



---

# PRACTICUS

pro praktické lékaře zdarma • č.8/2016 • ročník 15

---



TÉMA:

**Víkendové semináře SVL ČLS JEP**

PLNOU VERZI ČASOPISU  
VČETNĚ INZERCE  
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI  
[WWW.SVL.CZ](http://WWW.SVL.CZ)

## INFO SVL

- 04 EDITORIAL
- 05 PŘEČTĚTE SI...
- 06 ZPRÁVA Z VÍKENDOVÝCH ODBORNÝCH VZDĚLÁVACÍCH SEMINÁŘŮ SVL ČLS JEP, ROK 2016

## ZPRÁVY Z VÍKENDOVÝCH SEMINÁŘŮ

- 10 **NOVÉ MOŽNOSTI ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ, ANEB CO BY MĚL PRAKTICKÝ LÉKAŘ VĚDĚT O NOVÝCH ANTIKOAGULANCIÍCH**  
*MUDr. Jana Matoušková*
- 13 **ETIOLOGIE A LÉČBA BOLESTÍ ZAD**  
*MUDr. Hynek Lachmann*
- 17 **HEPATOPROTEKTIVA. KDE A U KOHO NÁM MOHOU POMOCI**  
*MUDr. Václav Hejda*

## ODBORNÝ ČLÁNEK

- 20 **ČASNÁ DIAGNOSTIKA SPORADICKÉHO KARCINOMU PANKREATU – SPOLUÚČAST PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ A AMBULANTNÍCH DIABETOLOGŮ**  
*Přemysl Frič, Bohumil Seifert, Jan Škrha, Aleksi Šedo, Petr Bušek, Martin Laclav, Pavel Škrha, Miroslav Zavoral*
- 24 **JE INTENZIVNÍ TERAPIE ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE PROSPĚŠNÁ PRO PACIENTA? STUDIE SPRINT**  
*MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.*
- 26 **INDAPAMID V KLINICKÉ PRAXI; KAZUISTIKA**  
*MUDr. Adéla Hrnčířiková, MUDr. Jan Vachek*
- 29 **PROBIOTIKA A JEJICH UPLATNĚNÍ V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE**  
*MUDr. Norbert Král*
- 33 **MYSIMBA- NOVÉ CENTRÁLNĚ PŮSOBÍCÍ ANTILOBESITIKUM**  
*prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA*
- 37 **LISTERIÓZA NENÍ JEN ONEMOCNĚNÍM IMUNODEFICIENTNÍCH PACIENTŮ**  
*doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.*

### Vydavatel:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

### Adresa redakce:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP  
Sokolská 31, 120 00 Praha 2  
tel.: 267 184 064  
e-mail: [practicus.svl@cls.cz](mailto:practicus.svl@cls.cz)  
[www.practicus.eu](http://www.practicus.eu)

### Redakce:

#### Šéfredaktor:

MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.,  
[konstackys@seznam.cz](mailto:konstackys@seznam.cz)

#### Zástupci šéfredaktora:

MUDr. Dana Moravčíková  
[dana.moravcikova@medicina.cz](mailto:dana.moravcikova@medicina.cz),  
MUDr. Jana Vojtíšková  
[janav.doktor@volny.cz](mailto:janav.doktor@volny.cz)

#### Manažerka časopisu:

Hana Čížková  
[practicus.svl@cls.cz](mailto:practicus.svl@cls.cz)

**Redakční rada:** MUDr. Kamil Běský, MUDr. Pavel Brejník, MUDr. Jiří Burda, doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., MUDr. Rudolf Červený, Ph.D., MUDr. Eva Grzegorová, MUDr. David Halata, MUDr. Alice Havlová, MUDr. Jiří Havránek, MUDr. Otto Herber, MUDr. Petr Herle, MUDr. Ambrož Homola, Ph.D., MUDr. Toman Horáček, MUDr. Jiří Horký, MUDr. Igor Karen, MUDr. Mgr. Josef Kořenek, CSc., MUDr. Vladimír Marek, MUDr. Petra Mestická, MUDr. Zuzana Miškovská, Ph.D., MUDr. Cyril Mucha, MUDr. Šárka Drbalová, doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., MUDr. Bohumil Skála, Ph.D., MUDr. Alexandra Sochorová, MUDr. Helena Stárková, MUDr. Jan Šindelář, MUDr. Josef Štolfa

#### Spolupracovnice časopisu:

Andrea Vrbová, Romana Hlaváčková

Náklad 6 000 ks. • • • Vychází 10x ročně.  
**Pro praktické lékaře v ČR zdarma.**  
Roční předplatné pro ostatní zájemce **610 Kč.** • • • Přihlášky přijímá redakce.  
Toto číslo bylo dáno do tisku 20. 10. 2016 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 údajů uvedených autory v odborných článcích. Texty neprochází jazykovými korekturami. Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele. © SVL ČLS JEP, 2016

# EDITORIAL



**MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.**  
Šéfredaktor časopisu Practicus

Hrozba stávků byla tedy zažehnána a ministerstvo akceptovalo alespoň některé z našich požadavků. Vedle toho, že se do novely zákona nedostanou povinné stáže v nemocnicích, dojde snad i k jistému navýšení kapitační platby. Neznamená to však, že vše je v pořádku. I nadále se musíme dostatečně a zřetelně hlásit o naše práva.

Další číslo našeho časopisu se mezitím zaplnilo novými příspěvky, z nichž Vás na některé upozorníme. Vedle velkých konferencí jako je listopadová výroční v Karlových Varech a **Jarní interaktivní V** Praze si velkou oblibu získaly víkendové semináře o nichž Vás informuje Dr. Dana Moravčíková. Při těchto akcích se snoubí vzdělávání s pobytem v krásné přírodě s možností různých fyzických aktivit, které nám často chybí, přestože ji pacientům každodenně doporučujeme. Doktor Lachmann se věnuje bolestem zad, uvádí zde krátký přehled příčin a způsoby léčby. S celou jeho přednáškou v plném znění se pak můžete seznámit na našich webových stránkách. Další zajímavý příspěvek je věnován hepatoprotektivům a jejich účinku na reparaci poškozených hepatocytů. V dnešní době, která se vyznačuje vysokou tolerancí ke konzumaci alkoholu, přibývají v našich ordinacích pacienti s alkoholickou hepatitidou i nealkoholickou steatosou a Silymarin tudíž patří k nejčastěji preskribovaným léčivým prostředkům pro tato onemocnění. Novým možností antikoagulační léčby pacientů s fibrilací síní a informací o tom, co by měl všeobecný praktický lékař vědět o nových antikoagulancích se věnuje ve svém článku Dr. Matoušková. Připomíná riziková skóre, způsob převodu na NOAC z Warfarinu a přináší zprávu o bezpečnosti používání nových antikoagulancí

díky možnosti využít antidotum. Časné diagnostice sporadického karcinomu pankreatu se věnuje sdělení kolektivu lékařů pod vedením profesora Friče. Tento nádor patří mezi nezhoubnější a v době, kdy jsou diagnostikovány první příznaky onemocnění, bývá již většinou v pokročilém stádiu. V článku je prezentován program časné diagnostiky zaměřený na odlišení osob s průměrným rizikem, kteří chorobu pravděpodobně mají od těch, kteří ji nemají. Na řečnickou otázku, zda je intenzivní terapie hypertenze prospěšná pro pacienta, či ne, odpovídá dr. Wohlfahrt a dokládá jak v textu tak i ve grafech, že kladná odpověď je správná. Autoři pod vedením Dr. Hrnčířkové se zabývají problematikou indapamidu, moderním diuretikem používaným při léčbě hypertenze. Výhodou je, že nemá negativní metabolické účinky a v retardované formě dominuje jeho vazodilatační efekt, hypokalemie je výjimečná. Probiotiky a jejich uplatněním v ordinaci praktického lékaře se zabývá článek Dr. Krále. Autor cituje řadu onemocnění, kdy jsou probiotika indikována jak v prevenci, tak i v léčbě. Nové centrálně působící antiobesitikum - Mysimba nám představí profesor Svačina. Jedná se o preparát, který po delší době opět rozšiřuje možnosti léčby obezity. Kromě snížení nadváhy zlepšuje profil většiny rizikových faktorů aterosklerosy a u diabetiků 2. typu dochází k významnému poklesu HbA1c. Listeriosa není pouze onemocněním imunodeficientních osob informuje docent Sedláček. Onemocnění u imunokompetentních osob může probíhat inaparentně, ale u imunodeficientních průběh může být velmi variabilní. Doufám, milí kolegové, že i v tomto čísle najde každý z Vás článek, který vás zaujme.

Závěrem bych Vás chtěl co nejsrdečněji pozvat na naši XXXV. výroční konferenci SVL ČLS JEP, která se koná ve dnech 9.–12. 11. 2016 opět v Karlových Varech.

Dovolte mi rovněž, abych Vás informoval o konání evropské konference WONCA EUROPE 2017 PRAHA. Kterou organizuje SVL ČLS JEP a ude ve dnech 28. 6.–1. 7. 2017 v Kongresovém centru v Praze.

# Přečtěte si...

Lukáš Zlatohlávek a kolektiv:

## KLINICKÁ DIETOLOGIE A VÝŽIVA

Dostala se mi do ruky publikace výše uvedených autorů a musím přiznat, že jsem se do ní rychle začetla. Dietologie byla, je a bude významným medicínským oborem, a sice oborem hodně starým. Jak se můžeme dočíst v historické literatuře, správná výživa vždy byla součástí doporučení k zachování či zlepšení zdraví. Dle uvedené publikace Světová zdravotnická organizace ve své oficiální zprávě uvádí, že potraviny a způsob výživy v populaci se podílí na vzniku až 75% veškerých onemocnění. K typickým onemocněním patří např. nádory, ateroskleróza, arteriální hypertenze a diabetes mellitus.

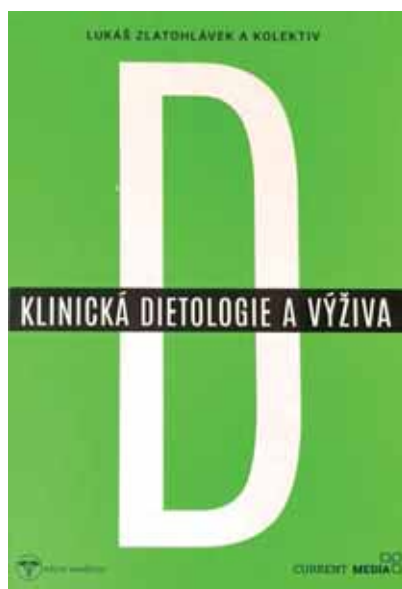
Uvedené choroby také nejčastěji řeší, léčí a dispenzarizuje všeobecný praktický lékař. V posledních letech se správné výživě začíná věnovat více pozornosti, a tudíž pacienti daleko častěji konzultují výživová opatření v ordinacích primární péče. Zajímají se více o optimální složení stravy a praktic-

ký lékař se tak často stává jejich prvním, někdy jediným, poradcem.

Kniha se skládá z několika částí. Část obecná je věnována základním pojmům jako jsou základní složky potravy, energetický metabolismus, zásady zdravé výživy, velmi důležité vyšetření stavu výživy až k nutrigenetice a nutrigenomice. Speciální část je velmi obsáh-

lá a velice poctivě popisuje dietologické postupy od výživy dětské přes těhotenství a laktaci k jednotlivým skupinám chorob. V závěrečných kapitolách se dotkne podvýživy, umělé výživy, zmíní vegetariánskou dietu i alternativní dietologii a s ní spojená fakta a mýty. Při rozhovorech s pacienty narážím denně na tyto mýty a bariery, které v populaci stále kolují a přetrvávají, proto tuto seriózní publikaci velice vítám.

MUDr. Jana Vojtíšková



# Zpráva z Víkendových odborných vzdělávacích seminářů SVL ČLS JEP, rok 2016

„Koštěm“ báječného „vinného hroznů“ v překrásném Mikulově jsme zakončili už 9. ročník našich odborných vzdělávacích víkendových seminářů. Ostatní „víkendovky“ probíhali také pro vás v již známých destinacích, v Srní na Šumavě, Špindlerově Mlýně, Sněžné-Mílovy, hotelu Devět Skal. A opět jsme se pro naše aktivity snažili vybrat i novou atraktivní lokalitu, a to se nám snad podařilo. V samém srdci Železných hor u přehrady Seč v Kongresovém hotelu Jezerka jsme získali nejen skvělé zázemí pro náš odborný seminář, ale i vynikající obsluhu a skvělé prostředí pro práci. Podle kladných ohlasů zúčastněných se domníváme, že nejenom po odborné stránce, ale i v rámci volných chvil, strávených v těchto atraktivních místech naší republiky, byly balzámem pro naše tělo a duši. Celkově se nás na všech „víkendových pobytech“ zúčastnilo kolem tisícovky.

## Jak probíhal odborný program?

V sobotu, před hlavním programem přednášek, jsme zařadili pro velký zájem z minulého ročníku víkendových seminářů „Workshop neodkladné péče pro praktické lékaře“, který opět velmi erudovaně vedl MUDr. Jiří Pokorný Ph.D. A protože celá řada z nás již provádí ve svých ordinacích 24 hodinové ambulantní monitorování tlaku krevního (24 AMTK), byl i velký zájem o workshop MUDr. Igora Karena, spoluautora a garanta Doporučeného postupu Arteriální hypertenze, který nám nejenom prakticky představil přístroje pro 24 AMTK (tentokrát od firmy SEIVA) a někteří z vás si i sami na sobě mohli vyzkoušet, ale dal i příklady z praxe, kazuistiky, kde jsme mohli diskutovat a vyhodnotit záznamy z měření. Bohužel, jenom v Srní, jsme se mohli zúčastnit nedělního dopoledního workshopu MUDr. Martina Matoulka, Ph.D., Bc. Anety Sadílkové a Mgr. Marty Daňkové „Redukce hmotnosti v ambulanci praktického lékaře, nutriční workshop“. Kombinační léky jsou budoucností medicíny, škoda, že neexistuje i jedna velká tableta na rizikové faktory aterosklerózy, jedna velká tableta na prevenci kardiovaskulárních onemocnění, ale přece jenom existuje jedna taková pomyslná tableta na všechny rizikové faktory nejenom kardiovaskulárního onemocnění, a to je pohyb! I v tomto pravdivém duchu se vedla přednáška MUDr. Martina Matoulka, Ph.D. v Srní.

Co je již nedílnou součástí našich praxí, je příprava pacienta ke kolonoskopii. Všichni přednášející, MUDr. Eva Janská, MUDr. Vít Kulhánek, MUDr. Ondřej Lukáš, i když lékaři z různých lokalit ČR, se shodli v jednom, že správně vyprázdněný pacient před kolonoskopií je zárukou kvalitního a přesného vyšetření a představili nám i preparáty, které jsou pro vyprázdnění pacien-

ta nejvhodnější. Léčba arteriální hypertenze je již neodmyslitelnou součástí všeobecného praktického lékaře, jak léčit těžkou, rezistentní arteriální hypertenzi a kdy spolupracovat s odborným lékařem nám ve svých přínosných přednáškách sdělili MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D., doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., MUDr. Petra Vysočanová a MUDr. Igor Karen. Betablokátory stále patří do elitní kategorie pěti hlavních tříd antihypertenziv. MUDr. Dana Moravčíková nám ve své přednášce představila betablokátory jako značně heterogenní skupinu léků, a to nejen antihypertenziv, ale také léků, které můžeme potenciálně podávat v řadě dalších indikacích. Z její přednášky uvádíme: „Betablokátory mají z pohledu heterogenity rozdíly v kardioselektivitě, v antihypertenzním účinku, v mechanismu účinku na snížení krevního tlaku, metabolickém působení, výskytu nežádoucích účinků, compliance, v ovlivnění srdeční frekvence. Měli bychom preferovat vysoce kardioselektivní betablokátory (neбиволол, carvediol, bisoprolol, metoprolol) a hlavně ty, které mají i vasodilatační potenciál. Nepochybně platí, že tyto betablokátory jsou velmi účinné u hypertenze a ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, ale i u některých dalších onemocnění jako je hypertenze a současně chronická obstrukční plicní nemoc, tachykardie, fibrilace síní, ale zejména jsou vhodné u úzkostných stavů, anxiózně-depresivního syndromu, kterých v našich ambulancích vidíme nemálo. Menší ovlivnění rizika cerebrovaskulárních příhod platí, ale dle meta-analýz se to týká zejména těch starších betablokátorů, zejména atenololu a toho bychom si měli být vědomi. Máme data, že některé betablokátory jsou metabolicky neutrální nebo lehce pozitivní a vůbec se nemusíme bát u indikovaných pacientů nasadit betablokátory s vyšším indexem kardioselektivity a vasodilatačním potenciálem u osob s metabolickým syndromem a nemocným s diabetem mellitus.“ MUDr. Jan Nový v podstatě toto sdělení potvrdil ve své přednášce na studiích s beta 1 selektivním betablokáto-rem (bisoprolol), a to vliv beta-1 blokády u pacien-





tů s diabetem mellitus typ 2, vliv na lipidový metabolismus u dlouhodobé antihypertenzní léčby a vliv na erektilní dysfunkci. Diabetologie nemohla na našich „víkendovkách“ chybět. Velmi přesně trefná interaktivní kazuistika z praxe pacientky s diabetem mellitus 2. typu s renální insuficiencí „Léčba diabetika v praxi“ v přednesu MUDr. Igora Karna nám opravdu ukázala, jak jsou nesmyslná preskripční omezení pro všeobecné praktické lékaře (VPL) a současně diskriminační i nebezpečná pro naše pacienty s diabetem, která mohou i ohrozit pacienta na životě, pokud dojde k nebezpečí z prodlení pro jasně doporučené léčivo jen z důvodu omezení preskripce. V „Novinkách z diabetologie“, které odpřednášela ve velmi pěkně přednášce erudovaně a opravdu také z praxe MUDr. Barbora Doležalová, a to že v dnešní moderní léčbě diabetika 2. typu perorálními antidiabetiky upřednostňujeme léčbu od metforminu ke gliptinům a gliflozinům, nám vlastně také potvrdila nevhodnost preskripčního omezení těchto léků pro VPL. Nezapomněla se ale i zmínit o empagliflozinu, který snižuje riziko rozvoje a úmrtí na kardiovaskulární choroby.

Velmi zaujala a přinesla i hojnou diskusi přednáška MUDr. Jany Vojtíškové (zástupce v Seči MUDr. Norbert Král) „Chronická žilní insuficience“, která je spoluautorkou a garantem těchto doporučených postupů. Zdůraznila, že dnes již varixy dolních končetin, které jsme dříve vyhodnocovali jako kosmetickou vadu, již dnes posuzujeme jako chronické onemocnění, které i když nezabíjí, tak způsobuje svými klinickými příznaky nemocným sníženou kvalitu života. Léčba žilní insuficience spočívá nejenom v medikaci léků, ale hlavně v prevenci, režimových opatření a kompresivní terapii. Smyslem léčby je prevence vzniku a fixace žilní hypertenze. Poukázala na velmi složitou otázku, byť by se nám mohla zdát jakkoliv jednoduchá, a to je edukace pacientů k režimovým opatřením.

Velmi zajímavé sdělení MUDr. PhDr. Zdeňky Novákové, Ph.D. „Lokální léčba bolestí ketoprofenem v ambulanci praktického lékaře“ bylo zaměřené na poznatky z praxe paní doktorky.

Teorie a praxe se také velmi dobře a přínosně pro nás VPL skloubily v přednáškách MUDr. Jany Matouškové „Co by měl praktický lékař vědět o nových antikoagulantcích“, MUDr. Václava Hejdy „Hepatoprotektiva- kde a u koho nám mohou pomoci“ a v našich ambulancích ch velmi žádané téma MUDr. Hynka Lachmana „Etiologie a léčba bolestí zad“. A i z těchto prezentací pro vás přednášející připravili články.

