



practicus

Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

tip tohoto čísla

Možnosti farmakoterapie kašle

č. 2/2014

ročník 13

pro
praktické
lékaře
zdarma



Vkladem
tohoto čísla je
Doporučený postup
DIABETES MELLITUS
LÉČBA U STARŠÍCH
PACIENTŮ V ČR

Vydává
Společnost
všeobecného
lékařství ČLS JEP

www.practicus.eu

Podmínky úhrady přípravku Clopidogrel: výklad

Nitrofurantoin v léčbě infekcí močových cest

Infekční endokarditida

Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného

Rozhovor s profesorem Petrem Dítě
o inhibitorech protonové pumpy, gastroenterologii a o životě

Současné farmakoterapeutické možnosti v léčbě kašle

Epigenetika mění paradigma současné medicíny i její budoucnost

Kdy je čas změnit poskytovatele SW aneb kdo je sluha a kdo je pán

Kazuistika ze soudně znalecké praxe – Karcinom sigmoidea

Studenstký maraton Biskupice 2013, Rescue Team Vysočina, o. s.

Již více než
800 přihlášených

VIII. jarní interaktivní konference Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP



25.–27. 4. 2014 • Praha

Největší odborná konference
praktických lékařů v Praze v roce 2014

OBSAH

practicus

odborný časopis SVL ČLS JEP
2/2014, ročník 13

INFO SVL

- 5 | PODMÍNKY ÚHRADY PŘÍPRAVKU CLOPIDOGREL: VÝKLAD**
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

ODBORNÉ ČLÁNKY

- 8 | NITROFURANTOIN V LÉČBĚ INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST**
PharmDr. Alena Linhartová
- 10 | INFEKČNÍ ENDOKARDITIDA**
MUDr. Jiří Pol, Ph.D., doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA
- 14 | KARCINOM ŽALUDKU – KOMPLEXNÍ POHLED NA NEMOCNÉHO**
*MUDr. David Šmíd, doc. MUDr. Tomáš Skalický, Ph.D.,
MUDr. Jan Doležal, MUDr. Daša Kubačková, MUDr. Jakub Fichtl,
RNDr. Martin Pešta, Ph.D., RNDr. Jindra Windrichová, Ph.D.,
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., 5MUDr. Vlastimil Kulda,
doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.*
- 18 | ROZHOVOR S PROFESOREM PETREM DÍTĚ O INHIBITORECH
PROTONOVÉ PUMPY, GASTROENTEROLOGII A O ŽIVOTĚ**
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
- 21 | SOUČASNÉ FARMAKOTERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI V LÉČBĚ KAŠLE**
PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.
- 31 | EPIGENETIKA MĚNÍ PARADIGMA SOUČASNÉ MEDICÍNY I JEJÍ
BUDOUCNOST – POKRAČOVÁNÍ Z ČÍSLA 1/2014**
MUDr. Jozef Čupka

PC A DOKTOR

- 34 | KDY JE ČAS ZMĚNIT POSKYTOVATELE SW
ANEBO KDO JE SLUHA A KDO JE PÁN**
MUDr. Cyril Mucha

KAZUSTIKY ZE SOUDNĚ ZNALECKÉ PRAXE

- 36 | KAZUISTIKA ZE SOUDNĚ ZNALECKÉ PRAXE
- KARCINOM SIGMOIDEA**
MUDr. Pavel Brejník

ZE SVĚTA MLADÝCH PRAKTIKŮ

- 42 | STUDENSKÝ MARATON BISKUPICE 2013,
RESCUE TEAM VYSOČINA, O. S.**
Kristýna Kožoušková
- 45 | DOTAZ – DŘÍVE VYSLOVENÁ PŘÁNÍ**
Mgr. Jakub Uher

46 | ZNALOSTNÍ TEST

Vydavatel:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Adresa redakce:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
U Hranic 16, 100 00 Praha 10
tel.: 267 184 064
fax: 267 184 041
e-mail: practicus.svl@cls.cz
www.practicus.eu

Redakce:

Šéfredaktorka:

MUDr. Jaroslava Laňková, lanкова@svl.cz

Redakční rada: MUDr. Pavel Brejník,
doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., MUDr. Ru-
dolf Červený, Ph.D., MUDr. Eva Grzegorz-
ová, MUDr. Alice Havlová, MUDr. Otto Her-
ber, MUDr. Toman Horáček, MUDr. Igor
Karen, MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.,
MUDr. Josef Kořenek, CSc., MUDr. Zuzana
Miškovská, Ph.D. MUDr. Dana Moravčíko-
vá, MUDr. Cyril Mucha, doc. MUDr. Bohumil
Seifert, Ph.D., MUDr. Bohumil Skála, Ph.D.,
MUDr. Jana Vojtíšková

Poradci redakce: MUDr. Jiří Burda,
MUDr. Jiří Havránek, MUDr. Ambrož Homo-
la, Ph.D., MUDr. Jiří Horký, MUDr. Karel Ja-
ník, MUDr. Milada Kratochvílová, MUDr. Ma-
rie Manoušková, Ph.D., MUDr. Anna Rich-
terová, MUDr. Alexandra Sochorová,
MUDr. Helena Stárková, MUDr. Alena Šimur-
dová, MUDr. Jan Šindelář

Odborní redaktori:

MUDr. Michaela Jirků, MUDr. Cyril Mucha

Manažerka časopisu:

Hana Čížková

Spolupracovnice časopisu:

Andrea Vrbová, Romana Hlaváčková

Náklad 6000 ks. ••• Vychází 10× roč-
ně. ••• **Pro praktické lékaře
v ČR zdarma.** ••• Roční předplatné pro
ostatní zájemce **610 Kč.** ••• Příhla-
sky přijímá redakce. ••• Toto číslo bylo
dáno do tisku **5. 3. 2014** MK ČR E13477,
ISSN 1213-8711.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že
za obsah a jazykové zpracování inzerátů
a reklam odpovídá výhradně inzerent. •••
Redakce neodpovídá za správnost úda-
jů uvedených autory v odborných článcích.
••• Texty neprochází jazykovými korektu-
rami. ••• Přetisk a jakékoliv šíření je povo-
leno pouze se souhlasem vydavatele.

© SVL ČLS JEP, 2014

Trombex

Prevence aterotrombotických příhod₁

Indikace:

Prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů:

- po IM, iCMP, u ICHDK
- s AKS bez ST - elevace, s AIM s ST - elevací vždy v kombinaci s ASA

Prevence aterotrombotických a tromboembolických příhod (včetně CMP) u fibrilace síní:

- u dospělých pacientů, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K (VKA) a mají nízké riziko krvácení, v kombinaci s ASA₁

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU TROMBEX® 75 mg potahované tablety:

Kvalitativní a kvantitativní složení: 75 mg clopidogrelum v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů: po IM, po ischemické CMP nebo s prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin; u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace včetně pacientů, kteří po PCI podstupují implantaci stentu, v kombinaci s ASA; u pacientů s akutním IM s ST elevací v kombinaci s ASA u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu; * u pacientů s fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K a mají nízké riziko krvácení. Přípravek je indikován u dospělých pacientů. **Dávkování:** Klopido-grel se užívá v jedné denní dávce 75 mg. Je určen pro léčbu dospělých pacientů. U pacientů s AKS: bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba měla být zahájena úvodní dávkou 300 mg a potom by měla pokračovat dávkou 75 mg jednou denně (s ASA 75 – 325 mg denně). Akutní IM s ST elevací: klopido-grel by měl být podáván v dávce 75 mg 1x denně s počáteční nárazovou dávkou 300 mg v kombinaci s ASA s nebo bez trombolitik. Léčba pacientů starších 75 let by měla být zahájena bez podání počáteční nárazové dávky. * U pacientů s fibrilací síní: klopido-grel by měl být podáván v jednorázové denní dávce 75 mg. V kombinaci s klopido-grelem se má zahájit podávání ASA (75-100 mg za den). **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo pomocné látky přípravku. Závažná porucha funkce jater. Aktivní patologické krvácení jako krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální krvácení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Objeví-li se během léčby podezření na krvácení, mělo by být zváženo vyšetření. Klopido-grel by měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a v případě současného podávání klopido-grelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo nesteroidních antiflogistik včetně COX-2 inhibitorů. Současné podávání klopido-grelu s orálními antikoagulanty se nedoporučuje, neboť může zvýšit intenzitu krvácení. Klopido-grel je třeba vysadit 7 dní před plánovanou operací. Pacienti by měli informovat lékaře o užívání klopido-grelu před každým plánovaným chirurgickým výkonem. Není doporučeno jeho podání prvních 7 dní po akutní ischemické CMP. U pacientů s poruchou renálních funkcí a středně těžkou poruchou funkce jater je nutná zvláštní opatrnost. **Interakce:** Současné podávání perorálních antikoagulantů se nedoporučuje. S opatrností lze současně užívat inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, ASA, heparin, nesteroidní antiflogistika. Při současném podávání trombolitik a klopido-grelu byla incidence klinicky významného krvácení podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání léčivých přípravků, které inhibují CYP2C19, omeprazolu a esomeprazolu. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopido-grelem během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje jeho užívání. Klopido-grel by neměl být užíván během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Klopido-grel nemá žádný nebo nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté – hematomy, epistaxe, gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha, dyspepsie, svědění, krvácení při vpichu, méně časté – trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie, intrakraniální krvácení, oční krvácení, žaludeční vředy, duodenální vředy, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence, vyrážka, svědění, purpura, krev v moči, prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet krevních destiček. **Předávkování:** Předávkování klopido-grelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat do 30 °C v původním obalu, aby byl chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Blistr, 30, 90 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva k.s., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 16/351/09-C. **Datum poslední revize textu:** 18. 7. 2012. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen, s indikačním omezením, z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku. Určeno pro odbornou veřejnost.

* Všímejte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Citace: 1) SPC přípravku Trombex, datum poslední revize textu 18.7.2012

CZ.TRX.13.05.04

ZENTIVA
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Podrobné informace získáte v Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese:

Sídlo firmy dle obchodního rejstříku – Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Praha 10

Korespondenční adresa – Zentiva, k.s., Budova Argo, Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika, Tel.: +420 233 086 333; Fax: +420 233 086 222; www.zentiva.cz

Podmínky úhrady přípravku Clopidogrel: výklad

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

vědecký sekretář SVL ČLS JEP

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

předseda Gastroenterologické společnosti ČLS JEP

U přípravku CLOPIDOGREL byla v textu indikačního omezení od prosince 2013 odstraněna podmínka preskripce specialisty. Tím došlo k potřebnému navýšení kompetencí všeobecných praktických lékařů (VPL) v kardiovaskulární prevenci. Dostupnost Clopidogrelu pro klinickou praxi dále zvýšilo snížení ceny přípravku. V souvislosti se zahájením preskripce Clopidogrelu VPL došlo k některým nedorozuměním ve výkladu podmí-

nek úhrad ze strany pojišťoven, které uvádíme na pravou míru.

Protidestičková léčba hraje důležitou úlohu v profylaxi kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. ASA v malé dávce (100 mg denně) je dnes indikována prakticky u všech osob s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, které nemají kontraindikace, mají kompenzovanou hypertenzi a ASA v příslušné formě tolerují.

Clopidogrel je nejrozšířenějším léčivem ve skupině inhibitorů destičkových receptorů pro ADP typu P2Y₁₂ (vedle prasugrelu, ticlopidinu). Studie CAPRIE, publikovaná v roce 1996 prokázala na souboru 19 185 nemocných, že clopidogrel (75 mg denně) snižuje v porovnání s ASA (325 mg) relativní riziko výskytu kombinovaného hodnoceného parametru – CMP či její recidivy, nefatálního IM a úmrtí z cévních příčin – o 8,7 % ($p = 0,043$). Výskyt intrakraniálního krvácení u pacientů užívajících Clopidogrel byl nevýznamně (0,35 %, $p = 0,23$) nižší, než u pacientů užívajících ASA (0,49 %).

Riziko závažného krvácení do trávicího traktu u pacientů s duální léčbou (Clopidogrel + ASA) je 1–2 % ročně. Kromě krvácení může Clopidogrel vyvolat mírné dyspeptické obtíže, ostatní nežádoucí účinky jsou vzácné.

VPL budou nejčastěji indikovat Clopidogrel podle podmínky 1), u nemocných s ICHS, ICHDK a po CMP, u kterých nahradí kyselinu acetylsalicylovou, jejíž podávání provázela alergie nebo prokazatelná intolerance.

Respirační alergické projevy při užívání ASA mohou zahrnovat astma, alergický zánět nosní sliznice nebo tvorbu nosních polypů. ASA může způsobit na kůži kopřivku nebo angioedém. V úvahu připadají i anafylaktické reakce po podání ASA.

Pro splnění podmínky úhrady Clopidogrelu namísto ASA je třeba popsat výše popsané alergické projevy v dokumentaci, případně doložit nález dermatologa nebo alergologa.

ASA je neselektivní COX-inhibitor, který přes inhibici COX-1 inhibuje syntézu prostaglandinů, které zajišťují m. j. ochranu žaludeční sliznice. Nežádoucí účinky na trávicí trakt jsou dány kombinací COX-1 inhibice a lokálního účinku na žaludeční sliznici. Podávání ASA může i v malých dávkách (100 mg denně) vyvolat projevy intolerance – nesnášenlivosti, jako jsou pocit tlaku

Podmínky úhrady Clopidogrelu:

- 1) U alergie a prokazatelné intolerance kyseliny acetylsalicylové (ASA) či při necitlivosti na ASA prokázanou agregometricky v indikaci snížení rizika kardiovaskulárních příhod u nemocných po ischemické mozkové příhodě (včetně TIA), u nemocných s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) či s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK).
- 2) V prevenci recidivy mozkové příhody u nemocných po ischemické CMP (včetně TIA), která se objevila při léčbě ASA.
- 3) V prevenci opakující se trombózy v arterio-venózní spojení u hemodialyzovaných nemocných při léčbě ASA.
- 4) Po intravaskulárních intervencích s vysokým rizikem trombózy (implantace stentu, rotablace, endarterektomie, přímá koronární angioplastika a angioplastika magistralních tepen) obvykle v kombinaci s ASA po dobu 1 měsíce či u tzv. „potahovaných“ stentů uvolňujících sirolimus či paclitaxel po dobu 9 měsíců.
- 5) V prevenci aterotrombotických příhod u nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevace ST (nestabilní AP či IM bez elevace ST) v kombinaci s ASA, včetně pacientů léčených medikamentózně, a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí s/bez implantace stentu nebo po koronárním arteriálním bypassu, a to po dobu 12 měsíců, pokud není dřívejší ukončení léčby klinicky indikováno.

v epigastriu až bolest, nauzea, zvracení a říhání. Může dojít k poškození sliznice žaludku a dvanácterníku, mohou vzniknout eroze, petechie, nebo dokonce vředy nebo dojít ke krvácení do trávicí trubice. Změny na sliznici lze prokázat gastroscopii. Je třeba mít na paměti, že pacienti užívající ASA nebo nesteroidní antiflogistika mají při dyspepsii vyšší pravděpodobnost organického nálezu při gastroscopii. U pacientů s rizikovými faktory; u pacientů vyššího věku, užívajících zároveň nesteroidní antirevmatika, kortikoidy, antidepressiva nebo antikoagulační preparáty a u pacientů s peptickým vředem nebo krvácením do trávicího traktu v anamnéze je indikována profylaxe gastropatie podáváním inhibitoru protonové pumpy (viz Doporučený postup). Protože metabolizace blokátorů protonové pumpy i Clopidogrelu probíhá v játrech prostřednictvím cytochromu P450, může vést společné podávání obou léků ke snížené účinnosti antiagregační léčby. Tento interakční potenciál jednotlivých blokátorů protonové pumpy se liší a pokud jde o kombinaci s Clopidogrelem, je vhodnější Pantoprazol nebo Rabeprazol.

Dyspepsie jako projev nesnášenlivosti ASA, bez alarmujících příznaků, není nezbytně indikací ke gastroscopii. Prvním krokem je obvykle vysazení léku, podezřelého z vedlejšího účinku a jeho náhrada lékem s vyšší tolerancí.

Pro splnění podmínky úhrady je třeba popsat projevy nesnášenlivosti v dokumentaci, případně doložit nálezem gastroenterologa, pokud je k dispozici.

Z výše uvedeného vyplývá, že nová pravidla úhrady nelze vykládat tak, že provedení gastroscopie je nezbytnou podmínkou k náhradě ASA Clopidogrelem u osob s indikací protidestičkové léčby.

Odbornými garanty tohoto výkladu jsou:

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
vědecký sekretář SVL ČLS JEP

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.
předseda Gastroenterologické společnosti ČLS JEP

Literatura:

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
2. Karetová J, Bultas J. Nové protidestičkové léky v léčbě kardiovaskulárních chorob. *Interni Med.* 2009; 11(4): 175–177.
3. Býma S, Hradec J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické

- lékaře, 2013, CDP-PL, ISBN 978-80-86998-63-3
4. Seifert B, Dítě P, Bureš J, Hep A, Jirásek V, Kroupa R, Lukáš K, Vojtíšková J. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Gastroenterologie, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2012; ISBN 978-80-86998-55-8, www.svl.cz
5. Lankova J, Malý J, Antitrombotická prevence a léčba v primární péči. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře, Novelizace 2013. SVL 2013, ISBN 978-80-86998-62-6

REZIDENČNÍ MÍSTA VPL 2014

– INFORMACE PRO PODÁNÍ ŽÁDOSTI

Vážená kolegyně, vážený kolego,

MZ ČR přidělilo pro specializační vzdělávání VPL 100 rezidenčních míst. Každé má dotaci 1 116 000 Kč na 3 roky (program č. 2). Uvedená částka činí 31 000 Kč měsíčně.

Pro získání uvedených prostředků je nezbytné do **14. 3. 2014** doručit přihlášku o rezidenční místo na adresu administrátora:

GLOBAL HEALTH SERVICE s.r.o.

Šultysova 728/11

169 00 PRAHA 6 – Břevnov

Nebo doručit osobně na adresu:

GLOBAL HEALTH SERVICE s.r.o.

Bělohorská 164/167

169 00 PRAHA 6 – Břevnov

Na webových stránkách SVL ČLS JEP (www.svl.cz) a SPL ČR (www.splcr.cz) naleznete modelové příklady zpracování Předběžného finančního plánu rezidenta na specializační vzdělávání pro OSVČ, Předběžného finančního plánu rezidenta na specializační vzdělávání pro právnické osoby a další nezbytné informace.

Vzdělávací semináře SVL ČLS JEP v březnu 2014

další informace: www.svl.cz, odkaz: [vzdělávání](#)

Hlavní témata: Přehled antitrombotik a antikoagulans a jejich použití v ordinaci PL.

den	datum	čas	město a místo konání
pondělí	3. 3.	16.30–20.30	Zlín, Aula SZŠ, Příluky 372
čtvrtek	6. 3.	16.30–20.30	Karlovy Vary, Hotel „U Šimla“, Závodní 1
čtvrtek	6. 3.	16.00–20.00	Liberec, Clarion Grandhotel Zlatý Lev, Gutenbergova 3
sobota	8. 3.	09.00–13.00	Olomouc, Aula Právnické fakulty UP Olomouc, tř. 17. listopadu 8
úterý	11. 3.	16.00–20.00	Pardubice, Hotel Zlatá Štika, Štrosova 127
středa	12. 3.	17.00–21.00	Jihlava, presbytář Hotelu Gustav Mahler, Křížová 4
čtvrtek	13. 3.	16.00–20.00	Hradec Králové, Nové Adalbertinum, Velké náměstí 32
čtvrtek	13. 3.	16.00–20.00	Ústí nad Labem, Best Western Hotel Vladimír, Masarykova 36
sobota	15. 3.	09.00–13.00	Brno, Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39
čtvrtek	20. 3.	16.00–20.00	Praha, Lék. dům, Sokolská 31
sobota	22. 3.	09.00–13.00	Plzeň, Šafránkuv pavilon, alej Svobody č. 31
úterý	25. 3.	16.00–20.00	Ostrava, Hotel Imperial, Tyršova č. 6
středa	26. 3.	16.00–20.00	Praha, Lék. dům, Sokolská 31
středa	26. 3.	16.00–20.00	České Budějovice, Clarion Congress Hotel, Pražská třída 2306/14



Nitrofurantoin v léčbě infekcí močových cest

PharmDr. Alena Linhartová

Oddělení klinické farmacie, Lékárna, Thomayerova nemocnice

Nitrofurantoin (NTF) je nitrofuranové chemoterapeutikum, které je využíváno v léčbě infekcí močových cest již řadu let. Následující text předkládá dosavadní poznatky o farmakologických vlastnostech NTF, zamýšlí se nad jeho účinností a bezpečností za zvláštních okolností (renální insuficience, těhotenství a kojení) a závěrem formuluje základní doporučení pro zacházení s NTF v klinické praxi.

Farmakodynamika

Spektrum antibakteriální účinnosti NTF zahrnuje grampozitivní (stafylokoky, enterokoky) i gramnegativní bakterie (*Escherichia coli*, *klebsiely*), naopak nepostihuje *Pseudomonas aeruginosa* a většinu kmenů *Protea*.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici bakteriálních enzymů účastnících se řady dějů (syntéza DNA, RNA, metabolismus cukrů ad.). Skutečnost, že NTF zasahuje na více místech, stojí velmi pravděpodobně za dosud nízkou rezistencí mikroorganismů vůči jeho působení. Právě z důvodu velmi dobré citlivosti *E. coli*, která je nejčastějším etiologickým agens infekcí močových cest v komunitě, je NTF lékem volby při jejich empirické terapii.

Effekt je bakteriostatický, proto má pomalejší klinický nástup a vyžaduje delší celkovou dobu léčby i u nekomplikaných cystitid (7 dní).

Antibakteriální aktivita NTF závisí na pH moči: optimální je při pH 5,4–6,0, při pH $\geq 8,0$ je výrazně utlumena.

Farmakokinetika

NTF se dobře vstřebává z trávicího traktu. Parametry absorpce závisí na velikosti částic – makrokrytalická forma se pomaleji rozpouští, a proto i pomaleji absorbuje, vytváří nižší koncentrace v séru a peakových koncentrací v moči dosahuje za delší dobu. Podstatný vliv, a to nejen na absorpci, má potrava: užití NTF s jídlem zvyšuje jeho biologickou dostupnost, prodlužuje dobu trvání terapeutických koncentrací v moči a zlepšuje gastrointestinální toleranci léčby.

NTF se váže na plazmatické bílkoviny (z 60 %, dle některých zdrojů až z 90 %), prostupuje přes hematoencefalickou bariéru, placentu, i do mateřského mléka.

V játrech a ve většině tělních tkání je NTF z větší části rychle metabolizován na neaktivní metabolity.

Exkrece probíhá renální cestou, a to glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. 30–40 % NTF je vyloučeno v nezměněné (tj. terapeuticky aktivní) formě, zbytek tvoří neaktivní metabolity. NTF je slabá kyselina – kyselé pH moči proto může podpořit jeho reabsorpci v renálních tubulech a tudíž snížit výslednou koncentraci v moči.

Plazmatický poločas NTF je za normálních okolností pouze 0,3–1 hod. Rychlá eliminace je důvodem, proč NTF vytváří nízké (antibakteriálně neúčinné) koncentrace

v plazmě a v tkáních a naopak vysoké koncentrace v moči. Jeho klinické použití je tím limitováno na léčbu nekomplikaných infekcí dolních močových cest.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky NTF mohou mít akutní i chronický charakter, mnohdy se jedná o hypersenzitivní reakce.

Nejčastější jsou nežádoucí účinky postihující gastrointestinální trakt: nauzea, zvracení, anorexie, méně často abdominální bolest a průjem. Jejich výskyt závisí na dávce (resp. koncentraci NTF), omezit jej lze volbou makrokrytalické a/nebo retardované formy NTF a rovněž podáním NTF s jídlem (viz výše). Ve srovnání s jinými antimikrobiálními léčivy je jistě výhodou, že NTF téměř nepůsobí střevní dysmikrobie.

K závažným nežádoucím účinkům, jejichž výskyt je však řídce, se řadí nežádoucí účinky jaterní, neurologické (periferní neuropatie aj.), hematologické (agranulocytóza aj.) a plicní (plicní fibróza aj.).

Před zahájením terapie je vhodné upozornit pacienty na hnědé zbarvení moči, které mohou způsobit vznikající neaktivní metabolity NTF.

Lékové interakce

NTF patří mezi léčiva s nízkým interakčním potenciálem.

Přehled lékových interakcí referovaných v souvislosti s jeho podáním je k dispozici v tabulce 1. Informace o těchto interakcích pocházejí poněkud z kazuistických sdělení, příp. z pozorování in vitro (interakce s fluorochinolony) anebo se na ně usuzuje teoreticky na základě znalosti farmakologických vlastností léčiv. Skutečný klinický význam většiny z nich proto zůstává nejasný.

Při volbě optimálního léku pro konkrétního pacienta by přesto měly být potenciální lékové interakce NTF zvažovány – u pacientů s rizikovou komedikací je možné volit alternativní farmakoterapeutické postupy léčby infekcí močových cest nebo alespoň přijmout opatření minimalizující případné nežádoucí důsledky lékových interakcí NTF.

Použití v těhotenství a při kojení

NTF prochází placentou. Z hlediska rizika teratogenního působení je řazen do kategorie B (dle klasifikačního systému Food and Drug Administration) a do kategorie A (dle klasifikačního systému Australian Drugs Evaluation Committee). Příčinná souvislost mezi použitím NTF v těhotenství a výskytem malformací nebyla prokázána. V období před porodem však není jeho použití doporučeno vzhledem k riziku hemolytické anémie.

NTF se vyskytuje v mateřském mléce kojících žen, nicméně dávka přijatá kojencem (mg/kg/den) je velmi nízká a nedosahuje 10 % dávky podané matce. Expozici dítěte

léčivu lze dále omezit vhodným načasováním podání léku – vždy po kojení a/nebo podáním některých dávek léku před delším spánkem dítěte.

V případě kojenců mladších 1 měsíce a kojenců s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy nemá být NTF jejich matkám podáván z důvodu rizika hemolýzy.

Účinnost a bezpečnost při renální insuficienci

Renální exkrece NTF koreluje s clearance kreatininu – klesne-li clearance kreatininu pod 20 ml/min, exkrece NTF již prakticky neprobíhá. V terénu renální insuficience je proto nutné uvažovat jednak riziko plynoucí z nedosažení účinné koncentrace v močových cestách (riziko selhání antimikrobiálního účinku NTF), jednak riziko plynoucí z kumulace (riziko toxicity NTF). Problematika je bohužel zatížena nedostatkem kvalitních původních prací, které by poskytovaly spolehlivou odpověď na otázku, při jakém stupni renální insuficience zůstává použití NTF v léčbě IMC účinné a zároveň bezpečné.

