokádu presynaptických alfa 2 heteroreceptorů na serotoninových neuronech dále zvyšuje uvolňování serotoninu, dále dochází ke zvýšení počtu zážehů serotonergních neuronů v důsledku stimulace alfa 1 adrenoreceptorů. Při dlouhodobém podávání dochází k down. regulaci serotoninových S2 receptorů a desenzitizaci alfa 2 heteroreceptorů při přetrvávající zvýšené serotonergní neurotransmisí. Mirtazapin se dále vyznačuje silnou blokádu H1 receptorů (25).

Vliv mirtazapinu na spánek byl zkoumán ve dvou dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích na zdravých dobrovolnících. První studie, Ruigr a kol. (1990) popisuje u šesti zdravých dobrovolníků o po 30 mg mirtazapinu zkrácení spánkové latence, snížení počtu nočních probouzení a zkrácení spánkové nonREM fáze 1, prodloužení

fáze 3 a 4 a REM latence (25). Ve druhé studii potvrzuje Sennef a kol. (1998) vliv 15 mg mirtazapinu na spánek u 32 zdravých dobrovolníků. Došlo ke zkrácení spánkové latence, zmírnilo se intermitentní probouzení a zredukovala se spánková nonREM fáze 1, prodloužila se fáze 3 a 4 a REM latence (25).

Mirtazapin signifikantně zlepšuje celkovou dobu spánku a zkracuje spánkovou latenci u depresivních pacientů už po prvním týdnu léčby při dávkování 15 mg jednorázově na noc (28). Do studie bylo zařazeno pouze 6 pacientů a jednalo se o otevřenou studii. Další studie, která ověřuje vliv mirtazapinu na spánek byla opět realizována ve skupině 16 depresivních pacientů s diagnózou bipolární depresivní porucha. Mirtazapin dostávali jednorázově 30 mg 30 minut před spaním. Mirtazapin zvyšoval zastoupení pomalovlnného spánku v prvním spánkovém cyklu, prodlužoval REM latenci a trvání první REM epizody a signifikantně redukoval periody bdění v průběhu spánku (21).

Stejně tak jako u trazodonu není k dispozici studie, která by zkoumala dlouhodobý vliv užívání mirtazapinu na spánek. U obou antidepresiv existují zmínky v literatuře, že jejich užívání může vést k indukci syndromu neklidných nohou a periodických pohybů končetin ve spánku (16). Lék se podává

tabulka č. 7

Antidepresiva

Antidepressivum	Dávka
Amitriptylin	25 - 50 mg (75 mg)
Mianserin	60 - 90 mg
Trazodon	25 - 150 mg
Paroxetin	20 mg
Citalopram	20 mg
Fluvoxamin	100 - 200 mg
Mirtazapin	15 - 30 mg

jednorázově 30 - 45 minut před spaním, začínáme většinou s nízkou dávkou 7, 5 - 15 mg, dávku zvyšujeme velmi pomalu např. v týdenních intervalech podle potřeby pacienta do 30 mg na noc. Vyšší dávka se nedoporučuje.

Tricyklická antidepresiva

Při nespavosti často podáváme tricyklická antidepresiva n v nízké dávce na noc: amitriptylin (25 - 50 mg), mianserin (30 - 60 mg), dosulepin (25 - 50mg). Nejsou ale k dispozici studie, které by potvrdily efekt těchto léků v indikaci chronické nespavosti.

Hypnotika III. generace

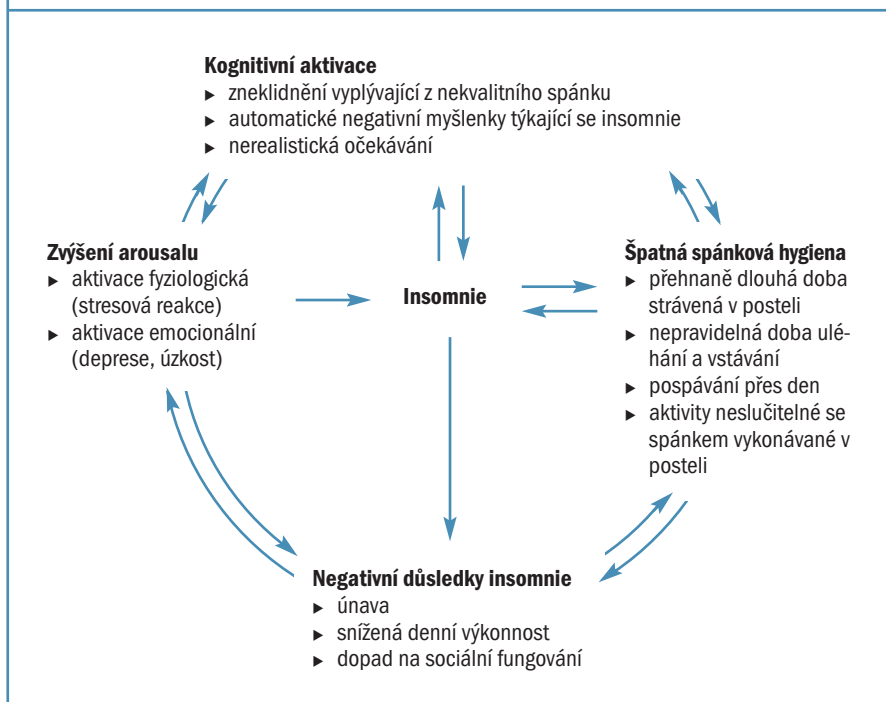
Zolpidem

Zolpidem je krátkodobě působící imidazopyridinové hypnotikum. Je agonista GABA, GABA A receptoru, váže se selektivně na alfa podjednotku GABA A benzodiazepinového receptoru, omega - BZ1 (4). Pro léčbu chronické insomnie se doporučuje intermitentní podávání zolpidemu. Perlis et al. (2004) srovnával účinnost intermitentního podávání 10 mg zolpidemu maximálně 5 krát týdně a placebo po dobu 12 týdnů. Ve skupině, kteří užívali zolpidem dochází o 42 % ke snížení spánkové latence, o 55 % k redukci period bdění v průběhu spánku a o 27 % stoupá celková doba spánku ve srovnání s počátečním stavem. Po vysazení nedocházelo k rebound insomni. Existuje několik studií, které potvrzují stejnou efektivitu léčby, když je zolpidem podáván intermitentně jako při každodenním užití. Zároveň klesá riziko tolerance, nedochází ke zvyšování dávek hypnotika a povysazení nedochází k rebound insomni (15).