Chtěla bych tímto poděkovat vám všem účastníkům i našim přednášejícím. Příští rok budou mít naše víkendové semináře 10. výročí, tak se na vás těšíme a srdeně vás zveme!

Poděkování: firmě Target – MD, s. r. o. a MUDr. Martinu Doležalovi za spolupráci při uspořádání 9. ročníku Víkendových odborných vzdělávacích seminářů SVL ČLS JEP.

Farmaceutickým firmám: Wörwag Pharma, Boeringer Ingelheim Pharma, Pierre Fabre Medicament, Merck, Teva, Ipsen Pharma, Nordic Pharma, Servier, Bayer, SEIVA.

Vážení kolegové, rádi vás přivítáme na víkendových akcích i v r. 2017.

**Konají se:**

- Luhačovice 7.–8. dubna 2017
- Srní - 21.–22. dubna 2017
- Lednice - 12.–13. května 2017
- Devět skal 26.–27. května 2017
- Průhonice - 9.–10. června 2017
- Mikulov - 1.–2. září 2017

PLNOU VERZI ČASOPISU  
VČETNĚ INZERCE  
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI  
[WWW.SVL.CZ](http://WWW.SVL.CZ)



PLNOU VERZI ČASOPISU  
VČETNĚ INZERCE  
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI  
[WWW.SVL.CZ](http://WWW.SVL.CZ)

# Nové možnosti antikoagulační léčby pacientů s fibrilací síní, aneb co by měl praktický lékař vědět o nových antikoagulanciích



**MUDr. Jana Matoušková**

Kardiologické odd. Nemocnice Na Homolce, Praha

## Souhrn

Fibrilace síní (FiS) je jednou z nejčastěji diagnostikovaných arytmií, s prodlužováním věku bude její výskyt v populaci dále narůstat. Spojena bývá zejména s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční.

Pacienti s fibrilací síní jsou ohroženi především rozvojem kardioembolizační (ischemické) cévní mozkové příhody (iCMP), která má často fatální, nebo těžce devastující následky. Z toho důvodu je u většiny nemocných s FiS indikována antikoagulační léčba. Stratifikace nemocných k antikoagulační léčbě se řídí dle prediktivních indexů CHADS<sub>2</sub> či lépe CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc jako rizikového skóre ischemické CMP a dále skóre HAS-BLED k určení rizika krvácení.

Mimo již klasickou antikoagulaci antagonisty vitamínu K (VKA - warfarin) jsou od r. 2011 k dispozici pro pacienty s nevalvulární fibrilací síní i tzv. nová perorální antikoagulantia (NOAC). Sem řadíme dabigatran (přímý inhibitor trombinu) a rivaroxaban s apixabanem (přímé inhibitory f. Xa).

NOAC jsou k warfarinu srovnatelně účinné v prevenci iCMP (dabigatran 150 mg i účinnější) a rovněž minimálně srovnatelně bezpečné. Bezpečnost je v případě dabigatranu nyní podpořena též dostupností specifického antidota pro případ urgentní operace nebo krvácení. Další nespornou výhodou NOAC je jednoduché stabilní dávkování bez nutnosti častých laboratorních kontrol a minimum lékových a prakticky žádné potravinové interakce.

Nevýhodou NOAC je jejich relativně vyšší cena ve srovnání s warfarinem a tedy i preskripční omezení od pojišťoven. Chybí však vyčíslení celkových nákladů na léčbu (= včetně léčby komplikací) warfarinem vs. NOAC. Česká republika tak v preskripci NOAC stále zaostává za vyspělými zeměmi.

**Klíčová slova:** fibrilace síní, antikoagulační léčba, warfarin, nová antikoagulantia, antidotum

Uvedení NOAC do klinické praxe přineslo dvě zásadní pozitiva:

- za první, a to především, se zlepšila kvalita života nemocných s FiS, a příznivě se – i se zjednodušila práce a zátěž zdravotního personálu.
- za druhé se významně zlepšila osvěta, tedy povědomí široké zdravotnické veřejnosti o nutnosti řádné antikoagulační léčby u pacientů s FiS.

Začnu druhým bodem. Do éry NOAC se vědělo, že by měl být pacient s FiS „nějak ředěn“, neboť mu hrozí riziko tromboembolické příhody – ať už ischemické CMP, nebo systémové embolie (SE). Pravidla však nebyla jasně daná a hlavně nebyl tlak na jejich dodržování. Nyní se situace změnila.

Proč antikoagulovat? Pacient s FiS, a je lhostejno, zda je FiS „jen“ paroxysmální, nebo perzistentní/permanentní, je vždy v riziku tvorby trombu zejména v oušku levé síně. To je způsobeno stagnací krve v této části srdce při FiS. Vznik trombu v dutinách srdečních podporují další rizikové faktory – viz riziková skóre CHADS<sub>2</sub> a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (obr. 1). Pokud dojde k tvorbě trombu, je již jen otázkou času, kdy a kam odputuje. Periferní embolie bývá řešitelná chirurgickou embolektomií. Ischemická CMP však často končí tragickou invaliditou či zcela fatálně (obr. 2). Z klinické praxe víme, že asi jen 8% CMP je hemoragických, celých 92% představují právě ischemické ikty<sup>1,2</sup>.

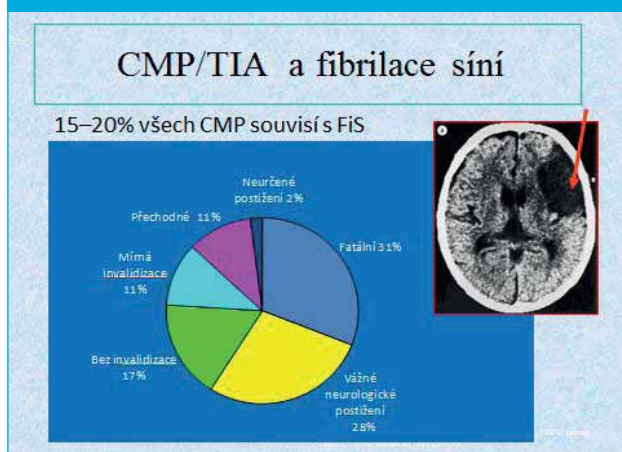
Až v éře NOAC bylo vypracováno racionální schéma pro antikoagulační léčbu u FiS, ze kterého jasně vyplývá, že antiagregancia (ASA, antagonisté ADP – např. clopidogrel) zde místo nemají a že jedinou účinnou ochranou je antikoagulace. Antikoagulační léčba je indikována již od CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 a více - viz obr. č. 3. Je dokumentováno, že riziko CMP/SE stoupá s výší tohoto

**Obrázek č. 1**

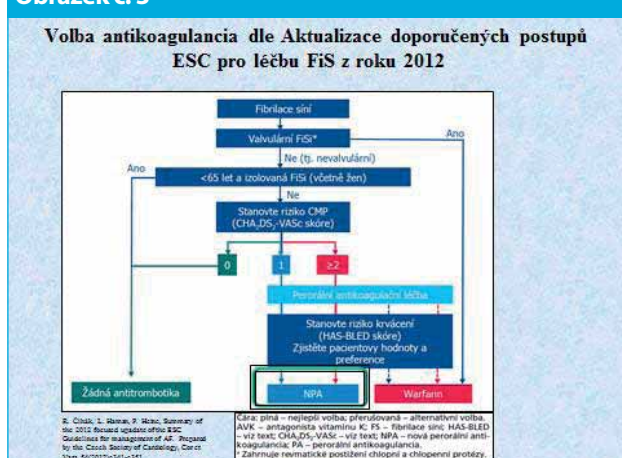
## Riziková skóre

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED
• Srdeční selhání	• Hypertenze
• Hypertenze	• Porucha renálních funkcí
• Věk ≥75 let	• Porucha jaterních funkcí
• Diabetes mellitus	• Stroke (CMP)
• Prodělaná CMP/TIA	• Bleeding (Krvácení)
• Cévní onemocnění*	• Labile INRs (kolísavá hodnota (INR))
• Věk 65–74 let	• Elderly (věk >65 let)
• Ženské pohlaví	• Drugs (Léky)
	• Alcohol (Alkohol)

Obrázek č. 2



Obrázek č. 3



prediktivního skóre.<sup>1,7</sup>

Pro stanovení rizika krvácení slouží HAS-BLED skóre, které by taktéž mělo být zohledňováno při rozhodování o antikoagulaci (za zvýšené riziko je považováno HAS-BLED  $\geq 3$ , není to ale důvod antikoagulační léčbu nepodat).

Warfarin přinesl v minulosti velký pokrok v prevenci CMP/SE - snížil jejich riziko až o 67 %, jeho užití je ale v mnohém problematické.

Tím se dostávám k prvnímu a základnímu benefitu NOAC – totiž zlepšení kvality života pacientů s FiS. Nejde jen o to, že nemocný nemusí tak často chodit na laboratorní kontroly a může jíst, co chce (ono to s tou dietou ani u warfarinu není tak hrozné, pokud pacient dodržuje např. pravidelný denní přísun stejného množství zeleniny – tělo se obvykle přizpůsobí). NOAC zaručují účinnou hladinu bez výrazných výkyvů, mají rychlý nástup účinku prakticky srovnatelný s LMWH. Z vlastní praxe vím, že řada pacientů udává po převodu na NOAC celkové zlepšení – prostě se cítí najednou zase dobře a nesouvisí to jen s tím, že mají třeba méně modřin (že by „jed na krysy“ taky trochu „trávil“ i člověka?). Nutno ale přiznat, že řada nemocných na warfarinu tuto léčbu toleruje zcela bez problémů, nemá ani výraznější kolísání INR. V takovém případě je lépe zavedenou medicínou neměnit.

Antikoagulační léčba warfarinem není však jednodu-

chá ani pro zdravotníky. Všichni víme o nutnosti podrobné edukace pacienta, aby pochopil, proč mu najednou dosti podstatně měníme zaběhnuté životní zvyklosti (pečlivá edukace je nicméně namísto vždy). Známe leckdy nekonečné a marné snahy o nastavení pacienta na patřičnou hodnotu INR. To vše podbarveno lehkým „thrillerem“ vědomí, že pokud se netrefíme, je nemocný ohrožen jak tromboembolickou příhodou, tak krvácením. Obojí je špatně, krvácení do mozku je snad nejhorší možná komplikace antikoagulace.

Snad právě z obav z krvácení je část pacientů na warfarinu poddávkována (řada lékařů to vnímá tak, že iCMP pacient dostat může, ale když zakrvácí, je to vina zdravotníka, který lék nasadil). Víme také, že pacient profituje z antikoagulace warfarinem jen když má žádanou hodnotu INR 2–3 většinu doby (tzv. „čas v terapeutickém rozmezí“ by měl být alespoň nad 60 % doby, optimálně 70–80 %). To se ale v běžné klinické praxi daří málokdy. Tam, kde je tento čas pod 40 %, je léčba warfarinem kontraproduktivní.<sup>1</sup>

Jak už bylo řečeno, NOAC jsou minimálně stejně účinné jako warfarin v prevenci iCMP. Dabigatran 150 mg má dle dat z randomizované mezinárodní studie (RE-LY) i z údajů z běžné klinické praxe účinnost lepší než warfarin.<sup>3</sup>

Neméně důležitá je i otázka bezpečnosti, tedy výskytu krvácení. Všechny NOAC měly ve velkých studiích i v běžné praxi nižší celkový výskyt krvácení, a to zejména nejobávanějšího mozkového krvácení vs. warfarin.<sup>3</sup>

Donedávna byla jedním z argumentů proti NOAC absence antidota. V současné době to už neplatí. V případě dabigatranu je nyní k dispozici specifické antidotum (idarucizumab – Praxbind), které rychle a efektivně zruší účinek dabigatranu při nutnosti akutní operace či při masivním krvácení.

## Nyní k praktickým aspektům.

*Převádíme-li nemocného z warfarinu na NOAC, je nutné počkat na pokles INR < 2 (v případě rivaroxabanu  $\leq 3$  u pacientů s FiS a  $\leq 2,5$  u pacientů s HŽT/PE). Obráceně při převodu z NOAC na warfarin je třeba dávat NOAC do vzestupu INR > 2, tedy obdobně jako při převodu z LMWH.<sup>9,10,11</sup>*

Pravidelná *monitorace antikoagulačního účinku* NOAC není (na rozdíl od warfarinu) nutná. Nicméně před nasazením NOAC a též v průběhu léčby je doporučeno sledovat funkce ledvin, nejlépe stanovením clearance kreatininu + kontrolovat krevní obraz. Platí to zejména u starších pacientů při stavech s rizikem progresy renální insuficience.

Chceme-li hodnotit vlastní antikoagulační účinek NOAC, je třeba znát čas užití poslední dávky a odběr provést v době minimální koncentrace. V praxi je to tehdy, když chceme zjistit adherenci k léčbě, vyloučit předávkování, určit příčinu CMP (ev. rozhodnout o použití trombolýzy), určit příčinu krvácení, časovat akutní operaci. Pro xabany připadá v úvahu jen stanovení specifického anti-Xa, kde však nejsou data o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu. Dabi-

gatran může využít z běžně dostupných testů aPTT, kdy  $> 2x$  horní normy při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení. Očekávaná účinná antikoagulace je při  $\sim 1,5$  násobku horní normy. Normální aPTT znamená neúčinnou antikoagulaci dabigatranem – pacient v tom případě může být např. operován. K dispozici je i specifický test k určení hladiny dabigatranu – dilutovaný trombinový čas, nejčastěji dostupný pod názvem Hemoclot, se známým terapeutickým rozmezím a hranicí pro riziko krvácení ( $> 200$  ng/ml při minimální koncentraci).<sup>8</sup>

Běžné INR je pro všechny NOAC nevhodné.

Před *plánovaným* malým *invazivním* výkonem stačí obvykle vysadit NOAC 24 hod., záleží však na riziku krvácení daného výkonu a na funkci ledvin. Není nutná překlenovací léčba LMWH. Přesný návod je v každém SPC NOAC.<sup>9,10,11</sup>

V případě *akutní operace* je doporučeno výkon odložit alespoň o 12 hodin. Je-li operace urgentní, lze u dabigatranu podat specifické antidotum idarucizumab 5 g i.v. k rychlé neutralizaci jeho účinku. U ostatních NOAC tato možnost není a hrozí riziko krvácivých komplikací během výkonu.<sup>12</sup>

Při krvácení u pacientů na NOAC záleží na rozsahu – u lehkého stačí odložit následující dávku, nebo léčbu dočasně přerušit. U středního/závažného krvácení je již nutná symptomatická léčba s lokálním mechanickým/chirurgickým stavěním krvácení, nutno zvažovat náhradu cirkulujícího volumu (krevní transfuze, převod destiček, podání mražené plazmy – ta sama o sobě ale není dostačující k náhradě koagulačních faktorů). U dabigatranu lze užít i dialýzu. V případě život ohrožujícího krvácení lze u pacientů na dabigatranu podat opět antidotum – idarucizumab 5 g i.v. s okamžitou a úplnou reverzí antikoagulačního účinku. Pro všechny NOAC pak lze užít PCC (Prothromplex, 25 IU/kg), nebo aPCC (FEIBA, 50 IU/kg), nebo rekombinantní f. VII (Novoseven, 90  $\mu$ g/kg). Nezbytná je pečlivá hemodynamická monitorace, kontroly diurézy, kontroly koagulačních parametrů za hospitalizace na JIP.

#### Literatura:

- Švarcová T, Veselý J: Antikoagulační léčba u fibrilace síní. Mladá fronta, a. s., 2014, s. 22-25, 45-54, 81, 108-160, ISBN 978-80-204-3047-2
- Karetová D, Bultas J: Farmakoterapie tromboembolických stavů. Maxdorf, 2015, s. 188-241, ISBN 978-80-7345-459-3
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Phil D et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N. Engl J Med 2009, 361, p. 1-13
- Schirmer SH, Baumhake M, Neuberger HR et al.: Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2010, 25, p. 2067-2076
- Fabregas JM, Mateo J: Old and New Anticoagulant Agents for the Prevention and Treatment of Patients with Ischemic Stroke. Cerebrovasc., DiS. 2009, 27 (suppl 1), p. 111-119
- Eikelboom JW, et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Med 2013, 369: 1206-14

## Diskuze

Přesto, že data z velkých randomizovaných klinických studií i data z běžné praxe prokazují účinnost a bezpečnost NOAC vs. warfarin u pacientů s nevalvulární FiS (= NOAC nelze užít u nemocných s mechanickou chlopní či mitrální stenózou), brání zatím jejich většímu rozšíření preskripční omezení pojišťoven. NOAC tak v současnosti může z této indikace předepisovat kardiolog, internista, neurolog, angiolog, hematolog a geriatr, nikoliv ale praktický lékař – tedy ten, na jehož bedrech převážně leží péče o nemocné na antikoagulační léčbě. Specialisté též musí dodržovat pravidla preskripce, tj. výskyt nežádoucího účinku při léčbě warfarinem, nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0 = 2 ze 6 měření mimo daný rámec (asi nejčastější důvod k převedení na NOAC), rezistence na warfarin = nutnost denní dávky  $> 10$  mg. Další důvod - nemožnost pravidelných kontrol INR nebývá pojišťovnami akceptován.

Výsledkem je relativně nízké procento nemocných na NOAC v ČR – nyní okolo 20 % vs. vyspělá Evropa, kde je NOAC léčeno přes 50 % pacientů s FiS. Je tedy v zájmu všech – jak pacientů, tak lékařů (praktických i specialistů), aby se tato moderní, efektivní a bezpečná léčba dostala ke všem potřebným.

## Závěr

NOAC v současnosti představují již osvědčenou alternativu ke klasické preventivní léčbě warfarinem u pacientů s nevalvulární FiS. Účinnost, bezpečnost (v případě dabigatranu podpořená i dostupností antidota) a jednoduchost podávání NOACů nepochybně povedou k rozšiřování jejich preskripce. Bude to ku prospěchu našich nemocných.

V Nemocnici Na Homolce jsou všichni pacienti léčeni antikoagulanty, tedy jak warfarinem, tak NOAC, sledování ve speciální koagulační ambulanci. Spolupráci nabízíme všem, kteří o ni projeví zájem.

7. Čihák R, Haman L, HeincP: Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for management of AF. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 54(2012), 341-351

8. Ryn J, Stangier J, Haertter S et al.: Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thrombosis and Haemostasis 2010, 103, p. 1116-1127

9. SPC přípravku Pradaxa 110 a 150 mg, SUKL Praha, 2016

10. SPC přípravku Xarelto 15 a 20 mg, SUKL Praha, 2016

11. SPC přípravku Eliquis 2,5 a 5 mg, SUKL Praha, 2016

12. SPC přípravku Praxbind 2,5 g / 50 ml injekční / infuzní roztok, SUKL Praha, 2015



# Etiologie a léčba bolestí zad



**MUDr. Hynek Lachmann**

Neurologická klinika FN Motol,  
Centrum pohybové medicíny Pavla Koláře

Pacienti s bolestmi zad tvoří velkou část pacientů navštěvující ordinaci praktického lékaře. Většinou se jedná o akutní obtíže, které odeznívají do 4 týdnů, 10 až 40 % pacientů však přechází do chronicity (trvání nad 3 měsíce). Přednáška se věnuje bolestem vycházejícím z bederní páteře, která je postižena nejčastěji (60 % vertebropatů).

Abychom zvolili správný typ léčby, je nutné určit předpokládaný zdroj bolesti. Již z anamnézy zjistíme, zda se jedná o prostou bolest zad, tzv. segmentový syndrom – či je zde propagace bolesti do dolních končetin. Tuto dále dělíme na nespecifickou, jdoucí do hýždí či stehna, tzv. pseudoradikulární syndrom, a bolest jdoucí v příslušném dermatomu – bolest radikulární. Zvláštní jednotku pak tvoří syndrom neurogenních klaudikací a syndrom kaudy.