Např. podle Beersových kritérií pro léčiva potenciálně nevhodná ve stáří by NTF neměl být podáván pacientům s clearance kreatininu nižší než 60 ml/min. S ohledem na s věkem fyziologicky klesající renální funkce i zvyšující se morbiditu by takto vysoko nastavená hranice nedovolala léčbu většiny geriatrických pacientů. V klinické praxi jsou přitom úspěšně léčeni i pacienti s glomerulární filtrací nedosahující uvedené hodnoty.

Nežádoucím účinkem, jehož výskyt je často spojován právě s přítomností renální insuficience, je periferní neuropatie. Ta však může postihnout i pacienty s normální funkcí ledvin. Obávané závažné pneumologické, hepatologické a hematologické nežádoucí účinky nealergického původu pak souvisí především s chronickým podáváním NTF (6 měsíců a více).

Přehled literatury (v abecedním pořadí):

- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2012 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2012, 60(4): 616 – 631. ISSN 0002-8614.
- GUAY, D. R. An Update on the Role of Nitrofurans in the Management of Urinary Tract Infections. Drugs. 2001, 61(3): 353 – 364. ISSN 0012-6667.
- JIRSOVÁ, E. Antibiotická léčba během kojení. Pediatrie pro praxi. 2003, 4(2): 84 – 89. ISSN 1213-0494.
- Nitrofurantoin. In: DRUGDEX® System (online). Greenwood Village (Colorado, USA): Truven Health Analytics. (vid. 30. července 2013). Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- Nitrofurantoin. In: Drugs and Lactation Database (online). Bethesda (Maryland, USA): U.S. National Library of Medicine (vid. 6. ledna 2014). Dostupné z: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/>

Nyní se zdá, že adekvátních koncentrací v moči a klinické účinnosti lze nitrofurantoinem bezpečně dosáhnout i u pacientů s clearance kreatininu 40–60 ml/min. Samozřejmě je však průběžné sledování účinnosti a výskytu potenciálních nežádoucích účinků NTF.

Shrnutí pro praxi

Informace podstatné pro klinické použití NTF lze sumarizovat takto:

- indikovat pouze k terapii nekomplikovaných infekcí dolních močových cest,
- indikovat pouze u pacientů s clearance kreatininu 40 ml/min a vyšší,
- neindikovat u žen v 3. trimestru těhotenství, přerušit kojení nebo neindikovat u matek kojenců mladších 1 měsíce nebo s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy,
- v terapii akutních infekcí: volit dostatečně dlouhou celkovou dobu léčby (7 dní),
- v dlouhodobé profylaxi recidivujících infekcí: neindikovat u seniorů (vyšší riziko plicních nežádoucích účinků), pečlivě zvažovat použití u ostatních rizikových subpopulací pacientů, průběžně monitorovat výskyt možných nežádoucích účinků,
- podávat po jídle,
- výhody: minimální rezistence, téměř bez vlivu na fyziologickou střevní mikroflóru, nízký potenciál k lékovým interakcím.

Pozn. V České republice je v současné době k dispozici přípravek obsahující makrokrytalický nitrofurantoin v lékové formě s prodlouženým uvolňováním.

[search/f?./temp/~Fg1Hh0:1.](http://www.micromedexsolutions.com)

- Nitrofurantoin. In: SUCHOPÁR, J. et al. Vademecum Infopharm pro PC: Kompendium lékových interakcí (CD). Praha: Infopharm, 2013.
- Nitrofurantoin. In: SWEETMAN, S. (ed.). Martindale: The Complete Drug Reference (online). Greenwood Village (Colorado, USA): Truven Health Analytics. (vid. 30. července 2013). Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- Nitrofurantoin Ratiopharm 100 mg por cps pro. In: Mikro-verze AISLP – 2013.2 pro MS Windows (CD). Praha: RNDr. Bohuslav Škop, CSc., 2013.
- NYČ, O. Antibakteriální léčba močových infekcí. Postgraduální medicína. 2013, 15(8): 840 – 846. ISSN 1212-4184.
- OPLINGER, M.A. C. O. ANDREWS. Nitrofurantoin Contraindication in Patients with a Creatinine Clearance Below 60 mL/min: Looking for the Evidence. The Annals of Pharmacotherapy. 2013, 47(2), 106 – 111. ISSN 1060-0280.

Tabulka 1: Lékové interakce NTF

Interagující léčivo/skupina léčiv:	Důsledek lékové interakce:
Antacida s obsahem hořčíku	Snížení absorpce NTF
Fenytoin	Snížení plazmatické koncentrace fenytoinu
Flukonazol	Rozvoj jaterní a plicní fibrózy
Fluorochinolony	Vzájemně antagonistické antibakteriální působení
Hormonální kontraceptiva	Selhání kontracepce
Hydrogenuhlíčan sodný a další léčiva alkalizující moč	Snížení antibakteriální aktivity NTF
Kyselina listová	Snížení absorpce kyseliny listové z GIT
Nesteroidní antiflogistika a další léčiva snižující renální clearance	Selhání antibakteriálního účinku NTF v močových cestách, rozvoj systémových nežádoucích účinků NTF



Infekční endokarditida

MUDr. Jiří Pol, Ph.D., doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Pekařská 53, Brno

Úvod

Infekční endokarditida (IE) je závažné onemocnění endokardu postihující zejména chlopně a srdeční skelet, vzácněji pak nástěnný endokard. Za endokarditidu je považována rovněž infekce na umělých materiálech přítomných v oblasti srdečních dutin. V případě prvním mluvíme o endokarditidě nativní, v druhém o endokarditidě protetické. Postižení jsou častěji muži než ženy.

Mortalita onemocnění se pohybuje mezi 15 % a 20 %. Její výše je závislá na původci onemocnění, rozsahu postižení chlopní a skeletu, přidružených komplikací a obranyschopnosti organismu. Zcela zásadní roli hraje včasná diagnóza, správně zvolená strategie léčby a zkušenosti pracoviště s tímto typem onemocnění.

Výskyt

Výskyt je uváděn v počtu 3–10 případů/100 000 obyvatel/rok.⁽¹⁾

V České republice byla provedena studie Beneše a spol.⁽²⁾ s incidencí 3,4 případů/100 000 obyvatel/rok. Incidence bude však pravděpodobně vyšší, což i autoři studie předpokládají. Centrální evidence onemocnění neexistuje.

V průběhu poslední dekády je pozorována stoupající incidence onemocnění, což potvrzují i naše zkušenosti (graf 1).

Hlavními důvody nárůstu jsou u endokarditidy nativní: zlepšující se diagnostika onemocnění a nárůst populace starších pacientů s degenerativním postižením chlopní a již slábnoucí imunitou, rostoucí počet invazivních zákroků v oblasti stomatologie a stomatochirurgie (zubní implantáty), endoskopických vyšetření, katetrizací, kany-

lací centrálních vstupů, hemodialýz apod. V neposlední řadě je to nárůst počtu i.v. narkomanů. Zvyšující se výskyt protetické endokarditidy je ovlivňován růstem počtu pacientů s umělým materiálem v oblasti srdečního skeletu a dutin, zejména pak chlopenních náhrad, stimulátorů a defibrilátorů.

Predispozice

Pro eliminaci výraznějšího nárůstu incidence onemocnění se velkým přínosem ukázala identifikace rizikových faktorů vzniku endokarditidy, které se vyskytují asi u poloviny nemocných.⁽³⁾

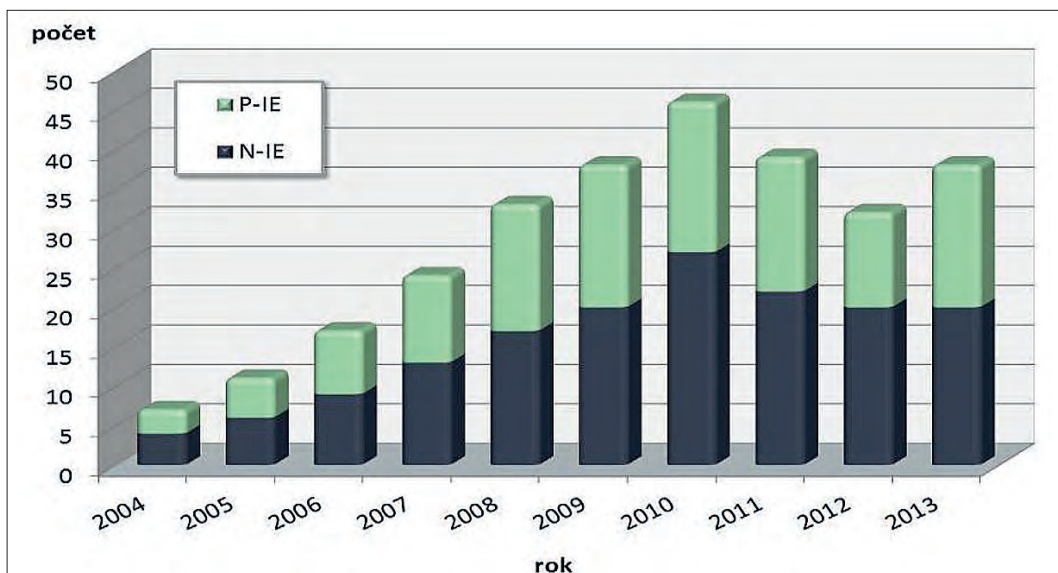
Tabulka 1: Faktory přispívající ke vzniku IE

Vrozené nebo získané srdeční vady Cyanotické srdeční vady, otevřený ductus arteriosus, koarktace aorty, defekt komorového septa, dvoucípá aortální chlopně, aortální stenóza, aortální/mitrální regurgitace, hypertrofická kardiomyopatie
Přítomnost umělých chlopenních náhrad
Pacemaker, defibrilátor
I.v. narkomanie
IE v anamnéze

Pravděpodobnost vzniku IE zvyšuje špatný stav chrupu a neléčené či špatně léčené chronické infekce. Velkým rizikem jsou bakteriémie vzniklé v souvislosti s medicínskou péčí.

Graf 1:

Počty pacientů operovaných v CKTCH pro IE v letech 2004–2013
(N-IE:nativní endokarditida, P-IE: protézová endokarditida)



Praktický lékař, znalý predispozičních faktorů u svých pacientů by měl na jejich přítomnost důrazně upozornit vždy, odesílá-li pacienta na vyšetření s rizikem vzniku bakteriémie. U těchto ohrožených skupin je indikována antibiotická profylaxe.

Patofyziologie

Typickým morfologickým korelátem endokarditidy je vegetace – shluk mikroorganismů protkaný fibrinem, trombocyty a dalšími složkami. Nejčastějším místem jejich výskytu jsou cípy chlopně. Vegetace mohou nabýt různých tvarů a velikostí.

Největším rizikem je možnost jejich embolizací. Tendence embolizovat závisí na tvaru (nitkovitý, široká báze), velikosti (za nebezpečné se považují vegetace větší než 1,5 cm), mobilitě a místě výskytu.

Infekce může usurovat okraje cípů chlopně, event. cíp perforovat. Při jejím přestupu na srdeční skelet dochází k tvorbě abscesů, píštělí s L-P zkratem mezi srdečními dutinami či poruchám vedení vzruchu.

Přibližně stejně často bývá postižena chlopeň aortální a mitrální, výrazně méně trikuspidální, pulmonální pak zcela raritně.

U protetické endokarditidy dochází k uvolnění chlopně v oblasti našitého prstence, u biologické chlopně může infekce postihnout její cípy.

Klinickým korelátem postižení nativní či uvolnění umělé chlopně je postupně či náhle vzniklá regurgitace. Dle její závažnosti může být pacient v různé míře hemodynamicky kompromitován. Malé regurgitace jsou klinicky němé, při velkých dochází k oběhovému selhávání. Obstrukce chlopně zánětlivými hmotami není častá, avšak může se vyskytnout u mechanické chlopenní náhrady.

U stimulačních elektrod je typická přítomnost infekčních hmot na elektrodě, event. sekundární postižení trikuspidální chlopně. Klinický průběh bývá výrazně mírnější.

Peroperační nálezy jednotlivých typů IE ukazují obrázky 1–3.

Diagnostika

Diagnóza infekční endokarditidy bývá stanovena na základě:

- klinického obrazu
- echokardiografického vyšetření
- záchytu patogena jako původce IE

Klinický obraz

Známky celkové infekce – teploty, únava, bolesti svalů, kloubů, ojediněle až obraz septického šoku. U chronické infekce subfebrilie a „chřadnutí“ organismu.

Známky embolizací – dříve typické projevy jako Oslerovy

uzlíky či Rothovy skvrny nejsou dnes tak časté. Větší embolizace se mohou dle cílového orgánu projevit jako mozková příhoda, infarkt myokardu, náhlá příhoda břišní, hematurie či jako akutní uzávěr tepen končetin. Při embolizacích z trikuspidální chlopně jsou typické četné septické embolizace do plic. Nejčastějšími jsou embolizace při infekci způsobené *Staphylococcus aureus* a některými typy streptokoků. Naopak u IE způsobené enterokoky k embolizacím nedochází.

Srdeční selhávání – pokles výkonu, dušnost až obraz srdečního selhání

ECHO vyšetření

Toto vyšetření je pilířem diagnostiky IE. Výhodou je neinvazivita, dostupnost a opakovatelnost.

Při vyšetření hodnotíme:

- přítomnost vegetací, jejich velikost, tvar, mobilitu
- rozsah destrukce chlopně, regurgitaci na chlopni
- přítomnost abscesů či L-P zkratů v oblasti srdečního skeletu
- globální a lokální kinetiku
- funkci chlopenních náhrad, rozsah paravalvárního leaku

Při dostupnosti transezofageálního vyšetření je vzhledem k jeho výraznější senzitivitě doporučováno ho u pacientů s IE provést, není-li k tomu kontraindikace. (4)

3D ECHO je dalším krokem vpřed při zobrazování projevů IE. Jeho dostupnost je však limitována. Typický výsledek vyšetření ukazuje obrázek 4.

Stanovení původce IE

Přes 80 % původců IE jsou G+ koky.⁽⁵⁾ Z nich pak nejvíce stafylokoky, zejména *Staphylococcus aureus*, méně pak stafylokok koaguláza-negativní. Druhou nejpočetnější skupinou zůstávají streptokoky, i když jejich incidence pozvolna klesá. Kolem 10 % endokarditid je způsobeno enterokoky. Jiní původci, zejména G–bakterie se vyskytují málo. Z nich pak *Pseudomonas aeruginosa* či bakterie ze skupiny HACEK (rody *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*). U imunologicky oslabených pacientů se můžeme setkat s mykotickou endokarditidou, většinou s fulminantním průběhem.

Odběry hemokultur

Vyšetření hemokultur je zlatým standardem záchytu původce IE. Výťažnost je však v řadě případů omezena. Úlohou praktického lékaře je tento odběr u pacienta s podezřením

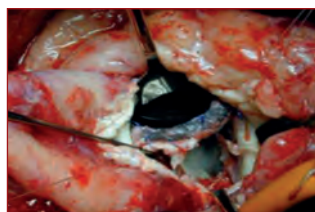
Obrázek 1:

Vegetace na mitrální chlopni (archiv CKTCH)



Obrázek 2:

Endokarditida na aortální mechanické chlopni (archiv CKTCH)



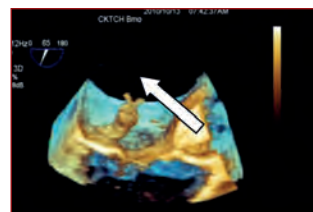
Obrázek 3:

Endokarditida na stimulačních elektrodách (archiv CKTCH)



Obrázek 4:

Vegetace na mitrální chlopni (archiv CKTCH)O



na IE zajistit co nejdříve. Stále platné doporučení odebrat hemokulturu ještě před zahájením antibiotické léčby se jeví z velké části problematické. Hlavním důvodem je fakt, že příznaky onemocnění jsou ve velkém počtu případů nespecifické.

Sérologie

Málo využívaný způsobem identifikace původce infekční endokarditidy. Využívá se k zachytu protilátek proti obtížně kultivovatelným původcům zejména rodům *Chlamydia*, *Legionella*, *Coxiella* a *Bartonella*.

Kultivace peroperačně získaného materiálu

Výtěžnost tohoto vyšetření je malá, bakterie často v době operace již nemají potenciál k tvorbě kolonií na živných půdách.

PCR (polymerase chain reaction) peroperačně získaného materiálu

Nejmodernější metoda stanovení patogena z tkáně či části umělého materiálu. Metoda má vysokou senzitivitu i specifitu. Rovněž je nepostradatelná při identifikaci vzácných a velmi obtížně kultivovatelných patogenů, jakými jsou např. *Bartonella* spp., *Cardiobacterium* spp. apod. Nevýhodou metody je nemožnost určit citlivost mikroba k antibiotikům.

Profylaxe

V posledních letech dochází ve světě k omezování indikací k profylaxi endokarditidy. Řada lékařů však s těmito úpravami nesouhlasí a je o nich vedena vášnivá diskuse. U nás je prováděna profylaxe na základě platných guidelines České kardiologické společnosti.⁽⁶⁾ Je směřována na pacienty s predispozicí ke vzniku IE a „pokrytí“ možné bakteriémie při invazivních výkonech. Jde zejména o výkony v oblasti dutiny ústní a horních cest dýchacích, v oblasti gastrointestinálního a urogenitálního traktu a rovněž výkony na měkkých tkáních a kostech a kloubech s rizikem kontaminace. Antibiotika jsou zaměřena zejména na G+ koky. Antibiotické režimy jsou ve zmíněných guidelines zaznamenány v přehledných schématech.

Terapie

Konzervativní léčba

Je prvním krokem u všech nemocných a metodou volby u oběhově stabilních pacientů s malým rizikem embolizací. Je úspěšná asi u poloviny nemocných. Páteří léčby je léčba antibiotiky, která z velké části začíná perorálním podáváním antibiotik při kontaktu pacienta s lékařem první linie, za nímž přichází s obrazem infekčního onemocnění. Při cílené parenterální léčbě jsou pak nejvíce užívána B-laktamová antibiotika. Z nich zejména peniciliny a peniciliny s úzkým spektrem (oxacilin) nebo glykopeptidy (vankomycin). Výhodná je jejich kombinace s aminoglykosidy, záleží však vždy na druhu a citlivosti původce.

Při neznalosti původce není vhodné v současnosti velmi oblíbené užívání cefalosporinů vyšší generace, vzhledem k jejich nižší účinnosti na G+ bakterie, které bývají původci endokarditidy nejčastěji. Doba léčby je minimálně 4 týdny,

v řadě případů je nutné dlouhodobé podávání. Existuje množství ATB režimů. Řada možných schémat je popsána v guidelines České kardiologické společnosti dostupných na www.kardio-cz.cz. Nárůst rezistence k ATB je pozorován zejména u G+ koků, zvláštní kategorií tvoří pak případy MRSA (methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*). Rovněž některé kmeny *Pseudomonas aeruginosa* vykazují rezistenci k velké skupině antibiotik.

Vždy by léčba měla být průběžně konzultována s antibiotickým střediskem a přizpůsobena konkrétnímu pacientovi.⁽⁷⁾ Rovněž opakované odběry hemokultur, kontrolní ECHO vyšetření a odběry markerů zánětu jsou standardem kvalitní léčby. Konzervativní léčba zahrnuje kromě léčby antibiotiky i celou řadu dalších léčebných postupů zaměřených na udržování oběhové stability, vnitřního prostředí i všech ostatních systémů, jež mohou být těžkou infekcí postiženy.

Při úspěšnosti konzervativní léčby by jejím dovršením mělo být řádné poučení pacienta o prevenci a profylaxi rekurence či relapsu onemocnění.

Chirurgická léčba

Druhá polovina pacientů musí podstoupit chirurgickou léčbu.⁽⁸⁾ Včasné operační řešení infekční endokarditidy má lepší výsledky než léčba odložená. Operační mortalita se pohybuje mezi 5 a 15 %.

Její konkrétní výše je závislá na typu endokarditidy, původci, oběhové stabilitě a mnoha dalších faktorech.

Hlavními indikacemi chirurgické léčby jsou:⁽⁹⁾

- srdeční selhání při vzniklé chlopenní regurgitaci či L-P zkratu
- šíření infekce do okolí (perianulární absces, nově vzniklý a-v blok)
- prevence embolizací (vegetace nad 1,5 cm)
- neúčinnost konzervativní léčby (zejména u rezistentních původců jako houby, pseudomonas, chlamydie)
- prostetická endokarditida

Jen zřídka lze chlopeň zachovat, většinou je nutno ji nahradit biologickou či mechanickou protézou. U prostetické endokarditidy je nutná výměna chlopně. Užití homografu (aortální chlopeň s části aorty ze zemřelého dárce) je vymezeno pro užší skupinu pacientů.

Při IE na endovazálních elektrodách je nutná chirurgická extrakce v případě, nelze-li je odstranit endovazální cestou a při postižení trikuspidální chlopně.

Centralizace léčby IE

Zlepšení výsledků léčby lze dosáhnout centralizací pacientů na kardiologických a kardiochirurgických pracovištích.⁽¹⁰⁾ Výhodou je dostupnost jícnové echokardiografie, možnost každodenního hodnocení morfologického nálezu a přesné načasování chirurgické léčby, je-li tato indikována.

Závěr

Infekční endokarditida je, a jistě i zůstane závažným onemocněním ohrožujícím naše pacienty. Pozorujeme nárůst výskytu tohoto onemocnění a tento trend bude pravděpodobně pokračovat i nadále.

S tímto onemocněním je třeba počítat zejména u pacien-

tů s predisponujícími faktory jeho vzniku, teplotami, dušností, nově vzniklým srdečním šelestem či jakýchkoliv známkách periferních embolizací. Rovněž u „chřadnoucích“ pacientů s intermitentními subfebriliemi je jednou z možných příčin tohoto stavu právě infekční endokarditida.

Včasné odeslání pacienta na pracoviště s možností odběru hemokultur a provedení echokardiografického vyšetření může výrazně ovlivnit jeho prognózu. Kromě prvotního záchytu onemocnění či podezření na něj má praktický lékař nezastupitelnou roli při profylaxi endokarditidy. Je to právě on, kdo dlouhodobě vede v patrnosti predisponující faktory tohoto onemocnění u svých pacientů a měl by na

tyto skutečnosti upozornit vždy, když pacienta odesílá na odborné vyšetření s pravděpodobností invazivního zákroku spojeného s bakteriemií. Jistě i osvěta stran nutnosti péče o chrup a jiné možné fokusy může sehrát svoji roli v boji s infekční endokarditidou.

Péče o pacienty s IE zůstane i nadále interdisciplinární záležitostí. Centralizace péče o tyto nemocné může dále zlepšit výsledky léčby tohoto závažného onemocnění.

Péče o pacienty s IE zůstane i nadále interdisciplinární záležitostí. Centralizace péče o tyto nemocné může dále zlepšit výsledky léčby tohoto závažného onemocnění.

Shrnutí pro praxi

- a) Infekční endokarditida (IE) má stále vysokou morbiditu a mortalitu. Incidence onemocnění stoupá.
- b) Polovina pacientů s IE má některý se známých predispozičních faktorů jejího vzniku. Nejčastějšími původci jsou G+ koky (stafylokoky + streptokoky).
- c) Myslet na diagnózu IE je nutné zejména u pacientů

s predispozičními faktory, teplotami, nově vzniklým šelestem na srdci, při známkách periferní embolizace a také u „chřadnoucích“ pacientů s intermitentními subfebriliemi.

- d) U pacienta s podezřením na IE je nutné co nejdříve zajistit odběr hemokultur a echokardiografické vyšetření.

Literatura:

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30: 2369–2413.
2. J. Beneš, R. Baloun, O. Džupová. Endokarditidy 2007: Výsledky multicentrické studie o výskytu a vlastnostech infekční endokarditidy. *Vnitř Lék*, 2011, 57(2): 147-154.
3. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A et al. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):75-81.
4. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614–617.
5. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler et al.; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463-73.
6. Beneš J, Gregor P, Mokráček A. Infekční endokarditida: doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor Vasa* 2007;49(11 Suppl.):106–120.
7. Sabe MA, Shrestha NK, Menon V. Contemporary drug treatment of infective endocarditis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Aug;13(4):251-8.
8. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575.
9. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):2027-33.
10. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):965-75.



MUDr. David Šmíd

Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného

MUDr. David Šmíd, doc. MUDr. Tomáš Skalický, Ph.D., MUDr. Jan Doležal, MUDr. Dáša Kubačková, MUDr. Jakub Fichtl, Chirurgická klinika, FN Plzeň, přednosta: prof. MUDr. V. Třeška Dr.Sc.

RNDr. Martin Pešta, Ph.D., Ústav biologie, LF UK v Plzni, vedoucí: RNDr. M. Pešta, Ph.D.

RNDr. Jindra Windrichová, Ph.D., II. Interní klinika, FN Plzeň, přednosta: prof. MUDr. O. Topolčan, CSc.

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Onkologická a radioterapeutická klinika, FN Plzeň, přednosta: prof. MUDr. J. Fínek, Ph.D.