Cluyds et al. (2) srovnávali podávání 10 mg zolpidemu 5 krát týdně s každodenním užíváním ve skupině 160 pacientů. Efektivita léčby v obou skupinách se neliši-

Tabulka č. 6

Bludný kruh insomnie (podle Morin 1991)



la. Jiné dávkovací schéma uvádí Walsh et al. (27). Pacienti užívali 10 mg zolpidemu minimálně třikrát a maximálně pětkrát týdně podle potřeby. Do studie bylo zařazeno 163 pacientů s chronickou insomnií. Allain et al. (2001) zařadil do podobné studie 245 pacientů. Užívali zolpidem maximálně 5 krát týdně. Pacienti po 4 týdnech léčby, kteří užívali léky intermitentně, měli dokonce signifikantně lepší CGI skóre a spánkovou kvalitu než pacienti, kteří užívali 10 mg zolpidemu denně. Otevřená studie, která potvrzuje dobré výsledky při intermitentním používání zolpidemu zahrnuje 2 690 pacientů s chronickou insomnií, zolpidem užívali podle potřeby, maximálně 5 krát týdně (4).

Podle dostupné literatury se uvádí, že přibližně 53 – 83 % pacientů s chronickou nespavostí potřebuje dlouhodobou medikaci na spaní (16). K dispozici pro dlouhodobé užívání máme nyní antidepressiva a antipsychotika, intermitentní podávání hypnotik III. generace. Zkoumá se vliv gabapentinu. Účinnost melatoninu je rozporuplná v indikaci chronické nespavosti. Exogenní melatonin je řazen do skupiny potravinových doplňků, proto čistota a množství účinné látky v jednotlivých preparátech není přesně definované. Melatonin pro ovlivnění spánku se podává odpoledne, pro úpravu cirkadiálního rytmu i v ranních hodinách. Melatoninem se léčí zejména nespavost u starších lidí a poruchy spojené s narušením cirkadiálního rytmu jako např. jat lag. V literatuře se uvádí široké rozmezí dávkování 0, 3 – 10 mg pro die.

Zatím nejsou k dispozici studie, které by hodnotily dlouhodobý vliv antidepressiv na spánek. V léčbě pacientů s chronickou insomnií se zdá být neefektivnější použít kognitivně – behaviorální psychoterapii v kombinaci s antidepressivy. Někteří autoři doporučují behaviorální terapii v kombinaci s intermitentním užíváním zolpidemu (4).

Závěr

Pacienti s chronickou insomnií často přicházejí s neefektivními kombinacemi a vysokými dávkami léků na spaní. Velká většina pacientů má rozvinutou toleranci a syndrom závislosti nejčastěji na benzodiazepinech. V takových případech nejprve postupně vysazujeme tyto preparáty. Existuje několik možností vysazování benzodiazepinů. Léky můžeme vysazovat velmi pomalu snižováním dávky o 25 % týdně (12). Švestka popisuje postupné vysazení alprazolamu snižováním dávky o 0, 25 mg za tři týdny. Z našich zkušeností vyplývá, že je

s výhodou se s pacientem domluvit na rychlosti postupu při vysazování benzodiazepinů, poučít pacienta o abstinčních příznacích. Zpravidla je pak možné benzodiazepiny vysadit rychlejším snižováním dávků při krytí abstinčních příznaků tiapridem v dávce 200 – 400 mg p. d. v závislosti na dávce a délce užívání. Tiaprid ponecháváme v nižší dávce většinou ještě týdnů po úplném vysazení (neexistuje však kontrolovaná studie použití tiapridu v této indikaci).

Už během vysazování benzodiazepinů používáme metodu spánkové restrikce a další principy kognitivně – behaviorální terapie. Pokud se nepodaří zlepšit spánkovou efektivitu ani 6 – 8 týdnů po úplném vysazení benzodiazepinů, přestože pacient byl zároveň léčen komplexní KBT, je na místě zvážit možnost farmakoterapie. Preferujeme nízké dávky antidepressiv, případně antipsychotika, která podáváme dlouhodobě.

V praxi se v poslední době často setkáváme s pacienty, kteří přicházejí s vysokými dávkami hypnotik III. generace, která přes kontinuální zvyšování dávek nejsou efektivní. Naši snahou je v těchto případech léky úplně vysadit nebo alespoň snížit dávky, či převést pacienta na intermitentní podávání. V procesu snižování dávek těchto hypnotik je výhodné aplikovat principy spánkové hygieny, spánkové restrikce či kompletní KBT. V případě, že pacient přichází s chronickou primární insomnií a doposud nebyl medikován, případně již spontánně medikaci vysadil, postupujeme následovně: poučení o správné spánkové hygieně, edukace, spánková restrikce, případně komplexní KBT – v délce 6 – 8 týdnů. V případě, že se KBT ukáže být nedostatečně účinnou, zahajujeme farmakoterapii – nejlépe za použití antidepressiv.

Pokud se efektivita spánku při žádném zlepšení, je na místě znovu zvážit možnost sekundární insomnie, případně pacienta doporučit k polysomnografickému vyšetření.

Podpořeno VZ MZČR MZOPCP 2005.

Literatura:

- 1) Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., Thorpy, M. J., Bixler, E., Manfredi, R., Kales, A., Vgontzas, A., Stepanki, E., Roth, T., Hauri, P., Mesiano, D. *Clinical Diagnoses in 216 Insomnia Patients Using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM – IV and ICD – 10 Categories: A Report from the APA/NIMH DSM – IV Field Trial.* Sleep, 1994, 17 (7): 630 – 637.
- 2) Cluydts R., Peeters K., Bouysalski I., Lavoisy J. *Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: double – blind, randomized pilot study.* J Int Med Res. 1998; 26 (1): 13 – 24.
- 3) Gallup Organization: *Sleep in America.* Princeton, N. J.: Gallup Organization; 1995.
- 4) Hajak G., Bandelow B., Zulley J., Pittrow D. „As needed“ pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia – assessment of novel intervention strategy in primary care setting. *Ann Int Clin Psychiat-*

ry. 2002; 14 (1): 1 – 7.