Segmentový syndrom může být způsoben akutní blokádou intervertebrálních kloubů. Tato se dá odstranit okamžitě mobilizací či manipulací, event. postačí krátkodobá analgetická léčba a suché teplo lokálně aplikované. Dále se může jednat o degenerativní poškození facetových kloubů. Ty jsou nejvíce zatíženy v extenzi a ipsilaterální flexi, proto jsou pohyby tímto směrem pro pac. bolestivé. Při poškození meziobratlové ploténky je naopak bolestivý předklon, v akutní fázi již od počátečních stupňů. V rámci segmentového syndromu se jedná o poškození krycí destičky či fissury disku. Bolest nazýváme diskogenní. V klinickém obrazu kromě výrazně omezeného předklonu často najdeme pozitivní napínací manévry, kdy však bolest nevyzažuje do dolní končetiny, ale je lokalizována v lumbosakrální oblasti. Na magnetické rezonanci bederní páteře lze u těchto pacientů nalézt v zadní porci chrupavčitého prstence příslušného disku malé lokalizované zvýšení signálu na T2 vážených obrazech, tzv. HIZ (high intensity zone). Udává-li pacient bolesti v lumbosakrální oblasti zejména po ránu, při změnách polohy, při přetáčení na posteli či delším stojí, jedná se nejčastěji o segmentovou insta-

bilitu. Rozlišujeme tzv. funkční, u které není vidět posun daných obratlů na dynamickém RTG zobrazení bederní páteře v předklonu a záklonu, a strukturální, kde je posun patrný.

Pseudoradikulární syndrom může být způsoben přenesenou bolestí z facetových kloubů (facetový syndrom), přenesenou diskogenní bolestí (zevní a přední strana stehna), bolestí vycházející ze sakroiliakálního kloubu (nejčastěji v oblasti hýždě, třísla a zadní strany stehna), myofasciální bolestí ze svalových trigger pointů či přenesenou bolestí při postižení kyčelního kloubu. Propagace bolesti distálním směrem zde nepřesahuje úroveň kolene.

Radikulární syndrom je způsoben drážděním či poškozením příslušného nervového kořene. Prostá komprese nevyvolává bolest, pouze parestezie (mravenčení, brnění) či poruchu funkce. Bolest je vyvolána chemickou iritací (zánět) či ischemií. Při poškození senzitivních vláken dochází k poruše citlivosti v příslušném dermatomu, při poškození motorických vláken dojde k oslabení svalů příslušného myotomu. Orientačně lze otestovat myotom S1 chůzí po špičkách, myotom L5 chůzí po patách, myotom L4 dřepem či chůzí do schodů. Nervový kořen může být komprimován a drážděn nejčastěji výhřezem meziobratlové ploténky, osteofyty, degenerativním zúžením intervertebrálního foramina či juxtafacetární cystou (výchlípkou pouzdra intervertebrálního kloubu). Postižení daného nervového kořene je dáno lokalizací komprese jak v kraniokaudálním, tak i mediolaterálním směru.

Specifickou jednotkou je syndrom neurogenních intermitentních klaudikací, kdy pacient udává bolest či slabost (pocit těžkých nohou) při delší chůzi. Jedná se o přechodné ischemické poškození lumbosakrálních kořenů při víceetážovém zúžení páteřního kanálu (lumbální stenóze) s kompresí epidurální žilní pletně a následným zhoršením venózní drenáže daných kořenů. Postižení může být jednostranné i oboustranné. Páteřní kanál se rozšiřuje předklonem, při záklonu naopak dochází k jeho zúžení. Proto pacienti s lumbální stenózou mají úlevu při jakémkoli předklonu (sed, chůze do kopce, jízda na kole...) a obtíže narůstají při záklonu, tento zde bývá proto při klinickém vyšetření omezen. Klaudikační interval u těchto pacientů kolísá.

Akutní syndrom kaudy je urgentní stav, kdy je potřeba pacienta ihned odeslat do nemocnice s neurochirurgickou péčí. Projevuje se poškozením sfinkterů a dle úrovně komprese senzitivním či motorickým deficitem. Jsou zde poškozeny zejména distální sakrální kořeny S3-S5, které motoricky inervují sfinktery a senzitivně vnitřní část stehna a oblast hráze a konečníku, proto zde bývá

PLNOU VERZI ČASOPISU  
VČETNĚ INZERCE  
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI  
[WWW.SVL.CZ](http://WWW.SVL.CZ)



často tzv. sedlovitá hypestezie. Pacient poruchu sfinkterů nemusí dávat do spojitosti s bolestmi zad a je proto nutné se ho na to aktivně zeptat.

Základem léčby pacientů s bolestmi zad jsou analgetika a nesteroidní antirevmatika (NSA). Při navyšování jejich dávků narůstají nežádoucí účinky. Je prokázáno, že přidání vysokodávkovaných vitaminů B zvyšuje účinek NSA, a vede proto ke snížení jejich spotřeby. Myorelaxancia jsou vhodná pouze v úvodu léčby a krátkodobě ke zmírnění spasmů paravertebrálních svalů. Velmi účinnými léky v akutní fázi jsou kortikoidy, zejména u diskogenní bolesti a radikulárních syndromů. Užívají se krátkodobě (3–7 dnů). Kromě perorálního užívání je možné je aplikovat lokálně formou periradikulárního obstříku, kaudálního obstříku, facetového obstříku či intradiskálně, většinou v kombinaci s lokál-

ním anestetikem. Na radikulární bolest (bolest neuropatická) se užívají léky ze skupiny antiepileptik (gabapentin, pregabalin). Dobrý analgetický potenciál má tramadol, který by se však vzhledem k návykovosti neměl užívat delší dobu. Při chronické bolesti je vhodné nasadit antidepresiva. Důležitou součástí léčby je rehabilitace. Tuto je třeba volit dle typu postižení, u léze meziobratlové ploténky (hernie i fissura) je ideální začít se cvičením dle McKenzieho, u postižení facetových kloubů a segmentové instability je potřeba zejména zlepšit trupovou stabilizaci (např. koncept dynamické neuromuskulární stabilizace - DNS) a vyvarovat se záklonů.

Kompletní prezentaci odpřednášenou na Víkendových odborných vzdělávacích seminářů SVL ČLS JEP můžete shlédnout na webových stránkách <http://www.svl.cz/> elektronicka-knihovna/.



22<sup>nd</sup> WONCA Europe Conference  
June 28 – July 1, 2017  
Prague, Czech Republic

General Practice in Europe:  
**Growing** together  
in **diversity**

Součástí vědeckého programu bude opět **Česko-slovenský den**.  
Aktuální informace na webových stránkách konference.

**Conference Secretariat:**  
GUARANT International spol. s r.o. | Address: Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4, Česká republika  
Tel.: +420 284 001 444 | E-mail: [wonca2017@guarant.cz](mailto:wonca2017@guarant.cz)  
[www.woncaeurope2017.eu](http://www.woncaeurope2017.eu)



The Truly **European Conference**

PLNOU VERZI ČASOPISU  
VČETNĚ INZERCE  
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI  
[WWW.SVL.CZ](http://WWW.SVL.CZ)

# Hepatoprotektiva. Kde a u koho nám mohou pomoci



**MUDr. Václav Hejda**

Odd. Gastroenterologie a Hepatologie  
1. Interní klinika FN Plzeň a LF UK

**SOUHRN:** článek přináší základní informace o skupině látek souhrně nazývaných hepatoprotektiva, tedy látky nespecificky podporující činnost jater či ochraňující játra před účinky různých toxinů. Nejčastěji používaným preparátem z této skupiny je ostropestřec mariánský a jeho účinná látka silymarin (a jeho deriváty). Článek přináší základní informace o možných indikacích silymarinu a experimentálních i klinických důkazech o jeho působení a efektu. Vzhledem k tomu, že řada onemocnění jater má v současné době možnost kauzální a vysoce účinné léčby, je hlavní důraz kladen na poškození jater působením alkoholu a nadměrným ukládáním tuku při steatóze jater.

Jako hepatoprotektiva je (relativně kontroverzně) označována heterogenní skupina preparátů, jejichž účinkem není cílená či kauzální léčba jaterních onemocnění, ale jde o látky, které ovlivňují metabolismus jaterní buňky či jejich organel či eventuálně slouží ke zpomalení procesu fibrogenese.

Jedná se o skupinu preparátů, pro které jsou typické následující mechanismy působení<sup>1</sup>:

- Snížení oxidačního zatížení (stressu)
- Nahrazení některých toxických substancí netoxickými
- Ovlivnění/zlepšení funkce poškozených membrán hepatocytů a organel
- Dodání nezbytných metabolitů pro buněčné pochody
- Zlepšení regenerace jaterních buněk
- Zpomalení progresu jaterní fibrózy či její regrese

Do této skupiny můžeme zařadit především: silymarinové preparáty, esenciální fosfolipidy, kyselina thioctová, S-adenosyl-methionin, ornithin aspartat, antioxidanta.

V současné době má většina jaterních onemocnění možnost kauzální, efektivní a účinné léčby:

- Hepatitida C: interferon či přímo působící antivirotika s 95–100% vyléčením
- Hepatitida B: nukleos(t)idová analoga s 95-100% účinností dosažení remise

- Autoimunitní hepatitida: imunosupresivní preparáty s 90% dosažením remise
- Hereditární hemochromatóza: pravidelné venepunkce
- Cholestatická onemocnění (PBC, PSC): UDCA, terapie stenóz žlučvodů

Nicméně i přes zjevný a zásadní pokrok při léčbě řady jaterních onemocnění (nyní zvláště chronické hepatitidy C, které je plně vyléčitelné onemocnění) zde zůstává několik jednotek, pro které nemáme k dispozici kauzální léčbu. Jedná se především o následující diagnózy:

- Nealkoholická steatóza jater, nealkoholická steatohepatitida (NAFLD, NASH)
- Alkoholické onemocnění jater, alkoholická hepatitida (ALD)
- Toxické onemocnění jater

Přestože se jedná o 2–3 onemocnění, tak tyto diagnózy tvoří jistě velkou skupinu pacientů s onemocněním jater a celkový počet těchto nemocných (zvláště v ordinaci praktického lékaře) bude vysoký. Došlo sice k mírnému pokroku ve farmakoterapii těchto onemocnění (metformin, vitamin E, glitazony pro NAFLD a kortikosteroidy pro akutní alkoholickou hepatitidu), stále je však jejich léčba dominantně založena především na změně životního stylu, změně životosprávy, snížení váhy, zvýšení aerobního pohybového režimu a eliminaci toxických substancí, především alkoholu. Tohoto lze však efektivně dosáhnout pouze u malé části těchto pacientů. Právě v této skupině by mohlo být použití hepatoprotektiv (především silymarinu) neefektivnější, především s ohledem na zpomalení fibrotizace/fibrogenese v játrech.

## Silymarin

Silymarin je nejčastěji preskribovaný preparát ze skupiny „hepatoprotektiv“<sup>2</sup>. Výtažek z ostropestřce mariánského (silybum marianum) je jako „hepatoprotektivum“ využíván již několik tisíc let, dříve především jako antidotum po uštknutí hadem a jako podpora vylučování žluči. Jedná se o směs několika flavonoidů (flavonolignanů): silibin, silidiandin a silychristin atd. V současné době je tento preparát používán pro léčbu:

- Cirhózy jater
- Chronické hepatitidy včetně nealkoholické steatohepatitidy
- Alkoholického jaterního onemocnění
- Toxického jaterního poškození
- Otravy muchomůrkou zelenou<sup>3</sup>

V experimentálních studiích a na zvířecích modelech je poměrně přesně a přesvědčivě popsán jeho antioxidační efekt a snížení produkce volných kyslíkových radikálů, může bránit vazbě toxinů na membránové receptory a snižuje produkci TNF $\alpha$ <sup>4</sup>. V metaanalýze 14 randomizovaných kontrolovaných studií publikované v roce 2002 podání silymarinu prokázalo zlepšení (i když ne statisticky významné) ve snížení mortality (OR = 0,8) a snížení hodnot AST a ALT a ze tří akceptovatelných studií v této metaanalýze dvě prokázaly pozitivní efekt na histologický jaterní nález<sup>5</sup>. V minulosti byl popsán příznivý účinek i.v. podání silymarinu u pacientů s chronickou virovou hepatitidou C rezistentní na léčbu (v současné době vzhledem k účinné léčbě HCV irelevantní, ale může sloužit jako průkaz efektu u hepatitidy obecně)<sup>6</sup> a u pacientů dlouhodobě sledovaných po léčbě HCV ve studii HALT-C byl u nemocných užívající silymarin popsán nižší stupeň fibrózy<sup>7</sup>. Je nutné zdůraznit, že vždy byla podávána dostatečná dávka silymarinu, tedy 420–600 mg/den. V metaanalýze efektu silymarinu u pacientů s alkoholickým poškozením jater (především cirhózou) publikované v roce 2008 prokázal silymarin pozitivní efekt (statisticky významný) ve snížení mortality na jaterní onemocnění (10 % vs. 17,3 %,  $p=0,01$ ), ve snížení mortality (16,1% vs 20,5%) a dále ve snížení hodnoty aminotransferáz ( $p=0,01$ ). Ve skupině léčené silymarinem byl nižší i celkový počet hospitalizací (10 % vs 16,9 %) a nižší počet krvácení do horní části GIT (5,5 % vs 11,6 %)<sup>8</sup>. Opět bylo nutné ale podávat dostatečnou dávku silymarinu (450–600 mg/den). Ve všech studiích bylo prokázáno, že silymarin je naprosto bezpečný preparát s profilem nežádoucích účinků, které jsou srovnatelné s placebem.

Hlavním problémem hepatologie se do budoucna jistě stane péče o pacienty s jaterní manifestací metabolického syndromu, tedy se steatózou jater (NAFLD) a její komplikací nealkoholickou steatohepatitidou (NASH), která může progredovat do pokročilé fibrózy a cirhózy s rizikem rozvoje karcinomu jater a jaterního selhání. Již nyní je cirhóza na podkladě steatohepatitidy (dříve zvaná kryptogenní) jednou z častých indikací k transplantaci jater. V současné době je prevalence NAFLD v Evropské populaci 30–40 % a u pacientů s DM II. typu 40–70 %<sup>9</sup>. Je jednoznačný předpoklad, že v důsledku zvyšujícího se počtu obézních osob v EU a v USA bude stoupat i počet pacientů se závažným onemocněním jater z těchto důvodů. Liberální přístup k alkoholu celou situaci dále zhoršuje, neboť metabolická steatóza a nadměrná konzumace alkoholu mají zjevně synergický efekt, jak prokazuje studie s půvabným názvem Dionysos study<sup>10</sup>. Obezita s nadměrnou konzumací

alkoholu vedla k těžké steatóze jater u 95 % pacientů a podobně v jiné studii je prokázáno, že relativní riziko těžké steatózy u interakce vysokého BMI a abusu alkoholu je 9,53x zvýšené.

Jedinou (a optimální) možnou léčbou je v současné době běžná léčba metabolického syndromu, tedy změna životního stylu, redukce váhy, aerobní trénink. Z farmakologického hlediska jsou prozatím možností léky zvyšující inzulínovou senzitivitu, např. metformin, pioglitazon v kombinaci s vitamínem E<sup>11</sup>. Na druhou stranu dlouhodobé podávání vysokých dávek vitamínu E (> 400 IU/den) je spojeno s rizikem závažných nežádoucích účinků (vyšší mortalita, vyšší riziko hemoragického iktu a vyšší riziko karcinomu prostaty).

Je zjevné, že redukce váhy a dosažení kontroly metabolického syndromu se podaří jen menší části pacientů a kontrola zánětlivého procesu v játrech a zpomalení fibrogenese je u těchto pacientů zásadní při snaze oddálit pozdní komplikace (cirhóza a HCC). Studie z roku 2015<sup>12</sup> srovnávala skupinu pacientů s NAFLD léčených kombinací silymarinu a vitamínu E a hypokalorickou dietou se skupinou pacientů léčených pouze nízkokalorickou dietou. U pacientů ve skupině se silymarinem došlo k signifikantně výraznějšímu zlepšení antropometrických parametrů a poklesu jaterních testů a indexu jaterní fibrózy. Následně byly analyzovány subskupiny pacientů, kteří nedosáhli poklesu váhy (tedy právě skupina pacientů, kteří nedokáží kontrolovat metabolický syndrom). V těchto skupinách pouze pacienti léčeni kombinací silymarinu a vitamínu E dosáhli zlepšení jaterních testů a zlepšení neinvazivního skóre fibrózy, kdežto pacienti ve druhé skupině bez poklesu váhy léčení placebem nevykazovali naprosto žádné změny. Terapie silymarinem byla bez jakýchkoliv nežádoucích účinků a tedy naprosto bezpečná.

V přehledové práci z roku 2016 uveřejněné v prestižním časopise *Liver International* jsou sumarizované důkazy o pozitivním efektu silymarinu<sup>13</sup>:

- Na myším modelu hepatoprotektivní účinek silymarinu úpravou homeostázy lipidů
- Na myším modelu prokázán kardioprotektivní efekt silymarinu (velmi důležité právě u NAFLD spojené se signifikantní kardiovaskulární morbiditou)
- Na buněčných modelech prokázáno snížení inzulínové rezistence
- Klinicky v malých studiích prokázán pozitivní efekt silymarinu v kombinaci s vitamínem E a s fosfatidylcholinem u pacientů s NAFLD ve snížení inzulínové rezistence a zlepšení jaterní histologie (Loguercio, 2012)
- Klinicky kombinace středomořské diety a silymarinu

a vit.E zlepšuje lipidový profil a hodnoty jaterních testů (Abenavoli, 2015)

- Klinicky silymarin a vitamin E snižují stupeň jaterní steatozy (Sorrentino 2015)

Dávka silymarinu v těchto studiích byla 300–700 mg po dobu 6–12 měsíců.

V samém závěru je nutné upozornit na fakt, že silymarin na trhu je dostupný jak v lékové (přesně definované) formě, tak v různých tzv. herbálních a potravinových doplňcích. Oblast herbálních doplňků není vůbec nijak regulována a bylo popsáno poškození jater potravinovými doplňky, které jsou používány jako prostřed-

ky alternativní medicíny, tzv. herbal induced liver injury (HILI). Bezpečnostní aspekty s těmito produkty spojené jsou absence kontroly složení přípravků, obsah účinných látek není často standardizován a je přítomná většinou absence informací o koncentraci účinné látky (i různé šarže mohou mít různou koncentraci účinné látky) a je prokázáno, že řada produktů alternativní medicíny může obsahovat tajné či falešné příměsi či naopak látky toxické (např. těžké kovy)<sup>14-17</sup>, ev. blíže viz Hejda Václav, Lékové poškození jater, Remedica 2013<sup>18</sup>. V případě, že budeme uvažovat o léčbě silymarinem, je tedy vhodné volit standardní lékové formy.

#### Reference List

1. Brůha R. Hepatoprotektivní látky v běžné praxi. Remedica 2011; 21: 376 - 379. 2011
2. National Center for Complementary and Alternative Medicine. Milk thistle. Available at: <http://nccam.nih.gov/health/milkthistle/ataglance.htm>. Accessed August 15, 2016. 2016.
3. Enjalbert F, Rapior S, Nougulier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(6):715-757.
4. Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. Gastroenterology 1995;109(6):1941-1949.
5. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Med 2002;113(6):506-515.
6. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. Gastroenterology 2008;135(5):1561-1567.
7. Freedman ND, Curto TM, Morishima C et al. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(1):127-137.
8. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch Komplementmed 2008;15(1):9-20.
9. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013;58(3):593-608.
10. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000;132(2):112-117.
11. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362(18):1675-1685.
12. Aller R, Izaola O, Gomez S et al. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(16):3118-3124.
13. Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. Liver Int 2016;36(1):5-20.
14. Kaplowitz N. Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death. Gastroenterology 1997;113(4):1408-1412.
15. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A et al. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. JAMA 2008;300(8):915-923.
16. Huang WF, Wen KC, Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. J Clin Pharmacol 1997;37(4):344-350.
17. Ernst E. Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. Trends Pharmacol Sci 2002;23(3):136-139.
18. Hejda V. Lékové poškození jater. Jsou léky vždy příčinou? Remedica. 23: 186 - 192. 2013.