MUDr. Vlastimil Kulda, Ústav lékařské chemie a biochemie, LF Plzeň, vedoucí: prof. MUDr. J. Racek Dr.Sc.

doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D., Šiklův patologicko-anatomický ústav, FN Plzeň, přednosta: prof. MUDr. M. Michal

Úvod

Karcinom žaludku patří mezi nádorová onemocnění s nejhorší prognózou. I přes neustále klesající počet případů diagnostikovaných karcinomů žaludku patří toto maligní onemocnění stále celosvětově mezi několik nejčastějších zhoubných nádorů, které způsobují smrt nemocného. Nejčastější výskyt maligních nádorů žaludku je již tradičně popisován v Japonsku, v Číně, v zemích Jižní Ameriky a ve východní Evropě. Dlouhodobý pokles výskytu karcinomu žaludku vidíme zejména ve vyspělých zemích, příkladem jsou Spojené Státy Americké a střední Evropa. Stále však platí, že tímto onemocněním trpí více mužů než ženy a to v poměru 2:1. Dlouhodobý pokles výskytu karcinomu žaludku ve vyspělých zemích se připisuje zvyšující se kvalitě života, která nejspíše souvisí s lepší úpravou a skladováním jídla a se sníženým využíváním nitroslovenin ke konzervaci potravy. Karcinom žaludku patří mezi nádory, které se typicky vyskytují ve vyšších věkových kategoriích, je vidět jasný nárůst incidence s pokročilostí věku. Maximální výskyt se celosvětově pohybuje v sedmém životním decenniu, výskyt u nemocných pod 30 let je vzácný.[1,2] Přestože dochází ke snížení výskytu tohoto onemocnění, jeho prognóza je stále nepříznivá, pětileté přežití se pohybuje v rozmezí mezi 5–20 %. V mortalitě tohoto onemocnění jsou však celosvětově velké rozdíly. V Japonsku je mortalita 34,1 na 100 000 obyvatel u mužů a 15,9 na 100 000 obyvatel u žen. Oproti tomu ve Spojených Státech Amerických je mortalita karcinomu žaludku 5,2 na 100 000 obyvatel u mužů a 2,4 na 100 000 obyvatel u žen. Podobně jako v USA jsou na tom s mortalitou severní země v Evropě, v zemích střední a západní Evropy se mortalita pohybuje v rozmezí mezi 10–20 na 100 000 obyvatel, shodně je mortalita vyšší u mužů. V České republice můžeme pozorovat dlouholetý trend poklesu výskytu karcinomu žaludku, mortalita však klesá minimálně, dalo by se říci, že dlouhodobě stagnuje kolem 15 úmrtími na 100 000 obyvatel. V roce 2010 byla incidence karcinomu žaludku 18,5 onemocnění na 100 000 obyvatel u mužů a 11,8 onemocnění na 100 000 obyvatel u žen, bohužel většina onemocnění je diagnostikována ve 4. stádiu nemoci. [3] Z dlouhodobého pozorování vyplývá, že asi 25 % nemocných je indikováno k radikální operaci, 25 % nemocných podstoupí paliativní chirurgický výkon a zbytek nemocných podstoupí symptomatickou léčbu. Příčinou nízkého počtu radikálně operovaných nemocných je pozdní diagnostika a pokročilost onemocnění.

Etiologie

Je velmi složité určit konkrétní etiologické faktory, které vedou ke vzniku karcinomu žaludku, protože se histologicky jedná o několik různých typů nádoru. Nejdříve je nezbytné rozlišit nádory postihující kardií, tedy proximální část žaludku od nádorů distálních, které postihují antrum a tělo žaludku. U distálních karcinomů rozlišujeme difúzní a intestinální typ nádoru. Existuje celá řada teorií, které popisují časový sled změn a přeměnu normálního epitelu v karcinom, ale zdá se, že společným jmenovatelem je zánět, velmi často ve spojení s infekcí *Helicobacter pylori*. Mezi další faktory ovlivňující maligní transformaci patří dietetické návyky, genetická predispozice a stavy spojené s hypochlorhydrií. Za klíčový okamžik kancerogeneze se považuje vznik intestinální metaplasie. U nádorů postihujících proximální část žaludku rozeznáváme nádory distálního jícnu (typ I. dle Siewerta), kde hraje hlavní roli v kancerogenezi gastroesofageální reflux s následným vznikem intestinální metaplasie. Nádory postihující kardií (typ II. dle Siewerta) a subkardií (typ III. dle Siewerta) mají nejspíše stejnou kancerogenezi jako nádory distálního žaludku. [2,4,5]

Diagnostika

Diagnostika časných stádií onemocnění je velmi nesnadná, téměř nemožná. Je to dáno tím, že většina nemocných nemá žádné potíže nebo jejich potíže jsou nespecifické. Popisuje se tzv. soubor malých příznaků, mezi které řadíme pocit plnosti, tlak v epigastriu, časté říhání, pyrózu, nesnášenlivost masa. V této fázi onemocnění je klinické vyšetření zcela normální. S pokročilostí onemocnění se přidávají příznaky jako bolesti v nadbříšku, únava, anémie, váhový úbytek, krvácení do zažívacího traktu manifestované melenou či hematemézou. Pocit váznutí sousta, dysfagie a odynofagie souvisí s pokročilým postižením proximální části žaludku. Regurgitace natrávené stravy a zvracení po jídle nasvědčuje pro pokročilé postižení distálních partií žaludku. U pokročilých stádií nemoci můžeme vyhatat nádorovou rezistenci v epigastriu či zvětšené lymfatické uzliny v levé nadklíčkové krajině, které svědčí o generalizaci tumoru. Zobrazovací metodou první volby v případě podezření na karcinom žaludku je esofago-gastroduodenoskopie (gastroskopie, EGDS). Velký význam má gastroskopie i v diagnostice stavů, které by mohly vést ke vzniku karcinomu žaludku. Přínosem v diagnostice drobných slizničních lézí žaludku je spojení klasické

endoskopie s využitím světelných filtrů tzv. Narrow Band Imaging (NBI). Jedná se o speciální techniku, která využívá barevný filtr na zdroji endoskopického světla, který změní hloubku penetrace světla a dojde ke zvýraznění kontrastu mezi povrchem epitelu a kapilární sítí. Díky tomu lépe vidíme zvýšené kapilární prokrvení, které doprovází zánětlivé a metaplastické změny a můžeme tak mnohem lépe identifikovat léze vhodné k odběru vzorku pro histologické vyšetření. [6] Další možností jak zlepšit identifikaci drobných lézí je obarvení žaludeční sliznice metylenovou modří, Lugolovým roztokem či indigokarmínem. Histologické vyšetření by mělo být provedeno minimálně ze 6–8 odebraných vzorků. [7] V případě histologického průkazu karcinomu žaludku je základním stagingovým vyšetřením výpočetní tomografie. CT vyšetření umožňuje orientační zhodnocení postižení stěny žaludku (T), zhodnocení postižení lymfatických uzlin (N) a přítomnost vzdálených metastáz (M). Alternativou je vyšetření magnetickou rezonancí. Nejlepší zhodnocení postižení stěny žaludku nabízí endoskopická ultrasonografie (EUS vyšetření). Jako možné doplňující vyšetření můžeme využít pozitronovou emisní tomografii ve spojení s CT vyšetřením (PET CT), zejména k průkazu vzdálených metastáz. Laboratorní vyšetření nehraje v diagnostice karcinomu žaludku významnou roli, jedná se o doplňující vyšetření umožňující posouzení celkového stavu nemocného. Neexistují specifické nádorové markery vhodné pro diagnostiku onemocnění.

Léčba

Jedinou možností radikální léčby je chirurgická operace. V literatuře zmiňovaná endoskopická terapie připadá pouze v úvahu u tzv. časného karcinomu žaludku, zachytlost v tomto stádiu onemocnění je minimální a také je třeba zohlednit histologickou povahu nádoru.^[8] Základním předpokladem úspěšné léčby je radikální operace, tedy dosažení R0 resekce. V současné době připadají v úvahu pouze dva radikální výkony: subtotální a totální gastrektomie. Důležitou a nepostradatelnou součástí operace je lymfadenektomie. V současnosti se jako dostačující rozsah uznává lymfadenektomie v oddílu 1 a 2, nejčastěji v podobě en bloc resekce s preparátem. Součástí operace je následná obnova kontinuity trávicí trubice. V případě resekčních výkonů (subtotální gastrektomie) existují dva základní typy rekonstrukce. Rekonstrukce I. typu představuje zachování pasáže duodenem opakem je rekonstrukce II. typu, kdy je duodenum z pasáže vyloučeno. U resekčních výkonů v oblasti distálního jícnu a kardiie můžeme k rekonstrukci použít tubulizovaný pahýl žaludku. Po totální gastrektomii se nabízí také možnost ušití pouche, ale tato metoda není široce rozšířena. Existuje celá řada chirurgických technik pro rekonstrukci I. i II. typu, nejčastěji je však prováděna rekonstrukce Y – Roux, tedy na exkludovanou kličku jejunu. Rekonstrukce anastomózy může být ruční nebo staplerová. Volba způsobu resekce a následné rekonstrukce se řídí lokálním nálezem, histologickou povahou nádoru, zkušeností operátora a zvykem pracoviště. [1,2,9] V případě paliativní operace můžeme provést menší resekční výkon (při krvácení z nádoru), založení gastroenteroanastomózy (v případě obstrukce žaludku

nádorem). Některé operace skončí pouze explorací dutiny břišní, důvodem je přítomnost vzdálených metastáz či lokální inoperabilita nádoru. Při pokročilosti onemocnění a vhodné lokalizaci tumoru můžeme při obstrukci zavést metalický stent. V případě operační léčby jsou v současnosti možné dva operační přístupy. Jednak klasický, otevřený nebo laparoskopický. Při volbě metody musíme mít na zřeteli, že laparoskopický výkon musí být stejně radikální jako výkon otevřený a současně musí být bezpečný pro nemocného. Provádějící tým musí být dostatečně zkušený v laparoskopické operativě a současně musí být schopen výkon kdykoliv konvertovat a dokončit jej otevřeně. Základním předpokladem pro rozhodnutí indikovat laparoskopický výkon musí být také dostatečné technické vybavení pracoviště. Na některých pracovištích se provádějí tzv. rozšířené výkony a to v případě, kdy nejsou přítomné vzdálené metastázy a nádor lokálně prorůstá do sousedních orgánů. Pokud se nám multiviscerální resekci podaří dosáhnout R0 resekce a výkon je tedy radikální, můžeme tak zlepšit prognózu nemocného. V úvahu připadá splenektomie, resekce kaudy pankreatu, resekce bránice, resekce levého jaterního laloku, resekce tenkého nebo tlustého střeva. [1,2] Onkologická léčba je samozřejmou součástí komplexní péče o nemocného. Chemoterapii lze využít neoadjuvantně či adjuvantně (v obou případech nejlépe v kombinaci s radioterapií) či paliativně. Využití adjuvantní a neoadjuvantní terapie v kombinaci s radikální chirurgickou léčbou vede ke zlepšení pětiletého přežití (z 23 % na 36 % nemocných) a současně k prodloužení mediánu přežití bez ohledu na věk, pohlaví či celkový stav nemocných. Paliativní podání chemoterapie vede k prodloužení mediánu přežití přibližně o 5–6 měsíců. Léčebná odpověď na monoterapii je nízká, proto se využívají kombinace cytostatik, viz tabulka č. 2. [10]

Diskuze

Karcinom žaludku patří mezi častá nádorová onemocnění, přestože Česká republika není na prvních místech v žebříčku celosvětového výskytu tohoto onemocnění. Současně však můžeme říci, že karcinom žaludku je onemocnění s velmi špatnou prognózou, což je zapříčiněno pozdní diagnostikou nemoci. V současné době není zaveden v naší republice žádný screeningový program, který by aktivně vyhledával nemocné s nízkým stádiem onemocnění. Za důležité z pohledu prevence vzniku považujeme eradikaci infekce *Helicobacterem pylori*, protože chronická infekce *Helicobacterem pylori* je již řadu let považována za prekancerózu. U nemocných s příznaky bychom měli bezpečně vyloučit infekci *Helicobacterem pylori* pomocí běžně využívaných metod (ureázový dechový test, stanovení hladiny protilátek proti *helicobacteru pylori*, přímé stanovení z biotického vzorku, stanovení antigenu *helicobacteru pylori* ve stolici apod.) popř. indikovat endoskopické vyšetření žaludku. Protože neexistují specifické projevy onemocnění v časném stádiu nemoci, je třeba cíleně vyšetřovat rizikové nemocné, mezi ně řadíme silné kuřáky, pravidelné konzumenty alkoholu, pracovníky chemických výroben, dolů, hutí, spaloven apod. Jako další rizikovou

skupinu také považujeme nemocné s familiární adenomatózní polypózou střev, nemocné s hyperplastickými polypy žaludku, Ménétrierovou nemocí, atrofickou gastritidou a nemocné po resekci žaludku. Jako rizikový faktor se považuje pozitivní rodinná anamnéza, zejména při pozitivitě mutace genu pro E-cadherin. Přestože se neustále vyvíjejí možnosti diagnostiky i léčby, je třeba mít na mysli, že časná diagnostika onemocnění a tím i časně zahájení léčby má klíčový význam pro prognózu nemocného.

Závěr

Karcinom žaludku představuje závažný zdravotní i socioekonomický problém. Je potřeba cíleně vyhledávat nemocné, u kterých hrozí vznik karcinomu žaludku a tyto nemocné řádně vyšetřovat. Cílem našeho snažení je záchyt časného karcinomu žaludku (early gastric cancer), který má velmi dobré dlouhodobé výsledky léčení, kdy pětileté přežití se udává kolem 95%. Na tomto procesu se může podílet kterýkoliv lékař, ke kterému se nemocný dostaví. V případě průkazu karcinomu žaludku by měl být nemocný odeslán do specializovaného centra, kde může být nemocnému nabídnuta komplexní onkologická péče zahrnující všechny moderní možnosti diagnostiky, chirurgické a následné péče a samozřejmě i komplexní onkologická léčba. Mezi tato pracoviště se řadí i naše nemocnice.

Shrnutí pro praxi

Karcinom žaludku patří mezi nádorová onemocnění s nejhorší prognózou a představuje závažný zdravotní i socioekonomický problém. Incidence onemocnění v ČR v roce 2010 byla 18,5 onemocnění na 100 000 obyvatel pro muže a 11,8 onemocnění na 100 000 obyvatel pro ženy. Z dlouhodobých statistik vyplývá, že většina nemocných přichází k lékaři v době stanovení diagnózy ve 4. stádiu onemocnění, proto je pouze čtvrtina nemocných indikována k radikální chirurgické operaci, která je základním předpokladem úspěšné léčby. Snahou je tedy aktivní vyhledávání a diagnostika nemocných v časném stádiu onemocnění, což umožní radikální léčbu a tím se zlepší prognóza nemocného.

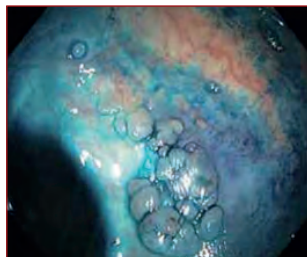
Obrázek 1:

Nález karcinomu žaludku v obraze EUSG



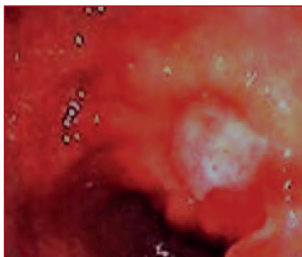
Obrázek 2:

Endoskopický nález karcinomu žaludku obarvený methylenovou modří



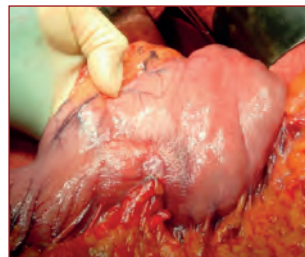
Obrázek 3:

Endoskopický nález karcinomu žaludku



Obrázek 4:

Peroperační prepartár karcinomu žaludku



Tabulka 1:

Rozdělení nemoci do stádií

Stádium nemoci	kategorie T	kategorie N	kategorie M
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIb	T3	N2	M0
IV	T1,2,3	N3	M0
	T4	N1,2,3	M0
	každé T	každé N	M1

Tabulka 2:

Nejpoužívanější chemoterapeutické cykly

ECF Epirubicin 50 mg/m ² bolus D1 Cisplatina 60 mg/m ² bolus D1 5-Fluorouracil 200 mg/m ² denně po 21 dní opakovat od 22. dne, celkem 8 cyklů	ECX Epirubicin 50 mg/m ² bolus D1 Cisplatina 60 mg/m ² na 4 hod D1 Capecitabin 625/m ² p.o. 2 x denně po dobu 21 dní
FUFA Leukovorin 20 mg/m ² bolus D1-D5 5-Fluorouracil 425 mg/m ² bolus D1-D5 opakovat od 29. dne	FAM 5-Fluorouracil 600 mg/m ² D1+D8 Doxorubicin 30 mg/m ² D1 Mitomycin C 10 mg bolus D1 opakovat od 29. dne
DCF Docetaxel 75 mg/m ² bolus D1 Cisplatina 75 mg/m ² na 4 hod D1 5-Fluorouracil 300 mg/m ² denně D1-D14 opakovat od 22. dne, celkem 8 cyklů	EOX Epirubicin 50 mg/m ² bolus D1 Oxaliplatina 130 mg/m ² D1 Capecitabin 625 mg/m ² p.o. 2 x denně D1-D21 opakovat od 22. dne, celkem 8 cyklů
AVA + CPT-11+CisDDP Avastin 15 mg/kg D1 Irinotecan 65 mg/m ² D1+D8 Cisplatina 30 mg/m ² D1+D8 opakovat od 22. Dne	ELF Etoposid 120 mg/m ² D1-D3 Leukovorin 300 mg/m ² D1-D3 5-Fluorouracil 500 mg/m ² D1-D3 opakovat od 22. či 29. dne
TCP-B Avastin 10 mg/kg D1 Docetaxel 30 mg/m ² D1+D8 Irinotecan 50 mg/m ² D1+D8 Cisplatina 25 mg/m ² D1+D8 opakovat od 22. Dne	

Literatura:

- 1) Becker H.D.,Hohenberger W.,Junginger T., Schlag P. M.: Chirurgická onkologie. Praha, Grada 2005
- 2) Šimša J. a kol.: Karcinom žaludku. Praha, Maxdorf, 2012
- 3) Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR. dostupná na www.svod.cz
- 4) Figueuredico C.,Garcia Gonzales, M.A.,Machado J.C: Molecular pathogenesis of gastric cancer. Helicobacter. 2013 Sep;18 Suppl 1:28-33
- 5) Tahara E.: Genetic pathways of two types of gastric cancer. ARC Sci Publ. 2004;(157):327-49
- 6) Dutta A.K., Sajith K.G.,Pulimood A.B. Chacko A.: Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions. Indian J Gastroenterol. 2013 Jan;32(1):37-42
- 7) Keil R. a kol.: Gastroskopie. Praha, Maxdorf, 2006
- 8) Ahn J.Y., Jung H.Y.: long-term outcome of extended endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with differentiated histology. Clin Endosc. 2013 Sep;46(5):463-466
- 9) Zollinger R.,Ellison E.: Zollinger's atlas of surgical operations. 2010 McGraw-Hill professional. pages 56 – 108
- 10) Svoboda T.: Nechirurgická léčba karcinomu žaludku; Referátový výběr z onkologie 2008:8: 1-3



Rozhovor s profesorem Petrem Dítě

o inhibitech protonové pumpy, gastroenterologii a o životě

Prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., je mezinárodně uznávaným gastroenterologem. V letech 1989–2007 vedl Interní gastroenterologickou kliniku FN Bohunice v Brně. Mnoho let předsedal výboru Gastroenterologické společnosti ČLS JEP. Je odborným garantem Doporučených postupů pro gastroenterologii Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Jeho prioritním vědeckým zájmem je pankreatologie. Publikoval desítky sdělení v prestižních mezinárodních časopisech a působil v mezinárodních pracovních skupinách a výborech.

1) Pane profesore, mohl byste stručně charakterizovat současnou gastroenterologii?

Charakteristickým znakem gastroenterologie je její multiborovost, není třeba jistě připomínat úzký vztah např. ke klinické biochemii, genetice, gastrochirurgii nebo radiodiagnostice. V posledních letech jsem svědky nových a efektivních diagnostických přístupů, které jsou od úrovně molekulárně biologické nebo genetické diagnostiky po diagnostické metody endoskopické nebo techniky zobrazovací. Terapeutická endoskopie přináší nové, pro nemocné šetrné přístupy, které jsou přitom velice efektivní a svým způsobem odebírají „chleba“ chirurgům. Efektivita screeningové endoskopie je myslím dostatečně známou.

2) Drží Česká republika krok s tímto vývojem?

Obecně lze odpovědět ANO. Je však třeba zdůraznit jistou nerovnoměrnost dle jednotlivých oblastí gastroenterologie, kdy jistě např. digestivní endoskopie nebo problematika nespecifických střevních zánětů jsou skutečně na vysoké úrovni, zatímco např. pankreatologie není s evropskou pankreatologií zcela srovnatelná.

3) Během své kariéry jste publikoval mnoho vědeckých prací a přednášel na nejprestižnějších mezinárodních kongresech. Co považujete za svůj největší vědecký úspěch?

Jestliže toto budu posuzovat dle priority v evropské úrovni anebo dle citačního ohlasu, pak je to jistě ve světě první prospektivní a randomizovaná studie porovnávající efektivitu endoskopické versus chirurgické terapie chronické pankreatitidy. Dnes víme, že studie má jisté metodologické nedostatky, ale v době, kdy byla zahájena, tj. v roce 1994 (publikována byla v r. 2003), jsme pracovali dle možností, které byly v té době pro nás k dispozici. Osobně si však nejvíce cením prací s tematikou uremické pankreatitidy. Bohužel byly získány v době, kdy jsem si je netroufl publikovat v prestižních zahraničních časopisech.

4) Jaké téma nebo oblast gastroenterologie Vás teď nejdřív přitahuje?

V současné době je zvláště zajímavou otázkou vzniku procesu kancerogeneze u chronických zánětlivých onemocnění,

např. vznik karcinomu pankreatu u osob s chronickou pankreatitidou, studium onemocnění, která jsou označena jako onemocnění asociovaná s pozitivitou imunoglobulinu G4 – (IgG4 related disease), role genetiky u některých onemocnění, např. M. Crohn, anebo role genetiky ve fibrogenezi pankreatu.

5) Bude tomu 12 let, co byla uvolněna preskripce inhibitorů protonové pumpy (PPI) pro praktické lékaře. Jak vnímáte, s odstupem času, tehdejší pochyby gastroenterologů a zejména obavy, že časné nasazení PPI u dyspepsie zakryje příznaky závažných stavů?

Určitě to bylo správné rozhodnutí; není dle mého názoru problém s podáváním PPI a zakrytím symptomů závažných nemocí, spíše vidím problém v nadužívání těchto léků, což ale platí nejen pro praktické lékaře, ale pro gastroenterology stejně měrou.

6) Praktičtí lékaři dnes mají k dispozici Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol i Rabeprazol, tedy stejnou paletu PPI jako specialisté. Myslíte si, že praktičtí lékaři indikují, dávkují a také vybírají PPI správně?

K této otázce se neumím přesněji vyjádřit, ale je fakt, že nastal čas přednášet či publikovat tematiku, popisující jaké jsou z klinického hlediska rozdíly mezi PPI a kdy který z nich může výhodnější než jiný preparát. Ale neznám statistiky, jaké léky jsou praktickými lékaři nejčastěji ordinovány a pro jaké diagnózy.

7) Následující tabulka ukazuje ekvivalentní dávky inhibitorů protonové pumpy v obvyklých indikacích a je součástí aktualizovaného doporučeného postupu z roku 2012. Máte po 2 letech k tabulce nějaké výhrady nebo komentář?

Molekula	Funkční dyspepsie	RCHJ Terapeutický pokus	RCHJ Udržovací dávka	Eradikace H pylori	Profylaxe gastropatie
Omeprazol	20 mg	2x20 mg	20 mg	2x20 mg	20 mg
Esomeprazol	40 mg	1x40 mg	20 mg	2x20 mg	20 mg
Lansoprazol	30 mg	2x30 mg	30 mg	2x30 mg	30 mg
Pantoprazol	40 mg	1-2x40 mg	40 mg	2x40 mg	40 mg
Rabeprazol	20 mg	2x20 mg	20 mg	2x20 mg	20 mg

Nevidím důvod, proč tuto tabulku nepoužívat

8) V případě refluxní symptomatologie doporučujeme úvodní terapii PPI (terapeutický pokus) 4–8 týdnů. Jsou ještě jiná kritéria, kromě symptomatologie, podle kterých máme řídit délku podávání PPI v úvodní dávce, než přejdeme k dávce udržovací?

V případě, že léčíme nemocné s refluxní symptomatologií a příznaky přetrvávají, pak osobně preferuji provedení 24 hod, pHmetrie při podávané dávce PPI, zda je dávka skutečně dostačující.



Mesopral

esomeprazol

20 40 mg

enterosolventní
tvrdé tobolky

- Refluxní choroba jícnu¹
- Eradikace *Helicobacter pylori*¹
- Dlouhodobá léčba nesteroidními antirevmatiky antiflogistiky (NSAID)¹
- Prevence opětovného krvácení z žaludečních vředů jako pokračování intravenózní léčby¹
- Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu¹



Základní informace o přípravku

Název: Mesopral 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky, Mesopral 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tobolka obsahuje esomeprazol 20 mg nebo 40 mg (jako esomeprazolium magnesiicum dihydrátum). **Terapeutické indikace:** Refluxní choroba jícnu - léčba erozivní refluxní ezofagitidy - dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou ezofagitidou k prevenci relapsu - symptomatická léčba refluxní choroby jícnu. Eradikace *Helicobacter pylori* v kombinaci s vhodnými antibakteriálními režimy a hojení duodenálních vředů v souvislosti s infekcí *Helicobacter pylori* a prevence relapsu peptických vředů u pacientů s *Helicobacter pylori* pozitivní vředovou chorobou. Pacienti vyžadující dlouhodobou léčbu nesteroidními antirevmatiky antiflogistiky (NSAID): Hojení žaludečních vředů v souvislosti s podáváním NSAID. Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů. Prevence opětovného krvácení z žaludečních vředů jako pokračování intravenózní léčby. Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu. **Dávkování a způsob podání:** Tobolky se polykají celé a zapijí se. Tobolky se nesmějí žvýkat ani drtit. U pacientů s obtížemi při polykání lze tobolky otevřít a jejich obsah smíchat s poloviční sklenicí neperlivé vody. Lze podat žaludeční sondou. Zamíchejte a vyplijte tekutinu s granulami ihned nebo do 30 minut. Vypláchněte sklenici polovinou sklenice vody a vyplijte. **Dospělí:** Eradikace *Helicobacter pylori* v kombinaci s vhodnými antibakteriálními režimy 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg, vše 2x denně po dobu 7 dní. Pacienti vyžadující dlouhodobou léčbu (NSAID) se obvykle podává 20 mg 1 denně. Délka léčby je 4-8 týdnů. Prevence opětovného krvácení z žaludečních vředů jako pokračování intravenózní léčby, 40 mg jednou denně po dobu 4 týdnů. **Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu:** počáteční dávkování je 40 mg 2x denně. Většina pacientů je kontrolována dávkami 80 až 160 mg esomeprazolu denně. U dávek nad 80 mg denně by dávka měla být rozdělena a podávána 2x denně. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na esomeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Při výskytu jakéhokoli varovného symptomu (např. výrazný neočekávaný úbytek tělesné hmotnosti, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza, nebo meléna) a při podezření na žaludeční vřed či při jeho přítomnosti je třeba vyloučit malignitu, neboť léčba esomeprazolem může zmírňovat symptomy a oddálit stanovení správné diagnózy. Pacienti léčení dlouhodobě by měli být pod pravidelným lékařským dohledem. Pacienti léčení v režimu dle potřeby by měli být informováni o nutnosti vyhledat lékaře, pokud dojde ke změně charakteru symptomů. Při předepisování esomeprazolu je třeba zvážit interakce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo při sacharózo-Isomaltázové deficienci by tento přípravek neměli užívat. Tento přípravek obsahuje parabeny. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku astrotintestinálních infekcí. **Interakce:** Léčivé přípravky s absorpcí závislou na pH, léčiva metabolizovaná CYP2C19. Esomeprazol se nesmí užívat souběžně s neflinavirem. Nedoporučuje se užívat s atazanavirem. **Těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** Opatrnost je na místě při předepisování těhotným ženám. **Kojení:** Neměl být užíván během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádné nepříznivé účinky nebyly zjištěny. **Nežádoucí účinky:** Frekvence výskytu časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ - poruchy nervového systému. Frekvence výskytu méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ - poruchy metabolismu a výživy, psychiatrické poruchy, bolest hlavy, sucho v ústech. **Předávkování:** Existují pouze velice omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním. Symptomy popsané při požití dávky 280 mg esomeprazolu byly gastrointestinální obtíže a slabost. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh a velikost balení:** PA-ALU-PVC/ALU blister, 28 enterosolventní tvrdé tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, Polsko. **Registrační čísla:** Mesopral 20 mg: 09/1015/10-C, Mesopral 40 mg: 09/1016/10-C. **Datum poslední revize textu:** 24. 4. 2013.