- 5) Hajak G., Cluydts R., Allain H., Estivill E., Parrino L., Terzano M. G., Walsh J. K. *The challenge of chronic insomnia: is non – nightly hypnotics treatment a feasible alternative?* European Psychiatry. 2003; 18(5): 201 – 208.
- 6) Hajak G., Cluydts R., Declercq A., Estivill E., Middleton A., Sonka K. *Continuous versus non – nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of large – scale, double – blind, randomized, out – patient study.* Int Clin Psychopharmacology. 2001; 17: 9 – 17.
- 7) Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. *Principles and practice of sleep medicine. Third edition.* 2000 by W. B. Saunders Company.
- 8) Le Bon O., Murphy J. R., Staner L., Hoffmann G., Kormoss N., Kentos M., Dupont P., Lion K., Pelc I., Verbanck P. *Double – blind, placebo controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post – withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations.* J. Clin Psychopharmacol. 2003; 23 (4): 377 – 83.
- 9) Lustberg L., Reynolds C. F. *Depression and insomnia: question of cause and effect.* Sleep Med Rev 2000; 4 (3): 253 – 262.
- 10) Mashiko H., Niwa S. I., Kumashiro H., Kaneko Y., Suzuki S., Numata Y., Horikoshi R., Watanabe Y. *Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by depressive state: Dose – finding study with no concomitant of hypnotics agents.* Psychiatry and Clinical Neuroscience. 1999; 53: 193 – 196.
- 11) Monti J. M., Alvarino F., Monti D. *Conventional and power spectrum analysis of the effect of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia.* Sleep 2000; 23 (8): 1075 – 84.
- 12) Morin, C. M., *Insomnia: psychological assessment and management.* New York, Guilford Press, 1993.
- 13) Nowell P. D., Reynolds C. F. 3rd, Buysse D. J., Dew M. A., Kupfer D. J. *Paroxetine in the treatment of primary insomnia: preliminary clinical and electroencephalogram sleep data.* J. Clin Psychiatry 1999; 60 (11): 795.
- 14) Palomaki H., Berg A., Meririnne E., Kaste M., Lonnqvist R., lehtihalmes M., Lonnqvist J. *Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin.* Cerebrovasc Dis. 2003; 15 (1 – 2): 56 – 62.
- 15) Perlis M. L., McCall W. V., Krystal A. D., Walsh J. K. *Long – term, non – nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia.* J. Clin Psychiatry. 2004; 65 (8): 1128 – 37.
- 16) Poyares D., Pinto L. R., Tavares S., Barros – Viera S. *Sleep promoters and insomnia.* Rev Bras Psiquiatr. 2005; 27: 1516 – 1529.
- 17) Reynolds C. F. III, Kupfer D. J. *Sleep research in effective illness: states of the art circa 1987.* Slep. 1987; 10: 199 – 215.
- 18) Saletu B., Zyhlarz G. M. *Sleep laboratory studies with trazodone in insomnia related to depression and dysthymia.* Čes a slov Psychiat. 2002; 7: 368 – 376.
- 19) Saletu – Zyhlarz G. M., Abu – Baker M. H., Anderer P., Gruber G., Mandl M. *Insomnia in depression differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone.* Pro Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002; 26 (2): 249 – 260.
- 20) Saletu – Zyhlarz G. M., Abu – Baker M. H., Anderer P., Semler B., Decker K. *Insomnia related to dysthymia. polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone.* Neuropsychobiology. 2001; 44 (3): 139 – 149.
- 21) Shen J., Chung S. A., Kayumov L., Moller H., Hossain N., wang X., Deb P., Sun F., Huang X., Novak M., Appleton D., Shapiro C. M. *Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine.* Can J Psychiatry. 2006; 51 (1): 27 – 34.
- 22) Seifertová D., Praško J., Hoschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch. 1. vydání.* Academia Medica Pragensia. 2004.
- 23) Schwartz T., Nihalani N., Vikr S., Jindal S., Costello A., Muldoon R., Azhar N., Hussein J., Tirmazi S. *A comparison of the effectiveness of two hypnotics agents for treatment of insomnia.* Int J Psychiatr Nur Res. 2004; 10 (1): 1146 – 50.
- 24) Spielman, A. J., Saskin, P., Thorpy, M. J. *Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed.* Sleep, 1987, 10: 45 – 56.
- 25) Švestka J. *Nová psychofarmaka: Mirtazapin, noradrenergická a specificky serotonergická antidepressiva.* Psychiatrie 1999
- 26) Švestka J. *Psychofarmaka v klinické praxi.* Grada 1995.
- 27) Walsh J. K., Roth T., Randazzo A., Erman M., Jamies A., Scharf M., Schweitzer P. K., Ware J. C. *Eight weeks of non – nightly use of zolpidem for primary insomnia.* Sleep 2000; 23 (8): 1087 – 96.
- 28) Winocur A., Sateia M. J., Hayes J. B., Bayels – Dazet W., MacDonald M. M., Gary K. A. *Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study.* Biol Psychiatry. 2000; 48 (1): 75 – 8.
- 29) Yamadera H., Nakanuta S., Sužiji H., Endo S. *Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects.* Psychiatry Clin Neurosci. 1998; 52 (4): 439 – 443.

POEM (Patient oriented evidence that matters)

Vědecké důkazy aplikovatelné v každodenní péči o pacienta

Karcinom tlustého střeva není pravděpodobný, i když je přítomna nevysvětlená anémie ale ferritin je >100 ug/l

► **Klinická otázka:** Měli by pacienti s anémií a nízkou nebo normální hladinou ferritinu podstoupit kolonoskopii?

► **Závěr:** Malignita tlustého střeva není více pravděpodobná u pacientů s anémií a hladinou sérového ferritinu nad 100 ug/l než je tomu v obecné populaci. Nicméně anemičtí pacienti s hladinou ferritinu v séru nižší než 100 ug/l mohou mít z kolonoskopie užitek, neboť je u nich významně zvýšené riziko pokročilých polypů nebo rakoviny. (LOE = 2b)

► **Reference:** Sawhney MS, Lipato T, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, Bond JH. Should patients with anemia and low normal or normal serum ferritin undergo colonoscopy? *Am J Gastroenterol* 2007;102:82-88.

► **Typ studie:** průřezové šetření

► **Financování:** průmysl

► **Prováděcí prostředí studie:** ambulantní (specializace)

► **Synopse:** U dospělých s nevysvětlenou anémií a nízkou hladinou ferritinu je obvykle doporučeno kolonoskopické vyšetření, aby byla vyloučena malignita. Předchozí studie ukázaly, že anemičtí pacienti s hladinou ferritinu v séru nižší než 50 ug/l mají významně vyšší riziko kolorektálního karcinomu (KRC). Tato studie prošetřila širokou skupinu pacientů s nevysvětlenou anémií, včetně těch s nízkou normální a normální hladinou ferritinu, aby stanovila, zdali riziko KRC bylo v těchto skupinách rovněž zvýšené. Autoři prošli existující databázi pacientů (většinou mužů), kteří byli odesláni ke kolonoskopii do Veterans Administration Medical Center v letech 1997-2004. Anémie byla definována hladinou hemoglobinu nižší než 130 g/l u mužů a nižší než 120 g/l u žen. Pacienti s průkazem příčiny gastrointestinálního krváčení; karcinomem tlustého střeva nebo rizikovými faktory pro karcinom tlustého střeva; nebo zánětlivým onemocněním střev byli z výběru vyloučeni, tak aby byla identifikována pouze skupina s anémií, ale ne zřejmou gastrointestinální příčinou nebo rizikem pro střevní malignitu. Zařazení byli pouze pacienti jejichž hladina ferritinu v séru byla změřena až v době kolonoskopie. Celkem bylo identifikováno 424 anemických pacientů, 254 mělo hladinu ferritinu nižší než 50 ug/l, 55 mělo hladinu ferritinu mezi 50 a 100 ug/l, a 115 mělo hladinu ferritinu vyšší než 100 ug/l. Výzkumníci také srovnávali tyto anemické pacienty s 323 neanemickými osobami, které byly odeslány k rutinnímu skreeningu. Primárním výsledkem byl počet zjištěných pacientů s pokročilou střevní neoplazií, zahrnující KRC, maligní polyp, nebo polyp s vysokým stupněm dysplázie. Tyto nálezy byly zjištěny u 7,9% pacientů s hladinou ferritinu v séru nižší než 50 ug/l, u 7,3% pacientů s ferritinem 50-100 ug/l a jenom u 1,7% pacientů s hladinou ferritinu vyšší než 100 ug/l a 1,2% ve skupině, kde byl prováděn pouhý screening. Podobně, KRC byl zjištěn u 6,3% s hladinou ferritinu v séru nižší než 50 ug/l, u 2,3% s ferritinem 50-100 ug/l a pouze u 0,9% s ferritinem vyšším než 100 ug/l a 0,6% ve skupině, kde byl prováděn pouhý screening.