# Časná diagnostika sporadického karcinomu pankreatu – spoluúčast praktických lékařů a ambulantních diabetologů



<sup>1</sup>Přemysl Frič, <sup>2</sup>Bohumil Seifert, <sup>3</sup>Jan Škrha, <sup>4</sup>Aleksi Šedo, <sup>4</sup>Petr Bušek, <sup>1</sup>Martin Laclav, <sup>5</sup>Pavel Škrha, <sup>1</sup>Miroslav Zavoral

<sup>1</sup>Interní klinika Vojenské fakultní nemocnice a 1. LF UK Praha, <sup>2</sup>Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK Praha, <sup>3</sup>3. Interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK Praha, <sup>4</sup>Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK Praha, <sup>5</sup>2. Interní klinika Fakultní nemocnice Královské vinohrady a 3. LF UK Praha

## Souhrn

Sporadický karcinom pankreatu (SKP) představuje 90 % všech maligních nádorů břišní slinivky. Nejčastější formou je duktální adenokarcinom. Tento patří k nejnepříhodnějším nádorům s 5-letým přežitím 3–6% nemocných. Hlavní příčinou je pozdní diagnostika. Tato začíná stejně jako v polovině minulého století po objevení lokálních nebo systémových symptomů, které ohlašují pokročilou chorobu. Uvádíme první preventivní program časně diagnostiky SKP zaměřený na odlišení osob s průměrným rizikem, kteří chorobu pravděpodobně mají od těch, kteří ji nemají. Praktičtí lékaři a ambulantní diabetologové jsou klíčovými hráči prvního kola tohoto programu.

**Klíčová slova:** sporadický karcinom pankreatu, rizikové faktory, časně symptomy, pankreatogenní diabetes (T3cDM), rizikové skupiny, časná detekce, diagnostická strategie

## Úvod

Karcinom pankreatu (KP) se vyskytuje ve třech formách: Sporadický karcinom pankreatu (SKP) tvoří 90% všech KP. Zbývajících 10% představují dvě minoritní skupiny: familiární karcinom pankreatu (postižení 2 a více příbuzných 1. stupně – 7%) a karcinom pankreatu jako součást genetických nádorových syndromů (3%). Pro tyto málo početné skupiny vysokorizikových jedinců jsou vytvořeny programy dlouhodobého odborného sledování (dispenzarizace). Naproti tomu není v současnosti žádný preventivní program SKP umožňující odlišit osoby s průměrným rizikem, kteří tuto chorobu pravděpodobně mají od těch, kteří ji nemají.

V důsledku toho začíná klinická diagnostika SKP v sou-

časnosti stejně jako v polovině minulého století až po objevení lokálních a systémových příznaků (Tab. 1). Jejich přítomnost je však známkou pokročilé choroby. Následně aplikované zobrazovací metody s vysokou rozlišovací schopností (počítačová tomografie, magnetická rezonanční cholangiopankreatografie, endosonografie) umožňují lokalizaci, rozsah a histomorfologii nálezů, ale nemají vliv na prognózu choroby. Radikální chirurgické řešení je možné pouze u 15–20% nemocných. Pooperační recidivy jsou časté a chemoterapie má pouze paliativní charakter. Výsledkem těchto skutečností je, že jen 3–6% SKP-nemocných přežívá 5 let od stanovení diagnózy.

Nepříznivá prognóza SKP je v ČR mimořádně závažnou skutečností. ČR zaujímá celosvětově první místo ve výskytu tohoto nádoru. Jde o čtvrtý nejčastější malignom, jehož výskyt se trvale zvyšuje<sup>1</sup>. Podobná situace je i v jiných rozvinutých zemích. Velká pozornost je věnována této problematice v USA<sup>2</sup>. Podle prognózy amerických epidemiologů bude v roce 2030 karcinom pankreatu v USA druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor<sup>3</sup>.

## Vývoj SKP

SKP vzniká nádorovou transformací pankreatické buňky se vznikem premaligní léze – prekurzoru. V současné době známe několik prekurzorů s různým maligním potenciálem. Prekurzor se mění v dalších fázích z benigního v maligní a posléze v metastatický nádor. Podle modelových studií vyžaduje tato transformace do vzniku metastatického nádoru téměř 20 let. Preventivní program časně detekce SKP lze proto považovat za reálně možný.

## Úvodní fáze časně detekce SKP

Tato zahrnuje vyhodnocení rizikových faktorů a časných symptomů.

### Rizikové faktory

*Dlouhotrvající diabetes* je mírný rizikový faktor karcinomu. Při SKP je tento nález významně častější než při karcinomu jiné lokalizace. Jde převážně o diabetes 2. typu

**Tabulka č. 1. Lokální a systémové příznaky pokročilého sporadického karcinomu pankreatu (SKP)**

bolesti břicha a zad
cholestáza
nebolestivá žloutenka
nechutenství
anemie
hubnutí
povrchové flebitidy
kachexie



(T2DM) provázený obezitou, inzulinovou rezistencí periferních tkání a hyperinzulinemií.

Obezita je rizikový faktor karcinomu bez závislosti na přítomnosti diabetu. Obezita podporuje rozvoj karcinomu zvýšeným oxidativním stresem tukové tkáně, sekrecí prozánětlivých cytokinů a aktivací prozánětlivých signálních drah.

### Časné symptomy

#### Porucha glukózové homeostázy

Nově vzniklý prediabetes nebo diabetes ( $\leq 2$  roky před diagnózou SKP) jsou časné symptomy. Tento nález kolísá v jednotlivých souborech mezi 30-80 % a nejčastěji se pohybuje kolem 50%. Přibližně čtvrtina těchto pacientů nemá při objevení poruchy glukoregulace žádný symptom svědčící pro SKP. Tato se rozvíjí postupně<sup>4</sup>. U normoglykemických nemocných se SKP je zvýšena inzulinová rezistence periferních tkání a hyperinzulinemie. U nemocných s prediabetem je navíc přítomna funkční porucha beta-buněk a u SKP-nemocných s diabetem dochází k dalšímu zvýšení inzulinové rezistence periferních tkání (Tab. 2).

Tento diabetes má podobné rizikové faktory jako T2DM (vyšší věk a BMI), ale není s ním totožný. Je klasifikován jako *pankreatogenní diabetes (T3cDM)* a jeho charakteristickým znakem je deficit glukoregulačních hormonů<sup>5,6</sup>. T3cDM se vyskytuje asi u 10 % všech diabetiků. Nejčastější příčinou je chronická pankreatitida (75 %), SKP (7 %) a zbytek tvoří další choroby pankreatu. V případě SKP jde na rozdíl od všech ostatních pankreatických chorob s tímto typem diabetu pouze o *funkční poruchu beta-buněk*, které nevykazují kvalitativní (histomorfologické) ani kvantitativní změny. Tento nález je *první paradox časné detekce SKP*. Příčinou může být produkt nádorových buněk *adrenomedulin*, který inhibuje glukózou stimulovanou sekreci insulínu.

**Upozornění:** Hyperglykemie může být asymptomatická. V našem nedávno publikovaném souboru 94 nemocných s adenokarcinomem pankreatu bylo provedeno první stanovení glykemie až těsně před odesláním nemocného do terciárního centra nebo až v něm u 70% nemocných. *Pokles tělesné hmotnosti (THM) nebo trvale nízký index tělesné hmotnosti (BMI)*

Chování THM a glykemie se liší od objevení diabetu u ne-

mocných s T2DM a s SKP. V této fázi je snížení THM u nemocných s T3cDM významně častější než u T2DM a naopak mnohem více T2DM-diabetiků přibývá na váze. Při stanovení diagnózy SKP je ztráta THM mnohem vyšší při T3cDM než při T2DM. Váhový úbytek u nemocných s SKP při začátku diabetu často předchází lokální a systémové symptomy.

**Upozornění:** Pacient starší 50 let s nově vzniklou poruchou glukoregulace ( $\leq 2$  roky) a váhovým úbytkem ( $> 2$  kg) je rizikový pro SKP.

#### Výskyt a význam rizikových faktorů a časných symptomů SKP

Rizikové faktory a časné symptomy se vyskytují převážně u osob v 6. a 7. deceniu. Charakter jejich obtíží (obezita, vyšší glykémie, váhový úbytek) je orientuje spolu s dalšími pacienty s těmito symptomy jiné etiologie k praktickým lékařům a ambulantním diabetologům. Jejich celkový počet činí ročně v České republice kolem 30.000 osob. Pro poruchu glukoregulace jsou tito pacienti považováni za nemocné s prediabetem nebo T2DM. Těchto je více než 90 % a zbývající mají T3cDM. Z tohoto zbytkového souboru činí nemocní s chronickou pankreatitidou 75 %, SKP 7 % a zbývající část připadá na nemocné s ostatními chorobami pankreatu provázenými T3cDM. Malý podíl SKP v základním souboru osob 6. a 7. decenia je hlavní příčinou pozdní diagnostiky SKP. Časná symptomatologie jiných častých tkáňových karcinomů (kolorektum, prs, plíce, prostata, děložní čípek) umožňuje daleko dřívější vstup specialistů příslušného oboru do diagnostického programu. *Klíčovými hráči prvního kola časné detekce SKP jsou praktičtí lékaři a ambulantní diabetologové (druhý paradox).*

### Rozlišení T2DM a T3cDM

Přítomnost T3cDM lze detegovat stanovením deficitu glukoregulačních hormonů po nutriční stimulaci (Ensure plus<sup>®</sup> 220 ml). Dosud se k tomuto účelu používá pouze stanovení sekrece pankreatického polypeptidu (PP). Stimulované hodnoty PP jsou zvýšené u normoglykemických osob a T2DM-diabetiků, kdežto u T3cDM-nemocných k tomuto zvýšení nedochází. Pozitivita tohoto testu spolu s nově vzniklým diabetem je hodnocena jako významné riziko SKP (7). Podobné chování některých

Tabulka č. 2. Sporadický karcinom pankreatu: vývoj poruchy glukoregulace

Glukoregulace	Periferní inzulinová rezistence	Porucha funkce $\beta$ -buněk	Insulinemie
Normální glykemie	↑	Normální funkce	↑
Prediabetes	↑	↓	↑
Diabetes	↑↑	↓↓	↑

Vysvětlivky: ↑ zvýšení, ↓ snížení

dalších glukoregulačních hormonů po nutriční stimulaci je pravděpodobné<sup>8</sup>.

Výsledky recentních studií naznačují, že tento deficit může při SKP souviset se zvýšenou aktivitou povrchových proteáz: dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) a příbuzných proteáz, které štěpí některé biopeptidy (glukoregulační hormony, cytokiny) v závislosti na jejich struktuře (prolin nebo alanin v N2-terminální poloze). Jejich účast jsme předpokládali již v našem předchozím sdělení<sup>9</sup> a podporuje jej nález zvýšené aktivity DPP-4 v buňkách SKP a aktivovaných myofibroblastech. Aktivita DPP-4 byla zvýšena zejména u nemocných s časnými symptomy SKP<sup>10</sup>.

### Rizikové skupiny SKP

V současné době lze definovat podle klinických symptomů jednu hlavní a dvě minoritní rizikové skupiny.

1. Hlavní skupina: Muži a ženy ve věku > 50–70 let
  - a) časné symptomy (obligátní kritéria): nově vzniklý diabetes ( $\leq 2$  roky), váhový úbytek (> 2 kg) nebo trvale nízký BMI
  - b) atypická reakce na úvodní antidiabetickou terapii (obligátní kritérium): nedochází k zlepšení nebo normalizaci poruchy glukoregulace, THM stagnuje nebo dále klesá
  - c) rizikové faktory (fakultativní kritéria): dlouhotrvající diabetes, obezita

#### 2. Minoritní skupiny:

- 2.1 Nedávné selhání (do 6 měsíců) antidiabetické terapie u nemocných s dlouhotrvajícím insulin non-dependentním T2DM<sup>11</sup>.
- 2.2 Nemocní (>50 let) s nově vzniklým nestabilním diabetem (do 30 dnů) vyžadujícím insulinoterapii a s anorexií jako jediným klinickým symptomem<sup>12</sup>.

V obou těchto minoritních skupinách výskyt SKP převyšoval tři- a vícekrát očekávaný výskyt SKP v celkové věkem odpovídající populaci.

### Indikace dalšího postupu časně detekce SKP

U osob hlavní skupiny (1) splňujících kritéria obou časných symptomů (a), atypické reakce na úvodní antidiabetickou terapii (b), popř. rizikových faktorů (c) a dále u osob obou minoritních skupin (2.1, 2.2) se doporučuje další program časně detekce a následné terapie SKP v terciárním centru. Za tím účelem informuje praktický lékař nebo diabetolog gastroenterologa (preferenčně v terciárním centru) o nemocném s podezřením na časný SKP. Pokud pacient nespňuje kritéria obou časných symptomů, doporučuje se doplnění léčby podáním dalšího antidiabetika po dobu 3 měsíců. Při pokračujícím nezlepšení glukoregulace nebo nově zjištěném poklesu THM (> 2 kg) po

této době se doporučuje postupovat stejně jako v předchozím případě.

Další kroky časně detekce SKP v terciárním centru organizuje gastroenterolog. K těmto patří:

1. Registrace pacienta v terciárním centru
2. Test sekrece glukoregulačních hormonů: pankreatický polypeptid (PP), glukózo-dependentní insulinotropní peptid (GIP) po nutriční stimulaci (Ensure plus<sup>®</sup> 220 ml). Tento test má konfirmační charakter. V případě nedostupnosti nebo negativity se doporučuje rovněž provést další kroky.
3. První kolo zobrazovacích metod s vysokou rozlišovací schopností (ZMVRS): CT, MRCP, EUS).
4. Při pozitivním nálezu 1. kola ZMVRS (solidní ložisko, cysta, změny pankreatických vývodů) pokračuje program v terciárním centru do potvrzení/vyloučení prekursoru nebo SKP.
5. Při negativním nálezu 1. kola ZMVRS probíhá další program v primárním centru kontrolami glykémie nalačno a THM v intervalu 3 měsíců a současně v terciárním centru kontrolami ZMVRS v pravidelných intervalech: EUS 6 měsíců, MRCP a CT 12 měsíců<sup>13, 14</sup>. V této fázi sleduje gastroenterolog vývoj stanovením biomarkerů (povrchové proteázy, mikrooribonukleové kyseliny) a onkomarkerů.
6. Další možností u nemocných předchozí skupiny je endoskopická nasopankreatická drenáž (1 den) s opakovanou aspirací sekretinem stimulované pankreatické sekrece a cytologické vyšetření aspirátu<sup>15, 16</sup>.

### Diagnostická strategie časně detekce SKP

Časně detekce SKP předpokládá omezení časové ztráty v diagnostice vzniklé paradoxním charakterem rizikových faktorů a časných symptomů. Řešení tohoto úkolu spočívá v úzké spolupráci gastroenterologů s praktickými lékaři a diabetology a nabídce edukace těchto partnerů o rizikových faktorech a časných symptomech SKP, sonografických a endoskopických nálezech, významu opakované indikace zobrazovacích metod a dalších tématech. Cílem edukace je aktivní konzultace specialistů praktickými lékaři a vytvoření společného týmu praktických lékařů, diabetologů a dalších specialistů. Takový postup používají po několik let japonské gastroenterologové s velmi dobrými výsledky v diagnostice časného SKP<sup>17, 18</sup>.

### Závěr

Časná diagnostika SKP je víceetapový a multidisciplinární program, který vyžaduje využití rizikových faktorů, časných symptomů, glukoregulačních hormonů, povrchových proteáz, zobrazovacích metod a prekursorů. Je třeba

přejít od diagnostiky a terapie invazivních SKP s krátkou dobou přežití k diagnostice a terapii časných stadií s dlouhodobým přežitím. Jde o podobnou cestu jako v případě screeningu kolorektálního karcinomu před 30 roky. Tento projekt byl schválen Etickou komisí Vojenské fakultní nemocnice Praha.

Tento projekt byl podporován v letech 2013-2015 grantem Ministerstva zdravotnictví ČR (NT 14-254-3) a je podporován Ministerstvem obrany ČR: Záměr rozvoje Vojenské fakultní nemocnice Praha MO 1012. Autoři si nejsou vědomi žádného střetu zájmů.

**Literatura:**

1. Ferlay E, Soerjomataram I, Dikshit R et al: Cancer incidence and mortality world-wide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
2. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA et al: Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015; 44: 693-712.
3. Rahib L, Smith BD, Alzenberg R et al: Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver and pancreas cancer in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921.
4. Chari ST, Zapiach M, Yadav D, Rizza R: Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Pancreatology* 2005; 5: 229-33.
5. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl. 1): S62-69.
6. Cui YF, Andersen DK: Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Canc* 2012; 19: F9-F26.
7. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ et al: Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: Summary of a NIDDK-NCI Workshop. *Pancreas* 2013; 42: 1222-1237.
8. Škrha J, Bušek P, Frič P et al: Plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) are lower in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with newly diagnosed diabetes or prediabetes. *Pancreatology* 2016: Accepted for publication.
9. Frič P, Zavoral M: Early diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: role of stroma, surface proteases, and glucose-homeostatic agents. *Pancreas* 2012; 41: 663-670.
10. Bušek P, Vaničková Z, Frič P, Škrha J, Zavoral M, Šedo A et al: Increased tissue and circulating levels of dipeptidyl-peptidase-IV enzymatic activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology* 2016 June 6, pii: S1424-3903(16)30465-3. doi:10.1016/j.pan.201606.001 [Epub.ahead.of print].
11. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E et al: Pancreatic carcinoma differences between patients with or without diabetes. *Recenti Prog Med* 1995; 86: 143-46.
12. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP et al: Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab* 2004; 30: 203-207.
13. Okano K, Suzuki Y.: Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 11230-11240.
14. Fusari M, Mavrea S, Imbriaco N et al: Comparison between multi-slice CT and MR-imaging in diagnostic evaluation of patients with pancreatic cancer. *Radiol. Med* 2010; 115: 453-466.
15. Mikata R, Ushihara T, Tada M et al: Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic nasopancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2012; 48, 866-873.
16. Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T: Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 523-529.
17. Hanada K, Okazaki A, Hirano N et al: Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 147-154.
18. Hanada K, Okazaki A, Hirano N et al: Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 929-939.