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů. **Další informace získáte na adrese: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. organizační složka, Květnového vítězství 332/31, 149 00 Praha - Chodov, tel. 272 656 940.**

9) Jaká je současná role endoskopie v diagnostice a sledování refluxní choroby jícnu?

Endoskopie má nezastupitelnou roli tam, že nemocní přicházejí s refluxními symptomy spolu s podezřením na komplikace nebo s přítomnými tzv. alarmujícími symptomy, při stanovení, zda se jedná o erozivní anebo non-erozivní typ refluxní nemoci.

10) Jsou klinické stavy nebo diagnózy, u kterých doporučujete některé molekuly PPI upřednostnit?

Jednotlivé PPI se odlišují rychlostí nástupu supresorického efektu žaludeční sekrece, anebo dobou, po kterou prokazuje změnu pH žaludku nad 4,0. U osob, které jsou z různého důvodu léčeny antiagregancii, není jistě vhodným omeprazol, u polymorbidních nemocných s bohatou medicací je vhodným pantoprazol anebo oba PPI tzv 2. generace (esomeprazol, rabeprazol), které mají nejmenší efekt stran lékové interakce.

11) Považujete některé z PPI za bezpečnější než jiné? Která rizika podávání PPI bychom měli mít v praxi na mysli?

Obecně blokátory protonové pumpy patří mezi léky bezpečné, jsou-li podávány v terapeutických dávkách a v daných indikacích. Popsány jsou komplikace při dlouhodobém podávání PPI, např. hypomagnezémie, osteoporóza s možností vzniku fraktur, ale tyto nálezy jsou ojedinělými a neexistuje exaktní průkaz kauzality mezi užíváním PPI a těmito nálezy.

Vždy je třeba mít na paměti lékové interakce, zvláště pokud jde o léky, které jsou podávány jako farmakologicky neaktivní prodrug (např. Clopidogrel) a v játrech jsou metabolizovány na aktivní formu, což mohou právě PPI, především omeprazol, ovlivnit.

12) Jaký inhibitor protonové pumpy byste zvolil u mladého člověka s předpokladem dlouhodobé preskripce v indikaci refluxní choroby (u kterého není indikováno operační řešení)?

Doporučil bych podávat pantoprazol anebo některý z PPI 2. generace (esomeprazol, rabeprazol).

13) Stále aktuální je otázka interakcí PPI, zejména s ohledem na kardiovaskulární riziko. To je problém zejména pro praktické lékaře, kteří se starají o polymorbidní pacienty. Co je nového v této oblasti a jaké je současné doporučení?

Určitě nelze těmto osobám doporučit omeprazol, bezpečnější je esomeprazol, rabeprazol, nebo pantoprazol.

14) Četl jsem úvahu o efektu PPI na produkci gastrinu a tím i na kontrolu glykémie, snížení hladiny glykovaného hemoglobinu a následně tím oddálení komplikací diabetu 2. typu. Můžete to komentovat?

Domnívám se, že tato pozorování zevšeobecňit do úrovně prevence diabetických komplikací je dosti předčasné.

15) Prevalence Helicobacter pylori v ČR významně poklesla. Jaký to má dopad na klinickou praxi v primární péči? Dnes není problém v primární péči testovat antigen Hp ze stolice, ale kdy to má smysl

a kdy má význam eradikovat v případě zjištěné pozitivivity?

To je složitá otázka. Víme, že např. atrofická gastritida s pozitivitou H. pylori je rizikem vzniku karcinomu žaludku. Stále platí, že u osob s vředovou nemocí, kteří jsou pozitivní na H. pylori, dochází po eradikaci k poklesu recidivy vředové léze. V tomto případě bych tedy H. pylori vyšetřil a při pozitivitě eradikoval. Obecně ale nejsem zastáncem názoru, že nejlepší H. pylori je mrtvý H. pylori.

16) Měl jsem nedávno dva případy peptického vředu u pacientů původem z Číny, ale naopak si ani nevzpomínám na diagnózu gastroduodenálního vředu u českých pacientů. Mění se epidemiologie onemocnění horní části trávicího traktu obecně?

Určitě se mění a významně. Jistě klesá pozitivita H. pylori a s ní výskyt žaludečních lézí s pozitivitou H. pylori a přibývá vředových lézí polékových.

17) Pane profesore, gastroenterologové a praktičtí lékaři mají teď před sebou velké zadání a tím je screening kolorektálního karcinomu v podmínkách adresného zvaní. Kromě této aktivity, v čem by se mohla spolupráce obou odborností zlepšit?

Praktičtí lékaři jsou těmi, kteří mají skutečně nejkomplexnější přehled o diagnózách a léčbě každého u nich registrovaného nemocného. Víme, že dnes existuje řada genetických modifikovaných nemocí, kdy penetrace genetických změn mezi členy rodin je možným faktorem vzniku familiárních nádorových onemocnění. Sem patří karcinomu pankreatu u osob např. s familiární polypózou, familiární karcinom pankreatu, nebo osoby s pozitivitou např. BRCA2 a podobně. Jsem přesvědčen, že jakýkoliv epidemiologický screening se bez naší vzájemné spolupráce neobejde, i když konkrétní oblast si nyní stanovit nedovolím.

18) Jak relaxujete a kompenzujete hodiny trávené u počítače?

Je to k nevíře, ale mám nějak méně času, než například v době, kdy jsem vedl kliniku. Bydlíme v rodinném domě s dcerou a její rodinou; což znamená dcera, její manžel, vnučka a kluci-dvojčata, občas takoví malí teroristé. Takže ne, že by byl doma klid. Ale je to nádherná pohoda, když se vnoučata přijdou pomazlit anebo si chtějí hrát. To je to moje největší štěstí. Jinak se krásně relaxuje na chalupě v Orlických horách.

19) Máte nějaký vyšší princip, který Vám pomáhá být takovým, jakým chcete být?

Patřím mezi Ty šťastlivce, pro které je medicína nejen povoláním, ale i koníčkem. Velice si toho vážím, mohu dělat to, co mne skutečně baví. Abych to mohl dělat dle svých představ, v tomto mám plnou podporu, již 48 let, od své manželky Zdeny.

Rozhovor vedl
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
vědecký sekretář SVL ČLS JEP



Současné farmakoterapeutické možnosti v léčbě kašle

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Farmakologický ústav LF MU a CEITEC, Kamenice 5, Brno,

Autor je farmakolog, je odborným asistentem a zástupcem přednostky Farmakologického ústavu LF MU v Brně. Autor je také zaměstnán jako výzkumný pracovník CEITEC – Výzkumná skupina experimentální a klinické neuropsychofarmakologie.

Abstrakt

Článek přináší aktuální informace o látkách používaných v terapii kašle. První část je věnována farmakologickým profilům léčiv produktivního kašle včetně kategorizace, druhá část je věnována antitusikům. Obě podkapitoly zahrnují i léčiva používaná ve specifických indikacích nebo používaná v zahraničí. Závěrem článek sumarizuje některé klíčové principy v terapii suchého i produktivního kašle.

Úvod

Kašel je průvodním znakem řady onemocnění a stavů, a proto by před zahájením jeho terapie měla být rozpoznána jeho prvotní příčina. Diagnostikou a typologií kašle se zabýval v č. 9–10/2013 tohoto časopisu prof. Vondra. Zejména pro farmakoterapii je praktické rozdělení na suchý, převážně neproduktivní kašel a kašel vlhký, převážně produktivní.

Léčiva produktivního kašle

Specifikem střední Evropy ve farmakoterapii produktivního kašle je velmi časté použití látek interferujících s tvorbou bronchiálního sekretu. Tato skupina je v Británii a USA používaná pouze sporadicky. Léčiva produktivního kašle byla dříve spíše označovaná souhrnně a nepřesně jako expektorancia. Mezinárodně uznávaná Anatomicko-Terapeuticko-Chemická klasifikace (ATC) rozlišuje pouze 2 rovnocenné skupiny – expektorancia a mukolytika (R05CA a R05CB), avšak i v rámci expektorancií můžeme podrobněji kategorizovat léčiva na základě rozdílné schopnosti ovlivňovat viskozitu hlenu, aktivitu řasinkového epitelu a množství produkovaného sekretu. V ČR je v rámci ATC „expektorancia“ v současnosti registrováno 14, a ve skupině mukolytik 11 účinných látek. V kategorii ATC V11 „různé přípravky“ je řada rostlinných silic a extraktů s obsahem slizů pro léčbu produktivního kašle.

Přes relativně velké množství registrovaných účinných látek je v ČR v současnosti k dispozici jen 6 účinných látek s registrovaným přípravkem na trhu (vyjma fytofarmak). Jedná se o erdosteín, N-acetylcystein, bromhexin, ambroxol, guaifenesin a karbocystein.

Zavedená kategorizace léčiv produktivního kašle na sekretomotorika, sekretolytika či mukolytika se s ohledem na přibývající poznatky o mechanismech působení a vlastnostech jednotlivých látek stává nedostatečnou.

Bronchiální hlen pokrývající stěny dýchacích cest má za normálních okolností důležité ochranné funkce – chrání a zvlhčuje dýchací cesty, zachycuje noxy a pomocí mukociliární clearance se podílí na eliminaci patogenů. Mucin je zásadní strukturní komponentou bronchiálního hlenu; jedná se o bohatě větvený glykoproteid, jehož páteřní aminokyselinová struktura je bohatá na serin a threonin. V zásadě rozlišujeme 2 typy mucinu – membránově vázaný, který je důležitou součástí nitrobuňkové signální kaskády a secernovaný mucin. Sputum se tvoří při akutních a chronických zánětech dýchacích cest a jeho množství a kvalita značně kolísá a závisí na mnoha okolnostech (1). V současné době se látky užívané k léčbě produktivního kašle označují souhrnně jako „mukoaktivní nebo mukomodifikační“ a zahrnují tyto skupiny (2):

- 1) **mukolytika** – mění biofyzikální vlastnosti hlenu. Většinou tedy pouze snižují viskozitu, někdy i zlepšují mukociliární clearance, čímž je zlepšena průchodnost dýchacích cest. Některá mukolytika však zhoršují kašlací clearance. Látky označované jako mukolytika: ambroxol, bromhexin, erdosteín, N-acetylcystein.
- 2) **mukoregulační látky** – podporují produkci hlenu normálního složení (a normálního množství). Újeji jsou v některých přehledových článcích míněny i látky potlačující hypersekreci, tedy vysloveně snižující objem sputa (karbocystein, erdosteín, ale i glukokortikoidy nebo anticholinergika).
- 3) **mukokinetika** – zlepšují pohyblivost hlenu a jeho odstraňování. Mukokinetika zlepšují mukociliární i kašlací clearance (ambroxol).
- 4) **expektorancia** – osmoticky nebo reflexně (vagově) zvyšují produkci řídkého hlenu, což může i provokovat ke kašli a zvyšovat jeho efektivitu (guaifenezin, salinická expektorancia, emetin).

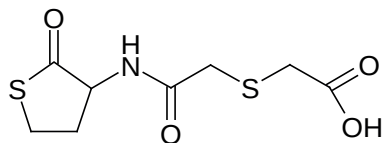
Výklady těchto termínů se však v odborných textech málokdy shodují, někdy si přímo odporují a zároveň množství používaných synonym převyšuje počet používaných látek. Navíc, většinu v současnosti užívaných léčiv bychom dle jejich vlastností mohli zařadit současně do více kategorií. Z praktického hlediska je užitečné řídit se znalostí všech využitelných účinků dostupných léčiv a indikovat léčivo s nejlepším profilem účinku/bezpečnosti pro konkrétního pacienta.

Tabulka 1: Přehled dostupných léčiv produktivního kašle dle účinné látky (přípravky obchodované v ČR k 02/2014 dle SÚKL)

Ambroxol	bromhexin	erdosteine	guaifenesin	karbocystein	N-acetylcystein
Ambrobene (inj)	Bromhexin 12 bc	Erdomed cps 300 mg	Coldrex broncho proti kašli	Pectodril 5% sirup pro dospělé na vlhký kašel	ACC 100 neo (tbl eff)
Ambrobene 15 mg/5 ml (sir.)	Bromhexin Galmed 12	Erdomed susp. por. 175 mg/5 ml	Medexpecto Vicks med a zázvor por sir	Pectodril 5% sirup pro dospělé na vlhký kašel bez cukru	ACC 200 (cps dur)
Ambrobene 30 mg (tbl)	Bromhexin 12 KM kapky	Erdomed por plv sol 20x225 mg	Stoptussin gtt*		ACC 200 neo(tbl eff)
Ambrobene 7,5 mg/ml (sol.)	Bromhexin Galmed 8		Stoptussin sir.*		ACC injekt (5x3 ml/ 300 mg)
Ambrobene 75 mg (cps)	Bromhexin 8 KM kapky		Stoptussin tbl.*		ACC long (tbl eff)
Ambrobene Retard 75 mg (cps)	Bromhexin EGIS (sol 2 mg/ml)		Robitussin expectorans na odkašlávání (100 mg/ 5 ml)		ACC sirup
Ambrosan 30 mg (tbl)	Bromhexin 8-sirup KM		Vicks symptomed complete citrón*		Fluimucil 100 (tbl eff)
Ambrosan sirup 15 mg/5 ml	Bromhexin 8 Berlin Chemie (tbl obd)				Fluimucil 200 (tbl eff)
Ambrosan kapky (7,5 mg/ml)	Paxirasol (inj sol)				Fluimucil 600 (tbl eff)
Ambrosan 60 mg tbl					Mucobene (600 mg por gra)
Ambrospray 5% (orm spr)					NAC AL 600 šumivé tablety
Ambroxol AL 30 (tbl)					Solmucol (orm pas 100 mg)
Ambroxol Al kapky (7,5 mg/ml)					Solmucol 100 (por gra)
Ambroxol AL retard (cps., 75 mg)					Solmucol 200 (por gra)
Flavamed effervescent tablet 60 mg					
Flavamed forte 30 mg/5 ml (sol)					
Flavamed tablety (30 mg)					
Mucosolvan (orm pas mol, 15 mg)					
Mucosolvan (roztok k p. o. užití a k inhalaci 7,5 mg/ml)					
Mucosolvan (tbl, 30 mg)					
Mucosolvan Junior (15 mg/5 ml, sir.)					
Mucosolvan long effect (cps 75 mg)					
Mucosolvan sir. pro dospělé (7,5 mg/ml)					
Neo-bronchol (orm pas 15 mg)					
Solvolan (sir)					

* Kombinovaný přípravek; obsahuje více účinných látek

Erdostein

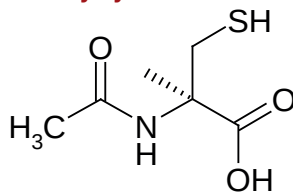


Erdostein je derivátem aminokyseliny cysteinu; narušuje disulfidické vazby glykoproteinů bronchiálního sekretu a tím

snižuje elasticitu a viskozitu hlenu. Nositelem účinku jsou volné thiolové skupiny metabolitů erdosteinu. Vedle toho vykazuje také jistou synergii s antibiotickou terapií – zvyšuje průnik amoxicilinu do sputa a snižuje adhezi G⁺ i G⁻ bakterií. Dále snižuje produkci prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL-8. Erdostein je také scavenger volných kyslíkových radikálů (3, 4). Erdostein se často využívá v terapii chronické obstrukční plicní nemoci. Při terapii produktivního kašle je výhodou, že normalizuje množství produkovaného hlenu, s ohledem na výše zmíněnou klasifikaci tedy působí mukoregulačně (5, 6). Nežádoucí účinky erdosteinu jsou vzácné a čítají především různé GIT obtíže (pyróza, nauzea, diareha). Velmi vzácně se objevují alergické (především kožní) reakce (3, 4).

V těhotenství není podání erdosteinu pro nedostatek validních informací doporučeno.

N-acetylcystein

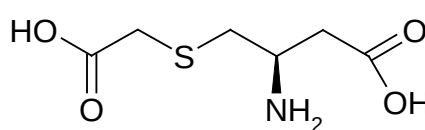


Acetylcystein je dalším derivátem cysteinu, štěpí disulfidické můstky hlenu a depolymerizuje řetězce DNA v hlenohnisu. Acetylcystein je také donor sulfhydrylových skupin a zvyšuje

syntézu glutathionu, čímž se zvyšuje konjugční schopnost organismu pro metabolity paracetamolu. Toho se využívá při intoxikacích, kdy se acetylcystein podává ve vysoké dávce (cca 150 mg/kg) intravenózně. Tato terapie však představuje vysoké riziko alergických až anafylaktoidních reakcí (7, 8).

Acetylcystein je obvykle dobře snášen, avšak pro podání těhotným není dostatek validních informací. Nežádoucí účinky jsou vzácné až velmi vzácné a zahrnují bolesti hlavy, GIT obtíže, alergické reakce, hypotenze, bronchospasmus, kožní projevy (3, 4, 8). Použití acetylcysteinu a karbocysteinu u dětí pod 2 roky věku se nedoporučuje pro nedostatečnou evidenci účinnosti (dle Cochrane database) a vzácné, avšak někdy velmi vážné nežádoucí účinky (bronchospasmus, plicní edém, nadprodukce hlenu) (7).

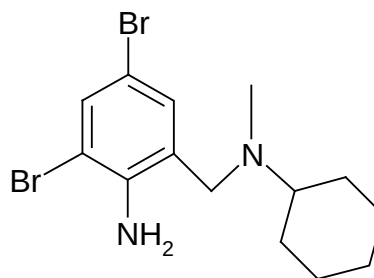
Karbocystein



Karbocystein je dalším derivátem aminokyseliny cysteinu obsahující sulfidickou skupinu.

Štěpí disulfidické můstky hlenu a narušuje iontové interakce; tím snižuje viskozitu hlenu a snižuje i jeho objem. Některé preklinické práce udávají, že karbocystein zvyšuje transport chloridů přes epitel dýchacích cest a tím dosahuje mukoregulačního účinku (5). V preklinických experimentech byl také prokázán jeho protizánětlivý účinek (IL6, IL8), scavengerový efekt nebo snížení adheze bakterií (5). V těhotenství není podání karbocysteinu pro nedostatek validních informací doporučeno. Ojedinele jsou přímo oproti sobě srovnávány účinky 2 léčiv; v jedné takové studii se karbocystein ukázal jako srovnatelně účinný s bromhexinem, měl však rychlejší nástup účinku (4). Nežádoucí účinky karbocysteinu se uvádějí jako mírné a vzácné a patří mezi ně bolesti hlavy, bronchospasmus, nebo reakce přecitlivělosti. Při vyšších dávkách jsou to pak rozličné GIT potíže (3, 4). Jak bylo zmíněno výše, nedoporučuje se podávat dětem pod 2 roky věku pro nedostatečnou evidenci účinku. Karbocystein ani acetylcystein však pro tuto věkovou skupinu ani nejsou registrovány.

Bromhexin



Bromhexin je učebnicovým příkladem proléčiva – ve své neaktivní formě je podán pacientovi a až následkem biotransformace se z něj stává účinná látka – ambroxol (3, 4); vlastnosti

ambroxolu jsou tedy i vlastnostmi bromhexinu. Bromhexin byl zaveden do praxe již v polovině 60. let 20. století. Mechanismem účinku je aktivace nespecifických hydroláz a následný rozklad mukopolysacharidů bronchiálního sekretu a podpora ciliární funkce. Bromhexin zvyšuje produkci řídkého bronchiálního sekretu a podporuje činnost cilií (3). Bromhexin také zlepšuje průnik některých antibiotik do sputa, s nejasným klinickým důsledkem (3, 4). Pro možnost hypersekrece se doporučuje pouze krátkodobé podání (4–5 dnů). Mezi nežádoucí účinky je zmiňována nadměrná stimulace pohárkových buněk, jejich atrofie, lokální dráždění gastrointestinálního traktu / aktivaci vředové choroby gastroduodena. Vředová choroba je také kontraindikací podání bromhexinu, stejně jako hypersekrece hlenu nebo alergie na bromhexin v anamnéze. Inhalační podání může vést k bronchokonstrikci.



Utiší váš kašel...

LEVOPRONT®
sirup, kapky Levodropropizin

NAČECHREJ
SVĚ PLICE...



ERDOMED®
erdosteín

Periferní antitusikum
stejně účinné a lépe tolerované
než centrální antitusika¹

Bez ovlivnění respiračních funkcí
a mukociliární clearance¹

Antibakteriální mukoregulátor
s antiflogistickým
a antioxidačním účinkem

Erdomed je hrazen zdravotními pojišťovnami pouze na základě preskripce pneumologů v rámci fenotypové léčby CHOPN. Lékaři jiných odborností předepisují Erdomed v rámci schválených indikací bez úhrady zdravotními pojišťovnami. Recept je nutno označit symbolem „P“ a slovy „hradí pacient“.

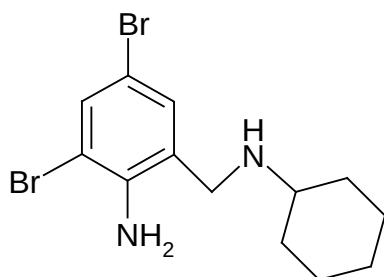
Levopront:

Zkrácená informace: Levopront sirup, kapky: **S:** Levodropropizinum 60 mg v 1 ml roztoku, Levodropropizinum 60 mg v 10 ml sirupu. **I:** Bronchopulmonální afekce doprovázené dráždivým suchým kašlem. Je vhodný před bronchoskopickým vyšetřením. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Nemocní s bronchiální hypersekrecí nebo sníženou mukociliární funkcí. Výrazné snížení funkce jater. **ZU:** Používat pouze po důkladném zvážení rizika u pacientů s těžkou insuficiencí ledvin a u dětí mladších 24 měsíců. Sirup obsahuje sacharózu, kapky alkohol. **NÚ:** Zřídka nauzea, zvracení, pálení žáhy, průjem; mdloba, závrat; palpitace. Velmi vzácné alergické reakce. **IT:** Používat s opatrností při podávání benzodiazepinů. **TL:** Přípravek je v době těhotenství a kojení kontraindikován. **D:** Dospělí a děti od 12 let 1 ml (20 kapek) roztoku nebo 10 ml sirupu až 3x denně. Děti 2-12 let 1 mg levodropropizinu/kg až 3x denně. **B:** Kapky 15 ml, sirup 120 ml. Držitel registračního rozhodnutí: Dompé Farmaceutici S.p.A., Itálie. Datum poslední revize textu SPC: 21. 3. 2012. Přípravky nejsou vázány na lékařský předpis a nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC). Literatura: 1. SPC

Erdomed:

Zkrácená informace ERDOMED: **S:** Erdosteínium 300 mg v 1 tvrdé tobolce, Erdosteínium 175 mg v 5 ml suspenze, Erdosteínium 225 mg v 1 sáčku prášku pro přípravu perorálního roztoku. **I:** Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích, včetně exacerbace chronické bronchitidy a CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, k adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience těžšího stupně, homocysteinurie. Děti s tělesnou hmotností nižší než 15 kg; fenyketonurie - netýká se tobolek. **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. **NÚ:** Zřídka se vyskytuje pálení žáhy, nauzea; výjimečně průjem. Ojedinele byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. **IT:** Erdosteín potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxycilinu, klarithromycinu), čehož lze využít k terapeutickým účelům. Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvláště závažné důvody. **D:** Dospělí obvykle 1 tobolka 2x-3x denně nebo 1 sáček prášku pro přípravu perorálního roztoku 2x-3x denně. Suspenze u dětí 15-20 kg 2,5 ml 2x denně, 21-30 kg 5 ml 2x denně, nad 30 kg 5 ml 3x denně. **B:** 100 ml suspenze, tobolky 10, 20, 60 x 300 mg, sáčky 20 x 225 mg. Po naředění je suspenze použitelná 14 dnů, je-li uchovávána při teplotě 2-8°C. Datum poslední revize textu SPC: Suspenze a sáčky 12. 9. 2012, tobolky 9. 1. 2013. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE, P: Erdosteín je předepisován u pacientů s prokázanou CHOPN od stadia II, která má mukopurulentní fenotyp a více jak 2 exacerbace za posledních 12 měsíců. U pacientů, u nichž nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN za 3 měsíce, má být léčba erdosteínem přerušena. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Ambroxol

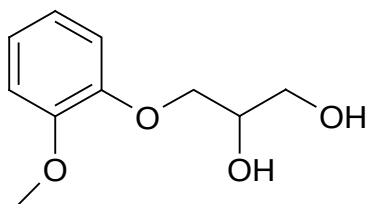


Ambroxol zvyšuje produkci surfaktantu a tak normalizuje jeho konzistenci. Tím působí mukolyticky/mukokineticky, zvyšuje mukociliární clearance. Také u ambroxolu byly potvrzeny i další

aditivní vlastnosti – zlepšuje průnik antibiotik do tkáně, má antioxidační, protizánětlivý a dokonce i lokálně anestetický efekt (3, 5). Nevýhodou je možnost nadprodukce hlenu – postrádá tedy „mukoregulační“ efekt. Zajímavostí je, že ambroxol byl testován pro svůj urikosurický účinek, který se dostavuje při mnohem vyšším dávkování než je dávkování pro mukolytický účinek (9).

Ambroxol byl zkoušen jako léčivo syndromu dechové tísně novorozenců (RDS), avšak dosud není dostatek studií pro širší použití a registraci nové indikace ambroxolu (4). Ambroxol přechází přes placentární bariéru i do mateřského mléka. Dosud nebyly dokumentovány žádné nepříznivé účinky na plod, přesto se zvláště v 1. trimestru nedoporučuje ambroxol podávat.