Dlouhodobé užívání PPI zvyšuje riziko fraktury krčku stehenní kosti

► **Klinická otázka:** Zvyšuje dlouhodobé užívání inhibitorů protonové pumpy riziko fraktury krčku kosti stehenní?

► **Závěr:** Dlouhodobé užívání (delší než 1 rok) inhibitorů protonové pumpy (PPI) je spojeno se zvýšeným rizikem fraktury krčku kosti stehenní u dospělých nad 50 let. Riziko je vyšší u osob, které užívají vyšší dávky PPI a zvyšuje se s délkou jejich užívání. Příměřené užívání, dávka a délka léčby, by mělo být pečlivě individuálně zvažováno. (LOE = 3b)

► **Reference:** Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.

► **Typ studie:** studie případů a kontrol (Case-control)

► **Financování:** průmysl a vláda

► **Prováděcí prostředí studie:** populace

► **Synopse:** Signifikantní hypochlorhydrie jako výsledek léčby inhibitory protonové pumpy (PPI) může působit malabsorpci kalcia, která vede ke zvýšenému riziku kostních fraktur. Výzkumníci analyzovali data získaná z databáze průzkumu ve všeobecné praxi ve Velké Británii, která se vztahovala k preskripci a následným diagnózám a hospitalizacím pro frakturu krčku stehenní kosti. Předchozí studie potvrzují informace získané ze stejného zdroje. Případy se týkaly osob starších 50 let s prvním výskytem fraktury krčku kosti kyčelní i nejméně 1 rok po začátku sledování. Pro každý případ bylo vybráno až 10 kontrol, které odpovídaly různým odlišnostem včetně pohlaví, roku narození, a délky sledování. Předmětem zájmu byl účinek prodlužující se léčby PPI až na 4 roky. Autoři provedli statistickou analýzu dat s kontrolou s ohledem na další potenciální zavádějící faktory, mezi jinými např. BMI (body mass index), anamnézu kouření, alkoholismu, poruchu mobility, aterosklerotické vaskulární onemocnění, peptický vřed, renální selhání. Ve studii bylo sledováno 13 556 případů fraktur krčku stehenní kosti a 135 386 kontrol. Užívání PPI delší než jeden rok bylo spojeno s významně vyšším rizikem fraktury krčku kosti stehenní (upravené HR = 1.44, 95% CI, 1.30-1.59; NNTH/osobu-rok = 1266; 944-1856). Riziko spojené s PPI bylo dále zvýšeno u pacientů, kteří užívali vyšší dávky PPI a u prodlužující se doby užívání. Léčba antagonisty histamin2 receptorů (např. ranitidin, cimetidin) významně zvýšila riziko fraktury kosti kyčelní nepůsobí.

Vysvětlivky: HR = hazard ratio (relativní riziko), NNTH = number needed to treat for one patient to be harmed (počet osob, které je nutno léčit, aby se u jedno osoby vyskytl sledovaný nežádoucí účinek).

Typická gesta rukou nejsou užitečná pro diagnostiku bolestí na hrudi

► **Klinická otázka:** Jsou typická gesta rukou dělaná pacienty s akutní bolestí na hrudi užitečná pro potvrzení nebo vyloučení ischémie?

► **Závěr:**

Gesta signalizující bolest na hrudi nejsou nijak zvlášť nápomocná při rozlišení akutní ischémie od ostatních případů bolestí na hrudi. Přibližně polovina pacientů, kteří

udělají klasické gesto - sevřenou pěst nebo otevřenou dlaň na hrudi nebo držení se za horní část levé paže - budou skutečně mít myokardiální ischémii nebo infarkt myokardu. Dva ze tří pacientů, kteří ukáží 1 nebo 2 prsty na hrudník ischémii mít nebudou. (LOE = 3b)

► **Reference:** Marcus GM, Cohen J, Varosy PD, et al. The utility of gestures in patients with chest discomfort. *Am J Med* 2007;120:83-89.

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

► **Financování:** neznámé/neudáno

► **Prováděcí prostředí studie:** lůžkové (jakákoliv lokalizace)

► **Synopse:** Kardiologové, kteří vedli tuto studii, zapojili vyhovující vzorek 202 anglicky mluvících pacientů přijatých do 3 nemocnic s hlavní stížností na bolest na hrudi. Pacienti s renálním selháním byli vyloučeni. Patients with renal failure were excluded. Všichni pacienti byli tázáni, aby popsali svou bolest, ukázali místo bolesti a ukázali, jak tu bolest cítí. Pozorovatelé sledovali gestikulaci spojenou s popisem bolesti: Levinův příznak - sevřená pěst přiložená na hrud, příznak dlaně - ruka přiložená na hrud s rozevřenými prsty a dlaní spočívající na hrudi; příznak paže - pravá ruka se dotýká levé paže; příznak ukázaní prstem - 1 nebo 2 prsty ukazují na určité místo na hrudi. Zlatými standardy pro potvrzení diagnózy myokardiální ischémie nebo infarktu byly: 24 hod. hladina troponinu I; koronární angiografie s nálezem nejméně 70% stenózy jedné větší cévy; nebo výsledky funkčních studií, ať už tělesné nebo farmakologicky zátěžových. Při použití měření hladiny troponinu jako zlatého standardu se myokardiální infarkt objevil u 21% pacientů, 7,4% mělo infarkt s elevací ST segmentu potvrzený angiografií. Uspořádání studie však nebylo optimální. Rozhovory byly vedeny přibližně jeden den po nástupu bolesti na hrudi. Ideálně by měly být vedeny při prvním kontaktu pacienta s nově objevenou bolestí na hrudi, tj. předtím než ošetřující zdravotní personál mohl pacienta ovlivnit náznaky gest a dotazy na symptomy. Výzkumníci navíc mohli vybírat jen z těch, kdo byl zařazen do studie (tedy přijat na lůžko) a tyto výsledky proto nemusí odpovídat nálezům, kdyby byli zařazení všichni po sobě přicházející pacienti. Lehce více než 20% pacientů nebylo schopno specifikovat bolest na hrudi a jen 53% z nich ukázalo některé ze sledovaných příznaků. Pouze 11% předvedlo klasickou sevřenou pěst (Levinův příznak). Jeho pozitivní prediktivní hodnota při použití kritéria abnormální hladiny troponinu nebo pozitivitu diagnostického testu, byla 50% (95% CI, 27% - 73%) a negativní prediktivní hodnota byla 31% (28%-44%). Tyto hodnoty byly podobné i u příznaku paže. Příznak dlaně byl pro ischémii více prediktivní (pozitivní prediktivní hodnota = 65%; 52%-77%). Příznak ukázaní prstem signalizoval nepřítomnost ischémie s pozitivní prediktivní hodnotou (při negativní hladině troponinu) 67% (22%-96%).