# Je intenzivní terapie arteriální hypertenze prospěšná pro pacienta? Studie SPRINT



**MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.**

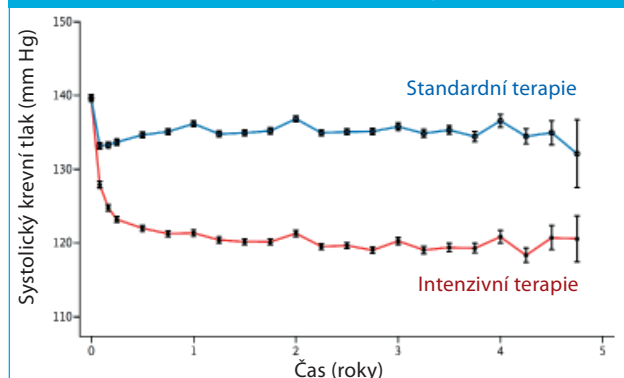
Centrum kardiovaskulární prevence  
1. LF UK a Thomayerova nemocnice  
Mezinárodní centrum klinického výzkumu,  
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně  
Preventivní kardiologie IKEM

Hypertenze je nejsilnějším rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění; 54 % ischemických iktů a 47 % infarktů myokardu lze přičíst na vrub hypertenzi<sup>1</sup>. Podle metaanalýzy intervenčních studií publikovaných v období let 1966 až 2013<sup>2</sup>, snížení systolického krevního tlaku o 10 mmHg a diastolického tlaku o 5 mmHg snižuje riziko ischemických iktů o 36 %, srdečního selhání o 38 %, koronárních příhod o 20 %, kardiovaskulární mortality o 16 % a celkové mortality o 10 %. Při léčbě hypertenze v praxi se často objevuje obava, že benefit snižování krevního tlaku má jistou hranici, pod kterou je riziko poškození větší než možný benefit. Proto se již několik let diskutuje otázka, jestli je intenzivní snižování krevního tlaku lepší než méně intenzivní terapie a k jakým cílovým hodnotám snižovat krevní tlak. Ve studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes) u pacientů s diabetem 2. typu<sup>3</sup>, intenzivní antihypertenzní terapie s cílovým systolickým tlakem < 120 mmHg nevedla ke snížení rizika fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod ve srovnání se skupinou léčenou k cílovému tlaku < 140 mmHg, i když riziko mozkových příhod bylo nižší v intenzivně léčené skupině. I proto současná doporučení pro léčbu hypertenze doporučují u pacientů s diabetem snižovat krevní tlak k cílové hodnotě < 140/85 mmHg. Jak ale postupovat u pacientů bez diabetu ve vysokém kardiovaskulárním riziku? Touto otázkou se zabývala studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)<sup>4</sup>.

Do studie SPRINT bylo zařazeno 9361 pacientů s hypertenzí starších 50 let ve vysokém kardiovaskulárním riziku, bez diabetu a anamnézy iktu. Více než čtvrtina pacientů byla starší 75 let. V intenzivně léčené skupině byli pacienti léčeni k cílové hodnotě systolického tlaku < 120 mmHg, ve standardně léčené skupině k cílovému tlaku < 140 mmHg. Krevní tlak byl měřen třikrát pomocí automatického tlakoměru bez přítomnosti

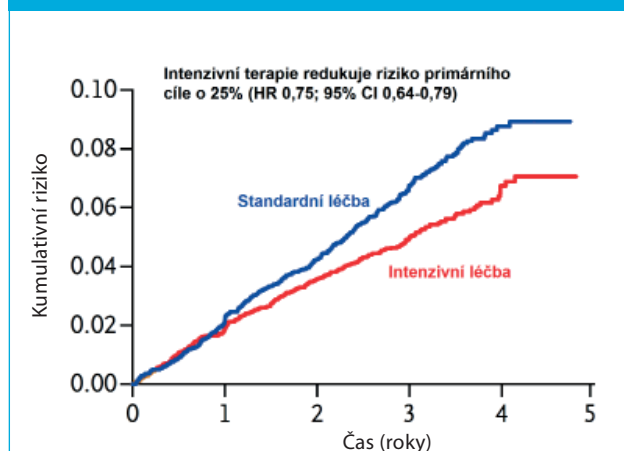
zdravotnického personálu. První měření bylo zahájeno po 5 minutách klidu. Průměrný systolický tlak během studie v intenzivně léčené skupině byl 122 mmHg, ve standardně léčené skupině 135 mmHg (Obrázek 1).

**Obrázek č. 1.** Hodnoty systolického krevního tlaku v intenzivně a standardně léčené skupině



Uvedeného rozdílu v systolickém tlaku bylo dosaženo užíváním v průměru jednoho antihypertenziva navíc - pacienti s intenzivní kontrolou užívali v průměru 3 druhy antihypertenziv, ve skupině se standardní kontrolou tlaku 2 druhy antihypertenziv. Studie byla předčasně ukončena po střední době sledování 3,3 let pro významný benefit intenzivní léčby. Intenzivní terapie vedla k poklesu primárního sledovaného cíle (infarkt myokardu, akutní koronární syndrom nekončící infarktem, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 25 % (Obrázek 2 A).

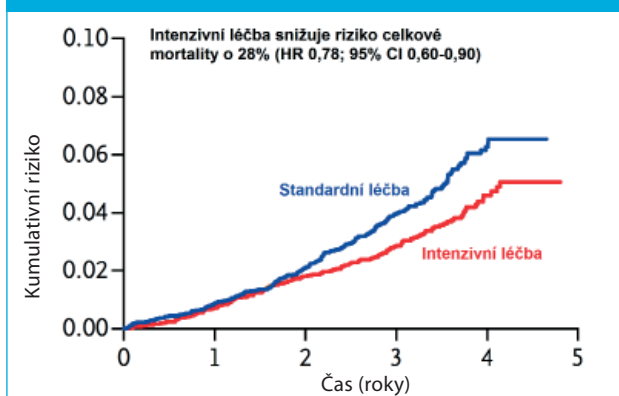
**Obrázek č. 2 A. Primární cíl**



Celková mortalita byla v intenzivně léčené skupině snížena o 27 % ve srovnání s běžnou terapií (Obrázek 2 B). Z intenzivní terapie profitovali i starší pacienti nad 75 let. Na druhou stranu intenzivní terapie byla spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků jako



Obrázek č. 2 B. Celková mortalita



hypotenze, synkopa, abnormality elektrolytů a akutní poškození ledvin nebo ledvinové selhání. Výskyt nežádoucích účinků ale nepřevýšil benefit terapie.

Publikace studie vedla v odborných kruzích k velké diskusi o posunutí cílových hodnot krevního tlaku k nižším hodnotám. SPRINT významně ovlivnil nová doporučení pro léčbu hypertenze Australské kardiologické společnosti<sup>5</sup>, které u selektovaných pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku doporučují intenzivní antihypertenzní terapii s cílovým systolickým tlakem < 120 mmHg. Vzhledem k limitacím, samotná studie SPRINT pravděpodobně nepovede ke změně cílového tlaku pod 120 mmHg v Evropských doporučeních. Často vytykanou limitací studie SPRINT je způsob měření krevního tlaku, který neodpovídá běžné praxi. Dle odhadů systolický tlak 120 mmHg při automatickém měření bez přítomnosti jiných osob v místu odpovídá přibližně hodnotě 130 mmHg při klasickém měření v ambulanci lékaře. Cílovou hodnotu tlaku 130 mmHg podporují i nedávno publikované metaanalýzy intervenčních studií<sup>6,7</sup>. Podobně i stanovisko Mezinárodní společnosti pro hypertenzi doporučuje snahu o systolický tlak 130 mmHg u většiny pacientů s hypertenzí, s možným benefitem cílového tlaku < 130 mmHg u pacientů ve vysokém riziku bez diabetu<sup>8</sup>.

Pouze na základě studie SPRINT nelze přesně určit cílovou hodnotu tlaku, přesto má důležité implikace pro klinickou praxi. Poukazuje na benefit intenzivní léčby hypertenze a zcela jistě podporuje současná doporučení dosáhnout hodnotu tlaku pod 140/90, s benefitem cílových systolických tlaků kolem 130 mmHg. I když pro klinickou praxi je otázka snížení cílové hodnoty tlaku důležitá, v současné době máme problém i s dosažením cílového systolického tlaku pod 140 mmHg. Dle studie post-MONICA<sup>9</sup>, v ČR pouze 42% pacientů na antihy-

pertenzní terapii dosahuje cílovou hodnotu tlaku pod 140/90 mmHg. Častým důvodem nedostatečné kontroly tlaku je terapeutická netečnost (inercie), která je přítomná až u třetiny pacientů s nedostatečnou kontrolou hypertenze. Terapeutická netečnost je častá u pacientů s krevním tlakem jenom mírně nad cílovou hodnotu 140/90 mmHg. Studie SPRINT a i metaanalýzy ale poukazují na benefit cílového systolického tlaku kolem 130 mmHg. Podle nedávno publikované metaanalýzy, krevní tlak 133/76 snižuje riziko kardiovaskulárních příhod o 14%, CMP o 22% a infarktu myokardu o 13%, ve srovnání s tlakem 140/81 mmHg. Proto se při léčbě hypertenze nemůžeme uspokojit s dosažením jenom hraniční kompenzace krevního tlaku. Dalším problémem v klinické praxi je pozdní iniciace antihypertenzní terapie. Ve studii post-MONICA, pouze 59% pacientů s hypertenzí užívalo antihypertenzní terapii. Dlouhodobý benefit včasné nasazené antihypertenzní terapie prokázala studie ADVANCE-ON u pacientů s diabetem, studie Syst-EUR u starších pacientů se systolickou hypertenzí i studie HOPE-TOO u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Benefit včasné nasazené terapie se projevila přetrváváním nižšího kardiovaskulárního rizika i léta po vysazení studijní medikace. Pozdně nasazená antihypertenzní terapie tedy nedokáže snížit riziko způsobené oddálením terapie.

U většiny pacientů s hypertenzí nestačí k dosažení cílových hodnot monoterapie antihypertenziv. Ve studii SPRINT, k dosažení intenzivní kontroly tlaku byla nutná v průměru trojkombinace antihypertenziv. Dle odhadů, přibližně 25% hypertoniků vyžaduje trojkombinaci antihypertenziv<sup>10</sup>. Při posunutí cílových hodnot k cílovému tlaku 130 mmHg lze očekávat větší počet pacientů profitujících z kombinací terapie antihypertenziv. Při nutnosti kombinací terapie, použití fixní kombinace zlepšuje adherenci k léčbě.

Závěrem lze shrnout, že intenzivní terapie hypertenze snižuje kardiovaskulární riziko i riziko mortality. Dle výsledků studie SPRINT i recentních metaanalýz, pro většinu pacientů s hypertenzí lze doporučit cílový systolický tlak 130 mmHg. Část pacientů může profitovat i z nižšího tlaku. K objasnění charakteristik skupiny profitující z nižší hodnoty tlaku ale budou nutné další studie. Pozdní nasazení antihypertenzní terapie a terapeutická netečnost při hraniční kompenzaci tlaku zvyšují kardiovaskulární riziko. K dosažení intenzivní kontroly hypertenze většina pacientů vyžaduje kombinací terapii.

**Literatura**

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95.
3. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
4. Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
5. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust* 2016;205:85-9.
6. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on

- cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613-22.
8. Weber MA, Poulter NR, Schutte AE et al. Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? A Statement From the International Society of Hypertension-A Global Perspective. *Hypertension* 2016;68:266-8.
9. Cifkova R, Skodova Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010;28:2196-203.
10. Neutel JM, Smith DH. Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. *Cardiovasc Ther* 2013;31:251-8.

# Indapamid v klinické praxi; kazuistika



**MUDr. Adéla Hrnčířiková**

Nefrologická ambulance a hemodialyzační středisko,  
Klatovská nemocnice, a. s.



**MUDr. Jan Vachek**

Klinika nefrologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1.  
lékařské fakulty UK v Praze  
Nefrologická ambulance a hemodialyzační středisko,  
Klatovská nemocnice, a. s.

Diuretika patří k nejstarším a dosud k základním lékům v terapii arteriální hypertenze. V této indikaci jde o lékovou skupinu první volby, bylo u nich prokázáno příznivé ovlivnění prognózy nemocných - jejich podávání vede k signifikantní redukci rizika cévní mozkové příhody a srdečního selhání. Jako antihypertenziva jsou diuretika užívána v nižších dávkách než v minulosti, i proto patří k velmi dobře tolerovaným léčivům. V terapii arteriální hypertenze hrají dominantní roli thiazidy a jim příbuzná diuretika - k nejstarším zástupcům této skupiny patří hydrochlorothiazid a chlorthalidon, představitelem modernějších thiazidům podobných diuretik je indapamid.

Indapamid je užíván jak v monoterapii, tak v dvojkombinaci s ACE-inhibitory (perindopril/indapamid) i v trojkombinaci s ACE-inhibitory a blokátorem vápníkového kanálu (perindopril/indapamid/amlodipin). Stejně jako u thiazidových diuretik je jeho působení založeno na reverzibilní inhibici Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> transportéru v proximální části distálního tubulu. Nižší je však saluretický (a diuretický) efekt, podobně jako některé blokátory vápníkového kanálu (např. amlodipin nebo felodipin) vykazuje indapamid vazodilatační efekt. Kaliuretický efekt je však

zachován, i když není tak výrazný jako u hydrochlorothiazidu a chlorthalidonu. Vzhledem k malému diuretickému efektu není indapamid indikován v symptomatické terapii rozvinutého srdečního selhání.

Indapamid vyniká velmi dobrou tolerancí a metabolickou neutralitou - nedochází k nepříznivému ovlivnění hladiny kyseliny močové a glykémie. Riziko hypokalcémie, které je společné pro všechna diuretika této skupiny, je při užití retardované formy velmi nízké.

## Kdy volit k terapii arteriální hypertenze indapamid?

Současná česká doporučení staví diuretika na stejnou úroveň s ostatními základními antihypertenzivy. Nezapustitelné místo mají diuretika v kombinační terapii hypertenze, kdy se považuje za chybu, není-li diuretikum zařazeno nejpozději jako třetí léčivo. Racionální je především kombinace s ACE-inhibitory nebo se sartany. K dispozici jsou fixní kombinace s ACE-I, ale z praktického hlediska lze doporučit - především u pacientů, kteří se obávají nežádoucích účinků (kašel), a u kuřáků - zvážit i kombinaci se sartany, jež jsou výborně tolerovány. Benefit kombinace indapamidu s ACE-I byl prokázán ve více studiích, např. HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial).

Indapamid je zvláště vhodný u pacientů s metabolickými onemocněními (metabolický syndrom, diabetes mellitus, porucha glukózové tolerance, dyslipidémie), protože kompenzaci těchto stavů nezhoršuje. Naopak není vhodný u nemocných s floridním srdečním selháním nebo edémy jiné etiologie, protože natriuretický efekt indapamidu je minimální. Rovněž není indapamid indikován u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stádia CKD G4 a G5 (pokles eGFR pod 30 ml/min., orientačně hladina sérového kreatininu 180 umol/l) - tehdy je nutné přejít na klíčkové diuretikum (v našich podmínkách furosemid).

Podle našich vlastních zkušeností je indapamid vhodný v terapii hypertenze sexuálně aktivních mužů. Po záměně thiazidu za indapamid došlo u několika pacientů k zlepšení erektilní dysfunkce, což může souviset s mírným vazodilatačním efektem indapamidu - ten je částečně podmíněn výraznou lipofilitou molekuly s afinitou k cévní stěně, nesouvisí s diuretickým působením. V takovém případě je však nutné re-evaluovat veškerou medikaci, nejen antihypertenzní.

## Jaký preparát s indapamidem zvolit?

Indapamid (jako mono-preparát) je na tuzemském trhu dostupný v neretardované formě v síle 2,5 mg (Indap<sup>®</sup>, Indapamid PMCS<sup>®</sup>) a ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v síle 1,5 mg (Indapamid Stada<sup>®</sup>, Rawel<sup>®</sup>



SR, Indapamide Orion). V klinických studiích se obě varianty odlišují na základě mechanismu uvolňování účinné látky:

- Indapamid IR (z angl. immediate release, okamžité uvolňování), neretardovaná forma
- Indapamid SR (z angl. sustained release, postupné uvolňování), retardovaná forma

V klinické praxi se obecně preferuje přístup minimalizace množství účinné látky za současného udržení stejného antihypertenzního účinku.

Tento přístup vedl k vývoji indapamidu SR, tedy preparátu s menším množstvím účinné látky, který vykazuje ve srovnání se svým předchůdcem indapamidem IR stejnou antihypertenzní účinnost, ale 4x nižší fluktuaci plazmatických koncentrací a 2,5x nižší výskyt hypokalémie (<3,4 mmol/l).

Zejména výskyt hypokalémie se jeví z pohledu klinické praxe jako podceňovaná komplikace – viz kazuistika dále. V případě indapamidu IR je totiž frekvence hypokalémie po 6 týdenním podávání 24 %, ve srovnání s 9 % v případě indapamidu SR (tedy 2,5x nižší). Jinými slovy, převodem z IR formy na SR dojde k cca 50–60 % snížení výskytu hypokalémie po indapamidu. Po 12 měsíčním podávání indapamidu SR se frekvence hypokalémie pohybovala kolem 2 %.

Množství pacientů užívajících indapamid (jako monopreparát) v rámci ČR se pohybuje cca kolem 110 tis., přičemž je drtivá většina léčena indapamidem IR. Teoreticky se tak chronická hypokalémie po indapamidu může týkat až 25 tisíc pacientů, přičemž ji lze minimalizovat použitím SR formy. Ze zkušeností také víme, že většina pacientů léčených pro nějaké chronické onemocnění, jakým hypertenze bezesporu je, preferuje tablety před tobolkami.

### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky indapamidu jsou pozorovány velmi vzácně, zcela zanedbatelně pak při užití retardované formy v dávce 1,5 mg pro die. Patří sem bolesti hlavy, závratě, slabost, nauzea a zvracení. Potenciálně závažným nežádoucím účinkem je hypokalémie, která je způsobena zvýšeným vylučováním kalia do moči. Toto riziko je společné všem thiazidům a jim podobným léčivům, u indapamidu je však relativně nízké, zejména u lékových forem s postupným uvolňováním. V praxi není hypokalémie po indapamidu častá i proto, že je užíván často v kombinaci s ACE-inhibitory nebo sartany, které kalémií zvyšují.

Hypomagnesémie, která je někdy pozorována, je způsobena pravděpodobně funkčním propojením dras-

líku a hořčíku. Vliv na ostatní minerály již není významný, velmi vzácně dochází k rozvoji hyponatrémie a hypotenze. Především v minulosti, kdy byly užívány vysoké dávky diuretik (např. 50 mg hydrochlorothiazidu), bylo upozorňováno na nepříznivé metabolické působení (hyperglykémie, hyperurikémie až s možností provokace dnavého záchvatu a nepříznivé ovlivnění lipidového profilu). Tento efekt není u indapamidu díky jeho metabolické neutralitě vyjádřen. Raritní jsou i alergické reakce u pacientů s hypersenzitivitou na sulfonamidy.

### Kazuistika

72-letý pacient byl přivezen RZP na interní příjmovou ambulanci pro kolapsový stav s krátkým bezvědomím. Vzhledem k frekventním komorovým extrasystolám byl nemocný uložen na observační lůžko s monitorací vitálních funkcí a EKG. 45 minut po přijetí došlo k náhlé poruše vědomí, na EKG byla zachycena komorová tachykardie s přechodem do fibrilace komor. Po defibrilaci a nastolení sinusového rytmu byl nemocný přijat na resuscitační pracoviště, kde byla opakovaně zachycena fibrilace síní. Mezitím byly z biochemické laboratoře hlášeny výsledky vstupního vyšetření, nejvýznamnějším patologickým nálezem byla hypokalémie (3,1 mmol/l), dále lehčí hyponatrémie (129 mmol/l), další hodnoty byly v mezích širší normy.

Z anamnestických údajů je třeba zmínit arteriální hypertenzi I. st. a diabetes mellitus 2. typu, dobře kompenzovaný na monoterapii metforminem. Hypertenze byla slušně kompenzována na monoterapii indapamidem IR v dávce 2,5 mg/d. V alergické anamnéze byla dokumentována intolerance ACE inhibitorů, jež se manifestovala Quinckeho edémem, proto nebyly podávány ani blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany). Nález z 24 hodinové monitorace krevního tlaku, poskytnutý praktickým lékařem, prokázal noční pokles TK o více než 15 %, což svědčilo proti sekundární etiologii hypertenze.

Po obdržení laboratorních nálezů byla zahájena intervenční substituce draslíku a doplněna další vyšetření. Šestý den po přijetí, když došlo k normalizaci nálezů a nebyly zachyceny další poruchy srdečního rytmu, byl nemocný již z interního lůžka propuštěn do domácího ošetřování. Medikace při dimisi zahrnovala indapamid SR v dávce 1,5 mg/l a bisoprolol 2,5 mg/d, pacient byl dále objednan ke klinické kontrole.

Diskuse: U pacientů seniorského věku je hypokalémie častým nálezem. Protože největší část draslíku je přítomna intracelulárně, nemusí sérová hladina draslíku vést ke spolehlivému odhadu jeho zásob. Nejčastější příčinou hypokalémie v seniorském věku je celkový

nedostatek draslíku při nízkém dietním příjmu v kombinaci se ztrátami při diuretické terapii. Akutní nedostatek může být způsoben zvracením nebo průjmy, s poklesem sérových hladin je třeba počítat při přesunu draslíku intracelulárně následkem alkalózy nebo léčiv (inzulín, beta-2 mimetika).

V popsaném případě jde o nemocného, který byl léčen pro arteriální hypertenzi indapamidem v monoterapii. Tento postup byl naprosto legitimní, indapamid byl volen pro intoleranci ACE-I, jež by jinak byly při diabetu preferovány. Indapamid byl u tohoto pacienta vhodný pro absenci metabolických nežádoucích účinků. U všech diuretik z thiazidové rodiny je však zvýšeno riziko hypokalémie, které je v případě indapamidu výrazně vyšší než u neretardované formy. Nejpravděpodobnější příčinou současně přítomné hyponatrémie, která se však v krátké době upravila, bylo též podávání indapamidu. U retardované formy indapamidu (SR) byla prokázána stabilita plasmatických koncentrací a nižší výskyt hypokalémií. Po úpravě terapie došlo k normalizaci

a dlouhodobé stabilizaci kalémie, ke klinicky manifestní poruše srdečního rytmu od této příhody již nedošlo.

### Závěr

Indapamid je účinné a spolehlivé antihypertenzivum ze skupiny thiazidů a thiazidům podobných diuretik. Od starších zástupců se liší absencí metabolických nežádoucích účinků, celkově je velmi dobře tolerován, především v nižší dávce užití v retardované formě. Přestože je řazen mezi diuretika, dominuje jeho vazodilatační efekt. I tak je nutné počítat s možným ovlivněním kaliové homeostázy a rizikem hypokalémie, jejíž riziko je možné minimalizovat volbou formy s prodlouženým uvolňováním. Stejně jako u ostatních antihypertenziv s vlivem na intravaskulární objem a osu renin-angiotenzin-aldosteron je nutné monitorovat renální funkce a koncentrace iontů v séru, praxe však ukazuje, že poruchy renálních funkcí a homeostázy elektrolytů nejsou po indapamidu časté.

#### Literatura:

Ambrosioni et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens*, 1998,16(11), 1677-84

Bataillard A., Schiavi P., Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37 Suppl 1, 7-12

Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1.5 mg in hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 1999,37 Suppl 1, 21-32

Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs*, 2000, 59 Suppl 2, 27-38

London G.M. Efficacy of indapamide 1.5 mg, sustained release, in the lowering of systolic blood pressure. *J Hum Hypertens*, 2004, 18 Suppl 2, S9-S14

Matheson A.J., Cheer S.M., Goa K.L. Perindopril/indapamide 2/0.625 mg/day: a review of its place in the management of hypertension. *Drugs*, 2001, 61(8), 1211-29

Mourad J.J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(9), 2271-80

Robinson D.M., Wellington K. Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs*, 2006, 66(2), 257-71

Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(6), 637-45

# Probiotika a jejich uplatnění v ordinaci praktického lékaře



MUDr. Norbert Král

Praktický lékař, Lékařská ordinace Vyšehrad, s. r. o.

**Pro málokterý obor existuje tak široké uplatnění probiotik jako právě pro praktické lékaře. Téměř denně se setkáváme s pacienty s akutním průjmovým onemocněním, stejně tak nasazujeme frekventovaně antibiotickou terapii, ze které plyne i obava z možných nežádoucích účinků. Někteří považují probiotika za standartní doplněk prevence či léčby konkrétních onemocnění, jiní mnohdy jako by mimoděk během svých ordinací pacientům svou léčbu či doporučení doplní větou: „A kupte si ještě v lékárně probiotika.“ A pochopitelně jistě existuje skupina lékařů, která nemusí být o jejich účinku přesvědčena. Vzhledem k tomu, že probiotika jsou živé mikroorganismy, je jejich účinek obtížně měřitelný. Výsledky dostupných studií jsou zpracovány v následujícím textu.**

Probiotika získala za dlouhou dobu své existence velkou popularitu, což dokazuje neustálý nárůst jejich užívání po celém světě. Jedná se o živé mikroorganismy, které při vhodném použití příznivě působí na hostitelský organismus ovlivněním jeho mikrobiální rovnováhy. S užíváním probiotik se nejčastěji setkáváme při terapii slizničních onemocnění – nejvíce střevních či vaginálních. Jedná se o bezpečnou a dobře tolerovanou terapii<sup>1</sup>. Mezi hojně užívané kmeny v probiotické léčbě patří Saccharomycety (*S. boulardii*), Bifidobakterie (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*), Lak-tobacily (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. GG*), Enterokoky (*E. faecium*) či Streptokoky (*S. thermophilus*)<sup>2</sup>.

Střevní mikroflóra funguje jako ekosystém v těle člověka. Vyskytuje se zde 400 – 500 kmenů bakterií, které tvoří až 30 % stolice. Trávicí systém novorozence před porodem je sterilní, jeho kolonizace začíná právě při porodu a následně při styku s vnějším prostředím. Důležitou roli zde hraje samozřejmě strava. Dospělého typu mikroflóry je dosaženo ve věku 1–2 let.<sup>3</sup> Fyziologická mikroflóra napomáhá při trávení, moduluje imunitní systém – ovlivňuje humorální, buněčnou i nespeci-

fickou imunitu a je součástí obranného mechanismu, který spočívá v kompetitivní inhibici bakteriální adheze patogenních bakterií na sliznici trávicího ústrojí. Působí také při odstraňování nebo inaktivaci škodlivých látek. Pokud dochází vlivem onemocnění či antibiotické terapie k poruše střevní mikroflóry, ztrácí se přirozeně také její pozitivní působení na organismus člověka. V tomto případě pak nastupují právě probiotika, která urychlují obnovení rovnováhy střevní mikroflóry<sup>4</sup>.

Výzkumy na zvířecích modelech a *in vitro* dokazují, jakým způsobem jsou probiotika schopna docílit svého terapeutického efektu. Hlavní mechanismy účinku jsou kompetitivní inhibice bakteriální adheze patogenních bakterií na sliznici trávicího ústrojí, kompetitivní konzumpce živin a syntéza látek, které inhibují a ničí patogenní bakterie. Například v případě infekce *Clostridium difficile* zneutrazují bakteriální toxin A působením serinových proteáz. Dokáží syntetizovat fosfátázu, která umí inaktivovat endotoxin *E. coli* a zastavit tak jeho cytotoxický efekt. Byl prokázán i imunomodulační efekt probiotik. Užívání probiotik per-os vede ke zvýšené produkci sekrečního IgA v tenkém střevě a bylo prokázáno, že již po osmi dnech podávání dochází ke stimulaci aktivity enzymů kartáčového lemu. Některé studie dokazují protizánětlivý efekt probiotik působením na expresi genů prozánětlivých cytokinů<sup>1,5</sup>.

Nejvíce prostudovanými probiotickými kmeny s pozitivními výsledky při různých indikacích jsou dva druhy mikroorganismů:

***Lactobacillus GG*** především pro svou rezistenci vůči žaludečním a žlučovým kyselinám má stálou rezistenci proti antibiotikům a je schopen interakce s lidskými enterocyty. Vytváří peroxid vodíku a produkuje bakteriociny, které inhibují růst patogenních mikroorganismů. ***Saccharomyces boulardii*** je kvasinka rovněž velmi rezistentní vůči působení šťáv trávicího traktu, která se proto v živo-taschopném stavu dostává až do tračníku. Optimální teplota pro její růst je 37 °C. Stejně jako *L. GG* je rezistentní vůči antibiotikům a má velký antipatogenní efekt<sup>6,7,8</sup>.

**Užívání probiotik se obecně doporučuje v těchto případech:**

## Akutní průjem

Studie ukazují, že probiotika hrají určitou roli v prevenci či léčbě průjmovitých onemocnění.

V případě akutního průjmu dochází ke zmírnění obtíží, jejich zkrácení (1–2 dny), rychlejší normalizaci střev-

ní mikroflóry a k redukcí počtu hospitalizovaných pacientů. Je nutno podotknout, že studie byly prováděny především na kojencích a mladších dětech, u nichž je vyšší frekvence zdravotních komplikací. Bylo prokázáno, že probiotika mají svůj význam při virových gastroenteritidách, ne však při invazivních bakteriálních průjmech<sup>9,10,11</sup>.

### Postantibiotické průjmy

Průjem po antibiotické terapii patří k jejím běžným komplikacím. Postantibiotické průjmy se klinicky manifestují jako zcela nekomplikované průjmy, závažnější kolitida či až toxické megakolon. V lidském střevě je obsaženo až 40 000 mikroorganismů. Je prokázáno, že k návratu k normální mikroflóře ve střevech po antibiotické terapii dochází po šesti až osmi týdnech. Úkolem probiotik má být podstatné zkrácení této doby, což také dokázalo osm z deseti kontrolovaných studií na dospělých pacientech<sup>7</sup>. Probiotika hrají však velkou úlohu především v prevenci postantibiotických průjmů, studie

s *Lactobacillus GG* dokazují, že probiotika jsou schopna snížit jejich incidenci z 26 % na 8 %. Podobný efekt prokázala *Saccharomyces boulardii*<sup>12</sup>. Ze závěrů studií vyplývá, že v indikaci prevence postantibiotických průjmů mají probiotika svou nezastupitelnou roli<sup>13</sup>.

### Klostridiová enterokolitida

Onemocnění *C. difficile* se řadí k nosokomiálním nákazám trávicího traktu. Užití probiotik se doporučuje v tomto případě souběžně s antibiotickou terapií (adjuvantní terapie). Některé studie prokazují snížení rekurence infekce u pacientů, kterým bylo podáváno probiotikum *S. boulardii*. Jak bylo uvedeno výše, probiotika dokáží neutralizovat klostridiový toxin A<sup>14</sup>.

### Eradikace *Helicobacter pylori*

Mnoho druhů laktobacilů je schopno in vitro inhibovat růst *H. pylori*. V klinické praxi však toto prokázáno nebylo. Přesto mají probiotika při eradikaci *H. pylori* své místo, užití probiotik v době eradikace snižuje počet

pacientů trpících průjmovitými obtížemi a nauzeou, což vede k lepší compliance pacientů a vyšší úspěšnosti eradikace<sup>15</sup>.

### Průjmy cestovatelů

Především cestování do oblastí s teplejším klimatem a méně rozvinutých zemí přináší větší riziko průjmovitých onemocnění. Udává se, že tyto obtíže mívá až 50 % cestovatelů. Preventivní užívání probiotik v této indikaci se ve studiích rozchází, některé udávají signifikantní pokles při užívání pro-biotik (především lactobacilů), jiné tento fakt nepotvrzují<sup>16</sup>.

### Alergie

Myšlenka ovlivnit výskyt atopie podáváním probiotik vychází z teorie, že vytvoření správné střevní mikroflóry v kojeneckém věku vede ke stimulaci vyzrávání obranných mechanismů ve střevech. Výsledkem dvojité slepé placebem kontrolované studie bylo snížení prevalence atopického onemocnění na polovinu u dětí, jimž byla podávána probiotika po dobu 6 měsíců. Existují však také studie, které účinek probiotik na alergická onemocnění neprokazují<sup>17,18</sup>.

### Idiopatická střevní onemocnění (IBD)

Použití probiotik v léčbě IBD vyvolává stále spoustu otázek. Vychází se z předpokladu, že při vzniku IBD se uplatňuje abnormální reakce T-lymfocytů vůči vlastní mikroflóře.

V případě idiopatické proktokolitidy existují dvojité slepé placebem kontrolované studie, které prokazují, že probiotika jsou stejně účinná jako mesalazin v udržování remise idiopatické proktokolitidy<sup>19</sup>. U Crohnovy choroby však současné studie neprokazují efekt probiotik v udržení remise tohoto onemocnění. Závěrem však vyplývá, že probiotika jsou vhodná jako adjuvantní terapie IBD<sup>20</sup>.

### Dráždivý tračník

Důkazy efektu probiotik v léčbě dráždivého tračníku nejsou přesvědčivé. Přesto by probiotika teoreticky mohla hrát v léčbě pacientů s dráždivým tračníkem v primární péči významnou roli, neboť tyto obtíže mohou mít psychosomatický původ a probiotika by mohla sehrát v terapii dráždivého tračníku roli jakéhosi bezpečného placebo<sup>21,22</sup>.

### Dávkování

Množství probiotických mikroorganismů udává jednotka CFU (colony forming unit). U dětí by se denní dávka měla pohybovat okolo 5 miliard CFU a u dospělých 10 miliard CFU. V praxi to obvykle znamená jedna dávka třikrát denně v terapeutické indikaci a jedna dávka jedenkrát denně při preventivním užití. Studie ukazují, že vyšší dávky probiotik byly spojeny s výraznějším efektem<sup>23</sup>. Neexistuje žádný důkaz, že vyšší dávky jsou nebezpečné. Probiotika jsou obvykle prodávána jako kapsle, tablety, prášky pro perorální suspenze, olejové kapky nebo jsou obsahem potravin (např. určité jogurty)<sup>1</sup>. Pacienti i lékaři by měli být poučeni a při výběru a doporučení probiotika by měli znát jak obsah, tak jeho dávkování.

### Budoucnost probiotik

Na základě dosavadních a probíhajících studií se zdá, že by probiotika mohla najít uplatnění i v případě prevence či léčbě jiných onemocnění. Spekuluje se o využití probiotik ke zmírnění kloubních obtíží u pacientů s revmatoidní artritidou, léčbě nádorových onemocnění (kolorektálního karcinomu, nádory močového měchýře), redukci absorpce aflatoxinů a etanolu nebo o jejich významu při zlepšení glukózové tolerance a zlepšení gHb<sup>24,25,26,27</sup>. Na potvrzení či vyvrácení těchto účinků si budeme muset ale počkat.

### Závěr:

Stávající a navrhované využití probiotik pokrývá širokou škálu onemocnění. Cílem autorů bylo vytvořit přehled využití probiotik v běžné denní praxi. Prokázanou výhodou probiotik je léčba akutního a postantibiotického průjmu. Existují silné důkazy v oblasti prevence atopického ekzému a cestovatelských průjmů. Slabší důkazy existují pro prevenci respiračních infektů u dětí, prevenci zubního kazu či k léčbě zánětlivého onemocnění střev. Závěrem lze konstatovat, že probiotika si našla své místo v prevenci a léčbě onemocnění v primární péči. Je však zapotřebí další výzkum založený na důkazech k pevnému stanovení oblastí jejich využitelnosti.

**Odkazy:**

- McFarland VL. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J GE* 2010;16(18): 2202-2222.
- Souza AL, Rajkumar Ch, Cooke et al., Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361
- Nevoral J, Probiotika a jejich praktické užití. *Postgraduální medicína* 1/2009, publikováno online.
- Lata J, Juránková J, Střevní mikroflora, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob, *Prakt. lékař. 2011*; 7(5): 212-217.
- Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(6):679-692.
- Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: An Overview. *Clin Infect, Dis.* (2008) 46: S96-S100.
- Lata J, Juránková J, Příbramská V. et al. Probiotika v gastroenterologii a hepatologii. *Interní Med.* 2007; 1: 7-10.
- Salminen S, Gibson C, Bouley MC et al. Gastrointestinal physiology and function: the role of prebiotics and probiotics. *Br J Nutr* 1998;80(Suppl 1):147-71.
- Cetina-Sauri G, Sierra Basto G. Evaluation thérapeutique de *Saccharomyces boulardii* chez des enfants souffrant de diarrhée aiguë. *Ann Pediatr* 1994;41:397-400.
- Shornikova AV, Cosas I, Mykkanen H et al. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rota-virus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1103-7.
- Höchter W, Chase D, Hegenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in treatment of acute adult diarrhea: efficacy and tolerance of treatment. *Munch Med Wochenschr* 1990;132:188-92.
- Marchand J, Vandenplas Y. Microorganisms administered in the benefit of the host: myths and facts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1077-88.
- Arvola T, Laiho K, Torkkeli S et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.
- Bennett RG, Gorbach SL, Goldin BR, et al. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* diarrhea with *Lactobacillus GG*. *Nutr Today* 1996;31(Suppl):8.
- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-9.
- Hilton E, Kolakowski P, Singer C et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* as a diarrheal preventive in travelers. *J Travel Med* 1997;4:41-3.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-21.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
- Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
- Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld, B.A. controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143-1147.
- Kim HJ. A randomized controlled trial of probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-904.
- McFarland VL. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Medicine and Infectious Disease* (2007) 5, 97-105.
- Hatakka K, Martio J, Korpela M et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis—a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003;32:211-5.
- Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus GG* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003;67:1421-4.
- Goldin BR, Gualtieri LJ, Moore RP. The effect of *Lactobacillus GG* on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* 1996;25:197-204.
- Lahtinen SJ, Haskard CA, Ouwehand AC, Salminen SJ, Ahokas JT. Binding of aflatoxin B<sub>1</sub> to cell wall components of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG. *Food Addit Contam* 2004;21:158-64.

## I N Z E R C E

Akreditovaná, moderně přístrojově vybavená, ordinace praktického lékaře v Ostravě přijme lékaře na částečný nebo plný pracovní úvazek, vhodné pro lékaře v před atestační přípravě - možnost získání i rezidenčního místa, nebo lékařku na MD či lékaře důchodce s atestací v oboru. Pracovní doba a finanční ohodnocení po vzájemné domluvě.

**Kontakt: tel.:** 602 647 044, **email:** info@lekar-vitkovice.cz



# Mysimba- nové centrálně působící antiobesitikum



prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
předseda ČLS JEP

## Souhrn

V historii farmakoterapie obezity byla vždy účinnější centrální antiobesitika než antiobesitika založená na jiných principech. Bohužel řada těchto centrálně působících léků není již používána pro závažné vedlejší účinky (např. mazindol, sibutramin, dexfeuramin, rimobant). Na český trh nyní vstupuje nová fixní kombinace- Mysimba (naltrexon/bupropion ER). Jde o vhodně se doplňující centrální anorektický efekt dvou látek, jejich kombinace prokázala účinnost u obézních i obézních diabetiků. U diabetiků dochází k výraznému zlepšení glykovaného hemoglobinu a studie u nediatetiků i diabetiků ukazují komplexní efekt na složky metabolického syndromu. Provedena byla již i kardiovaskulární studie s velmi zajímavým pozitivním kardiovaskulárním efektem v prvních měsících léčby. Do české obezitologie a diabetologie tak vstupuje nová účinná fixní kombinace, která ukončuje téměř desetiletou přestávku v podávání centrálně působících antiobesitik u nás.

**Klíčová slova:** antiobesitika, bupropion, naltrexon, obezita, diabetes, metabolický syndrom kardiovaskulární efekt.

## Úvod

Obezita není jen nemoc metabolická, ale u většiny pacientů se uplatňují i změny centrálního nervového systému a přejídání. Historicky první antiobesitika působila centrálně a byla původně označována jako anorektika- léky potlačující chuť k jídlu. Později se u některých léků uvádělo, že komplexně mění jídelní preference a často potlačovala především příjem sladkých potravin. Obezita má určité vztahy k depresi a některé z těchto léků byly vyvinuty při vývoji antidepresiv nebo ovlivňovali podobné mediátory jako antidepresiva.

V historii farmakoterapie obezity byla takto účinnější centrální antiobesitika než antiobesitika působící na jiných principech. Bohužel řada těchto léků (např. mazindol, sibutramin, dexfeuramin, rimobant) není již používána pro závažné vedlejší účinky

jako například vyvolávání deprese, chlopnových vad či plicní hypertenze (podrobně v 1, 3).

Již několik let mají američtí lékaři dvě nové možnosti podávání léků k potlačení chuti k jídlu. Novým lékem je lorcaserin a současně byla povolena i fixní kombinace Qnexa, resp. Qsymia (phentermin + topiramát). Již v květnu 2012 byl lorcaserin schválen americkou FDA na základě klinických studií. Lorcaserin (Lorqess, Arena Pharmaceuticals) patří k nové generaci selektivních agonistů receptorů serotoninu a byl vyvinut pro ovlivnění pocitu sytosti. Používání není doprovázeno nežádoucími účinky. Velmi podrobně byly provedeny echokardiografie, neboť lék je příbuzný dexfeuraminu, který byl pozastaven pro chlopnové vady a plicní hypertenzi. Redukce hmotnosti minimálně po dobu 1 roku je výrazná. (podrobně v 1) Přes poměrně velmi úspěšné podávání léků ve Spojených státech nebyl žádný z obou preparátů schválen pro použití v Evropě.

## Mysimba- nové evropské antiobesitikum

Na trh se letos v Evropě i v České republice dostává nové bezpečné centrálně působící antiobesitikum- Mysimba (fixní kombinace naltrexon+bupropion ER).

### Bupropion

Bupropion je antidepresivum, které bylo v minulosti pod názvem Welbutrin zejména u obézních a u pacientů s rizikem vzestupu hmotnosti preferováno<sup>2</sup>, protože nevede k vzestupu hmotnosti. Pod názvem Zyban byl bupropion využíván i v léčbě závislosti na tabáku. Forma ER je účinná a vede k vyrovnaným hladinám léku a nižšímu výskytu vedlejších účinků.

### Naltrexon

Naltrexon je antagonist opiatových receptorů, který se používal při léčbě závislosti na alkoholu nebo na opiátech. Jeho působení je podobné naloxonu, od kterého se však liší dlouhodobějším účinkem a pozdějším nástupem účinku.

### Kombinace naltrexon- bupropion

Mechanismus účinku kombinace naltrexon- bupropion na redukci hmotnosti je jasný jen částečně. Proopiomenkorticinové neurony v nukleus arcuatus hypotalamu uvolňují alfa melanocyty stimulující hormony a beta endorfiny. Alfa melanocyty stimulující hormon (alfa MSH) působí anorekticky a beta endorfiny vytvářejí zpětnou inhibiční vazbu. Váhový úbytek je působen alfa MSH. Přidání naltrexonu blokuje tento inhibiční efekt beta endorfinů. Právě kombinace léků působí zajímavý efekt.

PLNOU VERZI ČASOPISU  
VČETNĚ INZERCE  
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI  
[WWW.SVL.CZ](http://WWW.SVL.CZ)

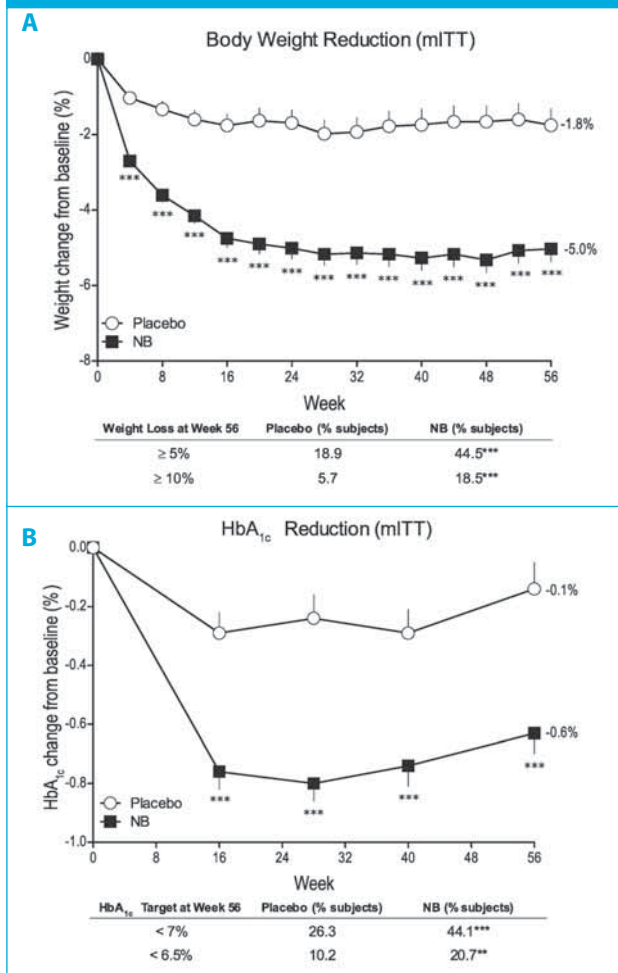
### Studie s kombinací naltrexon- bupropion

S kombinací bylo provedeno mnoho studií. Např. studie Waddenova studie<sup>4</sup> ukazuje pokles hmotností přes 9 % za rok. Studie u diabetiků navíc ukázaly i zajímavý pokles HbA1c a s efektem na složky metabolického syndromu. Zatím však lék není pokládán za anti-diabetikum. Nejčastějším vedlejším účinkem je nevolnost (až u 30 % pacientů), která téměř nikdy nevede k vysazení léku.

#### Efekt u diabetiků

Hollanderova studie publikovaná v časopise Diabetes Care<sup>5</sup> hodnotila podání 32 mg naltrexonu sustained-release (SR) a 360 mg bupropion ER u obézních a pacientů s nadváhou s diabetem 2. typu s podáním i bez podání perorálních anti-diabetik. Během 56 týdnů v zaslepené placebem kontrolované studii zahrnující 505 pacientů hmotnost klesla v průměru o 5 % a Hb A1c o 0,6 % (Obr. 1a, b)

**Obrázek č. 1. Pokles hmotnosti a Hb A1c po podání kombinace naltrexon- bupropion u diabetiků 2. typu. (podle 5)**



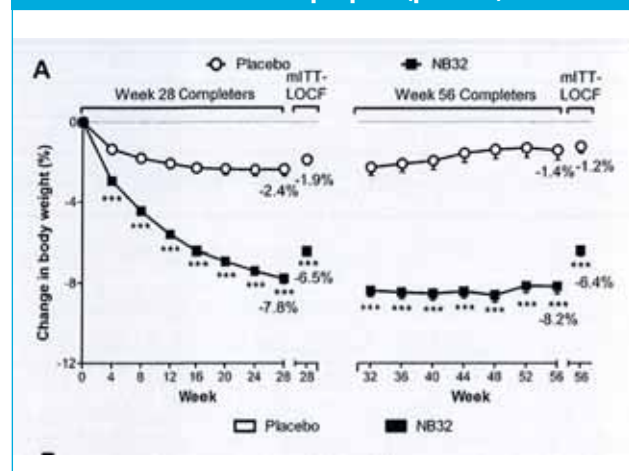
#### Efekt na metabolický syndrom

V další studii<sup>6</sup> byl podrobně zkoumán vliv na složky metabolického syndromu a další rizikové faktory aterosklerózy. Ve studii došlo k poklesu hmotnosti až o 8 % (obr. 2). Je přítomen velmi komplexní efekt na složky metabolického syndromu a rizikové faktory aterosklerózy- BMI, pas, triglyceridy, HDL, LDL cholesterol, CRP, insulinémie, citlivost na inzulín hodnocená HOMA indexem, systolický krevní tlak. V tabulce 1 shrnujeme signifikantní vliv na tyto faktory u nediabetiků a diabetiků<sup>5,6</sup>. Výrazný efekt je přítomen u obou skupin pacientů. U diabetiků převažuje vliv na kompenzaci diabetu, triglyceridy a HDL cholesterol, u nediabetiků pak vliv na systolický krevní tlak, lipidy a inzulínovou senzitivitu.

#### Kardiovaskulární studie

S kombinací naltrexon/bupropion byla provedena i kardiovaskulární studie<sup>7</sup>. V ní byl prokázán pozitivní kardiovaskulární efekt. Randomizovaná zaslepená studie zahrnovala 4 544 pacientů s podáním placebo a 4 456 pacientů, kteří dostávali naltrexon 32 mg a bupropion 360 mg denně. Poměrně vysoký byl průměrný věk pacientů 61 let, 32,1 % mělo anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, 85M% bylo diabetiků, průměrný BMI byl 36,6 kg/m<sup>2</sup>. Zjištěná redukce kardiovaskulárních příhod byla za léčby antiobesitkem signifikantní tedy pokles rizika na 0,59 resp. 0,89 po dosažení 25 %, resp. 50 % plánovaného počtu kardiovaskulárních příhod. Později se však rizika vyrovnávala s placebem. Autoři uzavírají, že bude třeba upřesnění ještě dalšími studii, protože studie nedosáhla plánovaného počtu příhod.

**Obrázek č. 2. Pokles hmotnosti v roční studii s kombinací Naltrexon- bupropion (podle 6)**



## Závěr

V současné době se významně rozšiřuje spektrum podávaných antiobesitik o kombinaci naltrexon+ bupropion- u nás pod názvem Mysimba. Oba léky se vzájemně potencují a jejich podání signifikantně snižuje hmotnost a zlepšuje profil většiny rizikových faktorů aterosklerozy. U diabetiků 2. typu významně klesá HbA1c. Dostává se nám tak do praxe nové antiobesitika, které v efektu překonává všechny dříve podávaná centrální antiobesitika.

Tabulka 1 Vliv na složky metabolického syndromu a rizikové faktory aterosklerozy u nediabetiků (podle 6) a diabetiků (podle 5)

Složka metabolického syndromu	Nediabetici (+ signif. efekt)	Diabetici (+ signif. efekt)
BMI	+	+
Obvod pasu	+	+
Glykemie na lačno		+
HbA1c		+
Inzulinemie	+	
HOMA inzulinová senzitivita	+	
Triglyceridy	+	+
HDL cholesterol	+	+
LDL cholesterol	+	
CRP	+	
Systolický TK	+	
Diastolický TK		

## Literatura:

- Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Triton, Praha, 2013.
- Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Triton Praha 2004.
- Svačina Š. Minulost a současnost centrálně působících antiobesitik. Medicína po promoci 2016, 4, v tisku
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* (Silver Spring). 2011 Jan;19(1):110-20.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group.: Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4022-9.
- Apovian CM1, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group.: A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring). 2013 May;21(5):935-43
- Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, Perez A, Smith SR. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Mar 8;315(10):990-1004.

# Listerióza není jen onemocněním imunodeficientních pacientů



**doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.**

Infekční klinika LF v Plzni, UK v Praze a FN Plzeň  
Třída Dr. E. Beneše 13, 30899 Plzeň, tel. 377402232.  
E-mail: sedlacek@fnplzen.cz

Biografické informace: 1983 promoce na LF UK v Plzni, 1986 I. atestace z vnitřního lékařství, 1989 nástavbová atestace z přenosných nemocí, 1989 obhajoba, CSc., 2002 habilitace – docent. Od 2010 přednosta Infekční kliniky LF UK a FN v Plzni. Člen výborů SIL a ČLS JEP v Plzni, předseda Akreditační komise pro infekční lékařství při MZ ČR.

## Abstrakt

Listerióza je vyvolána grampozitivní tyčinkou *Listeria monocytogenes*, která se vyskytuje v půdě, vodě a mnoha druzích potravin. Klinický obraz závisí na imunokompetenci hostitele. U imunokompetentních nakažených probíhá asymptomaticky, nebo jako gastroenteritida, vzácně jako meningitida. U imunodeficientních osob s poruchou buněčné specifické imunity lze očekávat septické průběhy s nebo bez meningitidy. Nákaza gravidní ženy může být spojena s vertikální infekcí plodu a následně s různě těžkým postižením jeho vývoje (od orgánových postižení po potrat nebo porod mrtvého plodu). V diagnostice se kromě klinického a laboratorního vyšetření, uplatňuje přímý průkaz patogena kultivací biologických materiálů a nověji i molekulárně-biologické metody (např. PCR). Lékem volby je stále ampicilin, při sepsi nebo meningitidě v kombinaci s gentamicinem. Prognóza onemocnění u imunokompetentních osob je obecně dobrá, u imunodeficientních záleží na typu postižení imunity a včasném řešení septického stavu. V ČR se ročně vyskytne přibližně třicet sporadických onemocnění, menší epidemie jsou spojovány hlavně s konzumací mléčných produktů.

## Úvod

Listeriózu (*L.*) lze definovat jako celosvětově se vyskytující bakteriální nákazu s horizontálním či vertikálním způsobem přenosu. Původcem onemocnění je grampozitivní tyčinka *Listeria monocytogenes* (*Lm*), která se běžně vyskytuje v půdě, vodě a různých potravinách

živočišného původu. Z přírodních zdrojů listerie infikují hospodářská, domácí i volně žijící zvířata a příležitostně také člověka.

## Historie

Původce onemocnění byl znám již od počátku 20. století a jeho název se několikrát změnil. V roce 1929 Nyfeldt prokázal, že listerie působí lidská onemocnění (1).

## Vlastnosti listerií

*Listeria monocytogenes* je fakultativně anaerobní grampozitivní nesporulující intracelulárně žijící tyčinka vybavená polárními bičíky, které jí umožňují pohyb. Ze šesti známých listerií je jediným lidským patogenem. Dle antigenní skladby lze podle O a H antigenů rozlišit nejméně 13 sérovarů. Lidská onemocnění vyvolávají nejčastěji sérovary 1/2a, 1/2 b a 4 b. *L.* se dokáže pomalu množit i při teplotě +2 °C, proto se potraviny dlouhodobě uskladněné v chladničce mohou stát významným zdrojem nákazy. Při růstu kolonií na krevním agaru se pozoruje inkompletní β-hemolýza. Kulturační média pro střevní bakterie však její růst inhibují. *L.* spolehlivě usmrtí teplota nad 75 st. C a pH nižší než 4.4 (2,3).

## Epidemiologie:

*L.* se nacházejí především v půdě a ve vodě. U mnoha druhů zvířat jsou součástí fyziologické střevní flóry, někdy však mohou u zvířat vyvolávat onemocnění. Nakažená hospodářská zvířata nemusí mít projevy nemoci, ale potraviny z nich vyrobené mohou být listeremi kontaminovány. Rizikové jsou zejména tepelně neupravené výrobky z nepasterizovaného mléka (měkké a plesnivé sýry, olomoucké tvarůžky, bryzda), výrobky z masa, včetně rybiho, mořské plody a neomytá zelenina.

Pro horizontální přenos listerií je nejčastější vstupní branou trávicí ústrojí. Vzácnější jsou nákazy oční spojivkou a kožní formy, které se mohou vyskytnout u zdravotnického personálu, který je v kontaktu s nemocnými novorozenci. V riziku mohou být rovněž veterináři, ošetřující nemocná zvířata. Přenos dýchacími cestami je vzácný. V úvahu dále přichází vertikální přenos, kdy se plod nebo novorozenec nakazí od matky transplacentálně nebo během porodu stykem s vaginálními sekrety, obsahujícími živé bakterie. Jiný interhumánní přenos není znám. Byly popsány hromadné výskyty na novorozeneckých odděleních prostřednictvím kontaminovaných pomůcek. Většina nákaz je asymptomatických a mnohé mohou vést k dlouhodobému nosičství listerií ve střevě (až 5 % zdravých dospělých rekonvalescentů) či v rodidlech.

Infekční dávka u savců činí 109 listerií. Pro člověka není

přesně známa, ale u těžce imunodeficientních osob může činit pouhých 1000 bakteriálních buněk, i když rozhodující je virulence konkrétního kmene. Po inkubační době jeden až čtyři týdny (7-70 dní) se onemocnění rozvíjí nejčastěji u jedinců s porušeným nebo dosud nezralým imunitním systémem (novorozenci, těhotné ženy, osoby starší 60 let, diabetici, nemocní s nádory, infekcí HIV nebo léčení imunosupresivy) (4).

V USA je ročně hlášeno 1000 - 2000 onemocnění, z nichž přibližně 25 % končí smrtelně. Incidence se pohybuje mezi 0,4-0,7/100.000 obyvatel. Přibližně 2/3 nemocných mají poruchu především buněčné specifické imunity. Neonatální nákazy mají incidenci 13/100.000 živě narozených dětí.

V ČR v roce 2006 proběhla epidemie ve 39 okresech. Ze 78 nemocných 13 osob zemřelo (Tab. 1). Průběhy onemocnění byly většinou těžší. Vehikulem byly měkké sýry. Přes relativně nízký výskyt má onemocnění vysokou smrtnost. Nemoc podléhá hlášení.

## Patogeneze

Onemocnění člověka začíná většinou požitím kontaminované potravy. Překonání žaludeční bariéry je usnadněno hypoaciditou. Lm následně přestupuje do střeva. Aktivní endocytóza a vstup Lm střevní sliznicí je umožněn internalinem A, povrchovým proteinem, který se váže na membránový receptor savčích buněk (E-cadherin). Pronikne-li Lm do krve, může být hematogeně transportována do různých orgánů. Lm má afinitu zejména k mozkové tkáni a placentě, tedy ke tkáním, jejichž buňky mají na povrchu E-cadherin (makrofágy, enterocyty, endotel mozkových cév a buňky placentárních klků). Enzymatická výbava (listeriolysin O a fosfolipáza) umožňuje listeriím intracelulární přežívání v enterocytech, makrofázích a hepatocytech. Lm se mohou uvolňovat z fagozomů do cytosolu fagocytujících buněk, v nichž se pomnoží, a jimi mohou být transportovány do různých orgánů. Faktorem virulence je i aktin-indukující protein (Act A), umožňující listeriím přímý přestup mezi buňkami, čímž se vyhnou účinkům komplementu, neutrofilních leukocytů i protilátek. Lm navíc vyžadují dostatečné množství iontů železa. Imunita proti listeriím je zprostředkována buňkami (makrofágy, CD8+ lymfocyty T), proto mechanismy a nemoci, které celulární imunitu poškozují, zvyšují vnímavost a zhoršují průběh L. Úloha specifických protilátek

a složek komplementu není zcela jasná, mohou se však podílet na opsonizaci (5,6).

Histologicky se v biotickém či sekčním materiálu mohou prokazovat miliární granulomy s centrální nekrózou jako důsledek imunitně zprostředkované zánětlivé reakce.

## Ohrožené skupiny

Mezi nejohroženější skupiny populace řadíme osoby nad 60 let věku, novorozence, těhotné ženy a osoby se sníženou imunitou (až 20 % populace – osoby s hematologickými malignitami, AIDS, alkoholici, osoby po transplantacích, léčení kortikosteroidy a antagonisty TNF). Průběhy mohou být odstupňovány od lehkých až po smrtelná onemocnění.

### 1. Získaná forma

U zdravých dospělých osob probíhá získaná listerióza často bezpříznakově, nebo jako chřipkovité onemocnění, tonzylfaryngitida s regionální lymfadenitidou, konjunktivitida nebo pouze jako uzlinový syndrom. Inokulace Lm do poraněné kůže může vyvolat pustulózní dermatitidu. U imunodeficientních osob je typická meningoencefalitida (letalita až 30 %), hnisavá meningitida, pneumonie nebo sepse s abscesy v různých orgánech. Listeriová endokarditida postihuje častěji osoby s nádory GIT. Alimentární nákazy se manifestují nejčastěji průjmem.

## Klinické obrazy

Lehký průběh s obrazem chřipkovitého onemocnění bývá spojen s alimentární či vzdušnou nákazou.

Febrilní gastroenteritida se může objevit u dosud zdravých, většinou dospělých, typicky do 24 hodin po požití velkého množství bakterií. Trvá jeden až tři dny. Projevuje se horečkou, vodnatým průjmem, nevolností, mohou se objevit bolesti hlavy, kloubů a svalů. Listerie je přítomna pouze ve střevech.

Listeriová tonzilitida se manifestuje povlakovou angínou a výrazným zvětšením submandibulárních uzlin s tendencí ke kolikvaci. Může připomínat oroglandulární formu tularémie nebo infekční mononukleózu.

Bakteriémie je důsledkem průniku listerií do krevního oběhu. Postihuje přednostně dospělé osoby. Klinickým projevem je akutní horečnaté onemocnění provázené myalgiemi, artralgiemi, cefaleou a bolestmi zad. Současně se mohou dostavit i gastrointestinální přízna-

Tab. 1 výskyt listeriózy v ČR v letech 2006 – 2015. Zdroj SZÚ Praha.

DG	diagnóza	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
A32	Listerióza	78	51	37	32	26	35	32	35	37	34



ky. Klinicky se zjišťuje hepatosplenomegalie, laboratorně leukopenie s relativní lymfocytózou. Septická forma s postižením vnitřních orgánů je velmi závažná.

Postižení CNS se nejčastěji vyskytuje u novorozenců, osob starých a oslabených nemocemi, jakými jsou např. nádorová onemocnění, AIDS, diabetes mellitus, jaterní cirhóza nebo astma. Druhou skupinu tvoří pacienti s iatrogeně indukovanou imunodeficiencí (např. osoby po transplantacích, užívající imunosupresivní léčbu, či osoby léčené protinádorovou chemoterapií). Lm má afinitu k mozkové tkáni, především k mozkovému kmeni a mozkovým obalům. Pokud imunitní systém není schopen zabránit šíření nákazy v organismu, manifestuje se meningitida, meningoencefalitida nebo encefalitida s typickými neurologickými příznaky (poruchy vědomí, křeče, zmatenost aj., v pokročilém stadiu koma a často i smrt). Lm sice není častou příčinou bakteriální meningitidy, avšak vykazuje nejvyšší mortalitu (až 22 %). Na rozdíl od bakteriálních meningitid jiné etiologie probíhá subakutně s postupně narůstající únavností, horečkou a cefaleou. Také meningeální příznaky bývají vyjádřeny méně, ani likvorový nález není tak výrazný jako u jiných bakteriálních meningitid, což často vede k pozdní diagnostice.

Hnisavá forma encefalitidy je běžná u novorozenců, po vyléčení může vést k hydrocefalu nebo mentálnímu postižení.

Rhombencefalitida je vzácná a objevuje se u dospělých osob. Začíná horečkou, nevolností, zvracením a bolestí hlavy. Typické jsou poruchy funkce hlavových nervů, poruchy mozečkových funkcí nebo hemiparézy a hypes- tezie s následnou poruchou vědomí. Až v 10 % se vytvoří mozkové abscesy.

Endokarditida představuje vysoké riziko vzniku sepse s vysokou smrtností (48 %). Může postihovat jak nativní, tak umělé chlopně.

Peritonitida ohrožuje hlavně pacienty s jaterní cirhózou.

Kožní formy onemocnění se vyznačují exantémem nebo puchýřemi (pustulózní dermatitida) a jsou někdy provázené horečkou nebo zimnicí. Mohou se objevit u osob, přicházejících do styku s infekčním materiálem (nemocní novorozenci, mrtvé plody).

Větší množství Lm kontaminujících oční spojivku může vyvolat konjunktivitidu.

Další lokalizované infekce: septickou artritidu, myokarditidu, arteriitidu, aortitidu, absces sleziny, osteomyelitidu nebo pneumonii (3).

2. Listeriόza v těhotenství a nákaza plodu  
Těhotné ženy mají až dvacetkrát vyšší riziko nákazy Lm než běžná populace. Důvodem

je snížená buněčná imunita (nejmenší účinnost mezi 26.-30. týdnem) v graviditě a afinita Lm k placentární tkáni. U těhotných žen se listeriόza nejčastěji projevuje chřipkovitými příznaky – horečkou, zimnicí, myalgie- mi, průjmem, ale i zvracením. Někdy je postižen nervo- vý systém s následnými projevy – cefaleou, vážnutím šije, zmateností, ztrátou rovnováhy a křečemi, jindy se dostaví bolesti v bedrech, nebo symptomy akutní cysto- pyelitidy.

Po nákaze gravidní ženy může Lm přestoupit na plod. Neléčená listeriόza znamená pro plod významné rizi- ko či následky. K nákaze plodu dochází buď ascendent- ně z pochvy, nebo transplacentárně při bakteriémii. Plod se infikuje polykáním a vdechováním kontamina- vané plodové vody nebo hematogenně z placenty, ale nejčastější příčinou perinatální infekce je kontaminace porodních cest stolicí matky.

Onemocnění plodu se může být příčinou předčasného porodu (před 35. týdnem gravidity, až v 70 %), abortu nebo narození mrtvého plodu (až v 50 %) s diseminova- nou infekcí charakterizovanou zánětlivými granulomy a mikroabscesy (granulomatosis infantiseptica). Intrau- terinní nákaza krátce před termínem porodu má obraz časně neonatální sepse (horečka, tachykardie, tachyp- noe, neurologické poruchy) s manifestací do šestého dne života, perinatální nákaza mívá charakter pozd- ní sepse nebo purulentní meningitidy s velmi závaž- nou prognózou (manifestace od 7. - 35. dne, mortalita 20-30 %) (Tab. 2). Poškození plodu je způsobeno zejmé- na trombózou cév, embolizací z placenty do mozku plodu a následnou hypoxií.

## Diagnόza

Kromě klinického vyšetření je důležitá pečlivě odebraná epidemiologická anamnéza (konzumace syrových potravin, mléčných výrobků, kontakt se zvířetem,

Tab. 2. Neonatální listeriόza (podle různých autorů).

Charakteristika	Časná neonatální listeriόza	Pozdní neonatální listeriόza
Mortalita (%)	25	15
Medián věku v dnech	1 (0-6)	14 (7-35)
Mužské pohlaví (%)	60	67
Nezralost (%)	65	20
Respirační postižení (%)	50	10
Meningitis (%)	25	95
Bakteriémie (%)	75	20
Příznaky u matky v perinatálním období (%)	50	0

koupání ve volné přírodě). Na listeriózu se pomýšlí vždy při potratu či porodu mrtvého plodu.

Nákazu potvrdí bakteriologické (kultivační, mikroskopické, imunofluorescenční) vyšetření biologického materiálu, odebraného z místa předpokládané infekce (hemokultura, pupečnická krev, likvor, hnis, výtěr z děložního hrdla, plodová voda, smolka, vzorky tkáně – placenta aj., stolice – nutno mikrobiologa upozornit, moč, podezřelá potravina). Stále častěji se používají i molekulárně genetické metody (PCR). Pro epidemiologické účely se používá sérotypizace, v poslední době rovněž pomocí PCR. Při meningitidě bývá likvor často xantochromní. Od sérologického vyšetření se ustoupilo pro nízkou senzitivitu a specifitu. V mnoha případech, zejména při postižení CNS a dalších orgánů, mají zásadní diagnostický význam zobrazovací metody (CT, MRI a PET CT/MRI).

### Diferenciální diagnostika

Na L. se pomýšlí především:

1. U gravidních žen při horečnatém stavu, zvl. v posledním trimestru, při porodu mrtvého plodu se známkami vrozené infekce a při novorozenecké sepsi nebo meningitidě.
2. Při kongenitálním postižení plodu, kdy je nutno odlišit zejména infekci CMV, T. gondii, Str. agalactiae, případně jiné novorozenecké nákazy, způsobující septický stav či meningitidu.
3. Při subakutním průběhu purulentní meningitidy, zejména u osob starších 60 let nebo těžce imunodeficientních jedinců, při hnisavé meningitidě s postižením mozku kmene, při subkortikální lokalizaci mozkových abscesů a při nálezů koryneformních bakterií při mikroskopickém vyšetření hnisu, krve nebo likvoru.
4. Při horečnaté gastroenteritidě s negativní kultivací, především pokud je v anamnéze údaj požití zrajících sýrů a jiných výrobků z tepelně nezpracovaných potravin živočišného původu.
5. Oroglandulární forma L. se musí odlišit od infekční mononukleózy, tularemie či toxoplasmózy.
6. U septické formy je třeba také pomýšlet na břišní tyf.

### Terapie

Lékem volby je ampicilin, u závažných průběhů podávaný ve vysokých dávkách (u dospělých 8-16 g/den i. v.), který u meningitidy, endokarditidy a u pacientů s poruchou buněčné imunity kombinujeme s aminoglykosidem (gentamicin 3 mg/kg/den, první 2 – 3 týdny). Délka léčby závisí na formě L. Léčba listeriové sepse trvá obvykle 14 dní, hnisavé meningitidy se léčí zpravidla tři

týdny, ale stavy komplikované postižením mozku kmene, nebo orgánovými či mozkovými abscesy až po dobu šesti týdnů. Ampicilin by měl být součástí léčby bakteriální meningitidy u novorozenců, osob rizikových a starších než 60 let. Účinná je rovněž léčba megadávkami krystalického penicilinu (20-30 mil. j. i. v.), karbapenemy a vankomycinem. V případě alergie na penicilinyvé přípravky lze užít makrolidy, doxycyklin či kotrimoxazol. V graviditě při příznacích amnionitidy se podává ampicilin 4-6 g/den i. v., bez známkem amnionitidy amoxicilin 1-2 g/den p. o. Při známé alergii na penicilin lze užít např. spiramycin a ve druhém trimestru i kotrimoxazol. K léčbě časně neonatální listeriózy se použije ampicilin s gentamicinem i. v. po dobu nejméně 14 dní, při pozdní neonatální listerióze se ampicilin s gentamicinem aplikuje i. v. až do negativity likvoru (14-21 dní).

### Prognóza

Kongenitální a perinatální nákazy mají špatnou prognózu. Mortalita časně onemocnění novorozenců je asi 30-60 %, u pozdní formy 10 %. Vážné následky nacházíme u 20-40 % novorozenců, kteří nákazu přežijí (plicní onemocnění, hydrocefalus aj.). Časně podávání antibiotik infikovaným matkám zvyšuje procento přežití novorozenců.

Mortalita listeriózy s postižením CNS u dospělých činí 20-50 %, vyšší mortalita je u rizikových skupin obyvatel. Průměrná mortalita u L. může dosahovat 20 až 30 %, u pacientů nad 60 let se blíží 60 %, neléčená encefalická forma může vést ke smrti až v 70 % případů.

### Prevence

Lm může být přítomna v mnoha potravinách především živočišného původu. Rizikové jsou potraviny, které se před vlastní konzumací tepelně neupravují a pokrmy, které byly dlouho skladovány v chladničce. Důkladná tepelná úprava masných i zeleninových jídel a oddělení ukládání syrového masa, zeleniny, polotovarů od hotových jídel v chladničce je nezbytné (Tab. 3). Profylaktické podávání kotrimoxazolu těžce imunodeficientním nemocným je vhodné. Izolace nemocných není nutná. Očkování není k dispozici. Narůstá význam kontrolní činnosti cestou veterinární a hygienické služby s cílem zvyšovat zodpovědnost výrobců, prodejců, služeb hromadného stravování a dodržování příslušných technologických postupů, norem a předpisů (o mikrobiologických požadavcích na potraviny) pro manipulaci, transport a uskladňování potravin. Důležité je respektování záruční doby potravin a dostatečná informovanost osob v riziku.

Tab. 3 Zásady prevence listeriózy podle CDC 1992 (3)

1.	Pečlivě tepelně upravit všechny potraviny ze zvířecích zdrojů
2.	Vždy dobře umýt syrovou zeleninu a ovoce
3.	Syrové maso skladovat odděleně od zeleniny, ovoce a vařených jídel
4.	Nepít syrové nepasterizované mléko a nekonzumovat výrobky z něho
5.	Mýt si pečlivě ruce a nástroje použité při práci se syrovým masem, zabránit křížení potravin a nástrojů
<b>Pro osoby ve zvýšeném riziku (imunokompromitovaní, těhotné) navíc platí:</b>	
1.	Vyhýbat se konzumaci měkkých a plísňových sýru (feta, brie, camembert)
2.	Dříve uvařená jídla před konzumací znovu řádně ohřát
3.	Vyhýbat se jídlům z lahůdek (saláty, chlebičky)

### Shrnutí pro praxi

Původce listeriózy se vyskytuje běžně v našem okolí. Onemocnění není běžné, ale jeho průběh může být velmi závažný. U imunokompetentních osob onemocnění probíhá většinou jako gastroenteritida, při poruchách buněčné specifické imunity pak jako závažná sepse nebo meningitida. Nákaza gravidní ženy spojená s vertikální infekcí může způsobit různě těžká postiže-

ní vývoje, potrat nebo porod mrtvého plodu. Diagnózu potvrdí kultivace, nebo detekce části genomu. Lékem volby je ampicilin, zpravidla v kombinaci s gentamicinem. Prevence musí být zaměřena na správné technologie, uskladnění a zpracování potravin a jejich dostatečnou tepelnou úpravu. Imunodeficientní by neměli požívat tepelně neupravená masa a mléčné výrobky z nepasterizovaného mléka.

### Přehled literatury:

1. Černý Z. Listeriové infekce. In: Beneš J. a spol. Infekční lékařství. Praha, Galén, 2009:211-212.
2. Gray MJ, Freitag NE, Boor KJ.: How the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* mediates the switch from environmental Dr. Jekyll to pathogenic Mr. Hyde. *Infect Immun.* 2006;74(5):2505-12.
3. Lorber B. *Listeria*. In: Schlossenberg D. *Clinical Infectious Disease*. Cambridge University Press, 2008:1005-1012.
4. Ringelmann R, Stegmüller B, Franzen H, Just I. Listeriosis: case report and repertorium. *Immun Infekt.* 1984;12(2):89-93.
5. Staňková M, Marešová V, Vaništa J. *Infekční lékařství. Minimum pro praxi*. 2. Vydání, Praha Triton 2002.
6. University of South Carolina. *Microbiology and immunology online* [online]. Poslední revize 2009. <http://pathmicro.med.sc.edu/ghaffar/zoonoses.htm>

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](http://www.svl.cz), a to **nejpozději do 21. 11. 2016**.

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.

**Správné odpovědi z čísla 07/2016:** 1c, 2b, 3ab, 4c, 5abc, 6bc, 7a, 8b, 9a, 10abc

### ZNALOSTNÍ TEST JE HODNOCEN 2 KREDITY ČLK

**1. Správné tvrzení o sporadickém karcinomu pankreatu (skp) je:**

- a) S rozvojem diagnostických metod došlo k podstatnému zlepšení prognózy nemocných se SKP
- b) Výskyt SKP v ČR i v Evropě trvale narůstá
- c) Česká republika zaujímá první místo v incidenci SKP

**2. Mezi charakteristiky rizikových skupin pro sporadický karcinom pankreatu patří:**

- a) Muži a ženy ve věku nad 50-70 let s nově vzniklým diabetem ( $\leq 2$  roky), a váhovým úbytkem ( $> 2$  kg) nebo trvale nízkým BMI
- b) Osoby s diabetem 2. typu, u nichž po antidiabetické léčbě nedochází k normalizaci nebo zlepšení glykoregulace a tělesná hmotnost stagnuje nebo klesá
- c) Obézní osoby s paradoxně nízkou hladinou celkového cholesterolu a LDL cholesterolu

**3. Která potravina není riziková s ohledem na listeriózu:**

- a) Čerstvě uvařený guláš
- b) Jogurt s živou kulturou
- c) Tuňákový salát

**4. Jak se listerióza diagnostikuje:**

- a) Mikroskopicky po obarvení
- b) Sérologicky
- c) Kultivačně

**5. Léčba gravidních žen s L. amnionitidou:**

- a) Tetracykliny p. o.
- b) Ampicilinem i. v.
- c) Amoxicilinem p. o.

**6. Významný efekt probiotik byl prokázán v případě:**

- a) Akutních průjmů
- b) Dráždivého tračnicku
- c) Postantibiotických průjmů

**7. Vyberte správná tvrzení:**

- a) Probiotika jsou vhodná jako adjuvantní terapie v léčbě klostridiové enterokolitidy
- b) Probiotika mají svůj hlavní význam při invazivních bakteriálních průjmech
- c) Vyšší dávky probiotik jsou spojeny s výraznějším efektem

**8. Nové antiobesitikum Mysimba má zatím prokázaný efekt na:**

- a) Prevenci diabetu
- b) Dyslipidemii
- c) Kompenzaci diabetu

**9. Výrazný efekt Mysimby na hmotnost je podmíněn tím, že:**

- a) Efekt obou složek se sčítá
- b) Obě složky působí snížení hmotnosti různými mechanismy
- c) Jedna složka blokuje adaptaci na efekt druhé složky

**10. Dle výsledků studie SPRINT lze pro většinu pacientů s hypertenzí doporučit cílový systolický tlak:**

- a) 130 mmHg
- b) 135 mmHg
- c) 140 mmHg

**Správné mohou být 1–3 možnosti.**  
Využijte tři platné pokusy o vyřešení tohoto testu elektronickou cestou na adrese [www.svl.cz](http://www.svl.cz).

### ODPOVĚDNÍ LÍSTEK – TEST Č. 8/2016

Jméno a příjmení \_\_\_\_\_

Adresa pracoviště \_\_\_\_\_

Členské číslo SVL (povinný údaj)  
(bez tohoto čísla nemohou být kredity přiděleny)

Zakroužkujte 1–3  
správné odpovědi:

- |          |       |           |       |
|----------|-------|-----------|-------|
| <b>1</b> | a b c | <b>6</b>  | a b c |
| <b>2</b> | a b c | <b>7</b>  | a b c |
| <b>3</b> | a b c | <b>8</b>  | a b c |
| <b>4</b> | a b c | <b>9</b>  | a b c |
| <b>5</b> | a b c | <b>10</b> | a b c |

# Vzdělávací semináře

v listopadu 2016



SVL ČLS JEP

## Hlavní témata

**Funkční poruchy dolního zažívacího traktu.  
Jak pomoci lidem s metabolickým syndromem:  
hubnutí, cvičení, farmakoterapie.**

den	datum	čas	město a místo konání
pondělí	7.11.	16.30–20.30	Aula SZŠ, Příluky 372, Zlín
úterý	8.11.	16.00–20.00	Hotel Zlatá Štika, Štrossova 127, Pardubice
středa	16.11.	17.00–21.00	presbytář Hotelu Gustav Mahler, Křížová 4, Jihlava
sobota	19.11.	9.00–13.00	Aula Právnické fakulty UP Olomouc, tř. 17. listopadu 8, Olomouc
sobota	19.11.	9.00–13.00	Šafránkův pavilon, alej Svobody č. 31, Plzeň
pondělí	21.11.	16.00–20.00	Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39, Brno
středa	23.11.	16.00–20.00	Clarion Congress Hotel, Pražská třída 2306/14, České Budějovice
čtvrtek	24.11.	16.00–20.00	Nové Adalbertinum, Velké náměstí 32, Hradec Králové
čtvrtek	24.11.	16.00–20.00	Clarion Grandhotel Zlatý Lev, Gutenbergova 3, Liberec 1
čtvrtek	24.11.	16.00–20.00	Hotel Imperial, Tyršova č. 6, Ostrava
čtvrtek	24.11.	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, Praha 2
čtvrtek	24.11.	16.00–20.00	Clarion Congres Hotel, Špitálské náměstí 3517, Ústí nad Labem
středa	30.11.	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, Praha 2