Guaifenesin



Mechanismem účinku guaifenezinu je zrychlení eliminace kyselých glykoproteinů a jejich inkorporace do struktury hlenu. Guaifenesin údajně také aktivuje cholinergní receptory

(5). Tím je snížena viskozita hlenu avšak současně i zvýšena jeho celková produkce (3, 4). Jiný zdroj tvrdí, že guaifenesin nemá žádnou mukolytickou aktivitu, ale snižuje povrchové napětí hlenu (10). Guaifenesin je látka s více indikacemi: kromě expektoračního účinku má i centrální myorelaxační a anxiolytický efekt. Některé studie zpochybňují jeho klinickou účinnost (5).

Přestože bývá občas řazen mezi antitusika, nepotlačuje reflex kašle ani nezlepšuje respirační parametry (5). Nežádoucí účinky guaifenesinu vyplývají z jeho aditivních vlastností. Může zesilovat sedativní působení ostatních léčiv na CNS a jeho myorelaxační účinky zase mohou působit poruchy hybnosti. Současné podání látek tlumících CNS tedy není vhodné, stejně jako není vhodné podávat jej pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo pacientům s myasthenia gravis. Podání guaifenesinu v těhotenství není doporučeno, protože v 1. trimestru gravidity zvyšuje četnost tříselné kýly u novorozenců (3).

Tabulka 2: Vybrané farmakokinetické parametry aktuálně dostupných léčiv produktivního kašle (4, 6, 11)

Léčivo parametr	bromhexin	ambroxol	guaifenesin	N-acetyl- cystein	karbocystein	erdostein
F (%)	20	70–80	„dobrá“	4–10	?	¥
T _{1/2} [h]	13–40	8,8	1	2–5,5	2,6	5
T _{max} [h]	1	2,4	?	0,5–3	1	0,9–1,6
V _d * [l]	525	?	?	35	60	¥
Nástup účinku [h]	?	?	?	2,3	3,4	72 = maxi- mum
Aktivní metabolit	+	-	-	+	-	+
Eliminace	moč	moč	moč	moč	moč	moč, stolice

F = biologická dostupnost; T_{max} = čas do dosažení maximální koncentrace v plazmě po jednorázovém podání; V_d – distribuční objem, vztážen na 75 kg; T_{1/2} = poločas eliminace; = poločas mateřská látka + účinné metabolity
? = není známo; ¥ = s ohledem na nedostupnost i.v. podání nebylo stanoveno;

Alternativní expektorancia jako jsou salinická – kalii jodidum, amonii chloridum, natrii jodidum a dále pak rostlinné silice, extrakty a slizy jsou některými praktickými lékaři nebo pediatry používána u rizikových skupin pacientů (dětí, těhotné, starší pacienti) pro jejich relativně lepší bezpečnostní profil (definovaný zejména dlouholetou empirií) a také oblibu rostlinných extraktů.

Neobvyklé nebo v ČR neregistrované mukoaktivní látky

Desoxyribonukleáza (syn. dornáza alfa) – štěpí extracelulární DNA hlenohnisu, je registrována pro zlepšení plicních funkcí při cystické fibróze; podává se inhalačně. Při infekci obsahuje sputum pacientů velké množství extracelulární DNA, která pochází z leukocytů, jež se ve fázi imunitní odpovědi kumulovaly v plicích. Hydrolýza DNA snižuje viskozitu sputa a umožňuje jeho odstraňování z dýchacích cest (2, 5).

Amilorid – klasické diuretikum distálního tubulu, blokátor reabsorpce sodíku, tedy kalium šetřící diuretikum je používán především pro kombinovanou léčbu hypertenze. V léčbě cystické fibrózy se však (v ČR) používá inhalace roztoku amiloridu (nejčastěji nebulizérem) ve formě sterilního 0,03 % roztoku (magistraliter příprava) (12).

Hypertonický roztok chloridu sodného se používá obdobně jako výše zmíněný amilorid. Inhalován je sterilní aerosol 7% roztoku NaCl; pro prevenci bronchospazmu je výhodné podat beta 2 sympatomimetika (2, 12).

Fudostein – derivát cysteinu, který má obdobný mechanismus účinku jako acetylcystein nebo erdostein – štěpí disulfidické vazby mucinu ve sputu. Látka byla registrována v r. 2001 v Japonsku jako mukoregulační léčivo při chronické obstrukční plicní nemoci. Je také zkoušen jako imunomodulační látka při astma bronchiale (2, 13).

Antitusika

Suchý dráždivý kašel je častým doprovodným příznakem bronchitidy. Suchý kašel může být vyvolán i neobstrukčními podněty, např. endogenními působky, jejichž degradace je blokována léčivými (inhibice rozkladu bradykininu, neuropeptidů vlivem ACEi). Bez ohledu na primární příčinu, suchý dráždivý kašel postrádá svůj ochranný účel, tedy odstraňování překážek z dýchacích cest, pacienta fyzicky vyčerpává, může narušovat spánek a přináší různé komplikace primárního onemocnění (kardiovaskulární, bronchopulmonální, muskuloskeletární, CNS) a výrazně snižuje kvalitu života pacienta.

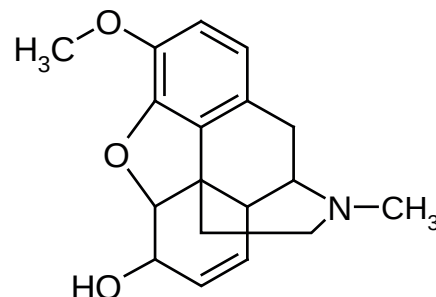
Pro terapii suchého neproduktivního kašle se používá skupina antitusik. ATC klasifikace (ATC R05D) zná 35 účinných látek, z nichž je ovšem v České republice na trhu pouze 5: kodein, butamirát, dextrometorfan, dropropizin a levodropropizin. Dělení skupiny je didakticky založeno na základě chemické struktury; rozeznáváme tedy antitusika strukturou odvozená od kodeinu (vždy s centrálním mechanismem účinku) a nekocodeinová (s centrálním nebo periferním mechanismem účinku).

Antitusika odvozená od kodeinu

Jedná se o léčiva chemicky odvozená od morfinanového jádra, tedy látky příbuzné opioidním alkaloidům. Jako většina morfinanových derivátů, i kodeinová antitusika se vážou na μ opioidní receptory (OP3). Kodeinová antitusika mají tedy vždy centrální mechanismus účinku. Předpokládá se existence centrálního „vrátkového“ mechanismu v prodloužené míše, který řídí převod stimulů a tím motorickou odpověď na tyto stimuly (14). Snižováním citlivosti tohoto centra se vysvětlují centrální účinky jak opioidních,

tak i neopioidních centrálně účinkujících antitusik.

Kodein



Kodein je fenantrenový alkaloid blízký morfinu. Je přirozený alkaloid opia, spolu s morfinem, thebainem a kyselinou mekonovou. Pravděpodobně častěji než jako antitusi-

kum je používán v kompozitních analgetických přípravcích spolu s paracetamolem a některými nesteroidními antiflogistiky.

Kodein je metabolizován 2D6 formou cytochromu P450 (CYP2D6). Tato forma CYP je vysoce polymorfni (polymorfismus = výskyt mutantní alely u více než 1 % populace). Asi 7 % středoevropské populace patří do skupiny tzv. pomalých metabolizátorů. U ultrarychlých metabolizátorů (cca 3–5 % kavkazské populace) (15) se může tvořit větší množství jeho demethylovaného metabolitu-morfinu, což se může projevit typickými projevy předávkování opioidy (3).

Při podání jakékoliv látky tlumící CNS současně s kodeinem dochází k potenciaci sedativního účinku. Jako ostatní opioidy zvyšuje kodein tonus hladkého svalstva splanchniku a současné podání antimuskarinik může vyústit v závažnou obstrukci až paralytický ileus a retenci moče. Kodein může zvýraznit hypotenzivní efekt antihypertenziv (4). Sporadicky jsou hlášeny případy intoxikací, vzácně končících fatálně; týká se to především pacientů s fenotypem ultrarychlých

Tabulka 3: Přehled dostupných antitusik dle účinné látky (přípravky obchodované v ČR k 02/2014 dle SÚKL)

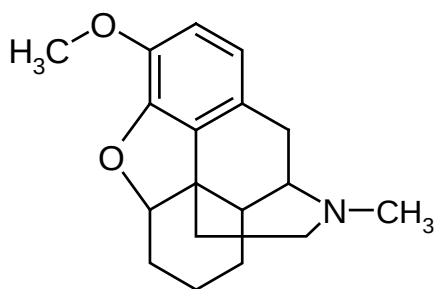
butamirát	dextrometorfan	dropropizin	kodein	levodropropizin
Sinecod (gtt)	Coldrex noční léčba* (sir)	Ditostat	Codein Slovakofarma 15 mg (tb)	Levopront kapky
Sinecod (sir)	Daleron proti chřipce a nachlazení*	Codein Slovakofarma 30 mg (tb)	Levopront sirup	
Sinecod 50 mg (tbl)	Humex pro děti na suchý kašel (sir)	Pleumolysin (gtt) *		
Stoptussin sirup	Meddex Vicks pastilky na suchý kašel s medem			
Stoptussin (gtt)	Meddex Vicks sirup na suchý kašel s medem			
Stoptussin tablety	Paralen grip chřipka a kašel*			
Tussin (gtt)	Paralen plus * Robitussin antitussicum na suchý dráždivý kašel (sir) Robitussin junior na suchý dráždivý kašel Stopex 30 mg tablety Stopex junior 15 mg tablety Tussidril sirup bez cukru 15 mg/5 ml			

* Kombinovaný přípravek; obsahuje více účinných látek

metabolizátorů, dětí, pacientů se sníženou metabolickou clearance, astmatiků a pacientů s CHOPN (16).

Klinická použitelnost kodeinu u dětí a mladistvých je v poslední době rozsáhle přehodnocována s ohledem na nežádoucí účinky a nedostatečnou evidenci účinnosti (17, 18). V říjnu 2010 dokonce britská autorita v oblasti regulace léčiv Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) nedoporučila používat kodein k mírnění kašle u všech pacientů pod 18 let a tvrdí, že jeho účinnost u dětí jakéhokoliv věku nebyla dostatečně prokázána. V r. 2013 pak dokonce vydala Evropská léková agentura doporučení nepoužívat kodein ani jako analgetikum u dětí pod 12 let věku (13).

Dextrometorfan



Dextrometorfan je agonistou delta opioidních receptorů a antagonistou NMDA (N-methyl D-aspartátových) receptorů. Působí centrálním mechanismem – zvyšuje

práh pro kašel v prodloužené míše a nucleus tractus solaris (3, 4). Americká FDA (Food and Drug Administration; léková regulační autorita v USA) i britská MHRA v roce 2008 doporučila používat obecně antitusika u dětí pod 2 roky věku velmi opatrně a v dalším přehodnocení v roce 2009 dokonce doporučuje zcela se vyvarovat použití centrálně účinkujících antitusik u dětí pod 6 let (18). Navíc podle Americké akademie pediatriů nebyla spolehlivě prokázána antitusická účinnost dextrometorfanu při dokumentovaných nežádoucích účincích (19). V literatuře se dokonce objevily i informace o srovnatelné účinnosti dextrometorfanu a placebo (20). Metaanalýza však přece jen shledala dextrometorfan jako účinný v léčbě kašle v porovnání s placebem (18) a uvažuje se také o možném poddávkování dětí v těchto studiích (21). U dospělých je antitusická účinnost dextrometorfanu podobná jako u kodeinu (22), zatímco analgetická účinnost je velmi slabá. Dextrometorfan je také v porovnání s kodeinem méně sedativní a bezpečný z hlediska rozvoje látkové závislosti, čehož dokladem je, že přípravky s obsahem dextrometorfanu byly rozhodnutím regulačních autorit zařazeny mezi volně prodejné; sporadické případy závislosti na dextrometorfan však hlášeny byly (4, 23).

Stejně jako kodein ani dextrometorfan by neměl být podáván pacientům s rizikem respiračního selhávání, astmatikům a opatrnosti je třeba u pacientů s bronchitidou nebo emfyzémem nebo u chronického či perzistujícího kašle (4). Těhotným se může dextrometorfan v odůvodněných případech podat, ovšem jen v 1. a 2. trimestru; FDA řadí dextrometorfan do kategorie C (škála bezpečnosti léčiv s ohle-

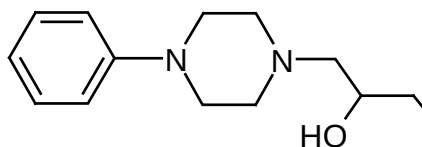
dem na teratogenitu: Animální modely prokázaly škodlivost látky na vývoj plodu, spolehlivá data u lidí však chybějí a v některých případech převažuje benefit podání léku nad rizikem při jeho nepodání). Dextrometorfan se nemá podávat kojícím ženám (SPC, AISLP).

Dextrometorfan podléhá v organismu především N-demetylaci na dextrofan, méně na metoxymorfinan a následně pak i na hydroxymorfinan; majoritně se na biotransformaci podílí CYP2D6. Nežádoucí účinky jsou většinou vzácné, dokumentovány jsou závratě, ospalost, nevolnost, zvracení a hypersenzitivní reakce (zvláště po kombinacích s pseudoefedrinem /efedrinem a H1 antihistaminiky (24). Z pohledu interakcí je třeba mít na zřeteli jak farmakokinetické interakce – současné podání inhibitorů CYP2D6 může významně zvýšit sérovou koncentraci dextrometorfanu – tak i vzácnější interakce „farmakodynamického“ charakteru – serotoninový syndrom po současném podání SSRI nebo inhibitorů monoaminoxidázy (25), popř. již výše zmíněné případy předávkování při kombinacích s jinými léčivy.

Nekodeinová antitusika

Nekodeinová antitusika postupně vytlačují z praxe „tradiční“ kodeinová antitusika. Je tomu tak především pro nižší sedaci při srovnatelné účinnosti, u většiny zástupců skupiny se nesetkáváme s tlumením dechového centra (26). Tyto látky tedy působí buď periferně na sliznici bronchů, kde snižuje citlivost na stimuly, popř. účinkují na efektorovou část reflexního oblouku kašle nebo tlumí centrum pro kašel. Nekodeinová antitusika postrádají některé aditivní vlastnosti jako jsou analgezie, vliv na peristaltiku a (což je jistě dobře) i riziko závislosti.

Dropropizin

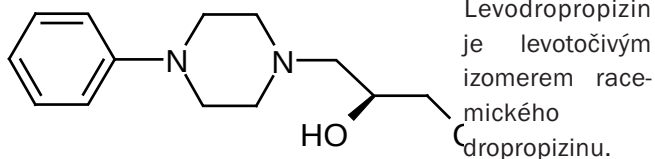


Dropropizin blokuje senzitivní percepční místa v laryngotracheální oblasti, což jej

řadí do skupiny periferně působících antitusik. Bloádou percepčních míst je snížena dráždivost aferentní části reflexního oblouku kašle. Vedle toho vykazuje dropropizin i mírný antihistaminergní účinek a může tedy příznivě ovlivnit i další symptomtologii (snížení otoku, produkce sekretu, především při kašli alergického původu) (3).

Přestože se jedná o periferně účinkující antitusikum, nežádoucí účinky zahrnují somnolenci, nauzeu, vomitus, a dále cefalgii, palpitace. Z důvodu možného mírného (a pravděpodobně také vzácného) sedativního působení by však neměl být dropropizin kombinován s dalšími tlumivými látkami – opioidy, benzodiazepiny, H1 antihistaminiky 1. generace (3).

Levodropropizin



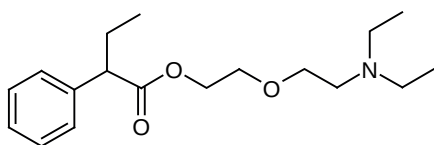
Levodropropizin postrádá afinitu k opioidním receptorům, beta adrenergním i muskarinovým receptorům, ale má jistou afinitu k H1 histaminovým a alfa adrenergním receptorům. V preklinickém zkoušení dokonce levodropropizin překvapil i mírnou lokálně anestetickou aktivitou (4, 27). Ve srovnání s racemickým dropropizinem vykazuje ještě nižší sedativní efekt a je lépe tolerován (27).

Ve farmakologii se občas objevují případy, kdy má jeden optický izomer zřetelně lepší farmakologický profil než racemát (levocetirizin, esmeprazol, escitalopram).

Databáze Micromedex (4) uvádí překvapivě mnoho studií zaměřených na srovnání účinnosti levodropropizinu s dalšími antitusiky. Z tohoto srovnání vychází většinou levodropropizin jako srovnatelně účinný s ostatními antitusiky, a to jak kodeinového (dextrometorfan, dihydrokodein), tak i nekodeinového typu (klobutinol, dropropizin, cloperastin, morclofon) (28). Přitom má však příznivější poměr risk/benefit a to jak u dospělých tak u dětí (29). Dostupné jsou studie dokumentující jak nižší sedativní efekt, tak i studie prokazující minimální vliv levodropropizinu na respirační funkce (dechová frekvence, parciální tlak O₂ a CO₂, saturace hemoglobinu atd.) (4). Redundance informací o nižší frekvenci nežádoucích účinků tak dává jistou záruku, že levodropropizin je v současné době patrně nejlépe tolerovaným antitusikem na trhu.

Interakce i nežádoucí účinky jsou podobného charakteru jako u dropropizinu; vzácně byly hlášeny případy anafylaxe při užití levodropropizinu s více léčivy současně (30).

Butamirát



Přesný mechanismus účinku butamirátu není objasněn, nicméně ve farmakologických

databázích se objevuje informace o centrálním mechanismu účinku při tlumení kašle (3, 4). Vedle toho má anticholinergní a bronchospasmolytické účinky, jimiž přispívá ke zlepšení dechových funkcí. Butamirát je bezpečný v širokém dávkovém rozmezí. Chemicky je blízký pentoxyverinu – dříve používanému antitusiku. Nežádoucí účinky jsou vzácné, nejčastěji je zmiňována ospalost, nauzea, zvracení, či urtikarie. Při srovnání účinnosti butamirátu a klobutinolu v léčbě suchého kašle jako komplikace

Tabulka 4:

Vybrané farmakokinetické parametry aktuálně dostupných antitusik (11, 18)

Léčivo/ FK parametr	kodein	dextro- metorfan	buta- mirát	dropro- pizin	levo- dropro- pizin
F (%)	„dobrá“	„velmi dobrá“	„dobrá“	75	75
T _{1/2} [h]	2,5–4 *	1,5–40*	6,26	1,2	1,2
T _{max} [h]	1	?	1,5	0,8	0,8
V _d * [l]	?	2,15	?	?	?
Nástup účinku [h]	?	0,5	?	?	?
Aktivní metabolit	+	+	+	?	?
Eliminace	moč	moč	moč	moč	moč

F = biologická dostupnost; T_{max} = čas do dosažení maximální koncentrace v plazmě po jednorázovém podání; V_d – distribuční objem, vztažen na 75 kg; T_{1/2} = poločas eliminace; = poločas mateřská látka + účinné metabolity

? = není známo; * v závislosti na fenotypu CYP2D6 – delší poločas u pomalých metabolizátorů

sezónních respiračních infekcí nebyl nalezen signifikantní rozdíl, avšak butamirát byl účinnější než klobutinol při mírnění kašle způsobeného karcinomy dýchacího systému (31). V dostupné literatuře se neobjevují studie zaměřené na srovnání účinnosti s ostatními antitusiky.

Jedním z doporučených postupů při neastmatickém kašli s eosinofilním zánětem dýchacích cest je i test s glukokortikoidem (p. o.) a následnou inhalační léčbou kortikoidy, v některých případech chronického kašle také lokální intranasální terapií (32).

Myorelaxancia představují další, spíše teoretickou možnost jak tlumit reflex kašle. Periferní myorelaxancia se ojediněle používají při intubacích nebo krátkých chirurgických výkonech v oblasti hlavy a krku. Za celou skupinu lze uvést sukcinylcholinjodid.

V zahraničí se jako antitusika používají i H1 antihistamika 1. generace jako cloperastin, dále amitryptilin, moguistein nebo dokonce beta 2 sympatomimetika (21). Klasifikace látek na antitusika a léčiva vlhkého produktivního kašle je ovšem z „mezinárodního pohledu“ velmi nejednotná a tak se mezi „antitusiky“ objevuje i guaifenesin, u nás běžně řazený mezi expektorancia a např. beta 2 sympatomimetika bývají některými autory řazena mezi antitusika, jinými mezi expektorancia/mukokinetika (2).

Látky v ČR neregistrované

Etylморfin (dříve registrovaný Diolan)

Jedná se o polosyntetický derivát morfinu s centrálním mechanismem účinku, silným působením a všemi nežádoucími účinky a riziky celé skupiny kodeinových antitusik, a to včetně otrav (33, 34). Etylморfin byl prvním polosyntetickým derivátem morfinu uvedeným do terapie (r. 1898) (3).

Dihydrokodein

Podobně jako předchozí látka je dihydrokodein centrálně účinkující antitusikum snižující jak intenzitu tak i frekvenci kašle bez potlačení schopnosti vykašlávat (4). V ČR se přípravky s dihydrokodeinem používají výhradně již jen jako analgetika.

Folkodin (dříve registrovaný Neocodin)

Další opioidní derivát (morfolinyethylmofin) se zvýrazněným antitusickým účinkem. Registrace byla zrušena koncem roku 2003.

Klobutinol (dříve registrovaný Silomat)

Léčivo, které bylo na trhu od r. 1961 s čistě periferním mechanismem účinku a tedy bez centrálních účinků či ovlivnění peristaltiky jako tomu je u opioidů. Klobutinol měl podobnou účinnost jako ostatní nekodeinová antitusika; Micromedex uvádí 2–6x slabší efekt než hydrokodon (4). V srpnu roku 2007 ovšem došlo celosvětově ke stažení přípravků obsahujících klobutinol a následně i ke zrušení registrace. Výsledky klinických studií na zdravých dobrovolnících upozornily na riziko prodloužení QT intervalu a možná kardiovaskulární rizika. Léčivo klinicky používané přes 45 let tak zmizelo z farmakologické palety dostupných antitusik.

Benzonatát

Periferně působící antitusikum, strukturně odvozené od lokálního anestetika tetrakainu inhibuje přenos dráždivých stimulů v submukóze laryngotracheální oblasti. Po perorálním podání nastupuje účinek během 20 minut a přetrvává až 8 hodin (4).

Prenoxdiazin

Periferně působící neopioidní antitusikum. Inhibuje aferentní přenos dráždivých podnětů. Registrace přípravku Libexin obsahujícího prenoxdiazin byla zrušena v listopadu 2002.

Pentoxyverin

Pentoxyverin (syn. karbetapentan) účinkuje pravděpodobně centrálním mechanismem, avšak jako další možný mechanismus se při tlumení kašle mohou uplatnit i jeho antimuskarinové účinky (35). Pentoxyverin je také agonis-

tem sigma 1 receptorů (36). Přestože se jedná o nekodeinové antitusikum, byl hlášen závažný nežádoucí účinek – zástava dechu u plně kojeného kojence, jehož matka užívala pentoxyverin (37).

Moguistein

Látka neopioidní struktury, periferně účinkující. Neváže se na opioidní receptory, nevyvolává toleranci a nepotlačuje dechové centrum (38).

Perspektivy nových antitusik

Ve vývoji jsou antagonisté bradykininu, nebulizovaná lokální anestetika, kanabinoidní agonisté, antagonisté neurokininových receptorů, antagonisté TRPV1 (dříve „vanilloidních“) receptorů, látky facilitující otevírání draslíkových kanálů, modulátory kapsaicinových receptorů a některé další skupiny (32).

Jak již bylo uvedeno, při infekčním onemocnění dýchacích cest může fázi suchého kašle střídát fáze produktivního kašle. Přestože v praxi pacienta produktivní kašel fyzicky vyčerpává a zejména na noc je snaha kašel utlumit, podávat antitusika a mukoregulační léčiva současně je krajně nevhodné pro jejich zcela opačný výsledný efekt (i když obvykle nelze hovořit o opačném mechanismu účinku) a hromadění hlenu v dýchacích cestách. Pokud již k takové kombinaci přistupujeme, je třeba volit kombinaci látek, které jsou si z pohledu mechanismu účinku, délky působení i výsledného efektu komplementární. Rozhodně není vhodné současně podávat jakékoli antitusikum s mukolytikem zvyšujícím produkci hlenu.

Shrnutí pro praxi

Pro terapii produktivního kašle je vhodné používat mukoregulační látky s dobře prověřeným účinkem nezpůsobující nadprodukcii hlenu. Ideálně by mukoregulační látka také měla vykazovat synergii s antibiotickou terapií a mít protizánětlivý účinek. S touto představou se nejvíce kryje farmakologický profil acetylcysteinu a především erdos-teinu. V terapii suchého kašle je v poslední době patrný odklon od kodeinových antitusik a uplatnění v souladu se současným stavem poznání nalézají butamirát, dropropizin a levodropropizin.

U rizikových skupin pacientů (dětí, těhotné, senioři) se pro antitusický účinek používá butamirát (v těhotenství 2. a 3. trimestr), popř. dextrometorfan (1 a 2. trimestr, ne u dětí) a pro mukolytický účinek ambroxol, popř. rostlinné extrakty (vyjma břečťanového) nebo kalium jodid. V terapii by se neměly současně podávat látky zvyšující produkci hlenu současně s antitusiky.