Vysvětlivky: Pozitivní prediktivní hodnota (PV+) je pravděpodobnost, že osoba s pozitivním výsledkem testu je skutečně nemocná, negativní prediktivní hodnota (PV-) je pravděpodobnost, že osoba s negativním výsledkem testu skutečně není nemocná.

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

Tromboembolická nemoc v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Ján Dindoš

Privátní plicní a praktický lékař, Neratovice

Souhrn:

Žilní tromboembolická nemoc, která je jednou z hlavních příčin morbidity i mortality v naší populaci, je stále diagnostickým oříškem, na který musí neustále myslet praktický lékař ve své ordinaci. I když v oblasti prevence a léčby žilní tromboembolické nemoci (TEN) došlo v posledních letech k výrazným pozitivním změnám, je stále podceněnou diagnózou. I přes stoupající hormonální antikoncepci u žen a stárnutí naší populace její incidence nestoupá jenom díky správné, včasné diagnostice a moderní terapii. Dnes díky novým poznatkům ve stratifikaci rizikových faktorů vzrůstá význam i její prevence. Jde o vysoce preventabilní nemoc, kde by v prevenci a diagnostice měl mít praktický lékař prioritní postavení.

Klíčová slova:

žilní tromboembolická nemoc, prevence, léčba, antikoagulancia

embolii. Podle amerických odborníků se traduje, že malou plicní embolií překoná aspoň jednu za život každý z nás. Plicní infarkt se pozoruje u méně než 10% všech pacientů s dg. TEN. Klinicky se projevuje jako bolest na hrudi, s horečkou, nebo hemoptýzou. Na RTG snímku hrudníku se objeví typický infiltrát v místě postižení. Větší emboly se projeví dušností, pleurální bolestí, s hemoptýzou (nebo bez ní) a s kašlem. Typickým znakem pro plicní embolii je tachykardie a tachypnoe. Méně častá je hypotenze a oslabená drhová ozva nad plicnicí. Pokud se tento stav stává chronickým, dochází pak za řadu měsíců, nebo až roků k objevení se tzv. chronické tromboembolické plicní hypertenze, kterou kromě dušnosti provázejí periferní edémy a celková slabost sdělovaná pacientem praktickému lékaři.

Diagnostika TEN

Pro pestrost příznaků, které jsou i u dalších kardiovaskulárních onemocnění podobné, je její diagnostika pro nespecifické příznaky těžká a je nutná spolupráce praktického lékaře s dalšími odborníky. Nejdříve se vždy, pokud se na tuto diagnózu myslí, musí udělat EKG a RTG vyšetření. Bohužel jsou nálezy v plicním parenchymu nespecifické, mohou se nalézt jenom atelektázy, nebo drobné infiltráty. Někdy je zvýšený stav bránic, nebo pleurální fluidothorax. Klasické tzv. Westermarkovo znamení, s typickou stratou cévní kresby v periférii, nebo Hamptonovo znamení, s ostrou změnou denzity v postiženém úseku, jsou sice sugestivním, ale také i nesenzitivním symptomem. EKG záznam ukáže často jenom sinusovou tachykardii a nespecifické změny ST úseku, které skutečně nejsou specifické pro plicní embolii. Klasické a typické změny pro přítomnost plicní embolie, které se učí na lékařských fakultách a jsou každému praktikovi známé, jsou přítomnost změn typu S1Q3T3, nebo čerstvý blok pravého ramínka Tawarovha. Jsou však přítomné jenom u 5% pacientů s plicní embolií. Svědčí o akutně vzniklé

Úvod

Roční incidence žilní trombózy stoupá s věkem pacienta a ve stáří dosahuje jednoho případu na sto pacientů. Navíc k trombóze může dojít tak v tepnách, žilách i kapilárách, tak v srdečních cévách. Zatímco arteriální tromby jsou tvořeny trombocyty a tenkými fibrinovými vlákny, žilní, tzv. stagnační tromby vznikají v místech zpomaleného krevního proudění a tvoří je převážně erythrocyty a velká fibrinová vlákna. Síňové tromby u fibrilace síní mají stejné složení jako žilní tromby a nejnovější práce ukázaly, že u obou se uplatňuje také značná spoluúčast trombocytů, které pak hrají roli v apozici trombu. Takto vytvořený materiál, buď celý, nebo jeho část může embolizovat a tato vzdálená embolizace vyvolá podstatně závažnější klinické symptomy, které někdy mohou vést až k náhlému úmrtí pacienta. Hluboká žilní trombóza a její komplikace patří k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním.

Stratifikace rizikových faktorů

Rizikové faktory dělíme na vrozené a získané. Mezi vrozené příčiny žilní trombózy patří běžné příčiny, kterými jsou mutace (tab. č. 1).

K zvýšení rizika dochází u pacientů s homozygotním nosičstvím mutace a když se hereditární porucha skombinuje navzájem. Pozitivní záchyt vrozeného rizikového faktoru u pacienta, který překonal TEN, musí být pro praktického lékaře indikací k prošetření jeho výskytu u všech pokrevních příbuzných.

Získané rizikové faktory (tab. č. 2) jsou skupinou, kde je často možná a vysoce účinná jejich prevence, v případě, že se na tyto faktory myslí.

Klinický obraz TEN

Aby každá flebotrombóza byla včas rozpoznána, musí se na ni myslet u všech získaných rizikových faktorů uvedených v tab. č. 2. V případě, že je u flebotrombózy přítomen alespoň jeden z nich, jedná se o tzv. sekundární flebotrombózu. Pokud vyvolávající příčina není jasná a ani dodatečné laboratorní vyšetření nezjistí trombofilii, jde o idiopatickou flebotrombózu. Její častost je kolem 25%. Pokud se flebotrombóza včas nediagnostikuje a neléčí, může dojít k časté a náhle komplikaci v podobě vmetku do plicního řečiště. Malé plicní emboly nemusí mít akutní patofyziologický efekt, jsou asymptomatické a tak mnohokrát pacient ani neví, že překonal drobnou plicní

plicní hypertenzi. Častá je ještě deviate srdcové osy doprava a vznik P-pulmonale. Dnes je podstatnější vyšetření hladiny D-dimérů a v případě jejich pozitivitu se ihned doporučuje udělat duplexní ultrasonografické vyšetření hlubokého žilního systému v DK. Když je i toto vyšetření negativní, doporučuje se jako další krok v diagnostickém algoritmu udělat pokud možno spirální CT, anebo ventilační a perfúzní scintigrafii, které dnes pomalu a jistě nahrazuje také stále více dostupná plicní arteriografie. D-diméry jsou produktem tzv. intrinsic fibrinolýzy. Jejich vyšší hladina je patognomonická pro přítomnost trombu, protože test je vysoce senzitivní, a tak až více než 90% pacientů má jejich vyšší hladinu v případě buď žilní flebotrombózy, nebo již plicní embolie. Hladina D-dimérů není však dokonale specifickou, můžou být falešně pozitivní hodnoty i tam, kde není ani flebotrombóza a ani tromboembolická nemoc přítomna. Na druhé straně, jako kontrast k tomuto faktu, se uvádí, že pokud jsou hladiny D-dimérů v normě, dá se předpokládat na více než 90%, že o plicní embolii se nejedná.

Duplexní ultrasonografie, hlavně femorálních hlubokých žil, má až více než 90% senzitivitu a více než 95% specifitu pro detekci trombu! Když se trombus ve femorálních žilách nenajde, dá se předpokládat až s 95% jistotou, že se o flebotrombózu nejedná, protože z jiných zdrojů bývá tromboembolická choroba jenom v 5%! Proto toto vyšetření je pravidelnou podmínkou diagnostického algoritmu při pátrání po flebotrombóze a jeho pozitivní nález, tj. přítomnost flebotrombózy ve femorálních žilách je jasnou indikací k zahájení antikoagulační léčby! Co se týče senzitivity spirálního CT, má vyšší senzitivitu pokud je přítomna plicní embolie v lobárních a segmentálních cévách. Toto vyšetření je ale bohužel méně senzitivní (60%) než perfúzní scintigrafie, která má senzitivitu až 99%. Také spirální CT je méně specifické (90%) než plicní arteriogram (95%). Pozitivní perfúzní sken je diagnostickým ukazovatelem, ale pokud je negativní, nevyloučí úplně přítomnost tromboembolické nemoci, speciálně když jde o postižení v oblasti subsegmentálních cév. Nejnovější skenery s vysokou rozlišovací schopností (high resolution scanner) však podstatně zlepšují diagnostiku tromboembolické nemoci natolik, že asi v blízké budoucnosti nahradí nejen perfúzní sken, ale také plicní arteriogram.

tabulka č. 1

Vrozené rizikové faktory

Běžné příčiny:

1. mutace G1691A v genu pro koagulační faktor V (faktor V Leiden) s výskytem v cca 5% kavkazské populace
2. mutace G20210A v genu pro protrombin - výskyt cca 3% v naší populaci
3. homozygotní mutace C677T v genu pro metylentetrahydrofolát reduktázu - výskyt od 3 až 10% populace

Vzácné příčiny:

4. deficit AT III (0,2%)
5. deficit proteinu C (0,2%)
6. deficit proteinu S (0,7%)

tabulka č. 2

Získané rizikové faktory

1. věk nad 60 let
2. imobilizace pacienta
3. traumatické poškození
4. operační zákroky
5. kardiální dekompenzace a fibrilace síní
6. malignity
7. kouření cigaret a chronické plicní onemocnění
8. obezita
9. orální kontraceptiva (estrogeny)
10. nefrotický syndrom
11. gravidita a období post partum

Echokardiografické vyšetření je v diagnostice plicní embolie velice kontroverzním vyšetřením. Na jedné straně je více než 80% senzitivita pro detekci pravokomorové dysfunkce (dilatace PK anebo hypokinése pravé komory), které se objeví v případě, že tlak v plicnici přesáhne 40 mmHg. Bohužel další plicní choroby, jako je CHOPN, srdeční vady, nebo syndrom spánkové apnoe, můžou mít také tyto projevy. Proto je toto vyšetření vysoce nespecifické.

Prognóza onemocnění

Toto onemocnění je známe svou vysokou mortalitou, údaje v odborné literatuře uvádějí, že až 10% plicních embolií končí do 1 hodiny úmrtím! Z těch, kteří přežijí, se však diagnostikuje a léčí adekvátně jenom cca 30%! Pokud se ale následně správně nejenom diagnostikují, ale i léčí, je šance na přežití až v 95% případů! Obrovské rezervy jsou ve snižování mortality, a to nejenom správnou léčbou, ale hlavně **časnou diagnostikou** tromboembolické nemoci! Proto musí praktický lékař na tuto diagnózu neustále myslet a při podezření ihned poslat na odborné, pokud

možno angiologické pracoviště, k dalšímu došetření a následné terapii odborným lékařem. Sám by léčbu však neměl začínat pro možné riziko krvácení, při neadekvátní terapii, v nasazené a doporučené léčbě však musí pokračovat a dle výsledků krevních testů (především aPTT a INR) léčbu správně upravovat. Pacienti s chronickou tromboembolickou nemocí tvoří jenom úzkou část těch, kteří přežili plicní embolii. Antikoagulační léčba redukuje výrazně počet plicních embolií. Odhaduje se, že jenom asi 5% ze všech správně léčených pacientů má následně plicní embolii.

Terapie

Při úvaze o ambulantní léčbě rozhoduje především fakt, kde je flebotrombóza lokalizována a pak jestli jde skutečně o poučeného a hlavně dobře spolupracujícího pacienta. Pokud má pacient femorální, nebo femoropopliteální a popliteální flebotrombózu, může být léčen ambulantně. Pacienta s ileofemorální flebotrombózou ihned hospitalizujeme a podle situace se zvažuje trombolytická léčba. Dnes je trombolytická léčba totiž indikována jenom u pacientů s masivní ileofemorální flebotrombózou, u kterých i přes léčbu heparinem hrozí gangréna končetiny v důsledku žilní okluze. Závažné krvácení se u léčby streptokinázou vyskytovalo 3x častěji než při léčbě heparinem. Pokud již došlo k projevům plicní embolizace s hypoxémií a snížením krevního tlaku, je na místě podat kyslík a také vasopresorickou léčbu s hospitalizací na jednotce intenzivní péče, kde jsou pak monitorovány vitální funkce, a to pokud možno minimálně 24 až 48 hodin.

Základem léčby je dnes léčba farmakologická, hlavně antikoagulační, která se preferuje před výše uvedenou léčbou trombolytickou. Cílem léčby hluboké flebotrombózy je rozpuštění, nebo aspoň zabránění růstu trombu a zabránění jeho embolizaci, reokluzia vzniku chronické žilní insuficience.

V začátku léčby se podávají hepariny - jednak nefrakcionovaný heparin nebo nízkomolekulární hepariny a na ně navazuje dlouhodobé podávání perorálních antikoagulancií. Podrobně se antikoagulační léčbou tromboembolické choroby zabýval nedávno publikovaný článek v časopise Practicus, č. 10/2006 od Dr. P. Salaje a Dr. V. Švorcové.

Problematiku kolem nízkomolekulárních heparinů v širší laické veřejnosti rozvířila

také aféra záhadných úmrtí na ARO v Havlíčkově Brodu (pozn. redakce - více k antikoagulační léčbě na str. 106 tohoto čísla, článek Antikoagulační léčba warfarinem).

Délka antikoagulační léčby

Doba léčby se řídí komplexním zhodnocením stavu pacienta, především rozsahem flebotrombózy a také komplikacemi, ze kterých je nejzávažnější právě plicní embolie.

Dále hrají v délce antikoagulační léčby i rizikové faktory, které mohou být přechodné, např. chirurgický zákrok, nebo trvalé, např. trombofilie.

Prevence

Prevenčí plicní embolie je důsledná prevence žilních flebotrombóz! Potřeba vychází z rizik pacienta tak, jak jsou uvedeny v obou tabulkách. Riziková jsou dlouhodobě ležící pacienti, nebo ti, kteří se mají podrobit chirurgickému zákroku, nejčastějším rizikem jsou právě ortopedické operace, kde následně znehynění končetiny usnadní vznik flebotrombózy. Proto je nutná farmakologická prevence a ta se nejčastěji provádí heparinem. U nefrakcionovaného heparinu se podává 2-3x 5000 jednotek subkutánně za den. Dává se retardovaný heparin a první dávka se aplikuje dvě hodiny před chirurgickým výkonem. Doba trvání léčby je pak 7 až 10 dní. Prevence flebotrombózy podáváním kyseliny acetylsalicylové se ukázala ve studiích jako neefektivní. Další lék, Warfarin, se např. v USA u ortopedických operací běžně profylakticky podává, u nás se používá jenom výjimečně.

Závěr

Základem léčby flebotrombózy a následné tromboembolické nemoci je správná diagnóza.

Mnoho lékařů se chybně domnívá, že jejich incidence klesá a tak profylaxe není nutná. Značné rezervy jsou právě v prevenci tohoto onemocnění a ta se často neprovádí ani tam kde je jasně indikována. Proto musí praktický lékař neustále na tuto diagnózu pomýšlet a dělat preventivní opatření včas, aby se tím předešlo fatálním případům plicní embolie.

Literatura:

- 1) Karetova D., Bultas J.: Antikoagulační léčba v ambulanci praxi. *Med. pro praxi*, 2004, 2:61-64s.
- 2) Alušik Š., Paluch Z.: Prevence a léčba tromboembolické nemoci. *Medicina pro praxi*, ročník 7 suppl. 3, 42-48s.
- 3) Salaj P., Švorcová V.: Antikoagulační terapie tromboembolické nemoci v ambulanci praxi, *Practicus*, č.10/2006, 466-469s.

kazuistika...

Tromboembolická nemoc

MUDr. Ján Dindoš

Plicní a praktický lékař, Neratovice

V.B. 37 let

Výška: 159 cm, hmotnost: 89 kg

Rodinná anamnéza: Otec překonal v 57 letech po operaci břišní hernie plicní infarkt, žije, matka má diabetes mellitus.

Osobní anamnéza: Zápal plic ve 13 letech života, operace varixů na LDK po porodu, v r. 1998.

TE: pro časté angíny.

SA: Pracuje jako sekretářka, kuřačka 15 cigaret denně od 19 let.

GA: 2 porody, menses pravidelně, bere perorální antikoncepci 8 let!

NO: Má asi 3 roky kašel hlavně ráno, kdy občas i vykašle bílé hleny, když je nachlazená pak žlutozelené barvy.

Nikdy se s tím zatím neléčila, přisuzuje to kouření. Dušnost neměla až do 6.10.2006, kdy v podvečerních hodinách, kolem 18. hodiny, pocit tlaku na hrudi, dušnost, nemůže popadnout dech. Po půl hodině, když se stav nezlepšil, zavolala RZP.

Lékař ze záchranné služby udělal elektrokar-diogram, až na tachypnoe a sinusovou tachykardii kolem 98/minutu byl náleze ještě v normě, bez nálezu SI a QIII. Saturace O₂ byla snížena na 93%. TK:130/90 torr.

Protože ani po inhalaci Ventolinu s MDI se stav nezlepšoval, transportována na interní ambulanci do nemocnice, kde byla dále sledována, udělán také celkový screening v laboratoři a znovu EKG. Také jí byl udělán rentgenový snímek hrudníku. Krevní obraz v normě, biochemie také bez patologického nálezu.

EKG záznam byl stejný, bez vývoje, stále měla sinusovou tachykardii.

RTG snímek hrudníku: plicní parenchym bez ložiskových změn, bránice je výše uložena u obézní pacientky. Kostofrenické úhly ostré, bez známké výpotku, stín srdce normální velikosti, bez známké hypertrofie nebo dilatace, snad jenom výraznější kresba hilů, více vlevo.

V krevních plynech jenom hraniční hypoxémie se saturací kyslíku 94% a hypokapnie lehkého stupně.

Pacientka na druhý den po mírném zlepšení podepisuje revers, opouští nemocnici s tím, že v pondělí jí bylo doporučeno plicní vyšetření.

Na plicní ambulanci skutečně dorazila, dušnost je podstatně menší, ale stačí pár schodů do 1. patra a musí odpočívat, kašle stejně, hlavně ráno s expektorací bílého hlenu, krev ve sputu neměla.

Obj. nález:

Saturace kyslíku: 94%.

Pulz: 106/min.

Fyzikální nález na hrudníku: dýchání je alveolární, bez vedlejších fenoménů.

Srdce: akce je zrychlená a pravidelná.

Spirometrické vyšetření: FEV 1: 2,76 (78%).

FVC: 2, 87 (73%) FEV 1/FVC: 96%.

Závěr: lehká kombinovaná ventilační porucha s převahou restriktive u kuřačky.

Bronchodilatační test se 400 mcg Salbutamolou byl negativní. FEV 1 se lehce zvýšilo, nesignifikantně na 81%!

Dif. dg. úvaha: Vzhledem k anamnéze (3 roky kašle s expektorací), jedná se o CHOPN v stádiu I.

Tato diagnóza však zatím nemůže vysvětlit dušnost u mladé ženy, která vznikla náhle! Doporučuji statim kardiologické vyšetření, odběr séra na hladinu D-dimerů, v případě pozitivity ihned vyšetřit ventilační a perfúzní scintigrafii.

Kardiolog potvrdil suspektní plicní embolii, navíc měl již i výsledek D-dimerů, který byl vysoce pozitivní a následná ventilační scintigrafie ukázala, že se jedná o vmetek v oblasti levé arterie pulmonalis s výpadem perfuze v části horního levého laloku plic.

Pacientce byla na oddělení JIP nasazená ihned intravenózní heparinová léčba a kyslík, po které se stav rychle za několik dní upravil natolik, že byla dál warfarinizována, za pravidelných kontrol protrombinového času (Quickův test).

Během pobytu na JIPce jí nechali udělat kromě jiných běžných laboratorních vyšetření i genetické vyšetření na přítomnost faktoru V Leiden a na protrombinovou mutaci. Genetickým vyšetřením byla zjištěna mutace G20210A v genu pro protrombin! Pacientka již perorální antikoncepci neužívá, ale má preventivně k užívání Warfarin, dle Quicka

Komentář: Američtí kardiologové již v 70. letech uváděli fakt, že každý z nás během života překoná aspoň jednou větší nebo drobnou plicní embolizaci. Malý embolus může mít jenom minimální projevy, nebo je bez klinických potíží!

Roční incidence žilní trombózy stoupá z 1 na 100 000 v dětství, až na 1 na 100 ve stáří. Riziko je vyšší u operovaných pacientů a také u pacientů s plicním onemocněním, kde i odborná literatura uvádí až 3x vyšší riziko proti chirurgickým pacientům! Stále se však nemyslí na vrozené příčiny žilní trombózy.

Mutace v genu pro koagulační faktor V (Leiden) je v naší populaci 5% a u lidí s TEN až 19%!

Mutace v genu pro protrombin je v naší populaci 3% a u těch, kteří měli TEN až 7%! Protože dnes mladé ženy běžně užívají perorální antikoncepci bez toho, aby se jim na počátku léčby udělalo nějaké vyšetření na vrozené příčiny žilních trombóz, nota bene když jde navíc o kuřačky, kde se toto riziko výrazně ještě zvyšuje, je vhodné na diagnózu plicní embolie myslet i u mladých žen s klinickým projevem dušnosti.



znalostní test č.3/2007 - hodnocen 5 kredity ČLK

Správné odpovědi testu č. 2/2007: 1ab; 2ac; 3b; 4c; 5b; 6a; 7b; 8a; 9b; 10ab

Tento test je zařazen do kontinuálního vzdělávání ČLK a za správné vyřešení testu bude řešitelům přiděleno 5 kreditů ČLK. Podmínkou ČLK pro přidělení kreditů je zaslání odpovědí v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na www.svl.cz, a to nejdéle do **30.4.2007**. 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.

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.

Antikoagulační léčba Warfarinem

1. Stabilita antikoagulační léčby je dle klinických studií významným prediktorem:

- a) výskytu krvácivých komplikací
- b) výskytu trombotických komplikací
- c) mortality

2. Po zahájení léčby amiodaronem v plné dávce:

- a) snížíme dávku warfarinu o 70% a kontrolujeme INR po týdnu
- b) zvýšíme dávku warfarinu o 30% a kontrolujeme INR 3x týdně
- c) snížíme dávku warfarinu o 30% a kontrolujeme INR 3x týdně

3. Při antikoagulační léčbě warfarinem by příjem vitamínu K v potravě měl být:

- a) co nejvyšší
- b) co nejnižší
- c) stabilní

4. Z níže uvedených farmak má závažné interakce s warfarinem:

- a) cotrimoxazol
- b) simvastatin
- c) furantoin

Gestační diabetes mellitus

5. Diagnostickým standardem pro gestační diabetes mellitus (GDM) je:

- a) glykémie nalačno 6,0 mol/l a vyšší
- b) glykémie ve 120. minutě OGTT 7,8 mmol/l a vyšší

- c) přítomnost glykosurie při orientačním vyšetření moče

Tromboembolická nemoc v ordinaci praktického lékaře

6. D-diméry jsou produktem tzv. intrinsic fibrinolýzy. Jejich vyšší hladina je patognomonická pro přítomnost trombu. Více než 90% pacientů s žilní flebotrombózou nebo plicní embolií má jejich zvýšenou hladinu:

- a) zvýšená hladina D- dimerů vždy znamená přítomnost trombózy
- b) jsou-li hladiny D-dimerů v normě, dá se předpokládat na více než 90%, že se o trombózu nejedná
- c) jsou-li hladiny D- dimerů v normě, o trombózu se nejedná

7. Nečastějším zdrojem trombů (a to z 95%) u tromboembolické nemoci jsou:

- a) femorální hluboké žíly
- b) popliteální hluboké žíly
- c) hluboké pánevní žíly

8. Vyšetření perfúzním plicním skenem přináší následující informace:

- a) jeho negativita úplně vyloučí přítomnost tromboembolické nemoci (TEN)
- b) není schopno postihnout postižení v oblasti subsegmentálních cév
- c) jeho pozitivita je diagnostickým ukazatelem přítomné TEN

9. V prevenci flebotrombózy jsou pravdivá následující tvrzení:

- a) podávání kyseliny acetylosalicylové pro prevenci flebotrombózy se ve studiích ukázalo jako neefektivní
- b) embolie se vyskytne pouze u 5% ze všech pacientů správně léčených antikoagulační léčbou
- c) u správně vedené antikoagulační léčby je vznik nebo recidiva tromboembolické nemoci vyloučená

Komplikace

gastroduodenálního vředu

10. Při léčbě vředové choroby a nastavení eradikačního režimu infekce Helicobacter pylori dodržujeme Maastrichtský konsensus II z roku 2000. V souladu s tímto konsenzem jsou následující tvrzení:

- a) eradikace Helicobacter pylori je indikována též u nemocných s funkční dyspepsií, protože u malé části postižených dochází po léčbě k subjektivnímu vymizení dyspeptických příznaků
- b) léčbou první řady je trojkombinace: inhibitor protonové pumpy + 2 antibiotika
- c) eradikační léčba musí trvat nejméně 2 týdny

Upozornění: správné mohou být 1-3 odpovědi!

odpovědní lístek - test č. 3/2007

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

Pfizer - Champix

Pfizer - Caduet