Seznam použité literatury

1. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* (2009)135:505-512.
2. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respiratory Care* (2007)52:1176-1197.
3. InfoPharm. (2012). Available at: <http://www.aislp.cz>, (accessed: 15. 1. 2012)
4. Micromedex T. Micromedex Healthcare series (2012). Available at: <http://www.thomsonhc.com>, (accessed: 02. 01. 2012)
5. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* (2010)19:127-133.
6. Procházková M, Doležal T. Erdosteium. *Remedia* (2004)14:297-304.
7. Mallet P, Mouri N, Dubus JC, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS One* (2011)6:e22792.
8. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* (2009)47:81-88.
9. Oosterhuis B, Storm G, Cornelissen PJG, et al. Dose-Dependent Uricosuric Effect of Ambroxol. *European Journal of Clinical Pharmacology* (1993)44:237-241.
10. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *European Respiratory Review* (2010)19:127-133.
11. InfoPharm. (2013). Available at: <http://www.aislp.cz>, (accessed: 15. 12. 2013)
12. Tajovská E. Cystická fibróza a současné možnosti léčby pohledem farmaceuta. *Praktické lékařství* (2013)6:234-239.
13. Ueno-lio T, Shibakura M, Iio K, et al. Effect of fudosteine, a cysteine derivative, on airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma. *Life Sci* (2013)92:1015-1023.
14. Bolser DC. Current and future centrally acting antitussives. *Respiratory Physiology & Neurobiology* (2006)152:349-355.
15. Zhou SF. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part I. *Clinical Pharmacokinetics* (2009)48:689-723.
16. Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwarter V, et al. Drug dosing error with drops-severe clinical course of codeine intoxication in twins. *European Journal of Pediatrics* (2009)168:819-824.
17. Eccles R, Morris S, Jawad M. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther* (1992)17:175-180.
18. Micromedex T. Micromedex Healthcare series (2013). Available at: <http://www.thomsonhc.com>, (accessed: 02. 01. 2012)
19. Berlin CM, McCarver DG, Notterman DA, et al. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics* (1997)99:918-920.
20. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2008)
21. Dicipinigitis PV. Currently available antitussives. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2009)22:148-151.
22. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and Codeine - Objective Assessment of Antitussive Activity in Patients with Chronic Cough. *Journal of International Medical Research* (1983)11:92-100.
23. Desai S, Aldea D, Daneels E, et al. Chronic addiction to dextromethorphan cough syrup: A case report. *Journal of the American Board of Family Medicine* (2006)19:320-323.
24. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: Case report. *Journal of Emergency Medicine* (1999)17:285-288.
25. Schwartz AR, Pizon AF, Brooks DE. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *Clinical Toxicology* (2008)46:771-773.
26. Luporini G, Barni S, Marchi E, Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *European Respiratory Journal* (1998)12:97-101.
27. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G, et al. General Pharmacology of the New Antitussive Levodropropizine. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* (1988)38-2:1144-1150.
28. Pontiroli AE, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine and clobutinol in elderly patients with nonproductive cough. *Clinical Drug Investigation* (1997)14:175-182.
29. Banderali G, Riva E, Focchi A, Cordaro CI, Giovannini M. Efficacy and Tolerability of Levodropropizine and Dropropizine in Children with Nonproductive Cough. *Journal of International Medical Research* (1995)23:175-183.
30. Hur GY, Lee SY, Shim JJ, Park HS, Kang KH. An anaphylactic reaction caused by levodropropizine. *Allergy* (2010)65:409-410.
31. Charpin J, Weibel MA. Comparative-Evaluation of the Antitussive Activity of Butamirate Citrate Linctus Versus Clobutinol Syrup. *Respiration* (1990)57:275-279.
32. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* (2006)61 Suppl 1:i1-24.
33. Jonasson B, Jonasson U, Holmgren P, Saldeen T. Fatal poisonings where ethylmorphine from antitussive medications contributed to death. *International Journal of Legal Medicine* (1999)112:299-302.
34. Helland A, Isaksen CV, Slordal L. Death of a 10-Month-Old Boy After Exposure to Ethylmorphine. *Journal of Forensic Sciences* (2010)55:551-553.
35. Hudkins RL, DeHaven-Hudkins DL. M1 muscarinic antagonists interact with sigma recognition sites. *Life Sci* (1991)49:1229-1235.
36. Brown C, Fezoui M, Selig WM, Schwartz CE, Ellis JL. Antitussive activity of sigma-1 receptor agonists in the guinea-pig. *British Journal of Pharmacology* (2004)141:233-240.
37. Stier BJ, Sieverding L, Moeller H. Pentoxifyverine poisoning via maternal milk in a fully breast-fed newborn infant. *Dtsch Med Wochenschr* (1988)113:898-900.
38. Gallico L, Borghi A, Dalla Rosa C, Ceserani R, Tognella S. Moguisteine: a novel peripheral non-narcotic antitussive drug. *Br J Pharmacol* (1994)112:795-800.



Epigenetika mění paradigma současné medicíny i její budoucnost

– pokračování z čísla 1/2014

MUDr. Jozef Čupka, praktický lékař, Praha 6

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sekce preventivní onkologie ČOS ČLS JEP

Personalizovaná medicína (PM) je model medicíny, jenž zdůrazňuje systematické užití informace o jednotlivém pacientovi k výběru a optimalizaci preventivní péče a léčby toho kterého jednotlivce. Přímou či nepřímou využívá genomiku, proteomiku i epigenetiku, aby umožnily individuální přístup v preventivní a léčebné péči. Personalizovaná medicína se často definuje jako „**správná léčba správnému jedinci ve správný čas**“, kde tento základní přístup lze přitom najít již u Hippokrata či Paracelsa. Dle prof. Höschla tento přístup v psychiatrii začíná už znalostí mechanismu účinku psychofarmak s jejich vedlejšími a nežádoucími účinky. National Institute of Health (NIH) uvolnil již v roce 2011 cca 160 milionů USD na rozšíření tzv. Pharmacogenomics Research Network, což je databáze, sledující genové variace ovlivňující reakci pacienta na léčbu tumorů, kardiovaskulárních chorob, astmatu a nikotinové závislosti a další prostředky pro aplikaci PM v léčbě bipolárních chorob či revmatoidní artritidy. Personalizovaná medicína a farmakogenomika se nyní dostává do praxe zejména v oblasti protinádorové léčby, což je způsobeno nejen charakterem vlastního onemocnění, úzkým terapeutickým oknem protinádorové léčby ale i relativní hodnotou poměru rizika ku prospěchu u této léčby. Farmakogenetika se však začíná prosazovat i v ostatních terapeutických skupinách léčiv. Regulační lékové agentury podporují klinický farmakogenetický výzkum a řada nových léčiv je registrována s indikačním omezením na základě farmakogenetických dat získaných v průběhu klinického vývoje léčiva.

V současné onkologii se do popředí zájmu dostávají především protinádorová léčiva, specifická pro konkrétní

typ nádoru a biomarkery, které s dostatečnou pravděpodobností definují skupinu pacientů, kteří z této léčby budou profitovat. Dochází tak k personalizaci onkologické léčby na základě genetických a/nebo proteotických charakteristik samotného nádoru. Markery jako HER2, EGFR, KRAS, BRAF a ALK, jejichž prediktivní význam byl prokázán řadou klinických studií, jsou v současné době nedílnou součástí rutinní diagnostiky, jejich testování má bezesporu zásadní vliv na volbu současného adekvátního terapeutického postupu a zkvalitnění života konkrétního pacienta.

Přesto se již nyní ukazuje, že **genetické biomarkery jsou v personalizované medicíně překonávány nastupujícími epigenetickými markery**, které vykazují přesnější specifikaci nádorů a reflektují vliv životních podmínek jedince – viz *tabulka 1*.

Epigenetika nabízí další mechanismus, který spojuje genetiku a životní prostředí k vysvětlení etiologie komplexních onemocnění typu obezity, diabetu, zpoždění puberty...viz *tabulka 2*. Epigenetické markery regulují genovou expresi stejně jako sekvence DNA, ale na rozdíl od DNA sekvencí, epigenetické markery reagují na faktory životního prostředí. **Epigenetická dědičnost** vyžaduje, aby změny v epigenetických markerech se zabudovali do zárodečných buněk a tím se přenesli na potomstvo. Většina výzkumu v epigenetice se provádí pomocí somatických buněk a to vysvětluje dědičnost v mitóze, ale ne v meióze. Dědičnost epigenetických markerů je však méně důležitá než role, kterou hrají v programování odpovědi jedince na měnící se podněty životního prostředí – viz *obrázek 1*.

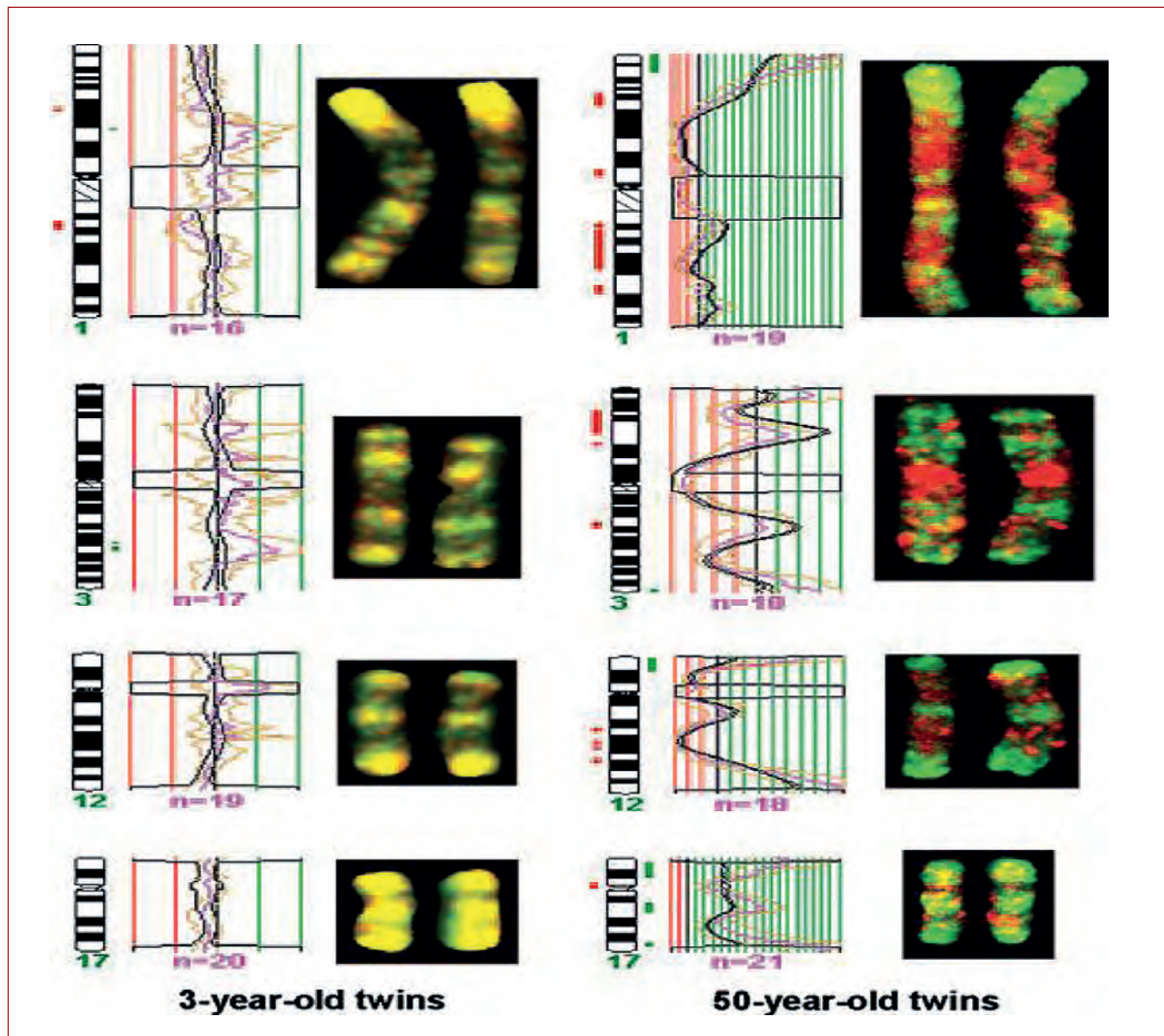
Tabulka 1:

Molekulární biomarkery pro detekci nádorů (J. Zhu, X. Yao / Use of DNA methylation for cancer detection: Promises and challenges The IJB & Cell Biology 41 (2009) 147–154)

	DNA mutace	DNA metylace	mRNA Exprese	Protein Exprese
Stabilita	Vysoká	Vysoká	Nízká	Nízká
PCR detekce	Ano	Ano	Ano	Ne
Cílové geny	Mnohočetné	Jednotlivé	Mnohočetné	Mnohočetné
Charakter	Kvantitativní	Kvalitativní	Kvantitativní	Kvantitativní
Čistota vzorku	Nutná	Mírná	Nutná	Nutná
Fluktuace	Ne	Ne	Ano	Ano
Specifická Tumoru	Ne	Vysoká	Nízká /Ne	Ne/ Nízká

Obrázek 1:

Epigenetické rozdíly vzniklé v průběhu života monozygotických dvojčat
Fraga, et al. PNAS 2005; 102:10604-10609



Mapování chromozomálních oblastí s různou metylací DNA u monozygotických dvojčat pomocí srovnávací genomové hybridizace pro metylovanou DNA.

Obrázek zobrazuje příklady hybridizace chromozomů 1, 3, 12, 17 a jejich bohaté změny ve struktuře DNA u 50letých dvojčat. Zelené a červené lokusy ukazují získané změny v hypermetylacii a hypometylacii, zatímco u 3-letých dvojčat mají velmi podobné rozložení metylace DNA - žluté barvy.

Epigenetika se výrazně implementuje v prevenci většiny civilizačních (viz Tab. 2) a nádorových nemocí – www.epigentest.cz, dále v oblasti „Life Style medicine“- tedy medicíny životního stylu a v podstatné míře i v estetické a Anti-Aging medicíně, kde byly odhaleny procesy modifikující tzv. „Youth Genes“ přes aging- related ECTO-NOX protein [NADH nebo hydroquinone oxidasy (NOX) a protein disulfid-thiol].

Tabulka 2:

Epigenetické změny u nenádorových nemocí (H. Heyn and M. Esteller, DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges, NRG 2012, 13, 679-692)

Epigenetická modifikace	Nemoc	Změna
DNA methylace	Alzheimer's disease	Hypermethylation (NEP)
	Angelman syndrome	Imprinting defect (15q11.2-q13)
	Atherosclerosis	Aberrant methylation
	ATRX syndrome	Aberrant methylation (subtelomeric repeats)
	Diabetes type 1	Aberrant methylation
	Friedrich's ataxia	Hypermethylation (FXN)
	Immunodeficiency, centromeric region instability and facial anomalies syndrome	Aberrant methylation (mutated DNMT3B)
	Multiple sclerosis	Hypomethylation (PADI2)
	Prader-Willi syndrome	Imprinting defect (15q11.2-q13)
	Rett's syndrome	Mutation (MECP2)
	Rheumatoid arthritis	Aberrant methylation (DR3 and L1)
	Systemic lupus erythematosus	Hypomethylation (PRF1, CD70, CD154 and AIM2)
Histonová modifikace	Alzheimer's disease	Aberrant phosphorylation
	Atherosclerosis	Histone H4 lysine 20 (H4K20) hypermethylation; H4 deacetylation
	Diabetes type 1	Aberrant methylation (CLTA4 and IL-6)
	Fragile X syndrome	Aberrant histone binding (FMR1)
	Friedrich's ataxia	Aberrant acetylation (FXN)
	Huntington's disease	Aberrant methylation and acetylation
	Parkinson's disease	Aberrant methylation and acetylation
	Rubenstein-Taybi syndrome	Aberrant acetylation (mutated CREBBP, EP300)
	Systemic lupus erythematosus	Aberrant phosphorylation (NFkB1 targets)
Pozice Nucleosomu	Congenital myotonic dystrophy	Mispositioning
	Diabetes type 1	SNP-dependent distribution (CLTA4 and IL-6)
	Rheumatoid arthritis	Histone variant replacement (NFkB1 targets)

AIM2, absent in melanoma 2; CD154, also known as CD40LG; CLTA4, clathrin, light chain A; CREBBP, CREB-binding protein; DNMTB, DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 beta; DR3, also known as TNFRSF25; EP300, E1A-binding protein p300; FMT1, fragile X mental retardation 1; FXN, frataxin; IL-6, interleukin 6; L1, also known as FAM49B; MECP2, methyl-CpG-binding protein 2 (Rett's syndrome); NEP, also known as MME; NFkB1, nuclear factor-κ B p105 subunit; PADI2, peptidyl arginine deiminase, type II; PRF1, perforin 1 (pore-forming protein).

Pokračování o aplikaci současné Epigenetiky v ČR najdete v dalším čísle tohoto časopisu.

Literatura:

Fraga, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins PNAS 2005; 102:10604-10609
H. Heyn and M. Esteller, DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges Nature Reviews Genetics 2012, 13, 679-692
J. Zhu, X. Yao, Use of DNA methylation for cancer detection: Promises and challenges The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41 (2009) 147-154
Koudeláková V. a spol, Personalizovaná medicína a biomarkery v onkologii Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 181-185
Morré DM, Meadows C et al, Age related ENOX protein (ARNOX) activi-

ty correlated with oxidative skin damage in the elderly, Biofactors. 2009;34(3):237-44.
Palička V., Personalizovaná medicína a její (možné) postavení v kardiologii Interv Akut Kardiol 2012; 11(1): 6-8
Slanař O, Farmakogenomika –současnost, budoucnost, perspektiva Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 126-130
Steele FR. Personalized medicine: something old, something new. Person. Med. 2009; 6/1: 1-5.
Wright R., Saul R., Epigenetics and Primary Care Pediatrics 2013;132;S216



Kdy je čas změnit poskytovatele SW aneb kdo je sluha a kdo je pán

MUDr. Cyril Mucha

Praktický lékař, Praha

Vážené kolegyně a kolegové, srovnávací studie softwarů otištěná v minulém pokračování rubriky PC a doktor vyvolala tak velký ohlas, který asi nikdo nečekal. Mnoho kolegů psalo i říkalo věty typu: „Já sice nejsem se svým softwarem spokojen, ale jsem již na něj zvyklý a teď se bojím odejít“. Nebo: „Jak mám poznat tu chvíli k odchodu?“ a dále: „K jakému softwaru mám odejít“? apod. Poslední otázku (ke komu) si musí vyřešit každý sám, možná i na základě výše jmenované studie. V dnešním díle naší rubriky bychom se tedy zabývali kritérii, která nám řeknou spíše „kdy“, než „kam.“

O přínosu dobrého ambulantního softwaru pro chod ordinace praktického lékaře nejenom v administrativě, ale také v terapeuticko-diagnostických procesech nelze pochybovat. V našem seriálu PC a doktor jsme již ukázali, jaká jsou hlavní kritéria pro jeho výběr a podle čeho se máme orientovat. Kritéria shrnutá do iniciál anglického slova FRIENDLY obecně shrnují, že finální produkt bude „přátelský“ i k potřebám naší konkrétní ordinace a nebude nám přidělovat práci.



Ambulantní softwary jsou na trhu v České republice kolem dvaceti let a v současné době je podle kvalifikovaných odhadů využívá více či méně 80 % ordinací praktických lékařů. Od prvotních požadavků na jeho využívání v nejjednodušší formě (vedení kartotéky a zhotovování výúčtování pojišťovně) prodělal významnou cestu a v současné době od něj praktičtí lékaři v rostoucí míře žádají nejenom ulehčení administrativní zátěže a rutiny (tzv. nemedicínské práce), ale také složitější úkony typu vykazování a hlídání frekvence výkonů, komunikaci s laboratořemi, lékárnami a kolegy.

S tím rostou nároky na poskytovatele softwaru, kteří se musí učit, že s rostoucí konkurencí nemají svého zákazníka navěky jistého. Český trh byl a stále je ve znamení dominantního poskytovatele zdravotnických programů, který těží z toho, že začal svůj produkt nabízet dříve, než ostatní a masivně investoval do reklamy. „Když to mají ostatní, asi je to dobré a měl bych to mít také“. Tento efekt zafungoval dokonale i při pořizování nového softwaru, kdy jsme se spíše než podle exaktních srovnání (která navíc v té době ani nebyla dostupná) řídili spíše podle toho, jaký software si pořídil známý kolega.

KDY JE TEDY CHVÍLE K ÚVAHÁM O ZMĚNĚ AMBULANTNÍHO SOFTWARE

a) Hledáte úspory

Přemýšlíte, kde na chodu ordinace ušetřit, máte pocit, že vaše platba neodpovídá tomu, co za ni dostáváte, navíc roste postupně a zvyšování je haleno do různých „vylepšení“ modulů apod. (srov. kolik Vás stál plně funkční SW před 5–10 lety a dnes). Jak prokázala srovnávací studie SVL, ceny ambulantního softwaru se srovnatelnými funkciona-

litami se mohou lišit až čtyřnásobně (!). Vyplatí se proto zauvažovat, zda by se právě na této významné položce nedalo ušetřit a zda by se na trhu nenašel levnější poskytovatel. Ostatně, takové srovnání neuškodí ani u těch lékařů, kteří jsou se svým dodavatelem softwaru spokojeni.

b) Nepřátelská politika poskytovatele

Místo, abyste za stejnou funkcionalitu platili méně, stávající poskytovatel pod záminkou uvádění nových verzí zvyšuje ceny a nutí Vás po pohrůžkou ukončení podpory přejít k nové verzi o kterou nestojíte a navíc je spíše krokem zpět. Výsledkem je, že platíte více za něco, co vám méně vyhovuje. Nové moduly a služby jsou inovativně skryty do různých příplatků (jednou nákup licence, podruhé roční údržba apod), které se skřípěním zubů nakonec zaplatíte, protože jinak by vám to celé plnohodnotně ani nechodilo.

c) Nevyhovující funkcionalita

Se SW si příliš nerozumíte, nezdá se vám přátelský, plno funkcionalit je tak složitých, že je raději nepoužíváte (přestože za ně platíte), ale co máte dělat?

d) Nic nejde a flexibilita uživatele se blíží nule

Když ptáčka lapají, pěkně mu zpívají. Když jste již platícím zákazníkem mnoho let, propadá často tvůrce pocitu, že vás má jisté. Od toho se vyvíjí přístup: na vaše požadavky na vylepšení (které po zkušenostech z minula již ani nevznášíte) buď vůbec nereaguje, popř. se vám dostává odpovědi, že to nejde, že to není v jejich silách, že to překračuje možnosti softwaru, že jde o nadstandardní požadavek a tak dále a tak podobně. Po takové konverzaci máte pocit, že je asi chyba na vaší straně. Není. Pokud vám SW firma řekne, že něco nejde, je něco špatně.

e) Software mimo provoz

Stane se vám asi nejhorší věc, celý software vám „spadne“ a vaše ordinace se na nespecifikovaný čas vrátí do dřev-

ních dob ručního vypisování receptů a žádanek. Signály SOS, které vysíláte k poskytovateli prostřednictvím jeho horké linky, nezabírají a vy s údivem zjistíte, že za nic neručí a žádný čas zprovoznění vám negarantuje. Nezbývá vám nic jiné, než „hlasovat nohama“ a přesunout se k někomu solidnějšímu, kdo má garance ve smlouvě – viz další bod.

f) Smlouva s firmou

Ruku na srdce, kdo kdy z nás četl licenční smlouvu! Pokud se k tomu donutíme, s překvapením často zjistíme, že většina práv je na straně tvůrce, téměř žádné na straně lékaře. Navíc je plná různých pastí typu: „pokud nevypovíte minimálně x měsíců předem, automaticky se prodlužuje“ nebo „zaplacením faktury souhlasíte s (novými) podmínkami, aniž byste je podepisovali (četli)“, cena není regulována, takže teoreticky může vzrůst o stovky procent – ve spojení s automatickým prodlužováním smlouvy to může být opravdový problém.

Závěrem

Tento text berte jako povzbuzení k tomu, že pokud nejste se stávajícím softwarem a jeho poskytovatelem spokojeni, není nejmenší důvod se s tímto stavem spokojit (vy jste vážení zákazníci), navíc zejména velcí poskytovatelé často zkoušejí, co je zákazník ještě schopen snést. Software a SW firma tu je pro vás, nikoli naopak. Je jen potřeba překonat určitou setrvačnost, která nutí člověka odkládat změnu. Společnost všeobecného lékařství ČLS se vám bude snažit být nápomocná i do budoucna a bude trh se SW nadále sledovat.

P.S. Pokud jste (v prosincovém čísle) mezi tvůrci SW nenašli ten „svůj“ vězte, že se nejedná o diskriminaci, ale pouze se nepodařilo na něj sehnat kontakt. Prosíme, pokud takový SW znáte, zašlete nám kontakt na příslušnou firmu.



Kazuistika ze soudně znalecké praxe

KARCINOM SIGMOIDEA

MUDr. Pavel Brejník

Praktický lékař pro dospělé, Kladno

Znalecké posudky jsou zpracovávány nejen pro soudní jednání, ale často pro potřeby státních orgánů při řešení stížností na postup praktických lékařů (dále PL) a odvolání proti rozhodnutí PL.

Jeden takový posudek byl zpracován jako zpravodajský posudek pro jednání odborné komise (dříve znalecké komise).

Šlo o erudovanou stížnost, kdy stěžovatelka byla nespokojena s péčí o její zemřelou matku a stížnosti podala na krajský úřad a řediteli ZP, který ji postoupil krajskému úřadu, jakožto zřizovateli praxe PL.

Úkolem znalce bylo odpovědět na otázky

1. Zda v případě pacientky PL postupovala lege artis.
2. Zda došlo k zanedbání zdravotní péče o pacientku v případě PL.
3. V případě, že došlo k postupu non lege artis nebo k zanedbání zdravotní péče, zda tyto skutečnosti byly příčinou zhoršení zdravotního stavu pacientky s následkem smrti.
4. Zda došlo k zanedbání zdravotní péče PL tím, že neprovedla kontroly zdravotního stavu pacientky po proběhlé borelióze a pokud došlo tímto k postupu non lege artis, zda to bylo v příčinné souvislosti s rozvojem onkologického onemocnění.

Řediteli VZP stěžovatelka psala, že smrt její 74-leté, energické, štíhlé, všestranně aktivní a pohledné maminky zavinila svou laxností, odbornou neschopností a neetickým přístupem PL. Kdyby tato lékařka v období březen až duben 2012 konala své povinnosti, nebagatelizovala maminky problémy, neodbývala ji s tím, ať přijde v září 2012, ale naopak vykonala komplexnější rozbor krve a moči, na který má každý klient nárok, maminka by dnes žila. Chce znát odpověď na otázku, jak je vinna nutnost šetření peněz VZP, na které se vymlouvá lékařka, či neschopnost lékařky, která by dle jejího názoru neměla vykonávat praxi.

Při návštěvě jejího otce PL sdělila, že nemůže každého pacienta rentgenovat od hlavy k patě, že to stojí peníze, že na to zdravotnictví nemá a ona musí šetřit. Táže se, zda VZP již nevyšetřuje pacienty nad 70 let, jak se v kuloárech proslýchá či je na vině skutečně otřesná neschopnost a přístup lékařky.

Po privatizaci se úmrtnost ve městě výrazně zvýšila. Nejlepší internista/kardiolog byl nucen odejít po různých mocenských bojích, neboť VZP s ním rozvázala smlouvu. Naopak diletanti, např. nyní zosobnění PL, jsou VZP

podporováni. PL šetří peníze VZP, ale není to snad záměr zdravotní péče VZP, aby klient po 70. roce raději umřel, aby šetřil peníze VZP? K čemu jsou nejvýkonnější přístroje, když existují a jsou podporováni takto neetičtí, neodborní a neprofesionální lékaři?

Krajskému úřadu stěžovatelka sdělila, že v 2/2012 matka navštívila s aktivní boreliosou původní PL se žádostí o vyšetření, sestra jí však oznamuje, že bere jen akutní případy a v 3/2012 končí s ordinací.

23. 2. 2012 společně s maminkou navštěvuje ordinaci PL, která nabírá nové pacienty a chce si rozšířit praxi. Se sestrou maminka předjednáva zařazení do evidence a výslovně jí sděluje, že má deficit ve vyšetřeních.

25. 3. 12 navštěvuje pacientka ordinaci PL, která si převádí její zdravotní dokumentaci a na maminky zvýšené teploty a jakousi virózu naordinuje 2 balení Ciploxu 500. Pacientka se po něm cítí hůře, trpí zvýšenými teplotami, průjmy, tachykardií a dalšími vedlejšími účinky, ke stížnosti přikládá stěžovatelka nežádoucí účinky Ciploxu.

1. 4. 12 navštěvuje maminka znovu ordinaci, je jí dělán zcela nedostatečný fragment řádnějšího krevního rozboru. Na telefonát pacientky ohledně výsledku PL důležitě sděluje, že má obrovský nález – leukocytosu a že se to musí srovnat výživou.

15. 4. 12 se pacientka necítí fyzicky ani psychicky dobře, opět navštěvuje PL, je jí opět odebrána krev, nejlevnější krevní rozbor bez CRP, jaterních testů, boreliózního testu, alkalické fosfatasy, neboť paní doktorka musí šetřit, což však zjistila teprve tehdy, kdy se otec dostavil z podnětu onkologického oddělení za účelem srovnání výsledků, k úžasu všech nebylo s čím srovnávat. PL neprovedla řádný vstupní diagnostický rozbor, sledování aktivní boreliosis, preventivní prohlídku či podobně. Rozbory by si zaplatili, kdyby jim PL sdělila, že nemá peníze. Místo toho se nechtěla s pacientkou dále zabývat, sdělila jí, že má určité alergie, ať přijde na podzim, kdy je možné provést pomocí jehliček alergický test.

30. 6. 12 navštěvuje pacientka ordinaci kardiologa, který provedl echokardiografii, určité nálezy objevil a sdělil, že jejich příčinu nezná.

16. 10. 12 pacientka navštěvuje ordinaci. V ten den zastupuje v ordinaci jiná PL, která odesílá pacientku na sono štítné žlázy a břicha a poté do nemocnice, neboť sono ukázalo suspektní vícečetné jaterní metastázy.

16. 10–27. 10. 12 hospitalizace na interním oddělení, poté předána na onkologické oddělení, kde 9. 11. 12 je rodině sděleno, že doba přežití je několik týdnů ať už s chemoterapií, či bez ní. Pacientka je nechána bez tera-

pie, bez úlevných prostředků a 27. 11. 12 umírá.

Upozorňuje na zvláštní přístupy PL, které mohou být pro pacienty i nebezpečné. Předepisuje medikamenty na nichž je nějak zainteresována a posílá pacienty do jediné jí doporučené lékárny. Uvádí příklad, že jejímu otci předepsali na pohotovosti kvalitní antibiotika, která se ukázala indikovaná, když se dostavil k PL, ta mu předepsala Ciplox a neopomněla mu sdělit do které lékárny má jít. Dokládá to příkladem předpisu obvazu na otevřenou nohu pro maminku a po vyjádření otce, proč má jít do jiné lékárny, než kterou má vedle svého bydliště, odpověděla pohotově, kdyby jí náhodou volali a chtěli se na něco zeptat.

Stěžovatelka se dále domnívala, že v příčinné souvislosti s nedbalostí a pochybením praktické lékařky nebylo včas zachyceno onkologické onemocnění. Byla tak promeškána šance k léčbě. K úmrtí došlo v důsledku karcinomu tlustého střeva, který v době odhalení již stačil vytvořit metastázy v boreliosou oslabených játrech. Ostatní orgány byly v pořádku, lymfatické uzliny bez jakéhokoli zvětšení, nádor byl diferencovaný, na přístupném místě.

PL se neseznámila se zdravotní dokumentací, ač jí měla od 1. 4. 12 k dispozici. Zjevně prvně do ní nahlédla 3 týdny před smrtí v listopadu 2012. Nečinností, úsporností, svévolně vyřadila pacientku z režimu prohlídek a laboratorních vyšetření v rámci sledování dosavadní anamnézy, doplnění anamnézy a prevence výskytu závažných onemocnění. Jestliže věk 74 let a pozitivní nález boreliosis z předchozí prohlídky kompetentně a komplexně byl hodnocen PL jako nepostačující, je to asociální, nemorální a porušující základní práva občanů.

Upozorňuje, že zákon 48/1997 Sb. stanoví, že obsah a druh péče musí odpovídat zdravotnímu stavu pojištěnce, že vyhláška č. 56/1997 Sb. Ministerstva zdravotnictví stanoví obsah prohlídek včetně příslušných laboratorních vyšetření. Článek 31 Listiny základních práv a svobod stanoví, že každý občan má právo na zdraví. Neposkytnutí dostatečné vyšetřovací a léčebné péče praktickou lékařkou řádně zdravotně pojištěné pacientce je přímým popřením těchto ustanovení.

Skutečností je, že pacientka si měla o výsledek rozboru zatelefonovat, je běžnou praxí u lékařů, že lidé si o výsledky telefonují. Stěžovatelka má záznamy o provedených telefonních hovorech z 2. 4. a 16. 4. 12, protože celá rodina napjatě čekala na informaci, neboť maminka po sdělení PL o obrovském nálezu, dvojnásobném zvýšení bílých krvinek se domnívala, že má leukémii. Závěrem telefonátu PL sděluje, že má potíže srovnat výživou, pitím 12stupňového piva a důvodem potíží je alergie, že má pacientka přijít na podzim a připomenout provedení alergického testu pomocí napíchnutí jehliček.

Na základě sdělení pracovnice úřadu, že se pacientka 16. 4. osobně nedostavila, tudíž nebyla informována o výsledku, stěžovatelka vyslovuje podezření, že datum kontroly je do dokumentace dostatečně dopsáno. Prosi o pečlivé prověření faktu.

Stěžovatelka se domnívá, že obdrželi PL zprávu od specialisty a vyhodnotili ji jako vyžadující další součinnost s praktickým lékařem, oznámí sám tuto skutečnost pacientovi a sdělí mu, v čem by měla součinnost spočívat.

PL do své elektronické dokumentace zprávu dostala, což může jednoznačně prokázat. Považuje za svérázný výklad povinností lékaře a práv pacientů, že lékař nemá žádné povinnosti a odpovědnost, nemusí se seznámit se zdravotním stavem a dokumentací pacienta, nemusí provádět vyšetření včetně laboratorních testů, ale veškerá tíha odpovědnosti leží výhradně na pacientovi. Táže se, zda laický důvěřivý senior má disponovat takovými lékařskými a prognostickými schopnostmi, aby si sám bez preventivních prohlídek a laboratorních vyšetření včas diagnostikoval závažné onemocnění a aby dokázal předvídat, zda a kdy PL projeví náladu, čas, peníze a zájem o součinnost.

Po propuštění pacientka měla progredující otoky obou dolních končetin vzniklé nedostatečnou činností jater a otevřené nohy, které si vyžadovaly několikrát denně převazy. Vybavena radou od ZP a od své PL, že si u maminky PL máme vyžádat tzv. domácí zdravotní péči v rámci zdravotního pojištění, dostavil se otec o pomoc. PL jí odmítla s tvrzením, že nic takového ve městě neexistuje, ta však existovala a existuje. Nabídla, že může zprostředkovat placenou službu pro domácnost, úklid, praní, vaření. Součinnost nabídla konzultantka hojení ran ve FN, která je osobně zacvičila a věc zvládli, též zprostředkovala specialistku na výživu, která jim předepsala výživu Nutridrink. Žádá, aby výsledek z posouzení odbornou komisí obsahoval zcela konkrétní vyjádření ohledně neprovedení dostatečného vyšetření včetně laboratorních testů PL pacientce, což neumožnilo včasný záchyt rakoviny.

Požaduje dále, aby ve výsledku posuzovací komise bylo konkrétně slovně vyjádřeno pochybení lékařky, když se tato neseznámila se zdravotním stavem a dokumentací pacientky. V poslední preventivní prohlídce 28. 2. 2012 je uveden pozitivní závěr boreliosis.

Navrhuje důkladnější sledování a kontrolu správnosti praxe PL, neprováděním preventivních prohlídek včetně laboratorní prevence a z úsporných prostředků nadužívání generického širokospektrého léku jako všeléku, nenahližení do dokumentace, odborné a etické nedostatky, to vše mělo fatální následky. PL navrhuje podrobit důkladnému přezkoušení z odbornosti, ev. omezit její lékařskou praxi.

Znalci byla k dispozici zdravotní dokumentace od roku 1960. PL poprvé ošetřila pacientku dne 25. 3. 2012. Pro větší přehlednost bude zmíněn výpis z posledních 3 let před přijetím k registraci PL.

Z dokumentace:

29. 6. 11 štípnuta klíštětem do levého stehna, přeléčena Duomoxem, 27. 6. 11 odběr krve na lymfskou boreliosisu.

29. 8. 11 byl proveden odběr Western blot.

15. 2. 12 odběr krve na Western blot a preventivní prohlídka, doporučeno EKG, vydán Haemocult. V anamnéze v závěru preventivní prohlídky byl stav po lymfské boreliose, kožní formě, břišní volná pupeční kýla, tupozraké OL, adenomy pravého prsu.

25. 2. 12 ev. vyšetření hormonů štítné žlázy, EKG sinus, 72/ min.

Laboratorní screening 18. 2. 2012. V krevním obraze

hemoglobin 166, leukocyty 7,07, trombocyty 221, urea 2,8, kreatinin 68,9, AST 0,54, ALT 0,56, cholesterol 7,3, TG 1,72, glukosa 5,4.

EKG 20. 2. 12 –klidová EKG křivka je bez diagnostických změn.

Borrelia WB 29. 8. 2011 a 18. 2. 12 stejné výsledky, Ig M pozitivní, IgG hraniční hodnota (konkrétně totožná pozitivita 25 kD, 41 kD, 50 kD).

Péče poskytovaná PL byla dokumentována:

25. 3. 12: Subj. teplota do 38, bolest v krku, dráždivý kašel. Obj. hrdlo zarudlé, uzliny +, dýchání skřípkové, AS pravidelná. Závěr: J020 – pharyngitis acuta. Léky Ciplox 500 2x1, Stoptussin 3x40 kapek.

1. 4. 12 Subj. Cítí se lépe, obj. FW 40/70, doporučena kontrolní FW 15. 4. 12.

2. 4. 12 vyšetření vysoké leukocyty, závěr: Ad RTG plic a VDN.

15. 4. 12 vyšetření FW 10/16, KO zítra.

29. 6. 12 tachykardie kolem 100/min, odeslána na internu, rukou dopsáno hubne 4 kg/1/2 roku.

16. 10. 12 – zastupující PL – závěr: únavový syndrom, oteké nohy, jinak ji nic nebolí!!!, velká resistance břicha a pod bradou – odeslána na akutní USG vyšetření břicha se závěrem: velká hepatomegalie.

Odeslána k hospitalizaci na interní oddělení pro celkovou únavu, malátnost, celkovou slabost, dle UZ výrazná hepatomegalie.

15. 11. 12 přichází manžel a přináší výsledky z kardiologie ze 30. 6. 12 a propouštěcí zprávu z interny – manželka ca rectosigmoidea, manželka v péči onkologie – paliativní chemoterapie, návštěvu PL nechce, doporučena kontrola dle potřeby.

19. 11. 12 přichází manžel pro předpis obvazového materiálu, pacientka ležící, stará se o ni s dcerou, konzultace ohledně pečovatelské služby ev. domácí péče, závěr C18 – karcinom rectosigmoidea, kontrola dle potřeby, předpis adsorpčních navlékacích kalhotek a gázy skládané.

27. 11. 12 mimořádné výhody (patrně vyplněna žádost o průkazku TP).

Pomocná laboratorní vyšetření/

1. 4. 12 krevní obraz: hemoglobin 162, leukocyty 17,9, trombocyty 356, v diff. obraze normální nález

3. 4. 12 RTG P+S: závěr normální nález

15. 4. 12 KO: hemoglobin 154, leukocyty 13,42, trombocyty 307, v diferenciálním obraze zvýšené eosinofily na 7,4 %

Kardiologické vyšetření 30. 6. 12

Z osobní anamnesy nikdy vážněji nestonala, nekouří, alergie neguje.

NO: v březnu měla katar horních cest dýchacích, byla přeléčena ATB u PL, od té doby únava. V noci má někdy pocit zahušení srdce, laboratorně měla zvýšenou FW v době respirační infekce (15/hod), při kontrole prý již v normě, resp. do 10/hod, synkopa 0, stenokardie 0, někdy do schodů se nedýchá dobře, musí odpočívat ve 2. patře, nohy neotékají, třesavky ani zimnici nemá, nicméně večer si měří teplotu 37 °C.

Obj.: eupnoe, bez ikteru a cyanózy, dýchání skřípkové, čisté, ozvy ohraničené, otoky 0, TK 150/80, hmotnost 51 kg.

EKG sinus 103/min, ascendentní STD 0,5 mm V5,6.

ECHOKG: malá mitrální regurgitace hemodynamicky nevýznamná, ostatní nález ECHO v normě.

Dopor.: nemám k dispozici výsledky odběrů, nevím tudíž, zda byla vyloučena zánětlivá příčina (neznám hodnotu CRP, KO apod.), či jiná extrakardiální příčina, proto doporučuji kromě kompletní biochemie také doplnit hemokultury, hormony štítné žlázy. Z kardiologického hlediska prevence infekční endokarditidy, kontroly TK, tělesné teploty, naše kontrola podle potřeby dle klinického stavu.

Sono břicha 16. 10. 12 výrazná hepatomegalie s mnohočetnými uzly charakteru meta. Žlučník s přítomností vícečetné lithiasy. Rozšířená stěna ascendens a transversa, v.s. tumorosní infiltrace, prosáklé podkoží.

Hospitalizace na interním oddělení 16. 10.–27. 10. 12:

NO: odeslána PL, asi 1/2 roku větší únava, slabost, malátnost, postupný úbytek váhy 10 kg, objevila se námahová dušnost, poslední 3 týdny postupně progredující otoky obou DK, omezená hybnost, již skoro nechodí, dle USG břicha hepatomegalie s v.s. meta přestavbou, zesílená stěna transversa a colon ascendens. Již od mládí častější řídní stolice cca 3xd., v poslední době nezhoršeno, bez příměsi krve, teploty neměla.

Obj. nález: TK 90/69, TF 120/min, výška 164, váha 45 kg. Eupnoe, kachektická, hydratovaná, subicterus, břicho v niveau, hepar +10, konzistence IV, slezinu nehmatám, na DK symetrické otoky nad kolena, měkké, těstovité, puls do periferie. EKG sinus, TF 89, přím křivka.

Krev výsledky: KO: Hb 162, leu 30,7, MCV 83,5, trombo 226, INR 1,29, APTT ratio 1,27, urea 5,4, kreatinin 63, KM 511, Na 132, K 4,4, Cl 109, bili 40,2, ALT 0,66, 0,97, GMT 9,97, ALP 8,3, 9,34, TC 3,1, TG 1,23. CRP 130, 161, CB 0,55, albuminy relativní podíl 53 %, TSH 2,2, fT4 14,15. Moč v sedimentu: ery 0–4, leu 5–10, epitelie dlaždicové 5–10, kulovité 0–4.

RTG P+S fluidotorax bilat, adhesivní až atelektatické změny bazálně více vpravo.

Kolonoskopie 26. 10. 12: vnitřní hemoroidy v rectu, obturující tumor sigmatu v 18 cm od zavedení, stenosa pro přístroj neprostupná, makroskopicky jednoznačně maligní etiologie, přerůstající cirkumferenci ze ¾, doporučena stagingová vyšetření a onkologické konzilium se zvážením možnosti paliativní terapie.

Onkologické konzilium 27. 10. – stenosující TU sigmoidea s velmi susp. meta postižením jater dle USG, klinicky bez známek ileu, v případě verifikace zhoubného nádoru indikována k zahájení paliativní chemoterapie, kontrola na onkologii 3. 11. 12.

V průběhu onemocnění konstatovány výsledky vyšetření laboratorních i klinických a sdělení, že pacientka si přeje dimisi domů, během hospitalizace bez výraznějších obtíží. Dimitována kardiopulmonálně kompenzovaná.

Doporučena racionální kašovitá strava, nutridrink, medikace Egilok 25 2x1, KCl 1x1, Lexaurin 1,5 2x1.

Biopsie nálezu při odběru při kolonoskopii: jde o částice

infiltrativně rostoucího tubulárního adenokarcinomu vzniklého v tubulovilosním adenomovém polypu, nekrotizujícího a zánětlivě změněného, diferenciace je dobrá, k hloubce infiltrativního růstu se nelze vyjádřit.

Tumorosní markery 3. 11. 12 CEA více než 1000, CA 19-9 více než 1000.

Hospitalizace 26. 11. 12 – úmrtní zpráva.

Konstatováno, že 74-letá pacientka s generalizovaným TU sigmatu byla přijata pro celkové zhoršení stavu, přestala jíst, pít, komunikovat, byla dehydrovaná, imobilní, vzhledem k základnímu onemocnění hodnoceno jako terminální stav, pacientka zemřela 26. 11. 12, několik hodin po příjmu, diagnosa stejná.

CT 6. 11. 12 se závěrem výrazná hepatomegalie při mnohočetné META přestavbě jater, ascites, drobný fluidothorax bilaterálně, cholecystolithiasa.

PL se vyjádřila k případu, že pacientka ji oslovila v březnu, že jí trápí dráždivý kašel a teploty a že její praktická lékařka je nepřítomna. Akutně ji ošetřila 25. 3. 2012, její zdravotní dokumentaci v té době neměla, k dispozici měla pouze jí udané anamnestické údaje o zdravotním stavu. Z fyzikálního nálezu a epidemiologických dat o výskytu patogenů v komunitě nasadila Ciprofloxacin 500 2x1, na 10 dnů. Po 8 dnech byla pozvána na krevní odběry – FW, KO (FW byla 40/70, v KO – leuko 17,99 10⁹/l).

2. 4. 2012 byl ještě proveden RTG plic + RTG VDN s negativními výsledky. Dohodly se na dobrání ATB a na kontrolních odběrech FW a KO během 1–2 týdnů. 15. 4. 2012 byly odběry zopakovány – s tím, že FW výrazně poklesla (FW 10/16) a KO bude konzultován 16. 4. 2012 po jeho doručení z laboratoře. Na průjmy a jiné zažívací potíže si pacientka v její ordinaci nestěžovala. 16. 4. 2012 se však pacientka ke kontrole nedostavila. Dále sdělila, že léčivé přípravky, které předepisuje svým pacientům, jsou schválené SÚKLeM, žádné jiné nepoužívá a s jejich kontraindikacemi a nežádoucími účinky je seznámena.

Pacientku zaregistrovala k 1. 4. 2012 po ukončení praxe dnes již zemřelé bývalé PL. Její zdravotní dokumentaci obdržela až během dubna 2012. V té době jsem neměla zapotřebí registrovat další pacienty, neboť v březnu 2012 jich měla zaregistrováno přibližně 2300. Pacientku zaregistrovala z toho důvodu, že stěžovatelka – dcera pacientky byla její spolužačkou z dob studií na gymnáziu a že manžel pacientky byl v té době u ní též registrován.

Pacientka přišla až 29. 6. 2012 ve 12.48 hod s tachykardií kolem 100. Upozornila ji, že se nedostavila v dubnu 2012 na konzilium – na to jí bylo odpovězeno, že se vyléčila bylinkami. Po fyzikálním vyšetření jí akutně odeslala na kardiologii k vyloučení akutního koronárního syndromu. Pacientka jí až na odchodu z ordinace, když měla její nálezy již vytištěné, sdělila, že hubne – 4 kg za půl roku, to zaznamenala ručně do záznamu, aby nezapomněla se i na toto zaměřit, až se vrátí s kardiologickým nálezem event. s nálezem z nemocnice, kam by ji kardiolog v případě pozitivní ACS poslal. Kardiologie sídlí o 1 patro výše než má

ordinaci a je tam i výtah.

Pacientka však přišla na vyšetření až 16. 10. 2012 (v době její dovolené) – k zastupující lékařce, která jí vyšetřila a odeslala na interní oddělení nemocnice.

Propouštěcí zprávu z interny (27. 10. 2012) a kardiologický nálezy (z 30. 6. 2012) jí přinesl manžel pacientky až 5. 11. 2012. Návštěvu u paní odmítl. Dle zprávy z nemocnice se mu snažila taktně vysvětlit stav pacientky i její prognózu, dále mu radila, aby si zažádal na Odboru sociálních věcí MÚ o příspěvek na péči. Hrubé jednání z její strany s manželem nemocné odmítá. Chápe, že po takových sděleních od lékařů je laik zdrcen a snaží se najít viníka. Nicméně v jejím postgraduálním studiu absolvuje přednášky i konzultace u odborníků, jak jednat s nevyléčitelně nemocnými a jejich rodinou, a zatím v těchto případech neměla nepříjemnosti.

Dále musí uvést, že pacientce žádné vyšetření neodepřela. Negativní názor na alternativní postupy (non lege artis) jí též diplomatsky sdělila. K ostatním invektivám ve stížnosti se nechce vyjadřovat, protože se nezakládají na pravdě. Z celé stížnosti nabývá přesvědčení, že stěžovatelce jde o poškození jejího dobrého jména.

Znalec konstatoval, že předmětem sporu je názor stěžovatelky, která považuje postup a přístup praktické lékařky za chybný a domnívá se, že absencí sledování, provedení laboratorních vyšetření a preventivní prohlídky u maminky došlo k pozdní diagnóze karcinomu sigmoidea a tím předčasnému úmrtí do té doby dle jejího názoru zdravé pacientky.

PL se domnívá, že poskytovala péči lege artis, že žádná vyšetření pacientce neodepřela a z celé stížnosti nabývá přesvědčení, že stěžovatelce jde o poškození jejího dobrého jména.

Obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek stanoví vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 56/1997 Sb. ve znění dalších vyhlášek. V roce 2009 byla platná vyhláška 372/2002 Sb., dále vyhláška 3/2010 Sb., v době posudku to byla Vyhláška 70/2012.

Preventivní prohlídka se provádí vždy jednou za 2 roky, zpravidla po uplynutí 23 měsíců po provedení poslední preventivní prohlídky.

Obsahem preventivní prohlídky je doplnění anamnesy, včetně sociální, se zaměřením na rizikové faktory a profesní rizika. V rodinné anamnéze je konán zvláštní důraz na kardiovaskulární onemocnění, výskyt hypertenze, diabetes, poruchu metabolismu tuků a nádorových onemocnění, kontroluje se očkování proti tetanu.

Komplexní fyzikální vyšetření včetně změření TK, zjištění výšky, váhy, orientační vyšetření zraku a sluchu. Součástí preventivní prohlídky je onkologická prevence, včetně vyšetření kůže, u žen od 25 let věku při pozitivní rodinné anamnéze na dědičný či familiární výskyt zhoubného nádoru prsu klinické vyšetření prsů, EKG vyšetření u pacientů nad 40 let ve čtyřletých intervalech.

Laboratorní vyšetření jehož obsahem je orientační vyšetření moče, plasmatického cholesterolu a plasmatických lipoproteinů včetně TG v 18 letech, 30, 40, 50 a 60

letech věku, vyšetření glykemie od 40 let věku a dále ve dvouletých intervalech, stanovení okultního krvácení ve stolici speciálním testem od 50 let (v současnosti je možná jeho náhrada koloskopickým vyšetřením) v dvouletých intervalech.

Pacientka měla provedenou preventivní prohlídku dne 15. 2. 2012, bylo provedeno fyzikální vyšetření, vyšetření moči, EKG, byla odeslána na laboratorní screening včetně JT, glykemie, KO, urey a kreatininu. Byl jí vydán Hemocult-test na okultní krvácení. Bohužel, tento test pacientka neprovedla a s určitou pravděpodobností mohl být test pozitivní a onemocnění mohlo být teoreticky diagnostikováno časněji. Bohužel procento neprovedených vyšetření pacienty je vysoké, někdy dosahuje až 50 %. Zlepšení nastalo s vydáváním FOB testů, který je technicky jednodušší a compliance pacientů se zlepšila.

S ohledem na vyhlášku 372/2002 Sb. ve znění vyhl. 70/2012 měla být další preventivní prohlídka nejdříve v lednu 2013. Z výše uvedené citace zákona je zřejmé, že neprovedením preventivní prohlídky PL nebyl porušen žádný zákon a z tohoto pohledu je nutno její postup hodnotit jako lege artis.

K otázce neprovedení kontrolních vyšetření u pacientky s boreliosisou. V medicíně obecně platí, že se léčí a vyšetřují pacienti na základě klinických příznaků. Ke klinickým příznakům patří celková nevěle (80 %), únavnost (54 %), myalgie (77 %), artralgie (44 %), bolest hlavy (42 %), horečka s třesavkou (40 %), vážnutí šije (35 %), ztráta chuti k jídlu (26 %).

Stesky, které sdělila pacientka praktické lékařce, nemohly svědčit v žádném případě na aktivní boreliosisu. Tento názor podporuje i výsledek kontrolního Western blotu ze dne 18. 2. 12, proti vyšetření z 29. 8. 11 nedošlo k žádnému vývoji protilátek, tedy dle zpravodaje, pokud chyběla klinika a sérologie byla bez vývoje, kontroly nebyly nutné. Tedy v otázce lymfatické boreliosisy nelze postup PL hodnotit jako non lege artis.

K otázce použití Ciplox 500 2x1, jde o používané léčivo v indikačním seznamu SÚKL a jeho použití není v rozporu s diagnostickými postupy. Stěžovatelkou popisované nežádoucí účinky pacientka v ordinaci neudala. Zpravodaj se nemůže blíže vyjádřit k indikaci Ciploxy dalším pacientům, protože k tomu nemá podklady. Obecně lze říci, že lékař jakékoli odbornosti může doporučit léčbu, která je v kompetenci jeho odbornosti a je v souladu s doporučenými postupy a není v rozporu s farmakologickými doporučeními.

K otázce neprovedení komplexního vyšetření po prodělané faryngitidě. Provedení komplexního rozboru po léčbě při zřejmém poklesu jak FW (40/70 ... 10/16), tak leukocytosy (17,99 ... 13,42/ a neudávání příznaků pacienta není indikováno. O alergickém původu onemocnění bylo PL uvažováno patrně pro zvýšené eosinofily v diferenciálním obraze. Alergická onemocnění se vyšetřují v zimním období, kdy nejsou v okolí přítomny tak četné alergen. Je pravdou, že lůžková zařízení interních oborů dělají u každého pacienta kompletní laboratorní screening, praktik však tyto možnosti nemá, i když nutno konstatovat, že u některých pacientů, dle zpravodaje ve zcela v minimálním počtu,

by některá onemocnění byla dříve zjištěna a léčena. Neprovedení jaterních testů by též nepřineslo záchranu pacienta. Karcinom rectosigmoidea lokalizovaný ve stěně, bez metastas, neudělá zvýšení jaterních testů. Zvýšení JT ve smyslu inkompletní obstrukce žlučových cest (zvýšení GMT a ALP) se vyskytuje až u metastáz karcinomu rectosigmoidea a úspěchy léčby jsou v tomto stadiu téměř minimální.

Je nutné si položit otázku, zda mohla PL myslet nebo předpokládat onemocnění z gastrointestinálního traktu závažného charakteru. Při vyšetřeních 25. 3. 12, 1. 4. 12, 15. 4. 12 tomu tak nebylo. Karcinom sigmoidea se projevuje podle lokalizace. V oblasti sigmoidea pacienti přicházejí pro anemii, hubnutí, slabost, nevolnost, tužkovitou stolicí, bolesti břicha, ve 20% se objevuje krev ve stolici. V oblasti sigmoidea je charakteristické střídání zácpy a průjmu (50 %), časté jsou kolikovitě bolesti břicha. Komplikací může být rozvinutý ileus, rektovaginální či rectovesikální píštěle. Laboratorně bývá urychlená sedimentace erytrocytů, sekundární anémie, zmnožení alfa globulinů. Nádorové markery nemají rozhodující význam pro diagnózu, jsou však cenným ukazatelem při sledování vývoje onemocnění po léčbě. Na onemocnění šlo pomýšlet 29. 6. 12, ale tehdy měla pacientka akutní onemocnění tachykardií, které si vyžádalo okamžité odeslání ke kardiologovi. Z hlediska četnosti je však častější spojení tachykardie a hypertyreózy. K praktické lékařce přišla pacientka až 16. 10. 12, kdy byla po zhodnocení příznaků a vyšetření odeslána na akutní sonografické vyšetření a k hospitalizaci.

Také v tomto v případě je nutné postup PL hodnotit jako lege artis.

K otázce součinnosti se specialisty. Praktický lékař z titulu své odbornosti spolupracuje a musí spolupracovat se všemi lékaři jiných odborností. Většinou akceptuje doporučení specialistů, pokud nejsou v rozporu s doporučenými postupy pro praktiky a pokud jsou v souladu s doporučeními zdravotních pojišťoven. K realizaci součinnosti se specialisty musí jít ruku v ruce i součinnost s pacienty, která často vázne. Pacienta lze vyšetřovat a léčit jediné tehdy, pokud k praktickému lékaři přijde, nebo se ozve. V případě pacientky tomu tak nebylo. U praktika byla 29. 6. 12 a poté až 16. 10. 12. Praktik je povinen aktivně zvát či vyhledávat pacienta pouze v případech, kdy je bezprostředně ohrožen jeho život, v důsledku jeho zdravotního stavu hrozí nebezpečí jeho okolí, jde o nemoc epidemiologicky závažnou a dalších případech vymezených zákonem. Jinak v ostatních případech musí pacient sám vyhledat lékaře, pokud cítí nějaké potíže. Lékař poté pacienta vyšetřuje, stanoví diagnózu a poté ho léčí sám nebo ve spolupráci s jinými lékaři. Laický důvěřivý senior nemusí disponovat lékařskými a prognostickými znalostmi, jak píše stěžovatelka, ale stačí, když najde cestu do zdravotnického zařízení.

K problematice šetření. Praktičtí lékaři prostřednictvím zdravotního pojištění disponují značným objemem veřejných prostředků, a proto ze zákona jsou povinni se chovat úsporně, ale přitom nesmí porušit doporučené postupy a poškodit pacienta. Zpravodaj se nemůže vyjádřit k tvrzením stěžovatelky o výroci PL, která se domnívá, že jednala slušně a stojí zde tvrzení proti tvrzení, která nelze

při absenci zvukového záznamu rozhodnout.

Při úsporném léčení a ušetření prostředku zdravotním pojišťovnám, kromě OZP, nemají praktičtí lékaři žádné bonifikace, jen si sníží porovnávací základ položek na další rok. Ale za překročení limitu mohou být a jsou podle vyhlášek Ministerstva zdravotnictví 550/2005 a 101/2006 Sb. sankcionováni.

Stěžovatelka poukazuje na fakt, že praktickou lékařkou nebyla indikována domácí péče.

Praktická lékařka prý zapřela existenci domácí péče ve městě. Z dostupné dokumentace – 5. 11. 12 je zápis, že návštěvu praktického lékaře nechce a ani 19. 11. 12 není záznam o žádosti o návštěvu. Bez vyšetření pacientky nelze domácí péči na účet zdravotního pojištění indikovat.

Stěžovatelka hovoří o součinnosti se zdravotnicí, která dala inadinové náplasti, speciální krytí. Jsou metodou volby, a neznamenají, že PL postupovala non lege artis. Nutridrink byl doporučen již při dimisi z interního oddělení.

Znalec proto na otázky zadavatele odpověděl:

1. Zda v případě pacientky PL postupovala non lege artis?

Jak bylo podrobně uvedeno v diskusi, postupovala PL při poskytování péče pacientce lege artis.

2. Zda došlo k zanedbání zdravotní péče o pacientku praktickou lékařkou?

K zanedbání péče nedošlo. PL reagovala adekvátně na anamnestická sdělení pacientky, zajistila potřebná vyšetření nebo odeslala pacientku ke specialistovi.

3. V případě, že došlo k postupu non lege artis nebo k zanedbání zdravotní péče, zda tyto skutečnosti byly příčinou zhoršení zdravotního stavu pacientky s následkem smrti?

Příčinou letálního konce pacientky bylo atypicky probíhající zhoubné onemocnění karcinomu sigmoidea, které bylo diagnostikováno až ve stadiu metastáz do

jater a stav se nepodařilo zvládnout. Nutno konstatovat, že pacientka nevyužila provedení testu na okultní krvácení, který ji dala předchozí praktická lékařka dne 15. 2. 2012 při preventivní prohlídce.

4. Zda došlo k zanedbání zdravotní péče PL tím, že neprovedla kontroly zdravotního stavu pacientky po proběhlé borelióze a pokud došlo tímto k postupu non lege artis, zda to bylo v příčinné souvislosti s rozvojem onkologického onemocnění.

Jak bylo uvedeno v diskusi, neměla pacientka v době registrace u PL klinické známky boreliosisy. Navíc laboratorní vyšetření Western blot provedená 29. 8. 11 a 18. 2. 12 svědčila o stabilizovaném onemocnění, bez signifikantní změny protilátek IgG a IgM. Onkologické onemocnění nebylo v přímé souvislosti s prodělanou boreliosisou a boreliosa dle zpravodaje neurychlila nebo nezhoršila průběh onkologického onemocnění.

Odborná komise krajského úřadu, ve které byli zastoupeni i lékaři jiných odborností a ještě jeden PL, v zásadě souhlasila se závěry posudku znalce a konstatovala, že PL postupovala lege artis a smrt pacientky nenastala v souvislosti s péčí PL.

Zásadní ponaučení pro praktiky z této kasuistiky je zřejmé – je nezbytně nutné provádět preventivní prohlídky tak, jak to stanoví vyhláška. Pokud vznikne u pacienta onemocnění, které bylo možné při řádné preventivní péči časněji odhalit a léčit, vystavuje praktik pacienta riziku závažných chorob a sebe možnosti sankcí pro nedodržení postupu lege artis.

Data ošetření v kasuistice jsou pozměněna.

Příští kazuistika bude ze soudní síně a bude se zabývat problematikou antikoagulační léčby.

Studenstký maraton Biskupice 2013, Rescue Team Vysočina, o. s.

Kristýna Kožoušková, PL Praha, člen Rady MP

člen Rady MP, Rescue Team Vysočina, o. s.

Vážení kolegové, ráda bych se s Vámi chtěla na následujících řádcích podělit o svůj neobyčejný a zároveň pro mě velmi přínosný zážitek. Ve dnech 18.–22. 09. 2013 jsem se zúčastnila již pátého ročníku kurzu urgentní medicíny a medicíny katastrof, který pro studenty lékařských fakult pořádá sdružení Rescue Team Vysočina, o. s., skupina nadšenců-záchranářů pod vedením Daniela Kvapila, který pracuje nejen jako praktický lékař, ale i jako lékař ZZS. Ze všech českých a slovenských lékařských fakult se zúčastnilo celkem 116 studentů, několik zájemců přijelo i ze zahraničí.



První den po registraci a ubytování bylo pro nejdříve dorazivší připraveno překvapení, které jim mělo přiblížit, co je v následujících dnech bude čekat. Zájemci byli po jednom zavedeni do chatky s připravenou modelovou situací, která jim byla v průběhu cesty popsána. Já sama jsem si ji vyzkoušela a musím uznat, že nebyla vůbec jednoduchá, posuďte sami. Čtyři kamarádi, z toho jeden pár, jsou na horské chatě, tři z nich se vydají na túru, čtvrtý, muž z páru, se necítí dobře a zůstává na místě. V průběhu cesty se rozhodne žena z páru vrátit. Já, jako jejich kamarádka, jsem na cestě za nimi. Vstupuji do chaty, vidím prázdnou místnost, uprostřed ní oběšeného chroptíciho muže se svázanýma rukama za zády. Co teď? V hlavě mi běží spousta myšlenek. Kde je žena, která se vydala zpět? Je zde třetí osoba, vrah? Proč má svázané ruce za zády? Je zde bezpečno? Uvolňuji muži smyčku okolo krku, snažím se opatrně, ale figuranti hrají bezvládné tělo velmi věrohodně, není snadné je udržet a bezpečně uložit na zem. Začínám s vyšetřením, ABC, shledám gasping, zahajuji KPR. Po celou dobu je se mnou v chatce přítomno několik záchranářů, kteří danou situaci pozorují a hodnotí, měří čas. Kladu jim doplňující otázky stran průběhu situace a vývo-

je zdravotního stavu muže. Na konci se mnou proberou celý průběh, jsem upozorněna na to, co dělám dobře, co špatně, na co si mám dát pozor. První je nutné zhodnotit, zda je nastalá situace bezpečná a prozkoumat okolí. V tu chvíli vidím na stole dopis na rozloučenou, muž se pokusil o sebevraždu. Poté, co nejdříve muže uvolnit ze smyčky, aktivovat IZS, vyšetřit a zahájit KPR. To vše v co nejkratším možném čase.

Oficiálně byl kurz zahájen následující den dopoledne, kdy nás pan doktor Kvapil a členové jeho týmu seznámili s programem. Studenti byli rozděleni do tří skupin, v nichž utvořili čtyřčlenná soutěžící družstva, která poměřila své síly a vědomosti v závěrečném maratónu. V průběhu odpoledne a následujícího dne jsme absolvovali několik videoteorií, na které navazovaly praktické nácviky tzn. standardizované vyšetření a třídění raněných dle systému START, zajištění dýchacích cest (základní manévry, UPV s pomůckami, OTI, alternativní zajištění), imobilizační techniky (manipulace s pacientem, sejmутí přilby, použití krčního límce, práce s vyprošťovacími pomůckami, vakuovými matracemi, scoopem, včetně KED (vyprošťovací zádová deska)), zajištění žilního a intraoseálního vstupu, aplikace léků, sestavení infuzního setu, seznámení s přístrojovým vybavením sanity, základní a rozšířená neodkladná resuscitace dětí a dospělých, základní varianty postupů při NZO (náhlá zástava





va oběhu) a další. Průběh nácviků byl zpestřen porodem v terénu s následnou péčí o novorozence. Jeden z bloků byl také věnován modelovým situacím, kde byl kladen důraz na celkové vyšetření, i přesto, že základní diagnóza již vyplývala z anamnézy, a týmovou spoluprací, která je v daných situacích velmi důležitá, např. starší zmatený muž s hemiplegií a dysartrií – CMP, dušná mladá kuřačka užívající HAK – PE, mladík v bezvědomí bez svědků – při vyšetření prohledat kapsy – karta diabetika – hypoglykémie.

Páteční večer byl zakončen bitvou mezi francouzskými legionáři a Alžířany. Jednalo se o soutěžní disciplínu zaměřenou na triage většího počtu raněných při využití systému START. Na prostranství mezi lesy bylo vytvořeno bitevní pole, po kterém byli rozmístěni velmi důvěryhodně nalíčení bojovníci. Atmosféra byla podpořena kouřovými efekty a střelbou ze slepých nábojů. Úkolem družstev bylo roztrdit raněné správně a co nejrychleji, dle závažnosti jim přiřadit kartičku odpovídající barvy a následně je transportovat co nejdříve do zdravotnického tábora příslušné strany. Čím více dobře rozdělených a zachráněných vojáků, tím více bodů pro vaše družstvo.

Následující den se v brzkých ranních hodinách konal mezi obcemi Myslibořice a Radkovice maratón. Zde si všichni na 20 modelových situacích a 7 technických úkolech (např. správně přiložení ekg svodů dle barev) vyzkoušeli své čerstvě nabitě, případně osvěžené, vědomosti a dovednosti. Jednotlivá družstva startovala ve stejný čas, souměrně rozmístěna po celé 16 km trase závodu. Při plnění jednotlivých úkolů byly známy pouze abnormální hodnoty základních životních funkcí. Bylo nutné hlavně správně odebrat anamnézu a řádně fyzikálně vyšetřit. Byli k dispozici přístroj, umět jej správně použít (tlakoměr,

ekg, apod.) a při podání medikace zajistit na figuríně vstup do cévního řečiště. Já, v pozici pozorovatele, jsem shlédla všechny úkoly, a musím uznat, že byly velmi náročné. Pro představu zmíním modelové situace pouze okrajově a u některých se pokusím upozornit na to, co si často ve stresu neuvědomíme. Motocyklista nahlízející s cigaretou v ústech do palivové nádrže – cirkulární popálenina na krku – obstrukce VJI – nutno provést kožní nářezy, onkologický pacient v terminálním stádiu – pohovor s rodinou – zahájit či nezahájit KPR, dušný starší muž s růžovou pěnou u úst – srdeční selhání, NPB u PMR dítěte – kladen důraz na komunikaci s mladším sourozencem a pomocí plyšové hračky pacienta, anafylaktický šok u cizince – jazyková bariéra, autonehoda – triage, hyperventilační tetanie, hypoglykémie, bezvědomí ve sprchách – všimnout si okolí – karma, pokus o TS – nespustit pacienta z očí, PNO, KPR rozšířená – teamová spolupráce, sražený cyklista – polytrauma s tepenným krvácením, tonoucí děti – KPR přihlíží opilý otec vyhrožující zbraní – nespustit jej z očí!, drogově závislá bezdomovkyně – febrilní, bledá, se šelestem na srdci – infekční endokarditis, v rizikových situacích vždy aktivovat PČR, porucha vědomí ženy ve vysokém stupni gravidity v přítomnosti opilých přátel – sy DDŽ, po chvíli kontrakce – porod v domácím prostředí, nutno zajistit přátelé, komfort a soukromí pacientky. Z každého úkolu si odnesete ponaučení.





V neděli dopoledne došlo ke zhodnocení etap a úkolů s navazující diskuzí. Poté byly vyhlášeny výsledky a předány ceny vítězům, nejlepší tým získal možnost podílet se na organizaci následujícího ročníku.

Také home message: vždy pamatujte na svoji bezpečnost, v případě nutnosti přivolejte další složky IZS, rychle vyhodnoťte situaci, nezapomeňte na okolí, vždy vám může napovědět, zahajte KPR či příslušnou terapii co nejdříve, jde o život a jednou to může být i váš!

Rescue Team Vysočina, o. s. přišel s nabídkou kurzu urgentní medicíny i pro Mladé praktiky, což jsme velmi rádi uvítali. V termínu 11.–13. 04. 2014 se bude konat PRAKTICKÝ MARATON Biskupice 2014. Pokud byste měli zájem zúčastnit se, prosím, kontaktujte mě na uvedené emailové adrese kozouskova.kristyna@seznam.cz, děkuji. Podrobnější informace o obdobných kurzech a akcích zaměřených na poskytnutí první pomoci v různých situacích a podmínkách můžete také nalézt na této webové stránce <http://www.rescueteam.cz/>. Pozn.: akce je přednostně určena pro členy organizace Mladí praktiky, pokud se kapacita nenaplní, volná místa budou obsazena ostatními zájemci.



Touto cestou bych velmi ráda chtěla poděkovat nejen občanskému sdružení Rescue Team Vysočina, ale i ostatním organizátorům a spoluúčastníkům, za možnost zúčastnit se této akce.

Děkuji, byli jste skvělí!

DŮLEŽITÁ INFORMACE NA ZÁVĚR:

Organizace Mladí praktiky zve všechny své členy a další zájemce na pravidelnou každoroční Valnou hromadu, která se bude letos konat na přelomu března a dubna. Přineseme Vám přehled o dění v MP, dosažených cílech, plánech do budoucna, předatestační přípravě a výměnných pobytech, taktéž

bude prostor i pro Vaše podněty. Přesné datum, místo konání a program, který bude velmi pravděpodobně méně formální, upřesníme na stránkách www.mladipraktici.cz. Těšíme se na Vaši účast!

Rada MP

Dotaz – dříve vyslovená přání

Mgr. Jakub Uher

právník SPL ČLS JEP

...s kolegyní jsme se dostali k problému, jak se zařídit, pokud pacient chce uplatnit tzv. dříve vyslovené přání. Prosím Vás, zda byste mi mohl poradit, jak se řeší podle aktuální právní úpravy v praxi správně tzv. dříve vyslovená přání (jako třeba odmítání resuscitace, nebo transfuzí)... MJ

Dříve vyslovené přání

V současné době se na nás obrací naši členové se žádostí o poradou ve věci tzv. dříve vysloveného přání. Obra- cí se na ně pacienti, kteří z náboženských důvodů odmítají podání krve či krevních derivátů (jedná se o Svědky Jehovovy).

Jde o realizaci nového ustanovení v zákoně č. 372/2012 Sb., konkrétně §36, který uvádí, že pacient má právo vyslo- vit takovéto přání do budoucna.

Zákon zároveň stanovuje, že povinnou součástí tohoto dříve vysloveného přání, aby vůbec bylo platné, je poučení od lékaře. Podle mého názoru tedy přímo ta téže listině, kde pacient projevuje svou vůli (odmítá do budoucna v tomto případě podání krve či krevních derivátů) má být toto poučení spolu s datem a podpisem lékaře uvedeno.

Zákon nestanovuje přesnou formu tohoto poučení, takže je na lékaři, ale v tomto konkrétním případě podle mne zcela dostačuje poučení zhruba v následujícím znění:

„Poučení lékaře – neposkytnutí péče, s níž pacient vyslo- vuje do budoucna nesouhlas (podání krve či krevních derivátů), může v určitých případech (zejména operační zákroky apod.) vést až k poškození zdraví či úmrtí a to

v situacích, kdyby poskytnutí této péče takovémuto násled- ku mohlo zabránit.“

Jedná se výkon nehrazený ze zdravotního pojištění, je tedy právo na úhradu za tuto činnost od pacienta. Rovněž doporučuji formulář podpisu lékařem zkopírovat a založit do dokumentace.

Postup by tedy měl být tento:

Pacient se dostaví s připraveným formulářem (v našem případě mají pacienti připraveny formuláře centrálně). Lékař pacienta poučí o tom, jaký důsledek do budoucna může mít neposkytnutí péče, kterou pacient odmítá. Lékař učiní do daného materiálů záznam tohoto poučení (viz. výše) a tento opatří datem, podpisem, razítkem.

Následně si pacient provede na tomtéž materiálů ověření svého podpisu (notář, pošta, obec, advokát) a pro případ potřeby ho nosí s sebou.

Samozřejmě tento postup je aplikovatelný i v případech přání týkajícího se jiné péče. Doporučuji pouze, aby v případě neurčité či nejasné formulace lékař upozornil pacienta, že musí být konkrétně jasně vymezeno (jinak je dokument k ničemu). Například formulace typu „nepřeji si resuscitaci, když by následně byla snížena kvalita mého života“ je zcela nevyhovující a důsledek neurčitého vyme- zení povede k tomu, že k takovémuto přání nemůže nikdo následně přihlížet.

Vážení čtenáři a řešitelé testů,
dle nového Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou ČLK pro přidělení kreditů je zaslání odpovědí v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na www.svl.cz a **to nejpozději do 20. 3. 2014**.

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

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 přiděleny nebudou.

znalostní test je hodnocen 2 kredity ČLK

Správné odpovědi z čísla 1/2014: 1b, 2a, 3bc, 4b, 5ab, 6c, 7a, 8a, 9ab, 10a

INFEKČNÍ ENDOKARDITIDA

1. Endokarditidou bývají postiženi:

- a) častěji muži
- b) častěji ženy
- c) obě pohlaví stejně často

2. Predispoziční faktory ke vzniku endokarditidy (IE) má

- a) 50 % nemocných s IE
- b) 30 % nemocných s IE
- c) 80 % nemocných s IE

3. Z chlopní bývá postižena

- a) výrazně nejvíce aortální chlopeň
- b) stejně často aortální a trikuspidální chlopeň
- c) stejně často aortální a mitrální chlopeň

4. Embolizace z trikuspidální chlopně se mohou projevit jako:

- a) mozková příhoda nebo infarkt myokardu
- b) Oslerovy uzlíky
- c) septické embolizace do plic

NITROFURANTOIN V LÉČBĚ INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST

5. Indikací nitrofurantoinu je léčba:

- a) nekomplikovaných infekcí dolních močových cest
- b) urocystitid, a to i u pacientů se zavedeným periferním močovým katétre
- c) pyelonefritid

6. Minimální doba podávání nitrofurantoinu v akutní léčbě je:

- a) 3 dny
- b) 7 dní
- c) 14 dní

7. Nitrofurantoin má být užíván

- a) s jídlem
- b) nalačno
- c) potrava nemá vliv na absorpci nebo gastrointestinální toleranci léčby

8. Minimální hodnota clearance kreatininu, která zaručuje je účinné a bezpečné použití nitrofurantoinu, je:

- a) 60 ml/min
- b) 40 ml/min
- c) klinické studie, které by spolehlivě vyhodnotily účinnost a bezpečnost nitrofurantoinu vzhledem ke stupni renální insuficience, dosud nejsou k dispozici

KARCINOM ŽALUDKU

9. Za prekancerózu karcinomu žaludku se považuje:

- a) chronická infekce *Helicobacterem pylori*
- b) chronická infekce *Campylobacterem jejuni*
- c) chronická infekce *Salmonela* spp.

10. Mezi faktory ovlivňující maligní transformaci žaludeční sliznice patří:

- a) dietetické návyky
- b) genetická predispozice
- c) stavy spojené s hypochlorhydrií

Správné mohou být 1–3 možnosti.

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

odpovědní lístek – test č. 2/2014

Jméno a příjmení

Adresa pracoviště

**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 |

Členské číslo SVL (povinný údaj)

(bez tohoto čísla nemohou být kredity přiděleny)

NOVINKA



**Nová Flora Gold
s jemnou máslovou
příchutí!**

Skvělá na mazání i vaření.

Více informací na www.flora.cz.





KAPIDIN

lercanidipin

Tlak sníží a periferní otoky jsou méně časté^{1,2}

Zkrácená informace o přípravku Kapardin® 10 mg, Kapardin® 20 mg

Léčivá látka: Lercanidipini hydrochloridum 10 mg nebo 20 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba mírné až středně závažné esenciální hypertenze. **Dávkování:** Doporučená dávka je perorálně 10 mg jednou denně, nejméně 15 minut před jídlem. Dávka může být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvýšena na 20 mg. Při zahajování léčby starších pacientů je nutné postupovat velmi opatrně. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na lercanidipin, jiné dihydropyridiny, pomocné látky v přípravku; obstrukce výtokové části levé komory; neléčené městnavé srdeční selhání; nestabilní angina pectoris; 1 měsíc po infarktu myokardu; závažné poškození ledvin nebo jater; současné podávání: se silnými inhibitory CYP3A4, s cyklosporinem, s grapefruitovou šťávou; těhotenství a kojení; ženy ve fertilním věku, pokud neužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění:** Zvláštní opatrnost je nutná při podávání lercanidipinu pacientům se syndromem chorého sinu, při zahajování léčby u pacientů s mírnou nebo středně závažnou dysfunkcí ledvin nebo jater. Nutné vyvarovat se konzumace alkoholu. Přípravek obsahuje monohydrát laktózy, a proto se nesmí podávat pacientům s vrozeným deficitem laktázy, galaktosémií nebo s glukózovým/galaktózovým malabsorpčním syndromem. **Interakce:** Je třeba se vyvarovat současného podávání lercanidipinu s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, itraconazolem, ritonavirem, erytromycinem, troleandomycinem). Opatrnost je třeba při současném podávání s induktory CYP3A4, jako jsou antiepileptika (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin; při podávání dalších substrátů CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, antiarytmika III. třídy, např. amiodaron a chinidin. Pacienti současně léčení digoxinem musí být pečlivě klinicky sledováni s ohledem na známky toxicity digoxinu. Při užívání s beta-blokátory, může být v některých případech nutná úprava dávky. **Těhotenství a kojení:** V těhotenství a při kojení je přípravek kontraindikován. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Opatrnost je nutná, protože se při užívání přípravku může objevit závrať, astenie, únava a vzácně i somnolence. **Nežádoucí účinky a interakce:** Tachykardie, palpitace, periferní otoky, bolesti hlavy, závratě, návaly. **Předávkování:** Nutno sledovat KV funkce, podání příslušných antidot. **Druh obalu a velikost balení:** Al/PVDC blister, 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Při teplotě do 25°C, v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Registrační číslo:** 10 mg: 83/447/09-C, 20 mg: 83/448/09-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 1. 11. 2012. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST

CZ.LER.13.09.01

Reference: 1) SPC přípravku Kapardin 10, 20 mg, datum revize textu 1.11.2012, 2) Borghi C et al *Blood Pressure* 2003;12(Suppl1):14-21

Podrobné informace získáte v Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese:
Zentiva, k.s., marketingové oddělení, Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6
tel: (+420) 233 086 333, fax: (+420) 233 086 222, www.zentiva.cz

ZENTIVA
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI