

practicus

odborný časopis praktických lékařů | číslo 2 | ročník 2

www.practicus.cz



Ateroskleróza

Antihistaminika

Atypické pneumonie

ATB léčba ORL infekcí

Léčba erektilní dysfunkce

Informační stránky SVL ČLS JEP



Yamanouchi - FORCID



Vážení kolegyně a kolegové,

společnost SVL ČLS JEP úspěšně započala svůj nový vzdělávací program věnovaný probírání vztahující se problematiku a diskusi nad doporučenými postupy pro praktické lékaře (dále DP). Tento program mezi praktiky vzbudil velký zájem, a to nás těší. Mrzí nás, že jsme nemohli vyhovět časovým možnostem všech kolegů. Termíny seminářů někde kolidují s jejich odpoledními službami, mnozí upřednostňují konání seminářů o sobotách. Vaše připomínky monitorujeme a budou využity pro plánování příštího vzdělávacího programu.

Další problém, se kterým se potýkáme, je, že DP pro praktické lékaře, garantované ČLS JEP, nejsou zatím k dispozici v tištěné formě. DP jsou volně přístupné ke stažení na webových stránkách www.cls.cz/dp ve formě, která zatím neprošla profesionální redakční úpravou. V současné době probíhají jednání o autorských právech a dalším osudu tiskového vydání DP. SVL se snaží zpřístupnit DP ke konzultaci alespoň s praktickými lékaři zúčastněnými na seminářích a prověřit jejich realizovatelnost v terénu. Mrzí nás, že diskuse nad DP je zatím takto ztížena. Přesto dostáváme Vaše připomínky k současným doporučeným postupům a to buď během vlastních seminářů nebo nám je posíláte písemně na sekretariát SVL. Mnozí kolegové vnímají DP jako restriktci jejich lékařské autonomie. Je třeba zdůraznit, že jde a vždy půjde pouze o **doporučené**, tj. **ne-povinné** postupy, ve kterých by lékaři měli nacházet odbornou pomoc.

Na informační dvojstránce SVL v tomto čísle najdete poznámky ze semináře věnovaného problematice pohybového ústrojí, který v rámci cyklu DP proběhl v Brně. V každém čísle našeho časopisu chceme nadále věnovat prostor ke sdělování zajímavých informací z úspěšných seminářů v jednotlivých regionech.

Vítáme Vaše dotazy, příspěvky a připomínky.

MUDr. Jaroslava Laňková
Předsedkyně redakční rady

Redakční rada

- ▶ **MUDr. Jaroslava Laňková**
Předsedkyně redakční rady
Praktická lékařka, Praha

- ▶ **MUDr. Otto Herber**
Odborný poradce
Místopředseda SVL ČLS JEP

- ▶ **MUDr. Věra Adámková, CSc.**
IKEM Pracoviště preventivní kardiologie, Praha
- ▶ **MUDr. Marcela Bradáčová**
Praktická lékařka, Brno
- ▶ **MUDr. Ján Dindoš**
Praktický lékař a plicní lékař, Praha
- ▶ **Prim. MUDr. Viktor Kašák**
LERYMED, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.**
Infekční oddělení FN Bulovka, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Miloše Sedláčková, CSc.**
KDDL - gastroenterologie, VFN Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc.**
Pracoviště klinické farmakologie
Centra diabetologie IKEM, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Oldřich Vlnař, DrSc.**
Konzultant Psychiatrické léčebny
v Bohnicích, Praha
- ▶ **Doc. MUDr. Ludmila Vyhnanáková, CSc.**
ORL, FN Motol, Praha

Najdete v příštím čísle...



- ▶ **Alergie**
- ▶ **Osteoartróza**
- ▶ **Hypolipidemika**
- ▶ **Hypertenze a DM**

Obsah

- ▶ **Klinická farmakologie cefalosporinových a makrolidových ATB**
Doc. MUDr. Tomáš Sechser, CSc. 5
- ▶ **Aktuální pohled na léčbu bolesti**
Prim. MUDr. Jiří Kozák 8
- ▶ **Léčba poruch spánku u duševně nemocných**
MUDr. Anežka Ticháčková 13
- ▶ **Pohled do historie**
Vzteklina 15
- ▶ **Hyperlipidémie v ordinaci praktického lékaře**
Doc. MUDr. Aleš Žák, DrSc. 16
- ▶ **SVL informuje**
Informace o vzdělávacím programu SVL ČLS JEP na rok 2003 21
- ▶ **Alzheimerova demence a zkušenosti s léčbou**
Doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc. 16
- ▶ **Ze zahraničního odborného tisku**
Celiakie: běžnější problém, než si myslíme 28
- ▶ **Vředová choroba gastroduodena**
Doc. MUDr. Jitka Zelenková, CSc. 29
- ▶ **Respirační infekce**
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. 33
- ▶ **Informace pro pacienty**
Jak na chřipku 38
- ▶ **Revmatoidní artritida**
Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. 39



practicus

odborný časopis praktických lékařů

Redakce a inzerce:

Branická 141, 147 00 Praha 4
tel.: +420 244 467 641
fax: +420 244 462 959
e-mail: info@practicus.cz

Předsedkyně redakční rady

MUDr. Jaroslava Laňková
SVL ČLS JEP
U Hranic 16, 100 00 Praha 10
e-mail: lankova@svl.cz



Garance distribuční databáze
**Lékařské informační
centrum - Katalog lékařů
a zdravotnických zařízení®**
Lékařský dům, P.O.BOX 30
Sokolská 31, 120 21 Praha 2

**Distribován ZDARMA
všem praktickým lékařům v ČR.**
Ostatní zájemci 37 Kč/výtisk + poštovné.

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

Seznam inzerentů...

- ▶ Aliud Pharma CZ
- ▶ Biochemie
- ▶ KRKA
- ▶ Eli Lilly
- ▶ Medimport
- ▶ Merck
- ▶ Richter Gedeon
- ▶ Yamanouchi

Současné možnosti léčby erektilní dysfunkce

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice

Praha - GEST

Souhrn:

Impotence je termín historický, který shrnuje řadu problémů. Historickému dělení impotentia coeundi, impotentia generandi, impotentia satisfactionis odpovídají přibližně dnes užívané termíny erektilní dysfunkce, infertilita a orgastická dysfunkce. Z tohoto pohledu je problém nahlížen pouze z perspektivy muže, ale vždy jde o problém párový, partnerský. Podle pohlaví dnes dělíme sexuální dysfunkci na mužskou (male sexual dysfunction = **MSD) a ženskou (female sexual dysfunction = **FSD**). V tomto článku se budeme soustředit na mužskou sexuální dysfunkci, erektilitu a spokojenost pacientů s různými možnostmi léčby. Je třeba připomenout častou koincidenci dysfunkce ejakulární, orgastické a snížení sexuálního zájmu.**

Klíčová slova:

erektilní dysfunkce,

Erektilní dysfunkce je definována jako nejméně 3 měsíce trvající perzistentní či opa-

tabulka č. 1

Prevalence erektilní dysfunkce

(v závislosti na věku)

věk:	%
40 let	39 %
50 let	48 %
60 let	57 %
70 let	67 %

kující se neschopnost dosáhnout a udržet erekci penisu dostačující k provedení uspokojivého sexuálního styku.

Incidence erektilní dysfunkce odpovídá asi 10 % celkové dospělé mužské populace, ovšem jen 10 % postižených mužů vyhledá lékařskou pomoc. (Massachusetts Male Aging Study 1994).

Příčiny erektilní dysfunkce:

Podle etiologie dělíme erektilní dysfunkci na:

- ▶ kavernózní (inkompetence kavernózní svaloviny penisu)
- ▶ arteriogenní
- ▶ hormonální
- ▶ psychogenní
- ▶ neurogenní
- ▶ venogenní

Dělení je do značné míry umělé, ve většině případů je příčina kombinovaná. Není na světě muže, kterého by dlouhodobější organicky podmíněná sexuální dysfunkce nevyvedla psychicky z míry. Velmi častý je psychogenní „circulus vitiosus“: selhání – obava ze selhání – další selhání, který se velmi „dobře“, potence v součinnosti se základním organickým postižením. Podvědomé „plánování“ sexuální aktivity zde působí výrazně negativně. Kavernózní erektilní dysfunkce, způsobená insuficiencí hladké svaloviny penisu (neschopností nasát a udržet krev v sinusoidách kavernózních těles) navazuje velmi často na chronickou ischemii svaloviny a endotelu sinusoid při obstrukční chorobě arteriální, a na andropenii.

Snížené hladiny androgenů jsou důležitým

faktorem sexuální senzory CNS, transmise vzruchu neurony a na nervosvalové synapsi. Ovlivňují emocionalitu a psychickou reaktivitu muže, tj. samotný začátek sexuální reakce.

„Čistě“ venogenní erektilní dysfunkce, způsobená přítomností aberantních vén obcházejících venookluzivní mechanismus kavernózní svaloviny se vyskytuje zřídka, je však na ni nutno myslet u nonresponderů na farmakoterapii – tj. u těch, jimž nepomáhají léky.

Primárně neurogenní porucha erektility postihuje pacienty s lézí míšni a s periferními neuropatiemi.

Pacient trpící diabetes mellitus může být příkladem kombinovaného organického postižení arteriálního, kavernózního, neurogenního, hormonálního a také psychogenního.

Andrologická diagnostika laboratorní, neinvazivní a invazivní představuje velmi rozsáhlou kapitolu. Pro účely článku jen velmi stručný přehled:

1) Základní vyšetření: zahrnuje anamnézu, fyzikální vyšetření (nezapomenout per rectum!) a laboratorní testy: glykémie, testosteronémie, prostatický specifický antigen u mužů nad 40 let. Screeningově se stanovuje cholesterolemie, lipidémie. Informace pacienta a diskuse o možnostech léčby je nedílnou součástí této fáze diagnostiky.

2) Neinvazivní andrologická vyšetření:

- ▶ psychosexuální andrologické vyšetření
- ▶ dopplerovské farmakodynamické vyšetření penilních cév
- ▶ dopplerovské vyšetření skróta a varlat
- ▶ transrektální sonografie prostaty, ejakulárních duktů a semenných váčků
- ▶ detailní hormonální vyšetření
- ▶ monitorace noční penilní tumescence
- ▶ kavernózní EMG (SPACE)
- ▶ „Body Mass Index“ – měření procenta tělesného tuku

3) Invazivní andrologická vyšetření: jsou již přípravou k plánovanému operačnímu výkonu (např. operace na cévním řečišti penisu, implantace protézy):

- ▶ farmakofalloarteriografie
- ▶ kavernózometrie a kavernózoografie
- ▶ biopsie tkáně penisu.

Kvalitní andrologická diagnostika musí sloužit dvěma základním terapeutickým požadavkům:

1. **Bezpečnost terapie:** detekce rizikových skupin z hlediska nebezpečí přehlédnutí závažného celkového onemocnění („underdiagnosis“) a terapeutických kontraindikací.

2. **Účinnost terapie:** cílená terapie sexuální dysfunkce podle kauzální příčiny je podstatně efektivnější než terapie vedená systémem „pokus – omyl“. Diagnostické požadavky je nutno respektovat, jinak léčba neplní své základní funkce:

- ▶ léčení příčiny = kauzální medicínské hledisko
- ▶ úleva pro pacienta = symptomatologické hledisko.

Oba přístupy (kauzální/symptomatický) mají stejný význam, oba je nutno u konkrétního pacienta individuálně zvážit, je nutné je vysvětlit a je možné je kombinovat.

Terapie erektilní dysfunkce

Léčba erektilní dysfunkce zaznamenala rychlý vývoj zejména během posledních 25 let.

Tři hlavní milníky jsou:

- ▶ práce doc. Míchala, zabývající se revaskularizací kavernózních těles
- ▶ intrakavernózní podávání vazoaktivních látek, zejm. PGE-1
- ▶ sildenafil citrát jako první blokátor PDE-5.

Tyto kroky měly význam zejména v tom, že umožnily efektivní terapii dosud těžko zvládnutelných potíží, a i když někdy nebyly optimálním řešením pro většinu pacientů (revaskularizační operace penisu). Byly ale neobyčejně důležité pro získávání informací o příčině potíží a pro změnu přístupu medicíny i laické veřejnosti k sexuálním problémům.

Všechny léky mají své indikace, vedlejší nežádoucí účinky a procento úspěšnosti léčby. Volba bezpečného a účinného léku pro konkrétního pacienta (“the right drug for the right patient,“) je základní rozvahou v terapii erektilní dysfunkce.

Jako “gold standard,“ byla a dosud ještě je označována intrakavernózní injekce **prostaglandinu E – 1** (PGE-1). Mechanismus jeho účinku spočívá v aktivaci intracelulární adenylátcyklázy v kavernózních svalových buňkách a zvýšení produkce cyklického AMP. Zvýšená hladina cAMP ve-

de k relaxaci sinusoid kavernózních těles a k erekci.

Jako „zlatý standard“ v medikamentózní terapii erektilní dysfunkce se PGE-1 označuje proto, že se užívá již téměř 20 let a jeho účinky pozitivní, negativní i dlouhodobé jsou již velmi dobře známé.

Kontraindikace terapie PGE-1 jsou hypersenzitivita k PGE-1 a stavy predisponující k priapizmu: sickle cell anemie, mnohočetný myelom a leukémie. Zvýšené opatrnosti je nutno dbát u pacientů s prolongovanou erekcí v anamnéze, angulací penisu, korporeální fibrózou, plastickou indurací penisu, při kombinaci s jinými vazoaktivními látkami a antikoagulancii. Komplikace jsou zejména bolestivá erekce, hematom v místě vpichu, priapizmus a riziko vzniku lokální fibrózy. Kromě injekční formy je vyráběn také PGE-1 pro intrauretrální podání (**MUSE – Medicated Urethral System for Erection**). Výrazně jednodušší je zde možnost podání ve formě pellety (miničípku) zavedeného pomocí sterilní 3 cm dlouhé tyčinky do uretry, odkud za pomoci masáže uretry difunduje PGE-1 do korporeální svaloviny. V dohledné době však u nás nebude dostupný, ač je v České republice registrován. Výhodou PGE-1 je relativně dobrý efekt – u intrakavernózních injekcí 70%, u intrauretrálního podání 43% pacientů (Porst 1999). Nevýhodou je relativně vysoký “drop out,“, tj. počet pacientů, kteří zanechají léčby. U intrakavernózní terapie do 2 let zanechá terapie 55% pacientů, u MUSE do 15 měsíců až 75% pacientů. Na “drop out,“ se ale podílí i pacienti, kteří zanechali léčby proto, že po určité době došlo ke zlepšení stavu a lék již nepotřebují.

Centrální alfa-2 blokátory na bazi **indolových alkaloidů** (yohimbin) patří mezi nejstarší léky na sexuální dysfunkce, původem z kůry stromu *Corynanthe yohimbé* (Kamerun). Mají účinek sexuálního tonika. Presynaptickou blokádou na úrovni CNS zvyšují hladinu katecholaminů v mozkových buňkách, a ovlivňují i hladinu serotoninu v CNS. Mají proto i působení antidepressivní. Jejich vedlejší účinky však mohou způsobit pocity agitovanosti, nespavost, návaly krve do hlavy, závratě a pocení. V terapeutických dávkách nejsou však popisovány závažné komplikace. Pro velmi výraznou interindividuální variabilitu je těžké hodnocení efektu. U některých pacientů převažují vedlejší účinky již při nízké dávce (5 – 10 mg yohimbin hydrochloridu denně) při absenci účinků pozitivních. Jiní pacienti velmi dobře snášejí i denní dávky kolem

50 mg, při dobrém efektu a bez vedlejších nežádoucích účinků.

U nás je registrován preparát Afrodor 2000, který obsahuje extrakt quebracha s yohimbinem jako účinnou látkou, acetylcarbromal a vitamin E. Yohimbin hydrochlorid s titrací dávky lze předepsat maggistrálně.

Fentolamin v perorální formě (Vasomax) je ve stadiu klinických studií. Měl by uplatňovat svůj alfa1 adrenergní efekt cévní a neurogenní u mužské i ženské sexuální dysfunkce.

Centrálně působícím kondicionérem, který ovlivňuje vnímání sexuálních podnětů na úrovni struktur thalamu a hypothalamu (ncl. paraventricularis, mediální preoptická oblast) je **apomorfín hydrochlorid (UPRIMA™)** v sublingvální formě a v submetické dávce. Účinek léku díky rychlé absorpci sliznicí spodiny ústní a bukální je rychlý (do 20 minut). Je nutná sexuální stimulace, senzorické podněty zrakové, taktilní, čichové a emocionální jsou ovlivněny pozitivně stimulací dopaminergních receptorů (zejm. D2). Důsledkem podání léku je intenzivnější odpověď na sexuální stimulaci v CNS s odezvou v periferním cévním a kavernózním systému penisu. Nežádoucí účinky (hlavně nausea) se objevují asi u 7% pacientů, dávkování léku je 2 až 3 mg pro dospělou osobu, efektivita velmi interindividuální (ve srovnání s placebem 17 – 20%). Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících jiné léky, ovlivňující dopaminergní systém (při morbus Parkinson, depresích) a u pacientů s nestabilním onemocněním kardiovaskulárním.

K léčbě erektilní dysfunkce lze využít i podtlakového přístroje, či indikovat operaci. **Podtlakové erekční přístroje** navozují erekci **pasivní aspirací krve, penilní protězy a operace cévního zásobení penisu** mají svoji velmi úzkou indikaci, která patří do rukou androloga.

Sildenafil citrát (Viagra™) je periferní kondicionér, první blokátor 5. izoenzymu fosfodiesterázy, který byl použit k léčbě erektilní dysfunkce v perorální formě. Působí na kavernózní svalovinu topořivých tělísek penisu. Aby mohl projevit svoji účinnost, je nutná sexuální stimulace. Byl prvním lékem, který v oblasti léčby erektilní dysfunkce (ED) přinesl to, co dosud jiný lék neposkytoval: nejsnadněji akceptovatelnou formu podání per os při relativně rychlém efektu v řádu desítek minut (podle toho, zda je užít při prázdném či plném žaludku 30 až 120 minut) a účinnost asi do 4 hodin

Eli Lilly - CIALIS

po podání. Nežádoucí účinky způsobené zejména periferní vazodilatací jsou obvykle tolerovatelné a málokdy jsou důvodem k přerušení užívání. Současně se v souvislosti s ním začalo velmi intenzivně diskutovat o bezpečnosti terapie erektilní dysfunkce. Lék byl původně vyvíjen jako preparát k léčbě ICHS a byla zjištěna možnost závažných interakcí s některými kardiologickými léky.

Ve snaze o stanovení poměru prospěch/riziko léčby („benefit/risk ratio“) bylo získáno velké množství nových poznatků, které posouvají terapii ED a celou andrologii výrazně kupředu.

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

Relativními kontraindikacemi jsou: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či život ohrožující arytmie v posledních šesti měsících, nestabilní kardiovaskulární onemocnění a retinitis pigmentosa. Opatrnosti je třeba při kombinované antihypertenzní léčbě, úprava dávky při podávání s jinými léky (cimetidin, erytromycin), při selhávání jaterních a ledvinných funkcí a u pacientů nad 65 let, kde je předpokládána snížená clearance léku.

Lék je k dispozici v tabletách po 25, 50 a 100 mg, maximální frekvence užití jakékoliv dávky je 1x za 24 hodin.

Kromě zajištění bezpečnosti léčby je třeba léčbu správně indikovat – nejen aby neuškodila (lze bez rizika léčit některými vitamínovými preparáty) ale aby byla racionálně efektivní. Roli hrají i ekonomické faktory léčby.

Z hlediska predikce pozitivního efektu léku ukazují výsledky účinnosti sildenafilu rozptyl 43% (kupř. po rozsáhlé operaci v pávní – radikální prostatektomii) až 84% (psychogenní etiologie ED).

Zdroj: Souhrn údajů o přípravku, schválený českým SÚKL a americkým FDA. Z analýz etiopatogenetického nálezu u pacientů vyplývá, že s výraznějším organickým nálezem klesá účinnost preparátu. Týká se to postižení arteriogenního, kavernózo-genního i hormonálního.

U poruchy arteriální perfúze a kavernózní inkompetence je nedostatečný efekt podměněn hemodynamickými zákonitostmi. Cyklický GMP je terminálním neurotransmitérem („second messenger“) vedoucím k relaxaci kavernózní svalové buňky, zapojeným

v jejím energetickém guanozintrifosfátovém řetězci. Kavernózní insuficience je často způsobena chronickou ischemií kavernózní svaloviny při arteriální okluzi, kdy dochází k negativní změně poměru zastoupení aktivních kavernózních svalových buněk vůči fibroblastům v kavernózních tělesech. Dochází také k lézím endoteliálních buněk jemných sinusoideálních arteriol, které produkují významné periferní neurotransmitery. Je-li nedostatek svalových a endoteliálních buněk, nemůže se efekt hromadění cGMP po blokadě PDE-5 klinicky uplatnit. Snížení efektu blokátorů PDE-5 koreluje se sníženou hladinou androgenů. Nedostatek testosteronu prokazatelně snižuje aktivitu nitric oxid syntetázy (nitric oxid = „first messenger,“) v NANC nervových zakončeních – tedy na začátku neurotransmitterového řetězce v kavernózní tkáni.

U pacientů s výraznou androgenní deficiencí je nižší efekt léku dán pravděpodobně také nesprávným očekáváním pacienta. Blokátory PDE-5 neovlivňují sexuální apetenci, touhu, libido, „sexuální náboj“, pacienta. Neovlivňují chuť do sexuálních aktivit a sexuální apetenci, jejichž absence je subjektivně pocíťována v komplexu příznaků parciálního androgenního deficitu u mužů staršího věku (PADAM), ale i u mladších mužů s andropenií. Svým selektivním efektem zvyšujícím rigiditu kavernózních těles při sexuální aktivitě nemusí pak splnit očekávání pacienta. Tuto skutečnost je třeba pacientovi předem vysvětlit, ale neodrazovat jej od vyzkoušení léku. Část mužů se pak může cítit ochuzena o „šanci“ vyzkoušet lék. Je však třeba racionálně vysvětlit, z čeho vychází naše úvahy, objasnit možnosti a reálná očekávání efektu léku.

Při dodržování pravidel andrologického screeningu (Guidelines Andrologické sekce ČUS ČLS JEP, 1999) a selekci rizikových pacientů nebyly u nás zaznamenány závažnější negativní reakce po podání sildenafilu. Vedlejší nežádoucí účinky: „flush“ (10,4%), bolesti hlavy (12,8%), kongesce nazální (1,1%), tlak v oblasti žaludku a dyspepsie (4,6%), změny barevného spektra (1,9%). Většinou jsou mírného stupně a při adekvátním předběžném upozornění pacienta jsou zpravidla subjektivně akceptovatelné. Predikce efektivity léku je ve většině případů možná a ochrání pacienta před nereálným očekáváním. Součástí preskripce by mělo být i poučení o správném užívání léku. Cílem terapie mužské sexuální dysfunkce a erektilní dysfunkce je dosažení co nejlepšího zdravotního stavu muže po stránce organické i psychické a obnovení (či zacho-

vání) **kvality sexuálního života**. Blokátory PDE-5 se velmi dobře zařazují do spektra medikací, směřujících k dosažení tohoto cíle.

Podobné farmakokinetické vlastnosti a účinek jako sildenafil má další blokátor PDE-5 – **vardenafil**. Dle dosavadních informací by měl mít menší výskyt nežádoucích účinků než sildenafil, v dohledné době však nebude u nás dostupný.

Novým blokátorem PDE-5, který bude v České republice dostupný v prvních měsících roku 2003 je **tadalafil (CIALIS™)**. Z dosavadních studií, jichž se účastnilo více než 4000 pacientů (Segal, S., AUA Congress, Orlando, USA, květen 2002) vyplývají tyto údaje:

- ▶ absorpce tadalafilu je relativně rychlá, **t max.** = 2 hodiny, subjektivní efekt je zaznamatelný již po 16 minutách, u většiny mužů pak do 30 minut.
 - ▶ **t 1/2** = 17,5 hodiny, perioda účinnosti je **až 36 hodin** (S erekci jen při sexuální stimulaci).
 - ▶ nebyla zaznamenána signifikantní interakce s příjmem potravy (nebyl opožděný nástup účinku při polknutí po jídle).
 - ▶ byly podávány dávky 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 20 mg tadalafilu.
 - ▶ CIALIS™ zlepšil erekci u 81% mužů s ED. Nejvyšší procento úspěšnosti pokusů o pohlavní styk bylo po 10 mg tadalafilu (61%) a po 20 mg tadalafilu (75%)/ versus placebo (32%).
 - ▶ tadalafil byl dobře tolerován. Dyspepsie se vyskytla u 12,6% pacientů (placebo 1,1%), bolest hlavy u 10,9% pacientů (placebo 4,8%), bolesti v zádech u 6% a myalgie také u 6% pacientů (placebo 1,6%). Přerušeni léčby pro nežádoucí účinky bylo zaznamenáno u 1,7% pacientů. Bolest hlavy odeznívala v prvních dvou hodinách od podání léku. 90% pacientů považovalo délku trvání účinku léku (až 36 hodin) za velmi důležitou.
 - ▶ kontraindikací je kombinace s nitráty a donory nitric oxidu kdy dochází k signifikantnímu poklesu TK. Kontraindikací je těžké, nestabilní kardiovaskulární onemocnění, které je samo o sobě rizikem při sexuální aktivitě.
- Jako instrukce pro pacienta jsou doporučeny informace o tom, že není nutné přesné „načasování“, sexuální aktivity, neboť lék má dobu účinnosti až 36 hodin, není nutná regulace jídla a pití (včetně rozumného množství alkoholu), maximální frekvence podání léku je 1x za 24 hodin. Na 5. kongresu **ESSIR** = European Society

for Sexual and Impotence Research (1.– 4. 12. 2002, Hamburg, SRN) byly nové možnosti terapie sexuálních dysfunkcí široce diskutovány. Je patrný posun od „mechanického“ pojetí léčení sexuálních dysfunkcí (cíl = rigidní erekce) k senzitivnějšímu partnerskému a psychologickému přístupu (cíl = spokojený sexuální život partnerské dvojice).

Podle studie **Chiarry Simonelli** (Sapienza University, Roma, Italy) s 973 účastníky z 12 zemí, ve věku 40 – 70 let udává 81% mužů s erektilní dysfunkcí zhoršení pocitu radosti ze života (hypo – ahedonia). 80% z nich neví jak stav zlepšit a 81% z nich by si přálo opět návrat k normálnímu sexuálnímu životu. 75% z nich nechce sexuální život plánovat, ale navrátit jeho spontánnost a přirozenost. S tím souvisí i návrat ztraceného pocitu sebedůvěry a pocitu svobodné volby.

Zajímavé jsou závěry, zkoumající postoje mužů z různých zemí (Německo, Belgie, Anglie, Itálie, Švédsko, Mexiko, Rusko. Při dosavadní léčbě své erektilní dysfunkce by 65% mužů mělo velký zájem o nový lék, 29% mužů by jej rádo vyzkoušelo (celkem tedy 94% mužů). Z toho vyplývá, že s dosavadními formami terapie nejsou zcela spokojeni. Lék, který by umožnil více než jeden styk denně by uvítali zejména Mexičané, více času na předehru, romantiku a intimní atmosféru při sexuální aktivitě preferují Švédové, možnost styku kdykoli během dne a zejména ráno vítají Rusové, návrat k normálnímu spontánnímu partnerskému sexuálnímu životu bez plánování hlavně Angličané, návrat sebedůvěry a spontaneity Italové, možnost uvolnění a opakování styku Němci.

S příchodem blokátorů PDE-5 se změnila všude ve světě koncepce léčby mužské sexuální dysfunkce. Účinný perorální lék umožňuje léčit „impotenci“ již lékařům prvního kontaktu a lékařům jiných oborů, často dosti vzdálených. Je proto vhodné rozdělit péči do dvou stupňů:

- 1. základní péče (basic treatment),**
- 2. specializovaná péče (advanced treatment).**

Základní péči poskytují všude ve světě zejména praktičtí, rodinní lékaři, a perorální léky se k tomuto využití nabízí. V souvislosti s tím je třeba důrazně upozornit na dva hlavní problémy:

1. Kromě rizika komplikací plynoucích z účinku léku (které jsou relativně velmi dobře detekovatelné) je zde **velké riziko poddiagnostikování** („underdiagnosis“) příčiny erektilní dysfunkce.

U řady pacientů s ED je přítomno cévní onemocnění genitálu a pánve – arterioskleróza. Ta je často generalizovaná, postihující současně i myokard a cerebrovaskulární systém. Řada pacientů staršího věku trpí sexuální dysfunkcí v rámci komplexu partiální deficiencie androgenů starších mužů – „PADAM“ s celkovými zdravotními konsekvencemi. U některých pacientů může být erektilní dysfunkce prvním příznakem choroby, která ohrožuje jejich život. Jde zejména o karcinom prostaty a diabetes mellitus. Klinicky signifikantní karcinom prostaty (objemu 0,2 – 0,5 ccm) se vyskytuje u 5 – 10% mužů ve věku 50 – 60 let, a s každou dekádou stejně procento přibývá. (Tanagho, Mc Aninch 1995).

Diabetes mellitus postihuje více než 5% populace, erektilní dysfunkce se u diabetiků objevuje podstatně častěji než v ostatní populaci (odhad výskytu ED u diabetiků: 25% ve věku do 40 let, 75% ve věku do 70 let).

Symptomatická terapie, kdy léčíme **následek** závažného onemocnění (erektilní dysfunkci), aniž bychom diagnostikovali jeho příčinu je zde nesprávná a často také neúčinná. Tady se objevuje druhé riziko:

2. Nedostaví-li se účinek základní terapie, lékař i pacient na další diagnostiku a léčbu **rezignují**. Nejčastěji proto, že o ní nemají dostatek informací, a také proto, že je časově i ekonomicky náročná. Nedostatečný efekt základní terapie je často signálem výraznějšího organického onemocnění, které ovlivňuje nejen erektilní funkce, ale i celkový stav pacienta. Důsledkem může být zkrácení jeho „**life expectancy**“, tj. věku, jakého se dožije, a snížení kvality jeho života.

Ve výše citované studii z 5. kongresu ESSIR (XII./ 2002) byla také pacientům položena tato otázka: Navštívíte lékaře opět, když zjistíte, že Viagra u Vás neúčinkovala? (Být první není vždy výhodou). 47% pacientů odpovědělo, že ne. Jako zdůvodnění udávali:

- ▶ lékař nemá nic jiného k dispozici (19%)
- ▶ nechci obtěžovat lékaře (17%)
- ▶ myslím že můj stav není tak závažný (10%)
- ▶ nechci tam již jít (8%)

Z odpovědí pacientů vyplývá, že nemají dostatek informací, nebo že se nesetkali s optimálním přístupem lékaře.

Specializovaná péče má výhody v možnostech podrobné diagnostiky. V tom je zároveň její úskalí: možnost diagnostiky až na molekulární úrovni někdy postrádá lidský rozměr a kontakt s pacientem. Proto by

součástí andrologického vyšetření mělo být vyšetření psychosexuální. Specializovaná péče na úrovni organické hrozí extrémem „penisologizace“, a na úrovni psychosexuální extrémem „psychologizace“ potíží. Renomovaní psychologové říkají, že až 87% jejich pacientů má potíže převážně psychogenní etiologie, renomovaní andrologové mají více než 90% pacientů s organickými nálezy. Pravda bude asi taková, že i u pacientů s organickou příčinou potíží může pomoci psychoterapie.

U pacientů s výraznými psychickými potížemi zlepšení organických funkcí ovlivňuje výrazně pozitivně psychiku. Většina pacientů má totiž potíže kombinované etiologie. Perspektivou bude vyvážená („balanced“) terapie, ke které bychom měli dospět, a antagonismus duše a těla ponechat pochybným ideologiím.

Nakonec tedy zbývá zdůraznit, že **neléčíme jen penis** pacienta (proto raději volíme termín **sexuální** namísto **erektilní** dysfunkce), ale celého pacienta s jeho organickými a psychickými potížemi, v souvislosti s jeho partnerským a socioekonomickým zázemím. Redukce našeho zájmu na penis může být v rozporu se zájmem na dobrém efektu léčby, kterým by měla být **kvalita života** (quality of life = **QOL**).

Na závěr si dovoluji podotknout, že v roce 1998 byla při České urologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně založena Andrologická sekce ČUS. Tato sekce se stala v roce 2001 součástí největší světové andrologické organizace – **International Society of Andrology** (ISA). Každý člen Andrologické sekce ČUS je tedy také členem ISA. Přihlášku lze zaslat na adresu autora článku. Registrace je bezplatná.

Literatura:

1. CHALOUPEK, V.: *Ischemická choroba srdeční a sexuální dysfunkce*. Prakt. Lék., 79, 1999, No. 10, p. 584–587.
2. KUBIČEK, V.: *Mužská infertilita a erektilní dysfunkce*. Galén, Praha 1996
3. KUBIČEK, V., KOČÍ, K.: *Péče o pacienty s erektilní dysfunkcí. Guidelines Andrologické sekce ČUS*, 1999.
4. PORST, H.: *Prostaglandin E-1 symposium 1st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris, July 1999*
5. TANAGHO, E.A., Mc ANINCH, J.: *Smith, s General Urology*. San Francisco, Lange Medical Book 1995.
6. NIESCHLAG, E., BEHRE, H.M.: *ANDROLOGY – Male reproductive Health and Dysfunction*. 2nd edition. Springer – Verlag, Berlin 2001
7. HELLSTROM, J.G.W.: *Male Infertility and Sexual Dysfunction*. Springer – Verlag, New York 1997
8. KUBIČEK, V.: *Bezpečnost a účinnost terapie mužské sexuální dysfunkce*. Andrologie 1/2000, leden 2000.
9. *5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, December 1–4, 2002, Hamburg, Germany*.

ATB léčba nejčastějších ORL infekcí v ordinaci praktického lékaře

Prim. MUDr. Jan Paska

ORL oddělení, nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn:

V posledních desetiletích je prakticky ve všech státech světa věnována velká pozornost účelné antibiotické terapii. Antibiotika jsou skupinou léků, která zaznamenala ohromný vývoj v použití u veškeré populace. Vážné infekční choroby jak jednotlivců, tak celých populací charakteru epidemií či pandemií sužovaly svět. Antibiotika zasáhla nejen u konzervativních oborů, ale především v invazivní medicíně posunula možnosti operativy o několik řádů dopředu. Zásluhou antibiotik byl zajištěn bezpečnější pooperační průběh zamezením pooperačních infekčních komplikací.

Klíčová slova:

ORL infekce, antibiotika, rhinitis, pharyngitis, sinusitis, otitis media acuta, epiglottitis acuta, laryngitis

Toto jsou všechno klady, ale vždy, když vydáváme antibiotika nesmíme zapomenout i nadruhou stranu mince a to je negativní důsledek neopodstatněného podání těchto léků. Vedlejší účinky uváděné na příbalových letáčcích jako je např. dyspepsie, nechutenství, suchost v ústech, svědění kůže opomeneme. Neadekvátní a nadměrné použití antibiotik vede k daleko vážnějším poruchám organismu a to především v imunitním systému. Dochází ke snížení vlastní obranyschopnosti a při opakovaném podávání lze navodit rozvrat imunitního systému, který vyústí v imunodepleci. Časté užití antibiotik a jejich nesprávné dávkování resp. poddávkování vede ke vzniku nových resistantních kmenů.

Tyto kmeny pak mohou být příčinou závažných komplikací zejména u nemocných po těžkých operacích nebo dlouhodobě hospitalizovaných (nosokomiální infekce – MRSA). Na trhu se objevují každoročně desítky nových antibiotik, ale zpravidla se však jedná o stejná generika s jiným firemním názvem. Farmaceutické firmy se snaží prodat svá antibiotika s údajně stále s lepšími účinky a širším spektrem působení zejména proti multiresistentním kmenům.

Posledním článkem tohoto řetězce je sám pacient, který si ve většině případů přeje být rychle a bezproblémově vyléčen a jeho laické

znalosti se bezmezně upínají k všezachraňujícím antibiotikům, která si leckdy i sám nasazuje a pokud přichází k lékaři, tak obvykle pro neúspěch své terapie.

V tomto obsáhlém úvodu jsem použil sice všeobecně známá fakta, ale i tato je třeba v odborném textu připomenout.

Ale odborná praxe a denní střet s tímto závažným problémem mě nutí toto opakovat a zdůraznit. Antibiotika jsou velkými pomocníky pro nás i pro naše pacienty, ale jistě se každý již setkal s katastrofickými články, ve kterých se uvažuje o tom, že v časově dohledném horizontu, se jejich účinnost podstatně sníží, pokud se s nimi bude zacházet, jako dosud. Můžeme se ocitnout ve stejné situaci jako před jejich objevem – nebudeme schopni léčit ani běžné infekční choroby.

Také je zajímavé, že v různých státech se nakládá s antibiotiky velmi odlišně. Počet definovaných denních dávek (ddd) ATB na 1000 obyvatel byl v roce 1989 pro Českou republiku 14 ddd, v roce 2000 již stoupl na 20 ddd. Střízlivá antibiotická terapie je například v Holandsku, kde se hodnota pobývá dlouhodobě 8–10 (ddd). Naopak ve Francii a Španělsku se pohybuje kolem 30 ddd.

V ORL oblasti se s infekcemi onemocněními setkáváme velmi často a to především proto, že nos a ústa jsou vstupní branou pro vzduch,

potravu a tudíž i pro infekci. Jednotlivé lokality v ORL oblasti je potřeba posuzovat z hlediska fyziologických funkcí a podle tohoto hodnotit symptomy onemocnění s kterými se setkáváme.

Nosní průchod – vstupní brána proudů vzduchu do plic jehož hlavní funkce jsou:

- ▶ ohřev vzduchu
- ▶ zvlhčování vzduchu
- ▶ čich
- ▶ filtrace vzduchu od velkých částic a bakterií a jejich likvidace.



Bubínek po paracentéze - sekrece ze středouší

Pro tyto funkce jsou důležité anatomické poměry v dutině nosní a v paranasálních dutinách. Jedna z nejběžnějších patogenetických komplikací je zhoršení nosní průchodnosti a to z kterékoli příčiny, ať jsou to deformity skeletu, patologické reakce nosní sliznice na alergickém podkladě – hypertrofie či polypy nosní.

Nosní dutina přechází do nosohltanu, kam vyúsťuje Eustachova trubice spojující tento prostor se středouším. Proto tedy onemocnění nosní a nosohltanové sliznice může u některých jedinců vyvolat onemocnění středouší.

Dutina ústní – příjem potravy, rozmělnění, detekce patogenů. Tonsillae palatinae představují u zdravého jedince kvalitní systém obrany proti patogenům. V případě anatomických deformit nosu, nosní přepážky a jiné patologie sliznice není zachována fyziologie dýchání nosem a je preferováno dýchání ústy jež vede k přesušení sliznice hltanu, houstnutí hlenu, který působí jako živná půda pro bakterie. Jedinec si začne uvědomovat nepříjemné pocity v krku, které může interpretovat i jako bolest.

Biochemie - OSPAMOX



Hladinka v celistní dutině vpravo

Díky nedostatečné ventilaci se v nose usazuje sekret, stéká do nosohltanu již s kulturami bakterií, mění charakter sliznice a může ovlivňovat ústí Eustachových tub a přenášet patologii až do středního ucha.

Výše zmíněná problematika pojednává o lokálních příčinách obtíží, ale je třeba si uvědomit, že obdobné stavy mohou vzniknout z celkových příčin jako je alergie a snížení imunity. U pacientů s oslabenou imunitou, kterou lze vyvolat i opakovaným podáváním antibiotik, dochází k morfologickým změnám v oblasti Waldayerova mizního okruhu a přemnožení bakteriálních kmenů pro dutinu ústní jinak rezidentních. Podání antibiotik či chirurgický zákrok (TE) poškozuje pacienta a přináší rozvoj dalších onemocnění (pharyngitis chronica, asthma bronchiale).

Dalším výsledkem poškození sliznic oropharyngu buď genetickou náchylností jedince či noxami jako je kouření, alkohol, agresivní zevní prostředí je chronická atrofická pharyngitis. Pacient si opakovaně stěžuje na bolesti v krku provázené ještě mnoha dalšími symptomy a minimálním objektivním nálezem. Zde je léčba antibiotiky taktéž kontraindikována. V neposlední řadě bych se zmínil o purulentních afekcích v oblasti ORL. Nejčastěji se jedná o sinusitidy, kde RTG nález ukazuje hladinku či úplné zastření dutiny. Zde jednoznačně léčbou volby je evakuace dutiny punkcí, odběru punktátu na bakteriologické vyšetření vyloučením stomatologické afekce, nasazení terapie symptomatické. Teprve při neúspěchu obtíží a celkových příznacích nasazujeme antibiotika.

Obdobně je třeba postupovat i u zánětu středního ucha, kde serózní obsah při paracentese většinou signalizuje virovou infekci a antibiotika tedy nejsou indikována. Ta jsou vhodná při akutních purulentních otitidách s pozitivním kulturačním nálezem. Při chronických zánětech s perforací bubínku a kontinuálním purulentním výtokem je velmi těžké ovlivnit anti-

biotiky chronické zánětlivé změny sliznice ve středouší a pneumatického systému antibiotiky.

Terapeutická rozvaha u těchto stavů spočívá v dokonalé anamnéze, podrobném vyšetření, jak fyzikálním tak laboratorním, zahájení kauzální léčby dle výsledků bakteriologie, alergologického vyšetření, imunologického vyšetření.

Po střízlivém hodnocení klinického obrazu, zánětlivých márků je třeba preferovat léčbu symptomatickou – nosní kapky, kloktadla, dostatek tekutin, laváže postižených míst (nos, dutiny, ucho) s podpůrnou terapií vitaminy eventuelně antipyretiky. Teprve při jednoznačném kulturačním nálezem nasadit ATB. Velký význam má edukace pacienta, poučení o léčebném režimu a podpůrné terapii. Dodržováním léčebného režimu dostaneme lepší výsledky než samotnou léčbou antibiotiky. Vždy se vyplatí několik dní vyčkat za důsledného sledování pacienta, aby nedošlo ke komplikacím, než narušit přirozenou obranyschopnost.

Uvědomme si, že jedinec udržovaný ve sterilním prostředí taktéž ztrácí vlastní obranyschopnost a není schopen přežít v přirozeném prostředí. Imunologické stimuly jsou nezbytnou součástí našeho života a antibiotika jsou vhodná až na stavy, kterým se organismus sám nedokáže bránit, nebo při komplikacích.



Pharyngitis chronica atrofica

Strategie léčby u nejčastějších infekčních ORL onemocněních

Rhinitis (rhinopharyngitis ac.) – infekční rýma, která bývá zpravidla virového původu. Toto onemocnění obvykle samo odezní do týdne, nevyžaduje tedy podání ATB i přesto, že v jeho průběhu dochází často k superinfekci bakteriemi. Kulturační vyšetření se nedoporučuje provádět pro malou výtěžnost.

Pharyngitis (tonsillopharyngitis acuta) – asi 2/3 povlakových angín je virové etiologie, jen 1/3 má bakteriální původ nebo je způsobena *Streptococcus pyogenes*. U tohoto onemocnění je provedení kulturačního vyšetření výtěru



Hypertrofie krčních mandlí, které jsou čisté

z krku nezbytnou podmínkou, není-li zastižen jednoznačný bakteriální patogen a nesvědčí-li pro tento typ infektu pomocná laboratorní vyšetření (FW, CRP), pak není antibiotická léčba indikována. Nejčastějším původcem vzniku tonsillopharyngitid je *Streptococcus pyogenes* skupiny A, další podskupiny, a to především skupiny C a G jsou jen vzácně původci akutních stavů. Jejich nález je nutno korelovat s klinickým stavem. Další skupinou bakterií, mezi něž patří *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* a *Stafylococcus aureus* se vyskytují na sliznicích u zdravých jedinců jako rezidentní bakterie a nemají v případě vzniku akutního onemocnění etiologický význam. Při nálezem vzácně se vyskytujících bakterií (např. *Arcanobacterium haemolyticum*) nutno postupovat v terapii po dohodě s mikrobiologem. Základním lékem pro klasickou tonsillitis vyvolanou *Str. pyogenes* je **penicilin** po dobu 10 dnů nebo 5 dnů + Pendepon, při alergii na PNC makrolidy.

Sinusitis ac. – nejčastějšími bakteriálními původci jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Pro bakteriologické vyšetření nutno použít aspirát z paranasální dutiny. Původce tohoto onemocnění nelze prokázat výtěrem z nosu. Lékem první volby u sinusitid je **amoxicilin**, alternativně **doxycyklin** u dospělých a dětí nad 8 let. **Ko-trimoxazol** u dětí do 8 let a u alergie na betaklaktamová ATB. **Cílená ATB terapie:**

Streptococcus pneumoniae – **Amoxicilin**
Haemophilus influenzae – **Amoxicilin**
Haemophilus infl. produkující betalaktamásu – **Amoxicilin kalvulanát, Cefuroxim, Cefprozil**
Moraxella catarrhalis – **Amoxicilin**

Otitis media acuta – 80% zánět středouší je virového původu, hnisavé záněty způsobuje nejčastěji *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a vzácněji *Moraxella catarrhalis*. Ideální pro bakteriologické vyšetření je odběr sekretu bezprostředně po provedení paracentesy. Tento odběr je komplikován kontaminací mikroorganismů, které osídlují zevní zvukovod. (*Stafylococcus aureus* a *Pseu-*

domonas aeriginosa, kvasinky a jiné plísně). Tyto patogeny vyvolávají záněty zevního zvukovodu, nikoliv však záněty středouší. Tento odběr patří do rukou specialisty. Základním antibiotikem jsou **amoxiciliny** při alergii na betalaktamy ko-trimoxazol nebo klaritromycin.



Vyklenutý bubínek - hlenové ucho

Epiglotitis acuta – jedná se o akutní, život ohrožující onemocnění jak dospělého tak dětského věku, nejčastějším vyvolavatelem je *Haemophilus influenzae* typu B. Základním lékem je **ceftriaxon, cefotaxim**, při alergii na betalaktamy, chloramfenicol. Vzhledem k urgentnosti stavu patří léčba do rukou odborného oddělení.

Laryngitis (laryngotracheitis acuta) - onemocnění vyvoláno především respiračními viry, kde ATB terapie není indikována. Výtěry z horních cest dýchacích zpravidla nepřinesou kýžený výsledek. ATB použít velmi vzácně.

Závěrem – je nutno zdůraznit, že ke každé léčbě antibiotiky je třeba přistupovat racionálně. Nepodceňovat anamnesu, řešit kauzální příčiny, věnovat se symptomatické léčbě, neléčit jen organické změny, ale věnovat se jak somatickému tak psychickému stavu pacienta, jež má vliv na celkové oslabení a hraje významnou úlohu v průběhu onemocnění. K nasazení antibiotik je třeba se stavět přísně individuálně a podávat je na podkladě výsledku bakteriologického vyšetření a při jeho nedostupnosti dbát obecně platných pravidel o epidemiologii jednotlivých onemocnění.

Celoživotní vzdělávání je základním předpokladem pro udržení kontinuity s novými výsledky vědeckých výzkumů a jejich zavádění do lékařské praxe. Jen takovýto přístup vede k pocitu sebeuspokojení lékaře, ale především k nárůstu vyléčených pacientů.

Literatura u autora



odborné akce

Odborný kurz pro pediatriy a začínající otolaryngology, pořádaný Klinikou ušní, nosní a krční UK 2. LF a FN Motol a subkatedrou dětské ORL IPVZ

ORL problematika u dětí - novinky i stále živá témata

kód: **219201**
 termín: **15. 3. 2003**
 začátek: **9.00 hodin**
 místo konání: **malá pravá posluchárna 2. LF, budova ředitelství FN Motol, S1 - první suterén od 8.00 hod. před posluchárnou**
 registrace účastníků: **300 Kč**
 účastnický poplatek: **Akce bude hodnocena ČLK 5 kredity.**

Program:

- | | |
|---|--|
| <p>1. 9.00 - 9.20</p> <p>2. 9.20 - 9.40</p> <p>3. 9.40 - 10.00</p> <p>4. 10.00 - 10.30</p> <p>4. 10.45 - 11.05</p> <p>5. 11.05 - 11.25</p> <p>6. 11.25 - 11.45</p> <p>7. 11.45 - 12.05</p> <p>8. 12.05 - 13.00</p> <p>8. 13.00 - 13.20</p> <p>9. 13.20 - 13.40</p> <p>10. 15.00 - 18.00</p> | <p>Doc. MUDr. Z. Kabelka: Zahájení odborného kurzu.
 Embryologické poznámky k vývoji ucha, nosu, VDN a cest polykacích a dýchacích</p> <p>Doc. MUDr. L. Vyhnanáková, CSc.:
 Vrozené vývojové vady v ORL (uši, nos a larynx)</p> <p>MUDr. M. Marková, MUDr. E. Mikešová:
 Vrozené vývojové vady trachey a bronchů</p> <p><u>Přestávka - káva, občerstvení</u></p> <p>MUDr. D. Groh:
 Technické možnosti vyšetření sluchu</p> <p>MUDr. P. Lesný:
 Epistaxis</p> <p>MUDr. J. Příhodová:
 Přístup praktického lékaře k uživateli kochleárního implantátu</p> <p>MUDr. Z. Krylová:
 Klinické aspekty onemocnění úst a faryngu, bakteriologické nálezy, volba atb.</p> <p><u>Přestávka na oběd - závodní restaurace</u></p> <p>MUDr. M. Marková:
 Endoskopie u dětí, klasické a moderní techniky, použití laseru</p> <p>MUDr. H. Marešová:
 Korekce sluchových vad sluchadly</p> <p><u>Diskuse</u></p> <p>Předvedení možností a vybavení Kliniky ušní, nosní a krční UK 2.LF a FN Motol</p> <p><u>Individuální diskuse k aktuálním problémům</u></p> |
|---|--|

Kontakt:

Zájemci se mohou přihlásit na sekretariátě kliniky, na tel.: 2 2443 2601 u pí. Procházkové nebo přímo v IPVZ, písemně na stud.oddělení, pí. B. Schreiberová, Budějovická 15, 145 00, Praha 4 - tel.: 2 6109 2442.

Ateroskleróza

MUDr. Věra Adámková, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Pracoviště preventivní kardiologie, Praha

MUDr. D. Rakušan

Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, I. interní klinika FTN a IPVZ, Praha

Souhrn:

Ateroskleóza a její komplikace jsou stále hlavní příčinou morbidit a mortalit dospělé populace vyspělých zemí. Aterosklerotický proces, který se odehrává ve stěně tepny je složitým dějem, do kterého zasahuje celá řada faktorů. Představa, že aterosklerotickým postižením tepen trpí pouze staří lidé, je scestná. Prvními projevy ukládání tuků do tepenné stěny je vznik tzv. tukových proužků, které se nacházejí již u dětí. Problematice tepenných plátů je věnována pozornost několik století. Prof. Rokitsanský (1844, 1852)razil teorii o ukládání substancí (snad tukových) do tepenné stěny a v témže století vyslovil prof. Virchow (1856) základy zánětlivého původu ateromatózních lézí. V roce 1964 publikovali tehdy nové trendy infekčního působení na aterosklerózu prof. Bednář a prof. Vaněček. Ve 20. století došlo k vývoji řady teorií, které byly schopny, díky rozvoji molekulární biologie a dalších metod, více objasnit (i když ne ještě zcela) děje, které probíhají v ateromatózním plátu. Na základě těchto poznatků nepohlížíme dnes na aterosklerotický plát jako na nejasnou skupinu molekul, ale jako na dynamickou lézi, kterou lze (do jisté míry) ovlivnit.

Klíčová slova:

Atherosclerosis, lipoproteins, inflammation

Faktory aterosklerózy

A) ovlivnitelné – za hlavní ovlivnitelné faktory považujeme: kouření, inzulínovou rezistenci a hyperinzulinismus, arteriální hypertenzi, dyslipidémii, obezitu, diabetes mellitus, hyperfibrinogénemii, nedostatek aerobní aktivity, nedostatek estrogenů, hyperhomocysteinémii, nedostatek: antioxidantů, nenasycených mastných kyselin a vlákniny, nadbytek: přijímané energie, cholesterolu, nasyčených mastných kyselin a dále biologické faktory.

B/ neovlivnitelné – věk, pohlaví, genetické vloh.

Stadia aterosklerotického procesu

Rozvoj procesu, který ve stěně probíhá zahrnuje:

- ▶ zvýšenou expozici biologickým nebo chemickým patogenům
- ▶ vznik endoteliální dysfunkce a léze
- ▶ vznik pěnových buněk z monocytů a makrofágů a formaci aterosklerotického plátu
- ▶ destabilizaci plátu = fisuraci a rupturu (= klinické projevy ICHS, CMP, ICHDK)

Buňky působící v plátu

Počáteční fází je změna funkce endotelu tepny, kdy dochází k adhezi monocytů na endoteliální buňku (za pomoci receptorů a ligandů). Ke zvýšené adhezi monocytů výrazně přispívá porucha tvorby endotelem derivovaného relaxačního faktoru (ERDF [= NO]). Monocyty se mění v makrofágy, které pohlcují lipidové částice (zejména modifikované LDL/low density cholesterol/částice). Makrofág

již z tepenné stěny nevycestuje a mění se v pěnovou buňku. Monocyty i makrofágy jsou vybaveny na svém povrchu enzymy, které mohou zasahovat do procesu adheze a velký vliv na ně mají prozánětlivé faktory. Na povrchu monocytů (tak jako na povrchu ostatních buněk) jsou specifické LDL-receptory, scavengerové receptory, jejichž počet i vazebné možnosti jsou různé a jsou různě ovlivnitelné. Makrofágy a pěnové buňky nejsou zcela stabilní, jejich struktura se může rozpadnout a zbytky bohaté na tuk se stávají součástí masy ateromu. Nedílnou součástí růstu plátu je progresse buněk hladkého svalstva (můžeme je chápat i jako zpevňovací složku plátu, díky produkci kolagenu).

Endotelová buňka – umožňuje transcelulární transport pro monocyty i proteiny séra. Obrat endotelových buněk výrazně stoupá při změně léze typu I na typ II nebo III. Dochází také ke zvýšení permeability pro molekuly z lumen a ke zvýšené adhezi trombocytů a monocytů (snížením produkce prostacyklinu). V plátu můžeme nalézt rovněž adhezivní molekuly, či selektin.

Fáze aterosklerotické léze

V posuzování aterosklerotických plátů nebyla jednotnost, a proto vznikla klasifikace, která rozdělila léze podle jejich závažnosti (American Heart Association).

Typ I – obsahuje tuková depozita v intímě a excentricky ztluštělou intimu. Tyto léze byly nalazeny již u dětí v 1. roce života.

Typ II – tukové proužky jsou makroskopicky viditelné. Ve stěně tepny jsou přítomny dále makrofágy, pěnové buňky a T-lymfocyty. Tento typ lézí se nalézá zejména v oblastech bifurkací a odstupů arterií. Některé léze mohou poměrně rychle progredovat.

Léze typu I i II jsou prekursory lézí pokročilých a většinou se vyskytují zejména v místech typických pro vznik aterosklerotických změn. Můžeme je však nalézt i v místech atypických, a to u nemocných s výraznou poruchou metabolismu tuků. Povrch těchto lézí roste od dětství až do 20–30 let věku. Výskyt tohoto typu lézí není závislý na pohlaví.

Typ III – je dalším vývojovým stupněm aterosklerotického procesu od předchozích lézí ke konečnému plátu. Obsahuje

mě ve formě lipoproteinů. Ty jsou tvořeny tuky a bílkovinou složkou, apolipoproteiny. Lipoproteiny se mohou klasifikovat podle mnoha hledisek, nejčastější je dělení podle chemických a fyzikálních vlastností, jejichž výrazem je odlišná pohyblivost při elektroforéze a odlišné chování při preparativní ultracentrifugaci. Jsou to chylomikrony (CH), lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL), intermediální částice (IDL), lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) a lipoprotei-

Rozdílná četnost výskytu aterosklerotických tepenných změn byla potvrzena v 60. letech 20. století patologickou studií (International Atherosclerosis Project). Rovněž řada studií prokázala „rodinný“ výskyt ICHS. Genetici analyzují celou řadu kandidátních genů pro rizikové faktory aterosklerózy, ale samozřejmě jednoduché vysvětlení není možné.

velké množství pěnových buněk, v buňkách hladkého svalstva je i velký počet tukových kapének. Několikvrstevná léze se mění v neorganizované trsy buněk, které obklopují extracelulární tukové kapénky a rostoucí extracelulární matrix. Mají vysoký obsah fosfolipidů, sfingomyelinu, triglyceridů i volného cholesterolu, jsou zachycovány lipoproteiny.

Typ IV – plát má spojitou celulózní strukturu s bohatou depozicí extracelulárních lipidů a množstvím kolagenních vláken. Dochází k vychytávání trombocytů. Typ Va – ještě více lipidů, měkké tukové jádro a slabou fibrózní slupku. Velké množství uvolňovaných enzymů (kolagenáza, metaloproteináza, gelatináza) postupně štěpí přítomné substance a může dojít k ruptuře fibrózní slupky. Typ Vb – plát s malým tukovým jádrem a odolnou fibrózní slupkou. Tyto léze jsou dosti velké, ale naštěstí bývají, díky svému složení, poměrně stabilní. Nejnáchylnější k ruptuře, a tím k vytvoření okluze tepny, jsou pláty IV a Va (pláty nestabilní). Pravděpodobnost klinických komplikací stabilních plátů se odhaduje na 30% všech komplikací, nestabilní pláty vedou ke klinickým komplikacím asi až v 70% případů.

Lipoproteiny v procesu aterosklerózy

Všechny tuky s výjimkou volných mastných kyselin, jsou transportovány v plaz-

ny o vysoké hustotě (HDL), které se dělí na další dvě podskupiny.

Pro tvorbu aterosklerotického plátu jsou nejdůležitější **LDL částice**, které obsahují převážně cholesterol a jeho estery. Jsou vychytávány jednak játry, kde mohou být dále zpracovány a jednak periferní tkání, kde se podílejí právě na rozvoji aterosklerózy.

Modifikace LDL (acetylace, glykace, ale zejména oxidace) částic hraje velice důležitou úlohu v rozvoji procesu tvorby plátu. Oxidované LDL částice je těžké určovat in vivo. Itabe a spol. popsali sensitivní metodu pro kvantifikaci oxLDL částic pomocí specifických protilátek. Při použití této metody potvrdili Toshima a Ehara výrazný nárůst hladiny oxLDL v plazmě u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Nishi a spol. informovali o další oxidaci LDL částic v plátu a o korelaci mezi velikostí hladiny oxLDL v plátu a vulnerabilitou plátu. Na chování LDL částic mají vliv také receptory, které můžeme ovlivnit.

Snížení receptorů působí: vysokotuková dieta, vysoký příjem nasycených mastných kyselin, příjem cholesterolu v potravě, věk, obezita, nízká fyzická aktivita.

Zvýšení počtu receptorů: redukce tělesné hmotnosti, nízkotuková dieta, zvýšený příjem nenasycených mastných kyselin, zvýšení příjmu dietní vlákniny. Modifikace LDL částic je způsobena pří-

Richter Gedeon - Normodipin



aktuality...

XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXX

tomností volných radikálů. Přirozené antioxidanty (vitaminy rozpustné v tucích, A, E) jsou součástí stavby LDL. Oxidované LDL mohou negativně ovlivnit reaktivitu arteriální stěny. Urychlují degradaci mRNA NO-syntázy v endotelových buňkách a inhibují produkci NO. Snížením koncentrace LDL částic lze v krátké době naopak výrazně zlepšit reaktivitu tepenné stěny.

Triglyceridy – zvýšení koncentrace TG je pokládáno za rizikový faktor aterosklerózy. Vyšší hodnota TG jsou spojeny s nižší hodnotou HDL cholesterolu a s výskytem malých denzních částic LDL, které pronikají lépe do tepny.

Výskyt klinických komplikací aterosklerózy je několikrát vyšší u populací, kde je vysoká průměrná hodnota cholesterolu.

Další rizikové faktory

Obezita – je dokázáno, že riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) se zvyšuje se zvyšující tělesnou hmotností. Riziko ICHS je u lidí s body mass indexem (BMI) 23–25 kg/m² vyšší o 50% než u osob s BMI pod 21. U žen s BMI nad 29 kg/m² vzrůstá asi na 50%. Obezita může mít (asi i vlivem mobilizovaných volných mastných kyselin) přímý vliv na předčasný rozvoj aterosklerózy, která je nejčastěji spojena s centrálním typem obezity. Kombinace centrální obezity a inzulínové rezistence vede k rychlé nadprodukci VLDL (s vysokým obsahem TG) v játrech.

Inzulínová rezistence – Je prokázán přímý vliv hyperinzulinémie na rizikové faktory aterosklerózy. Inzulínová rezistence zvyšuje koncentraci VLDL, snižuje koncentraci HDL cholesterolu a zvyšuje výskyt arteriální hypertenze. Inzulin působí na cévní stěnu:

- ▶ stimulací tvorby růstových faktorů
- ▶ proliferací buněk hladkého svalstva
- ▶ stimulací produkce pojivové tkáně
- ▶ zvýšenou aktivitou LDL cholesterolu
- ▶ zvýšenou tvorbou cholesterolu
- ▶ zvýšenou tvorbou a sníženou regresí tukových proužků
- ▶ zvýšením hladiny plazmatického endotelinu 1
- ▶ zvýšením inhibitoru plazminového aktivátoru 1

Arteriální hypertenze – je i se svými možnými komplikacemi složitým onemocněním, jehož všechny aspekty nejsou dosud vysvětleny. Na stěnu tepny působí přímo zvýšení krevního tlaku, změny proudění krve, dochází k poruše endoteliální vrstvy, a tím k umožnění výše popsaných jevů. Hypertenze vede k remodelaci hladké svaloviny ve velkých tepnách a v malých tepnách vede ke zvýšení cévního tonusu.

Hyperhomocysteinémie – je způsobena deficencí cystathionsyntázy, homocystein je meziproduct metabolismu sirných aminokyselin. Částečně je prokázán vztah hyperhomocysteinémie a LDL částic, koagulačních faktorů a trombocytů. Přesný mechanismus působení není jasný. Léčba této poruchy je velmi snadná, podává se vitamin B12 a kyselina listová. Vzhledem ke složitějším vztahům jednotlivých látek, se předpokládá i vliv prostředí a působení genetické výbavy jedince. Nejjednodušším doporučením je dostatek zeleniny v potravě.

Nedostatek estrogenů – předčasná menopauza představuje také zvýšené riziko aterosklerózy, léčba deficitu estrogenů patří do rukou gynekologa, event. ve spolupráci s internistou.

Dalším rizikovým faktorem je vysoká koncentrace **lipoproteinu Lp(a)**. Vysoké koncentrace jsou ve studiích spojeny s vyšším rizikem ischemické choroby srdeční. Nebezpečný je i jeho protrombotický vliv, který je dán kompeticí a podobností struktury Lp(a) a fibrinogenu.

Fibrinogen – zvýšená hladina fibrinogenu je spojena s výrazným rizikem ICHS.

Zánětlivé markery – jednoznačné patogeny určeny nebyly, ale o určitých mikrobech je známo, že jejich výskyt byl spojen s vyšší frekvencí infarktu myokardu. Nejčastěji jsou studovány *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Coxiella burnetti*, *Coxsackie B*, *Herpes virus hominis*, *Cytomegalovirus* (nalezený v restenozách karotických tepen). V roce 1980 poprvé referoval dr. Saikku o kmeni *Chlamydie pneumoniae* (TW 183), další autoři (Veltonen, 1988) zjistili zvýšené titry proti *Chlamydii pneumoniae* u mužů s ICHS, podobné závěry předne-

sly další studie (Helsinki Heart Study). Séropozitivita protilátek proti *Chlamydie pneumoniae* byla zjištěna až u 80–85% pacientů s aterosklerotickým postižením, (kontrolní osoby měly pozitivitu asi v 8 – 10%).

O tom, že infekční agens mohou být negativním jevem pro rozvoj aterosklerotických změn, svědčí i vztah C-reaktivního proteinu (CRP) a ICHS. Zvýšené hladiny CRP byly nalezeny u Nemocných s chronickou infekcí *Chlamydie pneumoniae* a u pacientů s chronickou gastritidou způsobenou *Helicobacterem pylori*. Vztah byl prokázán k ICHS. Hodnoty CRP korelují rovněž s teplotou aterosklerotického plátu (aktivita plátu??).

Genetická výbava – Rozdílná četnost výskytu aterosklerotických tepenných změn byla potvrzena v 60. letech 20. století patologickou studií (International Atherosclerosis Project). Rovněž řada studií prokázala „rodinný“ výskyt ICHS. Genetici analyzují celou řadu kandidátních genů pro rizikové faktory aterosklerózy, ale samozřejmě jednoduché vysvětlení není možné.

Závěr

Vzhledem k četnosti rizikových faktorů aterosklerózy je jasné, že jednoduchou léčbu nenajdeme. Je třeba pečlivě léčit (farmakologicky i nefarmakologicky) jednotlivé rizikové faktory. Je třeba do léčby zahrnout i edukační programy (odvykání kouření, změna životosprávy, optimalizace tělesné hmotnosti, zvýšení příjmu vlákniny, rostlinných tuků, záchyt poruch glukózové tolerance...). Léčba u nemocných s vysokým individuálním rizikem je založena na léčbě poruch metabolismu tuků, arteriální hypertenze, diabetu mellitu, či poruchy glukózové tolerance. Vzhledem k celé škále faktorů, které ovlivňují chování aterosklerotické léze je třeba do léčby zahrnout i sanaci zánětlivých ložisek, protože můžeme říci, že formace aterosklerotického plátu je dána hlavně částicemi LDL cholesterolu, jeho nestabilita může být výrazně ovlivněna nejen chemickými, ale i infekčními faktory.

Literatura u autora



pohled do historie...

Léčba ze záhrobí

Zvyk mumifikovat mrtvé poskytl starým Egypťanům méně poznatků o anatomii, než bychom mohli očekávat.

Vyjímali obsah dutiny břišní a hrudní (kromě srdce, které obvykle nechávali na místě), rozeznávali proto celou řadu orgánů.

Postupovali ale tak nešetrným způsobem, že si nevšímalí polohy orgánů v těle.

I když poznali důležitost srdce, považovali ho za sídlo inteligence a samotného života, neznali krevní oběh.

Mumifikace přesto měla hluboký, i když nepřímý vliv na rozvoj lékařské vědy. Pro Egypťany nebylo nic neobvyklého rozřezávat mrtvá těla; to umožnilo atmosféru umožňující výzkum. Ptolemaiovcí, vládnoucí v Egyptě v letech 320 až 30 před Kristem, nakonec dali svým řeckým lékařům povolení k systematickému studiu lidského těla pitvou.

O mnoho staletí později alexandrijský Žid zvaný Elgamar údajně léčil křížáky i Saracény „mumií“ - práškem z rozeřezaných částí mumifikovaných těl.

Tuto „terapii“ používal ve 14. století i Guy de Chauliac, lékař papeže Klimenta VI. „Mumie“ byla velmi cenným lékem ještě počátkem 16. století. Francouzský král František I.

S sebou stále nosil malý balíček mumie smíchané se sušenou rebarborou pro případ nehody, protože byla považována za dobrý prostředek na rány a odřeniny, i když se ale užívala při nejruznějších nemocech i vnitřně.

Jaký účinek měl tento prášek, údajně



Třístupňový proces mumifikace začínal vyjmutím vnitřních orgánů. Srdce a ledviny byly později vráceny na své místo, ostatní útroby byly balzamovány a uloženy do nádob zvaných kanopy (nahore uprostřed). Tělo zbavené vnitřností pak bylo zasypáno suchým natronem, přirozeně se vyskytující látkou, která obsahuje velké množství soli a pro uchování těla ještě důležitějšího kyselého uhličitanu sodného. Natron nasál tělesné tekutiny, tělo pak bylo očištěno a ovínuto látkou. Obvazování bylo důkladné a velmi složité. Stovky proužků lněného plátna byly omotány kolem kloubů, končetin a nakonec kolem celého těla. Kněží ale později zjistili, že přílišné obvazování ve skutečnosti rozklad těla urychluje, proto od něj bylo upuštěno.

z mumií, připravovaný ale z těl nedávno zemřelých zločinců vycpaných asfaltem a vysušených na slunci, není známo.

V průběhu následujících staletí byla mumifikace občas používána, některé egyptské techniky byly využity při balzamování těl francouzských králů Jindřicha IV.

a Ludvíka XIV. Vrcholu bylo dosaženo v roce 1852 balzamováním Alexandra, desátého vévody z Hamiltonu. Byl proveden „egyptský“ obřad - T. J. Pettigrew, první profesor anatomie z nemocnice Charing Cross v Londýně, vystupoval jako balzamař a hlavní obřadník. Tělo bylo uloženo do starověkého egyptského sarkofágu, původně určeného pro Britské muzeum.

V dnešní době se výzkumem egyptských mumií dozvídáme mnoho zajímavého o samotných starých Egypťanech. Současní paleopatologové zjistili, že Egypťané trpěli žlučovými a močovými kameny, schistozomózou (bilhariózou), cévními chorobami, dnou, záněty středního ucha a celou řadou očních nemocí. Revmatoidní artritida byla dokonce tak rozšířená, že její známky nacházíme prakticky na všech kostrách. Například zubní kaz byl na druhou stranu velmi vzácný a vůbec se zatím nenašly známky takových nemocí, jako je křivice nebo syfilis.

Zdroj: *A History of Medicine, Morgan Samuel Edition, London*

Antihistaminika

Prim. MUDr. Martin Fuchs

FN Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Antihistaminika jsou farmaka, které specificky blokují (kompetitivní inhibice) histaminové receptory na cílových buňkách a tím vlastně působí coby antagonisté účinku histaminu. Histamin se za fyziologických pochodů uplatňuje především jako regulátor mikrocirkulace. Naproti tomu se u alergických pacientů (alergických onemocnění s imunopatologickou reakcí I. typu) – z důvodu genetické dispozice – uvolňování histaminu vymkne kontrole a dojde k řadě patologických jevů, které souhrnně nazýváme časnou fází alergické reakce – resp. alergického zánětu. V tkáních podél kapilár je histamin přítomen ve vázané formě v granulích žírných buněk (kůže, střev, plic, ale i v CNS a pod) a v cirkulaci jej prokážeme v granulích bazofilů. Jeho biologický účinek vzniká důsledkem vazby na specifické receptory (H). Předepisování léků, které brání této vazbě, se stalo rutinní praxí všech lékařů prvního kontaktu, jakož i specialistů – alergologů, dermatologů, ORL apod. Preskripce antihistaminik – jak množstvím, tak i cenou – trvale zakotvila v první desítku nejpředepisovanějších skupin léků nejen v naší republice. Minimálně 35 z 1000 obyvatel užije definovanou denní dávku (DDD) antihistaminika každý den v roce.

Klíčová slova:

histamin, H receptory, antihistaminika

Histamin a H receptory

Histamin je mediátor (biogenní amin) časné imunologické odpovědi. V rozumném – víceméně stopovém – množství se účastní fyziologických pochodů, které ale ani dnes nejsou dostatečně objasněny. Významnou úlohu hraje histamin nepochybně v regulaci mikrocirkulace (kůže, střev, plic, ale i jiných systémů a orgánů). Jeho úloha však není zanedbatelná ani v CNS, kde hraje klíčovou roli jako neuromediátor – neurotransmitter – a v podstatě udržuje naši bdělost. O uplatnění histaminu rozhodují specifické receptory především v hladké svalovině cév: H-1, H-2, H-3 a H-4. Díky tomu má histamin řadu biologických účinků:

Vliv na H-1 receptory

(v endotelu cév i na povrchu buněk hladké svaloviny, objev r. 1966)

- ▶ dilatace a zvýšení permeability cév (arteriál, kapilár i venul) způsobí **zčervenání a otoky**
- ▶ stimulace zakončení periferních nervů – způsobí **bolest, svědění** a v případě nosu i **kýchání**
- ▶ kontrakční vliv na hladké svalstvo především bronchů (ale i střev) vyvolá **bronchokonstrikci**, popřípadě zvýší střevní peristaltiku
- ▶ stimulací nervus vagus dochází ke **kašlacímu reflexu i bronchokonstrikci**

Vliv na H-2 receptory

(v žaludeční sliznici, objev r. 1972)

- ▶ ovlivněním žaludeční sekrece (HCl,

pepsin i vnitřního faktor) se **zvyšuje acidita**

- ▶ pozitivní inotropní a chronotropní účinek na srdce, snížení fibrilačního prahu
- ▶ opět vazodilatační účinek (jako u H-1), protože pouze kombinace H-1 a H-2 antagonistů plně odstraňuje příznaky vyvolaných histaminovou dilatací cév
- ▶ vazba histaminu na H-2 receptory také vede ke zvýšené tvorbě cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP)
- ▶ typickým kombinovaným klinickým účinkem histaminu (přes H1 i H2) jsou projevy, které bychom mohli nazvat „vegetativní“ reakcí – **pokles tlaku, zrudnutí, bolest hlavy, porucha zrakové akomodace a změna tvorby i vlastností hlenu** (sucho v ústech apod).

Vliv na H-3 receptory

(devadesátá léta)

- ▶ ovlivňují sekreci neurotransmiterů
- ▶ vyskytují se v presynaptických neuronech CNS, plic i kůže
- ▶ vazba histaminu na H-3 receptory vede k „autoinhibiční“ vlastní sekrece a uvolňování histaminu z nervových zakončení. Tato úloha – resp. její funkce – však není zcela rozklíčována, antagonisté tohoto receptoru (kupříkladu thioperamid) se zatím v praxi významně neuplatnily

Vliv na H-4 receptory

- ▶ receptor H-4 byl definován poměrně nedávno (r. 2000)
- ▶ „imunologická“ funkce a její terapeutické ovlivnění jsou teprve ve stadiích intenzivních výzkumů
- ▶ byl prokázán na eozinofilech, v kostní dřeni a v plicích

Trochu patofyziologie

U geneticky disponovaných jedinců (=atopiků) dochází k nekontrolovanému vyplavování histaminu a tím k nejrůznějším alergickým projevům. Zdrojem histaminu jsou jeho největší zásobárny – periferní nervová zakončení, dále žírné buňky v tkáních podél cév a nakonec

bazofily (což je obdoba žírných buněk, ale v krevním oběhu – ty jsou důležité především u systémových reakcí). Histamin se vyplavuje překotně, pokud jsou splněny určité „atopické“ podmínky charakteristické pro imunopatologickou reakci I. typu. Tato reakce I. typu je zprostředkována protilátkami IgE (imunoglobulin E). O nadměrné tvorbě těchto protilátek rozhodují imunokompetentní buňky zpracovávající a předkládající antigen – jedná se mimo jiné o makrofágy v průduškové sliznici, dále T-lymfocyty (hlavně populace pomahačů – označované jako TH2 lymfocyty) a pochopitelně B-lymfocyty, které finální IgE produkují. Tyto buňky (a ještě jiné buňky – nemělo by se zapomenout na eozinofily, které jsou sice spíše výkonné, než řídicí) se pak domlouvají pomocí signálů, jejichž doručovatelem i vykonavatelem jsou „atopické“ cytokiny a mediátory – s těch nejznámějších v patofyziologii alergického zánětu jmenujme interleukiny (IL-4, IL-5, IL-13), prostaglandiny, leukotrieny, růstové faktory (kupříkladu GM-GSF) a chemotaktické faktory (kupříkladu RANTES). K nadměrné tvorbě specifického IgE dochází již při prvních kontaktech s osudo-

Histamin je mediátor (biogenní amin) časně imunologické odpovědi. V rozumném – víceméně stopovém – množství se účastní fyziologických pochodů, které ale ani dnes nejsou dostatečně objasněny. Významnou úlohu hraje histamin nepochybně v regulaci mikrocirkulace (kůže, střev, plic, ale i jiných systémů a orgánů). Jeho úloha však není zanedbatelná ani v CNS, kde hraje klíčovou roli jako neuromediátor – neurotransmitter – a v podstatě udržuje naši bdělost.

vým antigenem, který se tímto pro některé jedince stává alergenem. V této fázi ještě nemusí docházet ke klinickým příznakům. Vytvořená IgE protilátka se pak naváže na receptory žírných buněk a bazofilů. Pokud dojde k opakování expozice alergenem a ten si najde komplex IgE-žírná buňka, nastává tím stav, resp. informace pro žírnou buňku: uvolnit obsah svých granul. Říká se tomu degranulace a při ní se do okolí vyplaví velké množství látek časně i pozdní alergické reakce. Suverénním šampiónem mediátorů časně fáze alergického zánětu je právě histamin. A předmětem tohoto přehledu jsou jeho antagonisté – antihistaminika, přesněji řečeno antihistaminika-blokátory H-1 histaminových receptorů.

Antihistaminika první generace (= klasická)

Před rokem 1940 byl poprvé popsán mechanismus účinku histaminu a první látky antihistaminové povahy na sebe nadaly dlouho čekat. V padesátých až sedmdesátých letech bylo popsáno až 150 antihistaminik, řada z nich s vysokou mírou toxicity. V praktické farmakologii se proto uplatnilo okolo 40 antihistaminik první generace, rozlišujeme 6 základních skupin.

Relativní i reálné nevýhody těchto antihistaminik jsou:

- ▶ **malá receptorová specifčnost** (možnost ovlivnění acetylcholinových, serotoninových, muskarinových, bradykininových a dokonce i dopaminových receptorů) = očekávání celé řady kombinací psychosomatických nežádoucích účinků, s vysokou variabilitou individuálních manifestací
- ▶ **snadný průnik hematoencefalickou bariérou = SEDATIVNÍ a anticholinergní nežádoucí účinky**
- ▶ **antimuskarinové účinky = „atropinové“ nežádoucí účinky**
- ▶ **kratší doba účinku** (nutnost dávkování i několikrát za den)

Přesto se některá antihistaminika první generace předepisují dodnes, rozhodující výhodou – krom nezpochybnitelných antihistaminových účinků – byla, jest a bude nízká cena. Náš trh nabízí perorální, parenterální i lokální formu – viz tab. č. 1.

Lokální nekombinovaná antihistaminika

jsou určena k léčbě očních a nosních alergóz, kde v dlouhodobém podání máme dva konkurenty (azelastin a levocabastin – viz tabulka). V této formě lze použít velmi malé množství účinné látky, která je bezpečná například pro gravidní i kojící matky a také pro řidiče – resp. všude tam, kde je potřeba zachovat dokonalou pozornost. Oční aplikace je shodně povolena nad 4. roky a nosní nad 6. let věku. Dávkování obou preparátů je 2 x denně, výjimečně lze dávku

zdvojnásobit na 4 x denně.

Pozn: určité specifické zvláštnosti má ketotifen. Jedná se nepochybně o antihistaminikum, ale někdy se řadí i mezi mezi stabilizátory žírných buněk a bazofilů, protože určitým způsobem zabraňuje jejich degranulaci (obdoba s kromony). Proto brání uvolňování mediátorů, ale nejen to, také tlumí chemotaktickou aktivitu PAF (destičkový faktor). Dokonce se popisují i určité povzbuzující účinky na imunitu (na fagocytární aktivitu leukocytů a pod), proto se snad uplatňuje nejen u typických alergických zánětů, ale také u recidivující laryngitidy, kožní afekcí apod. Má sedativní účinky většinou jen zpočátku podání, dlouhodobý nástup účinku (preventivně se má podávat i týdny před předpokládanými obtížemi – před sezónou) a není bez zajímavosti, že malé procento pacientů při jeho použití přibývá na váze.

Antihistaminika druhé generace

Na trh byly poprvé uvedeny v r. 1981:

astemizol a terfenadin.

Později následovaly acrivastin, cetirizin, ebastin, loratadin aj.

Biologické účinky dosud nejsou jednoznačně vysvětlené – jsou ale popsány, pozorované a občas i potvrzené výhradně u druhé generace antihistaminik. Tyto účinky nemusí být a také nejsou důsledkem blokady H receptorů.

Antihistaminika druhé generace ovlivňují:

- ▶ průchod kalcia buněčnou membránou a uvolňování kalcia přímo v imunokompetentních buňkách – samotné narušení uvolňování histaminu z bazofilů i žírných buněk
- ▶ potlačují mediátory zánětlivé reakce – prostaglandiny, leukotrieny, destičkový aktivující faktor (PAF) a kininy
- ▶ potlačují migraci eozinofilů do místa zánětu
- ▶ potlačují tvorbu superoxidu z eozinofilů i neutrofilů
- ▶ potlačují expresi adhezivních molekul
- ▶ dále asi mají vliv na tvorbu a sekreci řady dalších mediátorů zánětu (cytokinů a pod), hlavně pozdní fáze alergické reakce

Jedná se o účinek různý u různých preparátů, firmy stále předkládají nové a nové důkazy (in vitro i in vivo). Je tomu věnováno mnoho kontrolovaných studií, určitě se dočkáme dalších novinek a překvapení.

Výhody

- ▶ vysoká selektivita k H-1 receptorům (reverzibilní kompetitivní obsazení H-1 receptorů)
- ▶ malý průnik hematoencefalickou bariérou
- ▶ minimalizace nežádoucích účinků
- ▶ prodloužená doba účinku (krom malých dětí zpravidla umožňující dávkování 1 x denně)
- ▶ krom klasického antihistaminového efektu množí se důkazy i o efektu protizánětlivém (viz výše)

Pro všechna antihistaminika druhé generace platí rychlý nástup účinku, až na výjimky minimální sedativní účinek, přípouští se možnost kombinace s alkoholem (ale pozor na inhibitory MAO). Ani jeden preparát však zatím není dostupný v injekční formě. Zvláště u některých (na našem trhu se jedná pouze o Terfenadin, ostatní nejsou registrovány nebo byla u nás ukončena činnost) je potřeba velkým opatrností při současném podávání s ketokonazolem (- azolové antimykotikum) a erytromycinem, s cisapridem (Prepulsid) a dokonce i s grapefruitovou šťávou. Zvyšuje se riziko prodloužení QT intervalu a tím riziko vzniku komorových arytmií. Proto u pacientů s již zjištěným prodlouženým QT intervalem je podání některých preparátů této skupiny kontraindikováno. Indikace všech antihistaminik druhé generace je v podstatě shodná. Alergická rýma i zánět spojivek, alergické kožní projevy a do určité míry i atopická dermatitida. Naproti tomu průduškové astma nepatří k diagnózám, kde by měla antihistaminika své pevné místo. Ke zvažování každého lékaře jsou takové případy astmatu, kde atopie hraje klinicky významnou roli a je potvrzena objektivním vyšetřením.

Nadějně se však ukazují možnosti využití některých moderních antihistaminik druhé generace k prevenci vzniku astmatu u ekzematických dětí, nebo dětí s alergickou rýmou. Ve světě na toto téma proběhly či probíhají intenzivní studie (například studie ETAC – časná léčba atopických dětí, nověji i EPAAC – časná prevence astmatu u atopických dětí apod).

Antihistaminika „třetí“ generace

Jedná se o novou skupinu antihistaminik, pro kterou se v posledních letech ujalo označení „třetí“ generace. Zatím se

do této skupiny řadí **aktivní enantiomery** a také **aktivní metabolity** antihistaminik druhé generace. Přísnější pohled vyžaduje pro pojem třetí generace **aktivní metabolit metabolitu**. Proto označení „třetí“ je stále předmětem mnoha diskusí, které se odráží na jedné straně o pochopitelné přání farmaceutických firem a na druhé straně o upřímnou snahu přesně definovat kriteria třetí generace.

Diskutovány jsou tyto podmínky

- ▶ vysoký protizánětlivý efekt (= imunomodulační efekt) nezávislý na H receptorech
- ▶ absolutní minimalizace nežádoucích účinků, především kardiotoxicita
- ▶ minimalizace metabolismu (hlavně v játrech) při vysokém stupni biologické dostupnosti (bezpečná farmakokinetika)

tabulka č. 1

Antihistaminika 1. generace

generikum	per os (tablety, dražé, kapsle, sirup)	injekce	lokální aplikace (kůže, nos, oči)
Promethazin	PROTHAZIN drg Promethazin 5 sir	Prothazin	
Bisulepin	DITHIADEN tbl	Dithiaden	
Clemastin	TAVEGYL tbl retard	Tavegyl	
Dimetinden	FENISTIL gtt FENISTIL 24	Fenistil	Fenistil gel Fenistil roll-on Vibrocil gel, gtt i aerosol (v kombinaci ●)
Tietylperazin	Torecan tbl	Torecan	antiemetikum – čípky
Cyproheptadin	Peritol tbl, sir		
Difenhydramin	Benadryl N gtt, sir		
Dexbromfeniramin	Disoprol repetabs tbl (v kombinaci ●)		
Ketotifen	ZADITEN tbl, sir Ketotifen AL cps Zaditen SRO tbl		Zaditen oční kapky
Phenylpropanolamin	Rhinopront kapsle i susp Rhinotussal kapsle i susp (obojí v kombinaci ())		
Phenyltoloxamin	Codipront kapsle sir (v kombinaci ●)		
Azelastin			Allergodil nosní aerosol Allergodil oční kapky
Levocabastin			Livostin nosní mikrosuspenze Livostin oční kapky
Antazolin			Sanorin-analergin (v kombinaci ●) oční i nosní aplikace Spersallerg oční kapky (opět v kombinaci ●)

V tabulce nenajdete kupříkladu Medosulepin, který se s neopodstatněnou oblibou používal v kombinaci s kalcium v injekčním preparátu Methiaden calcium, jeho výroba byla ukončena.

(v kombinaci ●): ke krátkodobé léčbě nosních i očních projevů můžeme použít kombinované preparáty. Vzhledem k tomu, že se jedná zpravidla o kombinaci s dekonstrikivem – vazokonstrikivem (typu pseudoefedrin a pod), je délka podávání časově omezena. Platí to jak o místní aplikaci, tak i o perorálních preparátech.

KONTINUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE: INFORMACE Z BRNA

Poznámky ze semináře

Tak jsme již si zvykli na sobotní semináře kontinuálního vzdělávání Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a většina z nás má za sebou i absolvování prvních seminářů roku 2003. Jedním z posledních seminářů roku 2002 v Brně byl seminář věnovaný chorobám muskuloskeletárního aparátu a systémové enzymoterapii.

Protože to byl seminář velmi zajímavý, sdělení odborníky poutavě podané, dovoluji si, vážení a milí čtenáři PRACTICUSE, se s vámi o dojmy z tohoto semináře podělit. V Brně jsme byli prvními posluchači a „diskutéry“ o poruchách muskuloskeletárního ústrojí. Seminář měl zde vlastně 5. října 2002 premiéru a byl, domnívám se a jak jsem v podstatě již naznačila, zdařilý. Probíhal velmi svěže, všechna sdělení byla provázená bohatou diskusí, neměl negativní kritiku, spíše naopak.

První část semináře byla věnována systémové enzymoterapii - o jejím využití při léčení a hojení ran, hovořil MUDr. Martin Wald, o využití SET u zánětlivých a bolestivých stavů muskuloskeletárního aparátu MUDr. Marta Honzíková, která také na úvod definovala systémovou enzymoterapii (SET). Systémová enzymoterapie je protizánětlivá, protiedematózní, fibrinolytická, analgetická, imunomodulační a tak terapeutický účinek směsi enterolytických enzymů perorálně podávaných. Byly zmíněny některé studie s potvrzením pozitivního účinku SET, základní dávkování při některých onemocněních, či skupinách onemocnění. Systémové enzymoterapii bude však věnován přinejmenším ještě jeden z dalších seminářů SVL ČLS JEP v roce 2003, tak si dovoluji jen podotknout, že Sekce enzymové terapie byla ustavena již před lety při Společnosti všeobecného lékařství. A nakonec, myslím, že není nikdo mezi praktiky, kdo by neměl s enzymoterapií byt i nevelkou zkušenost.

Budu tedy více referovat o druhé části semináře se sděleními „Postižení nosných a kořenových kloubů - rameno, koleno, kyčel a“.

Pohled ortopeda na tyto bolestivé syndromy“, které byly doplněny ještě odborníkem z rehabilitace. Celou touto částí semináře nás provázeli Doc. MUDr. Ivan Müller, CSc., z ortopedické kliniky FN Brno a MUDr. Bohuslava Müllerová, primářka rehabilitačního oddělení nemocnice u Milosrdných bratří v Brně. Lumbalgii z pohledu neurologa, tedy neurologickým symptomům a syndromům, diagnostice a léčebným možnostem se věnovala MUDr. Jaroslava Štoplová.

Ramenní kloub

Postižení ramenního kloubu, či **syndrom bolestivého ramene**, skrývá pod sebou několik diagnóz. Doc. MUDr. Ivan Müller, CSc., nejprve krátce uvedl složitou anatomickou stavbu ramenního kloubu, který je vlastně tvořen pěti klouby, patologií ramenního kloubu a příčiny bolesti: vnitřní (artrózy a artritidy sternoklavikulárního kloubu, artrózy a artritidy akromioklavikulárního kloubu, subakromiální nemoc „scuff impingement“, artrózy a artritidy glenohumerální, poruchy skapulotorakální junkce) a vnější (poruchy C páteře a nervových kořenů, neuralgie, herpes zoster, neurovaskulární komprese, nádory - choroby hrotů plicních, choroby srdce, léze pleury a peritonea). Postup při stanovení diagnózy - platí pochopitelně u postižení všech kloubů (a v celé medicíně). Důkladná anamnéza se zaměřením i na eventuální postižení okolí: páteře, hrudního koše, dutiny hrudní, břišní, či choroby cév, plic a srdce. Fyzikální vyšetření: vyšetření rozsahu aktivního pohybu v kloubu vždy předchází před pasivním pohybem. Paraklinická vyšetření od prostého RTG, UZ, po NMR, po vyšetření laboratorní..., artroskopii, respektive další vyšetření vyšetření odborníkem. Vše vždy po bedlivém zvážení, po pracovní diagnóze, kterou si PL stanoví. Artroskopie je určitou prioritou, je nejen metodou diagnostickou, ale současně i terapeutickou.

Nejčastější syndromy postihující rameno:

Peritendinitidy - ruptury šlach: m. supraspinatus, deltoideu, dlouhé hlavy bicepsu, a m. subscapularis. Léčba obstríkem, stačí mesocain, kortikoid velmi obezřetně.

Ruptura čepičky rotátorů, která je buď částečná nebo úplná, nebo zastaralá.

Akutní krystaloidní artritida: diferenciatně diagnosticky hnisavá artritida - symptomy stejné: bolestivé rameno, zarudlé a oteklé. Punkcí získán sterilní výpotek s krystaly, v případě hnisavé artritidy punkce = úleva, nutná též antalgická poloha.

Burzitidy: nejčastější subdeltoideální! Stěny burzy mohou kalcifikovat.

Impingement syndrom - Neerova nemoc: útlak subakromiální burzy, ztlustění a tvorba osteofytů na akromiu. Difúzní bolesti ramena, větší v noci a vleže na postižené straně. Bolest v upažení 60 - 120 st. Provokační moment: vleže tlak paže k akromiu, bolesti případně vyvoláme i za rotace. RTG ve stoje - snížení subakromiálního prostoru, instruktivní je obraz arthrografický, resp. - skopický. Léčba: okamžitá úleva obstrukce lokálními anestetiky, což je také diagnostický Neerův test. Polohování ramene do fyziologické polohy (malý polštářek do axilly). Fyzikální terapie, relaxace, postizometrické techniky. Selže - li konzervativní léčba, operace - dekomprese akromioplastikou dle Neera a doléčení rehabilitační (polohování, asistované cviky, odporové cviky ve speciálních polohách).

Zmrzlé rameno - Codmanova choroba: Jde o adhezi a obliteraci subakromiální burzy, obliteraci dolního recesu ramenního kloubu v podpaždí, periartikulární fibrózu. Čepička rotátorů v oblasti subakromiální burzy je postižena mechanicko - iritačními změnami, slepují se stěny burzy, fibrózní proces ovlivňuje pouzdro kloubní. Dochází k reflexním spazmům a poruše cévního zásobení svalů, hromadění kyselých produktů metabolismu, iritaci nervových zakončení, k bolesti a bludnému kruhu. Postiženy častěji ženy nad 40 let, se současným postižením C páteře - často udávají cefaleu a bolest od šíje do hlavy a ramene. Reflexně mohou vznikat u kardiálních onemocnění. Bolest se stupňuje v noci - únava, neurotizace. Prohlubování funkčních poruch strachem z pohybu - bolesti. Rozvoj 1 až 2 roky. Paraklinicky: někdy pozitivita revmatických testů a HLA B27. Vyvarovat se násilné RHB, či operativnímu řešení. Předat pacienta do péče specialisty, případně ambulance bolesti, psychologa.

Periarthritis humeroscapularis - Duplayova nemoc: Diagnóza velmi často používaná, buď z rozpaků, či z příliší rychle stanovené diagnózy, bez důkladného vyšetření, resp. diagnostické rozvahy a přesně formulovaného závěru. Rameno je normální konfigurace, pohmatově není teplé, je difúzní bolest, podrobněji větší bolest lokalizovaná nad AC kloubem a šlachou bicepsu při flexi lokte. Jsou léze m. supraspinatus, léze rotátorové manžety, bolestivý úpon deltoideu...U všech nemocných s bolestí ramene, zejména pak u starších nutné aktivní cvičení (zpočátku vleže na břiše - k uvolnění lopatky), k zamezení rozvoje nejtěžšího stadia syndromu tj. periartikulární fibrózy.

Syndrom rameno - ruka - Sudeckova algodystrofie: Jedná se o spojení periartritidy ramenního kloubu s neurovegetativními změnami a s poruchami trofiky na ruce. Nejčastěji v důsledku úrazu HK, po CMP s hemiparézou, také po AIM. (při oboustranném výskytu - abúzus barbiturátů!) Bolest jde od trapézového svalu po zevní ploše ramena a paže až na dorzální stranu zápěstí a hřbet ruky, který je oteklý, prsty v semiflexi, ruka zpcená, lehce fialově mramorovaného zbarvení - až akrocyanóza, nehty lomivé. RTG obraz typický: celková skvrnitá rarefakce skeletu, štěrbiny kloubní na ruce zúženy. Průběh ve 3 stádiích: bolesti

1. akutní (hyperemické) - trvalé otoky, kůže teplá, bolesti spontánní a provokované pohybem
2. dystrofické (venózní stáza) - bolesti menší, otok trvá, zvýšená potivost, ztráta ochlupení na hřbetu ruky
3. atrofické - bolesti ustávají, bledá, vyhlazená kůže, sklerodaktylie, svalové atrofie, kontraktury a deformity, kloubní ztuhlost. Léčba: v první fázi klid, polštář do axilly, dlahy, silná analgetika, NSAID, trankvilizéry, kalcitonin, b-blokátory, náraz kortikoidů. Dále DD proudy, polohování, Priessnitzovy obklady, aktivní cvičení po analgetické přípravě. V medikaci pokračovat. V poslední fázi aktivní cvičení proti odporu, UZ, teplé procedury.

Spolupráce s psychologem a psychiatrem (u návyku na barbituráty - odvykácí kúra, odstranění psychického stressu).

Paresis plexus brachialis: Vznik mechanický - porod, v dospělosti pak jako součást neurologických onemocnění, často při motocyklové havarii jako následek poranění ramena. velká bolest uvolněného kloubního pouzdra a chabá obrna paže, atrofie svalů, dysestézie HK, chybí aktivní pohyb. RTG: rarefakce skeletu. Postižený často žádá amputaci končetiny. Diagnostika neurologická - EMG.

Léčba: artrodéza ramenního kloubu je výhodná.

Polymyalgia rheumatica: Typické svalové revmatické onemocnění s vysokou FW, anemií, bolestí pletenců končetin - zejména ramenního, únavnost, slabost, deprese, poruchy spánku, pokles hmotnosti. vyloučit hnisavé procesy kdekoliv v těle a paraneoplastický syndrom. Dramatická úprava po kortikoidu - Prednison 15-20mg/den s rychlým snižováním. Dále analgetika, pohybový a dietní (ovocné šťávy, ovoce, zelenina) režim. Neprochladiť se. Průběžně sledovat FW. Závěrem bylo zdůrazněno, že plná pohyblivost ramene není nutná pro denní aktivity, pro sebeobsluhu. Náhradní pohyby ji zastoupí..

Kolenní kloub

Nejsložitější kloub, nejsložitější „zařízení“ pohybového ústrojí. Tvoří ho kloubní plochy femoru, tibie, česky, menisky (vyrovnávají nerovnosti kloubních ploch), zkřížené, vnitřní a zevní postranní vazy. Statická stabilita kloubu zajištěna kostmi, vazy, menisky a pevným pouzdrzem, dynamická flexibilitou svalů. Synovialis doplněna recesy a systémem tíhových váčků. Mezi ligamentum patellae a proximální přední stěnou tibie tukové Hoffovo tělíčko.

Všechny jmenované struktury mohou být postiženy chorobnými stavy, či úrazy. Biomechanika kolenního kloubu je složitá, umožňuje flexi extenzi, ab, addukci, rotaci, skluzný a valivý pohyb. Vyšetření kolena: posoudit tvar, osu (valgózita, varózita), barvu kůže, teplotu, zduření..., pohmatem vyšetřit citlivost jednotlivých anatomických struktur, balottement patelly při přítomnosti tekutiny, popliteální prostor - např. Bakerova cysta. Za flexe provést palpaci obou kondylů femoru, při extenzi posun česky proti spodině - „hoblík“ česky = Wilsonovo znamení. Změřit obvody páskovým metrem kolena stehna, lýtky a délku DKK. **Nikdy neopomenout!** (měřit od pupku k zevnímu kotníku, nebo od přední spiny hřebene kosti kyčelní k zevnímu kotníku) - 17% populace má nestejnou délku DKK! Speciální manévry ke zjištění stability postranních vazů (v se-

miflexi do vargozity, valgozity), stabilitu předozadní manévru na zkřížené vazy („zásuvkový“ manévrem ve flexi 90st.), porucha „česky hoblíkový“ manévrem, poruchy menisků palpační citlivosti ve šterbině s posunem bolestivého bodu dozadu při flexi, nemožnost a bolestivost hyperextenze, nemožnost „tureckého sedu“, chůze v dřepu... Samozřejmě je důkladná anamnéza.

Stabilita kolenního kloubu: Vyšetření páčením kolene ve všech rovinách předozadní. Ve frontální rovině - varozita (nestabilní zevní vaz), valgozita kloubu (nestabilní vnitřní vaz), příznak zásuvky: přední - tibie před femur, zadní - tibie za femur. Jsou-li známky nestability zřetelné - operovat, nejsou-li, vyšetření ještě v epidurální narkóze.

Bolesti kolenního kloubu:

U dětí: discoidní meniscus, synovialitidy - mohou být počátečním stadiem revmatické artritidy, osteochondrózy, epifyseolýzy, Bakerova cysta, ! tumory, chondropathie česky, M. Osgood Schlatter.

U dospělých:

- 1) poruchy měkkého kolena: a) menisků a vazů b) synovitidy,
- 2) degenerativní změny,
- 3) artritidy

Postižení menisků a vazů: poranění menisků - častěji poraněn vnitřní, a to v poměru 3:1 (zevní meniskus méně zranitelný - je volný). Klinické známky léze menisku jsou Steinmannovo znamení II, Pairův příznak, extenze kolena, dřep respektive chůze v dřepu - postižený neschopen.

Viz. také stabilita kolenního kloubu - výše. Léčba úrazů postranních vazů je buď operativní nebo konzervativní (ledování, ortéza 8 týdnů).

Kloubní výpotek: hemarthros - flekční, či rotační - různé léčebné přístupy - např. rakouská škola ihned artroskopie a sešít vazy, u nás operovat odloženou plastikou.

Nebezpečí výpotků - metabolické agresivní změny v kloubní dutině

Nenechávat výpotek v kolenním kloubu - tedy punktovat!

Synovitidy: často jako časný projev revmatoidní artritidy, zvláště u mladých žen - až 5 let trvá než je RA diagnostikována.

Chondropathie česky: Znamená rozvláknění, změknutí a tvorbu defektů na hyalinní chrupavce pately. Mladí lidé, častěji dívky, ale kterýkoliv věk. Patelofemorální preartróza?!

Bolest je při chůzi do schodů, v kleku a dřepu. Wilsonovo znamení = hoblík česky + bolest.

Opatření na sport: náplastový taping - infrabandáž, pak sundat. ! nepoužívat normální bandáž! Medikamentózně SISADOA, salicyláty krátkodobě, lokálně NSAID. Fyzikální terapie. Artroskopie s ošetřením - „shaving“ (snesení vlajících částí chrupavky frézou)

Gonartróza: Postižena chrupavka a přilehlá kost (cysty), roli v procesu artrózy hrají dále: porucha vnitřního prostředí kloubu, svaly kolem kloubu - kontraktury, kloubní pouzdro.

Příčiny: neznámé = primární idiopatická artróza, příčiny známé = sekundární, způsobující přetížení kolena (nadváha, otřesy, poruchy chrupavky a kostí, metabolické cévní změny chrupavky také při AS, DM, vrozené deformity, získané vady, záněty, úrazy). Pocit ranní ztuhlosti („zrevivnění“), pocit napětí v kloubu, rozvoj bolesti. **Pozor na častý omyl** při anamnéze - projekci bolesti při koxartróze do kolena (pak mylně gonartróza). Bolest večer, pak noční bolest - venozní přetlak v koncích kloubu („migréna druhé hlavy“). Později omezení pohybu - například při obouvání („znamení střevíce“)

Dekompenzovaná gonartróza: prudká bolest, antalgická kontraktura, výpotek, otok, teplá kůže kloubu, omezena hybnost - kulhání). RTG kloubu, příp. laboratoř konziliární vyšetření ortoped a/nebo revmatolog. Léčba: odlehčit kloubu - snižovat nadváhu, měkké podrážky, **chůze o holi, bez břemen!** Medikamentózně. Analgetika, NSAID, při zlepšení stavu ihned jen on demand. Kortikoidy zásadně jen při zánětlivé reakci s výpotkem v optimální dávce, 1x/2 týdny a maximálně 3x! Není-li efekt, nepokračovat v této léčbě! Po aplikaci do kloubu ten ledovat, v klidu, elevovat podložním. Operativní řešení: Paliativní - débridement a synovektomie, Korekční - osteotomie upravující kloubní osu, Artroplastiky - náhrada kloubu umělým, **indikovat operaci včas**, před rozvojem závažných interních komplikací, v případě TEP. **Pozor na infekce HCD**, močových cest - **cizí materiál v kloubu je „locus minoris resistentiae!“**

Artritidy: Jsou původu iritačního - při přetížení jako nebakteriální záněty, nebo jako bakteriální nespecifické záněty, někdy iatrogenně způsobené (instilace kortikoidu), lymfská borelióza, myslet také na záněty specifické, na artritickou manifestaci pohlavních chorob. Nutné také myslet na TBC původ zánětu!

Teplý, zarudlý, zduřelý, bolestivý kloub, s omezeným pohybem, přítomnost výpotku, celkové reakce -T, FW, další vyšetření laboratorní, RTG, UZ kloubu, artrografie, MNR, UZ, artroskopie, biopsie. Léčba bývá složitá.

Kyčelní kloub

Z anatomie - důležité postavení hlavice k diafýze: keltsko - germánský typ - dlouhý napřímený, valgózni, slovanský typický - rovný, varózní (126st.) - CD úhel. Architektonika kyčelního kloubu - vytváří Wardův trojúhelník, zesílení trámci - Adamsův oblouk, calcar femori je prearthrotickým fenoménem. Artrózou kyčelního kloubu jsou postiženy častěji ženy (gravidity, resp. porody dispoziční zhoršují).

Bolestivé syndromy kyčelního kloubu: dle věku - do 5 let: dysplazie kloubů, do 10 let: M. Perthes a parainfekční coxitidy, do 15 let: coxa vara

adolescencia - **preartrotické změny**, parainfekční coxitidy, Dospělost: artrózy, artritidy, idiopatické nekrózy, syndrom tranzitní osteoporózy - obdoba Sudeckovy algoneurodystrofie), entézopatie.

Koxartróza: Nejčastěji se vyskytující degenerativní kloubní proces. Základní moment vzniku: nepoměr mezi zatížením a odolností kloubu (viz. také kolenní kloub). V mladším věku spíše sekundární artróza - pouřazová, dysplazie, pozánětlivé, hormonálně ovlivněné vady, či aseptické nekrózy hlavice femuru (kortikoidy, alkoholici, jiné onemocnění jater, ledvin, po dialýze). Po 55. roce vznikající artróza nejčastěji primární = idiopatická artróza, Typické projevy: „Startovací bolesti“ - bolest v třísle, kolem velkého trochanteru, ! často iradiace bolesti do kolena a ranní ztuhlost, před rozchozením. „Kachní chůze“ - postupně omezení vnitřní rotace, abdukce kyčle, obrana proti přetížení vede k flekční, addukční zevně rotační kontraktuře, ta dále k relativnímu zkratku DK, šikmá pánev a bederní skolióza, lumbalgie - chůze je kolébavá. Bolest SI. „Migréna druhé hlavy“ noční bolesti z venózního přetlaku při změnách subchondrální kosti. **Konečná fáze: Ankylóza - výrazné omezení soběstačnosti(oblékání DK, obouvání, hygiena oblasti kyčlí, chůze).** RTG - suverénní vyšetřovací metoda. Nález: zúžení - vymizení kloubní štěrbin, nerovnost kloubních ploch, sublukační postavení, osteofyty, „geody“ (pseudocysty v místě největšího zatížení), rozpad hlavice, ankylóza. Terapie: především odlehčit postiženému přetíženému kloubu - **hůl!**, **redukce hmotnosti**, úprava životního režimu, cvičení, jízda na kole, plavání. Fyzikální terapie, resp. komplexní elektroléčba, vodoléčba a LL. Medikamentózní terapie: V začátku velkých bolestí NSAID, analgetika, dále on demand. Léčba radikální - operativní: korekční operace - osteotomie, endoprotézy. Typy endoprotéz (dle věku), pooperační péče a lázeňská péče je již na další kapitole.

Koxitidy: Hnisavé (nespecifické, specifické), nehnisavé.

Vdiagnostice důležitá laboratoř se vzestupem zánětlivých markerů, UZ kyčle (kolekce tekutiny v kloubu), RTG. U **hnisavé koxitidy** průběh i perakutní, ohrožuje pacienta na životě, bezpodmínečně **hospitalizace**, léčba chirurgická, drenáž, ATB. **Tranzitorní koxitida** - parainfekční výskyt nejčastěji u dětí při infektech CD, RTG obraz se opoždí až o 3 týdny za prvními příznaky. Nebezpečí vývoje Perthesovy choroby.

Perthesova choroba: Aseptická nekróza hlavice femuru u dětí 5-10 let.

Nekrobióza (odbourávání hlavice sledováno novou výstavbou). Deformace změkklé hlavice nesprávným směrem. Trvání choroby 1 - 3,5 roku, nesprávná zátěž = oplošťování hlavice „**coxa plana**“ = **preartrotický stav**. Léčba konzervativní i operativní - cíl: zajistit kontakt hlavice a jamky, zachování pohybu v odlehčení.

Idiopatické nekrózy hlavice femuru: Jde o přestavbu a destrukci na podkladě ischemie.

Etiologie: pouřazová (porucha cévního zásobení „ head at risk“ krčku femuru- zlomeniny, luxace), metabolická (cirhózy jaterní, chronické selhání a poruchy ledvin) poléková (**zejména kortikoidy, antacida!**), mechanická (kesonová nemoc, radiace). Plíživý vznik, mladší věk, bolest, kulhání, zkracování končetiny, kontraktury, ochabnutí svalstva stehenního a gluteálního. Vyústění v artrózu.

Syndrom tranzitorní osteoporózy kyčle: Odvápňení kyčle a poloviny pánve s algickými a funkčními poruchami. Bývají postiženy ženy po porodu, častěji však muži kolem 40 roku. Obdobný Sudeckovu syndromu. Bolesti, vegetativní (pocení, kožní T) a psychické projevy (neurotické rysy, deprese). Průběh dlouhý - nejméně 1 rok. Léčbu vede ortopéd nebo revmatolog. Nutno odstranit stresové vlivy, sociální problémy.

Entézopatie oblasti kyčle: vyvolány přetížením šlachových a svalových úponů - mechanicko-iritační zánět a osifikace.

Entezopatie velkého trochanteru (přetížení, sport): bolest s iradiací do stehna a pánve, bolestivé místo možno vypalpat.. Pohyb v kyčli, sonografie odliší burzitidu. Léčba: obstřík(anestetikum a kortikoid), NSAID místně, RHB.

Bolesti v třísle „natažené tříslu neboli gracilis syndrom“: Často sportovci - zejména fotbalisté, hokejisté. Palpačně citlivá stydká kost. Na RTG může být u stydké kosti lamelovitá kalcifikace. Léčba: klid, analgetika, enzymoterapie, fyzikální léčba.

Meralgia paresthetica nocturna: pálivé noční bolesti, mravenčení a hypoestezie ventrolaterálně a proximálně na stehně (elipsovitě). Často útlak n. cutaneus femoris lateralis v oblasti horní ventrální spinu iliky těsným oděvem - texasky- dlouhodobé sezení (p. u řidičů kamionů) Léčba: správný režim odívání, vit. skupiny B.

Díky Doc. MUDr. Ivanu Müllerovi, CSc. a MUDr. Bohuslavě Müllerové za velmi zajímavé, aktivní (v podstatě nás nenechali v klidu), na diskuzi bohaté jedno říjnové sobotní kontinuální vzdělávání.

Je možno se jen těšit na další části onemocnění muskuloskeletárního aparátu s těmito dvěma výbornými lékaři, přednášejícími a vzácnými lidmi.

MUDr. Marcela Bradáčová

- ▶ vyšší selektivita i afinita k H-1 receptorům (farmakodynamické klady)
- ▶ relativně rychlý nástup účinku i delší poločas (pevná vazba na H-1 receptor)

Problematiku pojmu a kriterií „třetí“ generace podtrhuje fakt, že výše uvedené podmínky do jisté míry splňují některá generika z generace druhé (cetirizin). Berte proto zařazení následujících preparátů do třetí generace víceméně jen jako pokus o určité odlišení nového o staršího – především na úrovni posílení imunomodulačního protizánětlivého účinku, resp. na úrovni tlumení rozvoje všech fází alergického zánětu včetně té pozdní.

FEXOFENADIN (Telfast, Allerga), je vlastně aktivní metabolit terfenadinu a na rozdíl od něj nemá kardiotoxické

účinky. Předchází mu velká pověst – především díky řadě protizánětlivých účinků (vliv na adhezivní molekuly, leukotrieny, prostaglandiny a pod). Indikace je nadějná zvláště u chronických kopřivek.

Uvedení na náš trh se poněkud opozdilo, nechme se překvapit rokem 2003.

DESLORATADIN (Aerius, Clarinex)

Uveden na trh počátkem roku 2002, jedná se o metabolit loratadinu. Krom anti-histaminového účinku je mu připisován efekt antialergický (například poklesem koncentrací mediátorů typu tryptázy, prostaglandinů a leukotrienů) a efekt protizánětlivý (sníží se produkce cytokinů typu interleukinů, chemokinů, jakož i snížení exprese adhezivních molekul ... IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, RANTES, ICAM-1 aj.). Vazba k H-1 receptorům je 15-20 x vyšší než u loratadinu. Desloratadin má

velmi dlouhý biologický poločas (terminální poločas je 27 hodin), nemá pocho-pitelně sedativní a kardiovaskulární účinky.

LEVOCETIRIZIN (Xyzal 5 mg)

Uveden koncem roku 2002. Jedná se o levotočivý enantiomer cetirizinu. Je dvojnásobně účinnější k H-1 receptorům než cetirizin, proto stačí poloviční dávka (5 mg). Má rovněž vysokou selektivitu s dlouhou a pevnou vazbou k H1 receptorům (na rozdíl od pravotočivého enantiomeru, který má díky prostorovému uspořádání vazbu jen na 50%). Antimediátorové a anticytokinové účinky – nezávislé na H-1 receptorech – jsou prokázány na úrovni snižování migrace eozinofilů i v blokádě uvolňování adhezivních molekul (VCAM-1).

tabulka č. 2

Antihistaminika 2. generace

generikum	firemní název	dávka	věkové omezení	dávkování
Cetirizin	ZYRTEC á 7,20,50 tbl ZYRTEC gtt ZODAC á 10,30,60 tbl ZODAC gtt ZODAC sir ALERID á 10,20,50 tbl LETIZEN á 7, 20, 50 tbl CETIRIZIN- SL á 7,10,20,30,50 tbl CEREX á 7,20,50,100 tbl	tbl = 10 mg 10 kapek = 5 mg	Nad 2 roky Nad 6 let Nad 12 let	2 x 5 mg 1 x až 2 x 10 mg 1 x 10 mg
Loratadin	CLARITINE á 10,30,60 tbl CLARITINE roztok (sol) FLONIDAN á 10,20,30 tbl FLONIDAN suspenze LORATADIN 10-SL á 10,30 tbl LORANOL á 7,20,50,100 tbl	tbl = 10 mg 5 ml = 5 mg	Nad 2 roky – do 30 kg Nad 1 rok Nad 6 let – nad 30 kg Nad 12 let	1 x 5 mg 1 x 10 mg rovněž 1 x 10 mg
Terfenadin	LOTANAX 60 á 20,30 tbl TERFENADIN AL á 20,50,100 tbl	tbl = 60 mg	Nad 6 let Nad 12 let	2 x 30 mg 2 x 60 mg

	Protizánětlivý účinek	Možné prodloužení QT intervalu	Poznámka
Cetirizin	ANO – na úrovni: Migrace eozinofilů Uvolňování mediátorů pozdní fáze	NE	Preventivní efekt (studie ETAC) prevence astmatu u atopických ekzémů Cetirizin je vlastně metabolit prvogeneračního hydroxyzinu vylučuje se močí
Loratadin	ANO – na úrovni: Inhibice aktivity adhezivních molekul	NE	Studie o prevenci virových infekcí Kombinovaný preparát: CLARINASE repetabs (*) metabolizuje se v játrech
Terfenadin		ANO	Pozor na kombinaci s makrolidy, antimykotiky, ale i s cisapridem

(*) CLARINASE repetabs (5 mg loratadinu s pseudoefedrinem 120 mg á 14 tablet), indikace : alergická rýma. Kontraindikace do 12.let, kardiovaskulární choroby, glaukom, diabetes, gravidita, laktace a terapie inhibitory MAO (dávky 1x denně, nikdy ne dlouhodobě!).

POZN: v tabulce nejsou uvedeny generika, resp. preparáty astemizol (Hismanal), ebastin (Kestin), acrivastin (Semprex) a mizolastin (Mizolin), které se buď na našem trhu vůbec neuplatnily nebo u kterých byla z nejrůznějších důvodů u nás činnost ukončena (obchodní politika, kritizované nežádoucí účinky a pod).

Indikace „třetí“ generace se z alergické rýmy a alergických kožních chorob rozšiřuje i na astma bronchiale – zvláště v těch případech, kdy je astma provázeno alergickou rýmou.

Obecné zásady používání antihistaminik

- 1) u alergózy: **polinóza, kopřivky, ekzém** (nejméně účinné u astmatu – s výjimkou „třetí“ generace). Výběr vhodného preparátu je často spíše „metodou pokusu a omylu“. Řídíme se dostupností, cenou, nežádoucími účinky, dávkováním, respektujeme zkušenosti i přání pacienta. (u kopřivky jsou snad účinnější cetirizin a terfenadin, u atopické dermatitidy častěji předepisujeme loratadin, ketotifen a cetirizin, u alergické rýmy jsou účinky – zdá se – rovnocenné)
- 2) u **anafylaxi** (potravin, hmyzí bodnutí, léky apod.) použijeme injekční formu,

obdobně – interferují, resp. inhibují enzymový systém **cytochromu P450**, mohou být v kombinaci s antihistaminiky nebezpečné). Velkou obezřetnost máme především u ketokonazolu, erytromycinu a jiných makrolidových antibiotik! Je to známo hlavně u terfenadinu (a dříve i u astemizolu a ebastinu)

6) kardiotoxicita (prodloužení QT intervalu) se nepopisuje u cetirizinu s loratadinem a pochopitelně u všech antihistaminik nové generační skupiny („třetí“ generace). Ty jsou proto relativně bezpečné i při současném kardiologickém onemocnění, nicméně EKG a znalost QT intervalu je samozřejmostí, a to nejen v počátku léčby, ale také při kontrolách

7) pozor na kombinaci s alkoholem – absolutní zákaz u antihistaminik první generace, relativní u druhé (totéž platí o barbiturátech, hypnoticích, inhibitory MAO a tricyklických antidepresívech)

někdy vidáme u antihistaminik první generace), v praxi raději poučme pacienta o 45–60 minutách

13) použití u malých dětí (nad 1 rok) – v kapkové i sirupové formě, jak první, tak i druhá generace (třetí generace je zatím rezervována pouze pro věkovou kategorii nad 6. let a v případě desloratadinu dokonce až nad 12 let)

14) pozor na zahušťování sekretu – to platí především o antihistaminicích první generace, a zvláště o prometazinu. Je třeba stále upozorňovat pacienty a především rodiče, že tyto preparáty – na rozdíl od generace druhé – mohou používat jen krátkodobě

15) velmi nebezpečné jsou **otravy**, zde opět suverénně vede prometazin. Proto – mimo dosah dětí! Typické po požití jsou útlum až hluboký spánek, který je však paradoxně střídán excitovaností, zmateností, halucinacemi až křečemi. U zvláště citlivých jedinců k mírným příznakům stimulace CNS dochází i při běžném dávkování preparátů první generace („pomalí metabolizátoři“, odhadem 10% populace)

16) **individuální** nejen **terapeutická reakce** každého jedince, ale i individuální reakce ve smyslu nežádoucích účinků – např.: řídký sedativní účinek u antihistaminik druhé generace (nutnost hledání „optimálního“ preparátu)

17) některé léky nejen s H-1 antagonistickými vlastnostmi se používají i v jiných oblastech medicíny – antiemetika (Torecan, Medrin, Kinedryl, Travel-gum), anxiolytika (hydroxyzin – Atarax), dále jako blokátory kalciových kanálů, anti-parkinsonika, dokonce i neuroleptika

18) na druhé straně H-2 antagonisté našly široké uplatnění především v gastroenterologii (tlumení sekrece žaludeční HCl)

Antihistaminika především druhé a třetí generace znamenají výrazný pokrok v léčbě alergických chorob. Svým antihistaminovým účinkem blokují nežádoucí účinky tohoto biogenního aminu, svým imunomodulačním účinkem zasahují tlumivě do rozvoje alergického zánětu a tím působí nejen terapeuticky, ale i – nepochybně – preventivně.

Literatura u autora

Antihistaminika především druhé a třetí generace znamenají výrazný pokrok v léčbě alergických chorob. Svým antihistaminovým účinkem blokují nežádoucí účinky tohoto biogenního aminu, svým imunomodulačním účinkem zasahují tlumivě do rozvoje alergického zánětu a tím působí nejen terapeuticky, ale i – nepochybně – preventivně.

ale pochopitelně společně s kortikosteroidy až po aplikaci adrenalinu (adrenalin je vlastně takový „fyziologický“ antagonist histaminu)

3) v poslední době se hovoří o **preventivním** podávání u alergických pacientů s kožní alergózou. Projekt ETAC přinesl první povzbudivé výsledky, riziko vzniku astmatu u alergických dětí s ekzémem (pyly, roztoče) klesl při dlouhodobém podávání cetirizinu na polovinu. Zahájena byla studie EPAAC – obdobný projekt, tentokrát s levocetirizinem (účast České republiky v 9 centrech). Ale probíhají i další studie – kupříkladu loratadin a prevence virových infekcí

4) respektovat známé nežádoucí účinky (včetně předvídání možných nežádoucích účinků). **Sedativní účinek** ne vždy ale musí být nevýhodou (zklidnění pacienta, především na noc a také výhodné u malých dětí)

5) vždy uvažovat o možných **interakcích s jinými léky** (krom cetirizinu jsou antihistaminika druhé generace metabolizována v játrech, takže léky, které se v rámci své farmakokinetiky chovají v játrech

8) nepodávat těhotným a kojícím matkám (s výjimkou lokální aplikace). Teratogenita či karcinogenita ale nebyly prokázány

9) lokální aplikace je výhodná pro minimalizaci nežádoucích účinků, nemusíme se bát možných kontraindikací, interakcí apod. Musíme však mít vždy na paměti, že lokální antihistaminika mnohem výrazněji potlačí svědění, kýčání, částečně i vodnatou sekreci. Méně (či dokonce vůbec) ovlivní nosní obstrukci z hypertrofie sliznic (nadějnější se jeví preparáty „třetí“ generace)

10) i když se u antihistaminik druhé generace nemluví o tachyfyaxi (postupný pokles účinku), je vhodné čas od času dlouhodobou (letitou) aplikaci pozměnit za jiný preparát

11) neúspěch „optimálního“ preparátu v následující sezóně nemusí být dán ztrátou účinnosti léku (spíše vzácné), ale například zvýšením expozice alergenů (změnou agresivity sezóny)

12) co je to rychlý nástup účinku u antihistaminik druhé generace? I když se někdy hovoří pouze o minutách (jak to

DIABETES - 10 ZÁSAD PRO ZDRAVÉ NOHY

U cukrovky jsou nohy obzvláště ohroženy. Jsou náchylné k infekcím a jakákoliv poranění se velmi špatně hojí. Abyste se vyhnuli provleklé a nepříjemné léčbě nehojícího se zranění, infekce nebo vředu na vašich nohou, nebo i dokonce pozdější amputaci, dodržujte prosím důsledně následující zásady.

ZÁSADA 1

Nechte svého lékaře pravidelně vyšetřovat vaše nohy.

Navštěvujte pravidelně svého lékaře, abyste se ujistili, že vaše cukrovka je dobře korigována. Svému lékaři při každé návštěvě ukažte i své nohy.

ZÁSADA 2

Noste správnou obuv a ponožky. Nikdy nechoďte bosí.

Nenoste boty, které jsou vám malé nebo vás jakkoliv tlačí. Opatřete si pohodlnou obuv s dostatečným místem pro palec a ostatní prsty. Nejlepší je speciální ortopedická obuv pro ohrožené nohy. Noste silnější bavlněné ponožky, v pohodlné velikosti. Nikdy nechoďte bosí, ani doma ne - je to důležitá prevence infekcí nohou. V létě nikdy nechoďte naboso, nenoste sandále nebo jinak nad prsty otevřenou obuv.

ZÁSADA 3

Každý den si prohlédněte své nohy.

Pozorně si každý den prohlédněte své nohy, zda-li na nich nejsou třeba i drobné oděrky, škrábnutí, otlaky nebo puchýře. Pozorně si prohlédněte všechny části nohou včetně meziprstí.

ZÁSADA 4

Důsledně si ošetřete každé zjištěné zranění, oděrku nebo puchýř na nohou. Navštivte lékaře, pokud se rána nebude hojit.

Zjistíte-li menší zranění, škrábnutí, oděrku nebo puchýř na noze, zraněnou plochu si jemně omyjte vodou a mýdlem. Npropichujte puchýře. Na zraněné místo několikrát denně nanášejte antibiotickou mast - například Framykoin mast nebo Bactroban mast. Jestliže se rána do několika dnů nezhojí, navštivte svého lékaře.

ZÁSADA 5

Udržujte své nohy v čistotě.

Jemně si každý den omyjte nohy vodou a mýdlem a dobře osušte. Poté si nohy včetně nehtů ošetřete zvlhčujícím krémem nebo mastí (např. Indulona krém). Pozor na meziprstí - tam naneste jen slabou vrstvu krému.

ZÁSADA 6

Správně si stříhejte nehty.

Nehty u nohou si stříhejte rovně bez zaoblení u stran, abyste předešli vývoji zarostlého nehtu. Poradte se s lékařem, jsou-li Vaše nehty příliš tlusté anebo se při stříhání lámou.

ZÁSADA 7

Nechte si důsledně léčit plísňové onemocnění na nohou.

Plísňové onemocnění nohou je u diabetiků častější než u ostatní populace a je pro diabetiky i větším problémem. Máte-li plísňové onemocnění, noste střídavě dva páry obuvi, které budete obměňovat každý den. Tak umožníte, aby obuv mohla dostatečně vyschnout. Noste pouze bavlněné, lépe silnější ponožky, aby dobře sály vlhkost. Poctivě užívejte předepsanou léčbu.

ZÁSADA 8

Nechte si profesionálně ošetřit ztvrdlou kůži nebo kuří oka na nohou.

Mnoho lidí s cukrovkou má sklon k vývoji zesílené kůže nebo kuřího oka nad kostnatými částmi jejich nohou. Máte-li tento problém, nikdy si neošetřujte tato místa sami. O způsobu odstranění se poraďte se svým lékařem nebo zkušenou pedikérkou.

ZÁSADA 9

Nevystavujte své nohy nadměrnému teplu nebo zimě/mrazu.

Vzhledem k tomu, že při cukrovce bývají postiženy i nervy ve vašich nohách, nemusíte vždy správně poznat, kdy jsou vystaveny nadměrné teplotě, což může nohy snadno poškodit. Například budete-li si chtít umýt nohy v teplé vodě, ujistěte se změřením teploty vody, že voda není příliš horká, protože jinak se můžete snadno spálit, aniž byste to cítili.

ZÁSADA 10

Snažte se zlepšit prokrvení vašich nohou.

Vysoký krevní tlak, vysoký cholesterol a kouření poškozují drobné cévy a tím i prokrvení vašich nohou. To pak může zhoršovat nebo i bránit zahojení vředů nebo jiných ran na nohách. Dodržujte proto prosím režimové, dietní a léčebné doporučení.

MUDr. Jaroslava Laňková
praktická lékařka

Současná léčba nejčastějších jaterních chorob

As. MUDr. Tomáš Krechler, CSc.

4. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn:

Terapie jaterních onemocnění zaznamenala v posledních letech dynamický rozvoj. V první řadě se jedná o takřka revoluční vývoj v oblasti léčby virových hepatitid. Zavedení interferonu do léčby virové hepatitidy B a C znamená přelom v terapii těchto, do nedávné doby prakticky neléčitelných onemocnění. Paralelně s tím jsou do léčby virových hepatitid zaváděny další preparáty s protivirovým účinkem (např. ribavirin, lamivudin aj.). Dalším pokrokem v léčbě jaterních onemocnění jsou nové přístupy v řešení portální hypertenze. Probíhá intenzivní výzkum na poli farmakoterapie portální hypertenze. Rovněž použití terlipressinu a TIPSu (transjugulární portosystémová shunt) v léčbě akutních komplikací portální hypertenze (krvácení z jícnových varixů) zlepšilo prognózu u této dříve tolik obávané komplikace.

Významným přínosem posledních let bylo zavádění nových přístupů do terapie dalších jaterních chorob: např. autoimunních hepatitid, primární biliární cirhózy aj. V neposlední řadě nutno zdůraznit možnost jaterní transplantace, která se stává postupně v našich zemích již rutinní záležitostí. Nicméně stále zůstává jednoznačným pravidlem, že základním opatřením v terapii jaterních chorob jsou především režimová a dietní opatření, podávání hepatoprotektiv a abstinence alkoholu.

Klíčová slova:

jaterní choroby, chronická hepatitida B a C, interferon, portální hypertenze, TIPs, jaterní transplantace.

Úvod

Není lehké shrnout a obsáhnout na několika stránkách textu moderní terapeutické přístupy v hepatologii. Tomu jsou věnovány rozsáhlé texty s mnoha stranami. V našem článku se pokusíme vypíchnout ty léčebné postupy, které nebyly ještě do nedávné doby známy a akceptovány. Budeme se především věnovat léčbě chronických virových hepatitid, dále pak komplexnímu doporučenému přístupu k pacientům s komplikacemi portální hypertenze (krvácení z jícnových varixů) a v neposlední řadě spíše zkratkovitě probereme problematiku jaterní transplantace a některá moderní léčebná přístupy u méně častých jaterních chorob.

1) Chronické hepatitidy

a) Chronická hepatitida B

Toto závažné onemocnění představovalo ještě v nedávné době velký problém. Zdá se však, že díky vakcinaci a zavedení jednorázových injekčních jehel se výskyt chronických hepatitid B bude i nadále v našich zemích snižovat.

V současné době je cílem terapie chronické hepatitidy B:

- ▶ udržet supresi HBV (Hepatitis B Virus) replikace
- ▶ nedetekovatelnost HBV DNA v séru
- ▶ sérokonverze HBeAg na anti-Hbe
- ▶ sérokonverze HBsAg na anti-Hbs
- ▶ remise jaterní choroby

- ▶ normalizace sérových hladin ALT
- ▶ snížení zánětlivých změn v játrech
- ▶ zlepšení klinického stavu
- ▶ snížení rizika přechodu do jaterní cirhózy, vzniku jaterního selhání a hepatocelulárního karcinomu
- ▶ prodloužení přežití

Základním lékem u pacienta s chronickou aktivní hepatitidou B (HbsAg pozitivní více než 6 měsíců, přítomnost aktivní replikace viru-HBeAg a HBV DNA pozitivita v séru, aktivita jaterních testů-ALT a přítomnost chronické hepatitidy B v jaterní biopsii) je **interferon alfa**. Nejčastější dávkovací schéma je 5 mil. MU denně nebo 10 mil. MU 3x týdně s.c. 4-6 měsíců. Tato léčba je úspěšná cca u 30-40% pacientů.

Nevýhodou terapie interferonem je přítomnost nežádoucích účinků (deprese, indukce autoimunních onemocnění, bakteriální infekce, indukce akutní psychózy) a poměrná finanční náročnost. Rovněž využití interferonu u chronických hepatitid B HbeAg negativních je sporné. (1,2).

Dalším lékem, který zaujímá v terapii chronické hepatitidy B stále častější místo, je **lamivudin** (inhibitor reverzní transkriptázy, látka s protivirovým účinkem). Využívá se především u středně aktivních HbeAg negativních hepatitid B a dále pak u pokročilých jaterních cirhóz. Jeho výhodou je jednoduchá perorální aplikace v dávce 100 mg/den. Nevýhodou je nutnost poměrně dlouhé aplikace (nejméně rok) a dále pak vznik rezistentních virových forem. (3,4).

Kombinovaná terapie **interferon alfa + lamivudin** se rovněž jeví jako zajímavá varianta léčby, ale její účinnost není ještě dostatečně jednoznačně potvrzena.

Stále se objevují informace o nových preparátech s protivirovým efektem. Tyto látky se však v běžné klinické praxi u nás běžně nevyskytují. Probíhají studie, které by potvrdily účinnost těchto protivirových léků v nejrůznějších kombinacích, především s interferonem.

Jedná se především o:

- ▶ **famciclovir**
- ▶ **ganciclovir**
- ▶ **acyclovir**

Zkouší se nejrůznější typy imunomodulační terapie (interleukin 2, 12, levamizol aj.) a dále nové typy vakcinací – např. plasmidová DNA vakcinace aj. (1).

b) Chronická hepatitida C

Toto závažné onemocnění představuje v posledních letech stále větší medicínský problém. Chronická hepatitida C přechází neléčena velmi často do jaterní cirhózy, což ve svých důsledcích představuje zvýšené riziko hepatocelulárního karcinomu. Před zahájením léčby je nutné, aby pacient splňoval základní indikační kritéria, kterými jsou: pozitivita HCV (Hepatitis C Virus) RNA metodou PCR, aktivita jaterních testů a nález aktivních zánětlivých změn v jaterní biopsii. Cílem terapie je dosažení dlouhodobé virologické odpovědi – negativity HCV-RNA a dosažení vymizení enzymatické a histologické aktivity onemocnění.

Základním léčebným schématem v terapii chronické hepatitidy C je kombinace interferonu alfa v dávce 3 mil. MU 3x týdně s.c. a ribavirinu (syntetický guanosinový analog s protivirovým účinkem) v dávce 1000–1200 mg/den p.o. Tato kombinovaná léčba, trvající 48 týdnů, vede k dosažení dlouhodobé virologické odpovědi 6 měsíců po ukončení terapie až u 40% pacientů. (5) Nicméně v delším časovém odstupu po ukončení léčby se procento dlouhodobé virologické odpovědi snižuje. Ke zlepšení dlouhodobé terapeutické odpovědi jsou zkoušeny jiné intenzifikované léčebné režimy, kdy se podávají první týdny léčby vysoké denní dávky interferonu (5–10 mil. MU/den). Budoucnost terapie chronické hepatitidy C se v současné době ubírá směrem používání dalších typů interferonů: např. **pegylovaný interferon**, který svým dlouhodobým účinkem umožňuje dávkování 1x týdně se současným dosažením lepší účinnosti a tzv. **konsenzuální interferon**.

V závěru přehledu, zabývající se terapií chronických hepatitid B, C, nutno říci, že terapie těchto onemocnění by měla být svěřena do rukou zkušených odborníků – hepatologů. Je to především proto, že tato terapie je velmi náročná pro pacienta (množství vedlejších účinků) a rovněž i pro ošetřujícího lékaře (nutnost monitorace pacienta, upravování léčebných schémat aj). V neposlední řadě musíme zdůraznit i fakt, že tento druh terapie je i poměrně finančně náročný a musí být proto vybráni přísně indikovaní pacienti.

2) Krvácení do gastrointestinálního traktu u pacientů s portální hypertenzí

Dalším tématem, kterým se budeme v našem souhrnném sdělení o léčbě jaterních chorob

zabývat, je krvácení do gastrointestinálního traktu u pacientů s portální hypertenzí. Uvádíme doporučený algoritmus, schválený výborem České hepatologické společnosti dne 6.6. 2001:

Pracovní skupina pro portální hypertenzi při České hepatologické společnosti doporučuje při podezření na krvácení do zažívacího traktu způsobené portální hypertenzí následující soubor diagnostických a léčebných opatření:

Při prvním kontaktu s nemocným:

Vyhodnotit nezbytné anamnestické údaje ▶ určit počátek krvácení

- ▶ odhadnout velikost krevní ztráty
- ▶ zjistit, zda jde o první či opakované krvácení
- ▶ popsat, zda je známo jaterní onemocnění, abusus alkoholu, užívané léky

Provést fyzikální vyšetření s důrazem na

- ▶ stav vědomí
- ▶ hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence, dechové frekvence
- ▶ projevy anemie
- ▶ palpační vyšetření břicha

Zajistit

- ▶ žilní přístup
- ▶ podání infúze krystaloidů nebo volu-mexpandérů
- ▶ podání terlipresinu (Remestyp) v dávce 1 mg i.v. při respektování kontraindikací
- ▶ monitorování a zajištění základních vitálních funkcí během transportu

Při převzetí nemocného nemocničním zařízením:

- ▶ pokračovat v další léčbě na jednotce intenzivní péče (JIP), preferenčně interního typu, s dostupnou urgentní terapeutickou endoskopií
- ▶ vyhodnotit kromě standardních vyšetření na úrovni JIP skóre podle Childovy-Pughovy klasifikace
- ▶ pokračovat v náhradě intravazálního volumu/hemosubstituci a případně korekci koagulopatie s cílem dosáhnout oběhové stabilizace nemocného (nepřekročit hodnotu Htk 0,25–30, Hb 100 g/l)
- ▶ standardně podat širokospektré antibiotikum/chemoterapeutikum podle zásad antimikrobiální profylaxe
- ▶ pokračovat ve farmakologické léčbě podáváním terlipresinu v dávce 1 mg/ 4 hod i.v., při kontraindikacích nebo projevech nežádoucích účinků podávat somatostatin i.v. v dávce 250 µg bolus a dále kontinuálně 250 µg/ hod (při respektování kontraindikací)
- ▶ provést endoskopické vyšetření co nejdříve,

Medimport - SIMEPAR

nejlépe bezprostředně po dosažení oběhové stabilizace

- ▶ endoskopické vyšetření: určit zdroj, aktivitu krvácení a provést endoskopické ošetření
- ▶ pokračovat v podávání vazoaktivních látek (terlipresin, somatostatin, analoga somatostatinu) po dobu 5 dnů ve stejné dávce
- ▶ pokud se při úvodní endoskopii nepodaří krvácení zastavit je třeba zvážit zavedení balónkové tamponády u krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů, maximální doba tamponády je 24 hodin
- ▶ selhání léčby (pokračující krvácení, hemodynamická nestabilita, recidiva krvácení) je indikací ke kontrolní endoskopii
- ▶ při selhání druhé terapeutické endoskopie a současné farmakoterapie je indikováno zavedení balónkové tamponády (maximální doba tamponády je 24 hodin) a provedení portosystémové spojky, preferenčně transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS). Při neproveditelnosti TIPS chirurgické řešení, preferenčně devaskularizace
- ▶ k prevenci encefalopatie podávat laktulózu, pokračovat v podávání antimikrobiální profylaxe a hemosubstituci je-li nutná. Je nutno zajistit adekvátní energetický příjem. U nemocných s tenzním ascitem je vhodná odlehčovací punkce.

Po zvládnutí ataky akutního krvácení:

- ▶ Každý nemocný po krvácení způsobeném portální hypertenzí musí být léčen s cílem zabránit recidivě krvácení (sekundární prevence). Musí být podrobně vyhodnocena příčina portální hypertenze a hepatopatie a léčeno základní onemocnění včetně zvážení transplantace jater.

Sekundární prevence

- ▶ endoskopické ošetření varixů do dosažení eradikace varixů (preferenčně ligací)
- ▶ trvalé podávání betablokátorů v dostatečné dávce (dosažení poklesu TF o 20%) při respektování kontraindikací
- ▶ po dosažení eradikace endoskopické kontroly každých 6 měsíců
- ▶ při recidivě krvácení v důsledku portální hypertenze zajistit změření portosystémového gradientu a zvážení zavedení portosystémové spojky (Child Pugh A preferenčně chirurgické, Child Pugh B a C-TIPS), výjimečně devaskularizační operace; typ výkonu by měl být volen s ohledem na možnost transplantace jater.

3) Jaterní transplantace

Dalším významným posunem v terapii jaterních chorob je jaterní transplantace.

Z praktického hlediska je dobré si uvědomit, že v naší republice je transplantační program na velmi dobré úrovni a možnost konzultace s transplantačními centry je velmi dobrá. 5-ti letě přežití se pohybuje až kolem 70% a je závislé na množství provedených výkonů v jednotlivých centrech.

V případě akutního jaterního selhání (např. při intoxikace paracetamolem) je nutné myslet na možnost provedení akutní jaterní transplantace.

Z chronických jaterních chorob, které jsou indikovány k jaterní transplantaci jsou např.:

- ▶ primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitis
- ▶ autoimunní hepatititis
- ▶ chronické virové hepatitidy, především hepatitida C
- ▶ alkoholická jaterní cirhóza (tyto případy jsou však z hlediska indikace složité, vyžadují spolupráci dalších odborníků – např. psychiatrů, nutná je však verifikovaná minimální 6-ti měsíční abstinence alkoholu)
- ▶ některá metabolická jaterní onemocnění (např. Wilsonova choroba, hemochromatóza, deficit alfa 1-antitrypsinu aj.).

Mezi absolutní kontraindikace jaterní transplantace patří:

- ▶ HIV pozitivita
- ▶ extrahepatální malignita, cholangiogenní karcinom
- ▶ septický stav
- ▶ aktivní alkoholismus
- ▶ pokročilé kardiopulmonální selhání
- ▶ některá anatomická abnormity (1)

Na závěr nutno zdůraznit, že načasování jaterní transplantace je velmi složitý proces, který vyžaduje týmovou práci a definitivní vyjádření leží na transplantačním centru. Obecně lze říci, že jaterní transplantace je indikována v těch případech, kdy jaterní onemocnění dospělo do terminální fáze, jehož prognóza přežití je významně snížena, ale pacient musí být ještě v takovém klinickém stavu, který umožňuje provedení tohoto nesmírně náročného výkonu.

4) Autoimunní hepatititis

Základní kostrou terapie autoimunní hepatitidy je kombinace prednisolonu (v dávce v úvodu 50–60 mg/den s cílem snížit dávku na 10–15 mg/den během 8 týdnů) a azathioprinu v dávce 1–2 mg/kg/den. Kombinace kortikoidů a imunosupresiv je ve většině případů velmi účinná, vede k mnohaleté remisi onemocnění a k minimalizaci vedlejších účinků celkové terapie kortikoidy (6). V některých případech i přes tuto terapii dojde k transplantaci jater.

5) Primární biliární cirhóza

Toto onemocnění, které v dřívějších dobách mělo velmi špatnou prognózu, je v současné době velmi úspěšně léčitelné. Základním lékem, který výrazně zlepšuje subjektivní potíže (pruritus), klinický obraz a v neposlední době prodlužuje přežití je kyselina ursodeoxycholová v dávce 13–15 mg/kg/den (7). Někdy se používá kyselina ursodeoxycholová v kombinaci s jinými léky – colchicin, metotrexát, event. kortikoidy. Nicméně kombinace těchto léků nepřináší výrazně větší benefit. Jako poslední eventualita, po vyčerpání všech možností, přichází do úvahy jaterní transplantace.

6) Primární sklerozující cholangitis

V terapii tohoto onemocnění byla zkoušena celá řada léků – kortikosteroidy, D-penicilamin, colchicin, ursodeoxycholová kyselina. Žádný z těchto preparátů nepřinesl jednoznačný statisticky podložený pozitivní efekt. U symptomatických pacientů se podávají antibiotika, v případě dominantních stenóz na extrahepatálních žlučových cestách se využívá endoskopické stentování, event. rekonstrukční chirurgické výkony na žlučových cestách (1). Jedinou efektivní terapií zůstává ortotopická jaterní transplantace (8). Rovněž i v tomto případě je klíčové pro úspěšnost tohoto výkonu dokonalé načasování.

Závěr

Moderní hepatologie pokročila v posledních letech v mnoha oblastech terapie jaterních chorob. Zcela nové přístupy u donedávna neléčitelných chronických virových hepatitid, zavedení invazivních postupů do terapie komplikací portální hypertenze a v neposlední řadě možnost a dostupnost jaterní transplantace, to vše posunulo hepatologii v terapeutické oblasti mezi medicínské obory s podstatně optimističtější prognózou.

Literatura:

- 1) Schiff's Diseases of the Liver, Eighth Edition, edited by Eugene R. Schiff, Michael F. Sorrel, and Willis C. Maddrey, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia C 1999.
- 2) Hooftnagle J.H., Peters M., Mullen K.d. et al.: Randomized controlled trial of recombinant human alfa-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988, 95, 1318–1325.
- 3) Dienstag J.L., Schiff E.R., Mitchell M. et al.: Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1996, 24, 188A.
- 4) Honkoop P., Niesters H., deMan RAM. et al.: Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1997, 26, 1393–1395.
- 5) McHutchinson J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al.: Interferon alfa 2b or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *A Engl J Med* 1998, 339, 1495–92.
- 6) Czaja A.J.: Current therapy of autoimmune hepatitis. In *Kaplowitz N. ed. Liver injury update: clinical implications and mechanistic role of cells of the liver. Syllabus of the AASLD 1997 Postgraduate course*, 1997, 111–119.
- 7) Lindor K.D., Thorneau T.M., Jorgensen R.A. et al.: Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol* 1996, 110, 1515–1518.
- 8) Goss J.A., Shackleton C.R., Farmer D.G. et al.: Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997, 225, 472–481.

Jak si pacient sám našel diagnózu - celiakie

MUDr. Jaroslava Laňková

Praktická lékařka, Praha

Tento případ se odehrál před několika lety, v roce 1999. Byla to pro mě velmi cenná zkušenost, protože můj zvědavý pacient mě upozornil na možnou diagnózu, kterou jsem do té doby považovala za problém pouze dětského věku. Během studia na universitě a dalším postgraduálním studiem běžných interních učebnic jsem nabyla dojmu, že problematika celiakie dospělého věku je pouze okrajová a velmi vzácná záležitost (navíc mi splývala s pojmem cizokrajné tropické sprue) a u svých dospělých pacientů jsem ji diagnosticky nezvažovala až do doby, kdy se u mě v rámci preventivní prohlídky poprvé objevil tento pacient.

1. Důvod návštěvy:

Mladý muž, nar. 1960, inženýr-ekonom. Dostavil se k celkovému preventivnímu vyšetření ve věku 39 let. Subjektivně udával zvýšenou únavnost a časté průjemovité stolice, které gastroenterologem byly uzavřeny jako syndrom dráždivého tračníku. Také udával občasné parastézie prstů HK.

2. Anamnéza:

RA: nevýznamná, oba rodiče a sourozenci jsou zdraví, ani v širší rodině nejsou závažnější zdravotní problémy. SA: žije v manželství, 2 děti, AA: negativní

OA: Od dětství byl vždy slabší konstituce a náchylný k běžným respiračním infekcím. Kromě toho byl velmi vnímavý na průjemovité onemocnění, průjmy reagoval na všechny běžné virózy a dietní chyby. 1963– úraz a zlomenina spodiny lebeční, zhojeno bez následků. 3/1980 hospitalizován na interním oddělení pro hypokalcemické křeče, kterým předcházelo protrahované průjemovité onemocnění. Byl tehdy komplexně vyšetřen včetně neurologického, GE a endokrinologického konzilia. Stav uzavřen jako idiopatická hypokalcémie a hyperventilační syndrom. Byla doporučena dispenzární péče, kterou pacient pro změnu bydliště nenásledoval. (Příznaky z hypokalcémie se občasně vrací, pacient je ale úspěšně rozpoznává hned v počátku a léčí se sám p.o. kalcíem.)

11/1980 byl hospitalizován na ORL oddělení pro transienční nedoslýchavost a centrální vestibulární syndrom, opět komplexně vyšetřen vč. psychiatrického konzilia, po spontánní úpravě stav uzavřen jako idiopatický. 8/1997 pro transienční poruchy visu s výpadky v oblasti zorného pole provedeno CT mozku, které bpn a stav opět uzavřen jako idiopatický.

3. Objektívni nález a laboratorní screening v rámci mého preventivního vyšetření:

Obj. astenická konstituce, výška 175 cm, váha 60 kg, BMI 20, TK 115/70, P 72/min pravid., kůže bledá, bez exantému, LU nehmátné, hlava, krk bpn, dýchání čisté skřípkové, břicho měkké, naznačený lehký meteorismus a mírná difúzní palpační citlivost. Játra a slezina ne-

hmátné. Ostatní fyzikální nález v mezích normy. EKG: sinus 68/min, bpn; Lab. screening: FW 6/12; KO: Htc 0,37 (-), Hb 135, MCV 106 (+), JT, lipidy, glu, krea, K a Na v normě, moč chem. neg.

4. Pracovní závěr:

Mírná makrocytová anémie. Hypokalcemická tetanie v anamnése nejasné etiologie, hypoparathyreosa vyloučena. Sy dráždivého tračníku, sklon k průjmům. Astenický habitus, BMI 20. **Dif.dg.** Poté, co pacient získal základní důvěru v mou toleranci a otevřenost, vytáhl z tašky svazek dokumentů s informací o celiakii, které si samostudiem vyhledal a stáhl z internetu. Nesměle mi sdělil, že si myslí, že má celiakii. V zájmu profesionálního přístupu jsem vyslechla jeho názor a půjčila si k prostudování jeho materiály. S ohledem na přítomnou anémii jsem v laboratoři nechala doplnit další hematologické parametry (B12, kys. listovou, Fe, TIBC, koagulační faktory) a vzhledem k anamnesticky udávaným hypokalcémiím i hladinu Ca a Mg, a také stolici na K+C.

5. Kontrola s výsledky:

Prostudovala jsem si pozorně nejen materiály od pacienta, ale sáhla i do další GE literatury a s překvapením zjistila, že dif.dg. celiakie není tak absurdní možností. Laboratorní nálezy: B12 (norm.), kys. listová 1,4 (-), Ca 1,99(-), Mg (norm), Fe (norm), TIBC 85% (+), Quick (norm), Alb (norm). stolice K+C (norm).

Pracovní diagnóza: V.s. malabsorpční syndrom s laboratorními projevy makrocytové anémie z nedostatku kys. listové, snížené zásoby železa a mírné hypokalcémie. **Užší dif.dg.:** gluténová enteropatie (celiakie). **Další Th. a vyšetřovací plán:** nasazeno Ca eff. 500 mg 2x1, Acidum folicum drg. 1x1 + booster B12 300ug i.m., Aktiferin 2x1. Krevní sérum odeslány k vyšetření protilátek proti gliadinu a endomysiu – výsledky: a-endomysium IgA pozitivní, a-endomysium IgG neg., a-gliadin IgA 165+ (n do 120), a-gliadin IgG 238 + (n do 150). Pacientovi jsem pogratalovala k úspěšnému sebe-diagnóze a odeslala jej s dg. susp. celiakie k odbornému gastroenterologickému vyšetření a provedení enterobiopsie, která tuto diagnózu histologicky potvrdila.

Další průběh: U pacienta byla bezodkladně započata přísná bezlepková dieta. Po čase došlo k úplné normalizaci KO a hladiny kalcia bez nutnosti další suplementární léčby, pacient přibyl na váze a je nadále zcela bez subjektivních obtíží. Je dispenzarizován ve specializované GE ambulanci.

Pozn: doplnili jsme i kostní denzitometrii, která neprokázala přítomnost osteopenie.

6. Komentář k případu:

Dospělý pacient přichází k rutinnímu preventivnímu vyšetření, subj. udává zvýšenou

únavnost a funkční GIT obtíže, které byly dosud pokládány za projevy dráždivého tračníku. GIT obtíže lze sledovat již od dětství, kdy pacient uvádí, že byl vždy náchylný k průjmům. Ve věku 20 let je hospitalizován pro hypokalcemickou tetanii, která je uzavřena jako idiopatická a obviňován je hyperventilační faktor u neurastenického pacienta. Při preventivní prohlídce ve věku 39 let je zjištěna makrocytová anémie z nedostatku kyseliny listové, snížení zásob Fe a mírná hypokalcémie. Dalším vyšetřením se prokáže malabsorpční syndrom při gluténové enteropatii, jako společný jmenovatel obtíží, pro které pacient postupně konzultoval různé odborníky (gastroenterolog – sy dráždivého tračníku, endokrinolog – hypokalcemické tetanie a vyloučení hypoparathyreózy, neurolog a CT mozku – poruchy visu s transienčními výpadky v perimetru nejasné etiologie, ORL specialista – transienční nedoslýchavost a vestib. syndrom nejasné etiologie). Žádná z těchto obtíží se neopakovala po zavedení přísné bezlepkové diety a dočasné substituční léčby.

7. Závěrečné poznámky:

► Celiakie, celiakální sprue či gluténová enteropatie je autoimunní onemocnění často asociované s výskytem další AI choroby (nejčastěji s DM I). Klinická manifestace onemocnění není vázána pouze na dětský věk. Incidence onemocnění je daleko vyšší než se dříve udávalo. V Evropě v posledním desetiletí je udáván výskyt 1:250.

► Rizika neléčené celiakie nejsou zanedbatelná. Persistující autoimunitní zánět střevní sliznice predisponuje k rozvoji karcinomu a maligního lymfomu GIT a to i u frustních a latentních forem onemocnění. Varující je, že mnoho dospělých pacientů zůstává ne-diagnostikováno po mnoho let a diagnóza se učiní často až ve stádiu těžké malabsorpce nebo již vyvinutého komplikujícího zhoubného nádoru zažívacího traktu.

► Mezi příznaky, které by měly vzbudit dif.dg. otázku na celiakii patří: Anémie, syndrom dráždivého tračníku, únavový syndrom, snížená výživa, projevy neurastenie, idiopatická neurologická symptomatologie, vitaminová a minerálová deplece.

► Screening celiakie spočívá ve vyšetření cirkulujících protilátek – anti-gliadin IgA a IgG a anti-endomysium IgA. Diagnóza však může být potvrzena až po provedení histochemického vyšetření enterobiopsického vzorku.

► Vědomosti o příznacích a screeningu celiakie jsou pro praktického lékaře velmi důležité. Při odhalování tohoto onemocnění v dospělosti, které často bývá nekompletně vyjádřeno, hraje ústřední úlohu právě praktický lékař, který reviduje a koordinuje vyšetřování a léčbu pacienta v zorném úhlu jeho celkového zdravotního stavu.

Cévní komplikace diabetu

MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.

Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

Souhrn:

Práce se soustřeďuje na některé vybrané aktuální aspekty mikroangiopatických komplikací diabetu – diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie a na syndrom diabetické nohy. Etiopatogenní mechanizmy chronických vaskulárních komplikací diabetu většinou souvisejí s hyperglykemií, k zajímavým mechanismům patří i spoluúčast zánětu. V prevenci i léčbě vaskulárních komplikací diabetu se uplatňují především normalizace glykémie a krevního tlaku, jak potvrdily nedávné velké studie, komplexní terapii vyžaduje syndrom diabetické nohy.

Klíčová slova:

diabetes, cévní komplikace, diabetická retinopatie, nefropatie, neuropatie, syndrom diabetické nohy

Diabetická mikroangiopatie je příčinou typických chronických komplikací diabetu – **retinopatie, nefropatie a neuropatie**. Diabetická makroangiopatie je souhrnné označení pro aterosklerotické komplikace u diabetiků jako jsou **ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a cévní mozkové příhody**. Závažnou pozdní komplikací diabetu se smíšenou etiologií je **syndrom diabetické nohy**. Vzhledem k omezenému rozsahu je práce zaměřena především na vybrané aspekty mikroangiopatických komplikací diabetu.

Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie se dělí na **stadium neproliferativní retinopatie**, která může být počínající, středně pokročilá nebo pokročilá, a na stadium proliferativní retinopatie. S výjimkou počínající **neproliferativní diabetické retinopatie** může být každé stadium komplikováno makulárním edémem (9). Diabetická retinopatie je nejčastější příčinou slepoty u dospělých osob mladších než 65 let v západních zemích. Její incidence stoupá s trváním diabetu. U diabetiků 1. typu je během prvních pěti let diabetu

diabetická retinopatie vzácná, avšak po 15 letech diabetu ji má již 90% diabetiků. Retinopatie u diabetiků 2. typu může být přítomna již při zjištění diabetu (až ve 20%), protože často nelze přesně zjistit začátek tohoto typu diabetu. Mezi rizikové faktory pro progresi diabetické retinopatie (1) patří např. těhotenství, puberta a operace katarakty. Závažnější retinopatii lze očekávat u pacientů s proteinurií a s hypertenzí. Byla prokázána i asociace hyperlipoproteinémie s akumulací lipidů v retině (tzv. tvrdé exudáty) a se ztrátou vízu. Ztráta zrakové ostrosti je u diabetické retinopatie způsobena např. makulárním edémem a/nebo kapilární ischemií. Dále může působit na oslepnutí trakční odchlípení sítnice při proliferaci nových cév a vaziva a také preretinální krvácení nebo krvácení do corpus vitreum.

Častá oční vyšetření u pacientů s rizikovou retinopatií jsou nutná proto, že je možné významně snížit riziko oslepnutí účinnou laserovou fotokoagulací. Např. ve studii Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) řízené z amerického National Institute of Health (1) došlo u pacientů s makulárním edémem po 2 letech k významnému zhoršení zra-

kové ostrosti u laserem neléčených pacientů ve 20% a u laserem léčených pacientů pouze v 8%. Z této studie také vyplynulo, že acylpyrin nezabránil progresi retinopatie do proliferativní formy a nesnížil riziko ztráty vízu, na druhé straně ale také nevedl ke zvýšení rizika krvácení do corpus vitreum.

Zajímavým poznatkem z některých studií (12, 4) je progresi retinopatie po zlepšení metabolické kompenzace diabetu. V Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) došlo k časnému zhoršení retinopatie u 6% pacientů intenzivně léčených, což bylo dvakrát více než ve skupině pacientů léčených konvenčně. 48% pacientů s časným zhoršením mělo těžší retinopatii. U 50% pacientů s časným zhoršením došlo do jednoho roku k úplné regresi nálezu. Pro trvalé zhoršení byli riziková pacienti s velmi špatnou kompenzací před intenzivní terapií (vysoký glykovaný hemoglobin – HbA_{1c}), u nichž došlo k velkému poklesu HbA_{1c}, a pacienti s delším trváním diabetu a těžším stupněm retinopatie. Podobně u diabetiků 2. typu (4) byla progresi retinopatie během 2 let asociována s velikostí poklesu HbA_{1c} (více než o 3%), s trváním diabetu a s některými hemostatickými faktory. Proto se doporučuje ošetřit pacienty se špatnou kompenzací diabetu před intenzivní terapií laserem a kompenzovat u nich diabetes opatrně za stálé oční kontroly. U diabetiků 2. typu se doporučuje při špatné kompenzaci i při dodržování režimových opatření zahájit dříve inzulínovou léčbu.

Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je klinicky definována především perzistující proteinurií (nad 0,5g/24hodin) při kultivačně sterilní moči. Častý je současný výskyt retinopatie a zvýšení krevního tlaku.

U diabetiků 2. typu je třeba vyloučit jako příčinu proteinurie jiné onemocnění ledvin nebo srdeční selhání (13). Průběh je charakterizován (2) stadiem hypertroficko-hyperfunkčním se vzestupem glomerulární filtrace a někdy i se sonogra-

fickým zvětšením ledvin. Další je stadium mikroskopických změn se ztluštěním bazální membrány. Klinicky lze již zjistit incipientní nefropatii při opakovaném zvýšení mikroalbuminurie (alespoň ve 2 ze 3 vzorků moče během 3–6 měsíců), toto stadium může být ještě reverzibilní. Dále následuje stadium manifestní nefropatie charakterizované proteinurií nad 0,5 g/ 24 hodin a postupným zhoršováním funkce ledvin vyúsťujícím do renální insuficience.

Problematicke diabetické nefropatie byl věnován podrobný přehled (10), proto upozorňuji jen na některé problémy. Screening proteinurie (1) by měl být rutinně prováděn u všech diabetiků 2. typu při zjištění diagnózy alespoň chemickým vyšetřením moči a je-li nálezh pozitivní, pak i kvantitativně. Je-li nálezh negativní, je nutné testovat mikroalbuminurii (nejlépe v noční porci moče). Screening mikroalbuminurie u diabetiků 1. typu je nutný po pěti letech trvání diabetu nebo po pubertě. Dále je třeba i negativní nálezy kontrolovat alespoň jedenkrát ročně. Pozitivní nálezh (tj. více než 20 µg/min v noční porci moče nebo více než 30 mg/24 hodin) může být ovlivněn výraznou hyperglykémií, cvičením, infekcí močových cest, výraznou hypertenzí, srdečním selháním a akutním onemocněním s febriliemi. Nálezu mikroalbuminurie u diabetiků je nutné věnovat značnou pozornost, protože je s ním spojeno zvýšené riziko renálních i kardiovaskulárních komplikací (13). Do „syndromu mikroalbuminurie“ patří např. zvýšení krevních tuků, abnormální hemokoagulace, endoteliální dysfunkce, zvýšený krevní tlak a echokardiografický průkaz hypertrofie levé komory, dále retence sodíku a zvýšená permeabilita kapilár. Všechny tyto faktory mají vztah k inzulínové rezistenci. Důsledkem „syndromu mikroalbuminurie“ je více než dvojnásobně zvýšená kardiovaskulární mortalita nezávislá na věku a na trvání diabetu.

Zajímavé je zjištění poklesu prevalence diabetiků s proteinurií ve studii z Mayo Clinic v Minnesotě (6) z 20% v roce 1970 na 11% v roce 1980 a na 8% v roce 1990. Tento pokles lze přičítat časnější diagnostice diabetu; možný je ale také celkový pokles proteinurií i u nediabetických pacientů z ne zcela jasných příčin. Současně ale stoupá počet starších pacientů s renálním selháním, který se zjišťuje na podkladě počtu diabetiků

vyžadujících náhradu funkce ledvin. Tento vzestup pravděpodobně nelze vysvětlit zvýšením počtu pacientů s nefropatií (definovanou proteinurií). Lze očekávat, že dojde k poklesu počtu pacientů s renálním selháním až s odstupem řady let od poklesu počtu pacientů s proteinurií.

Diabetická neuropatie a syndrom diabetické nohy

Pro diagnostiku i klasifikaci diabetické neuropatie se používají nejrůznější způsoby. Proto prevalence neuropatie u diabetiků kolísá od 7 do 93%. Výskyt neuropatie je závislý jak na trvání diabetu, tak na jeho kompenzaci. Více než polovina pacientů s objektivně zjištěnou neuropatií je asymptomatická (15). Proto je žádoucí diagnostiku neuropatie, zejména těžší (která je riziková pro syndrom diabetické nohy), opírat o objektivní vyšetření spojené s kvantitativními senzoryckými testy. Nejpoužívanějšími screeningovými testy pro neuropatii jsou vyšetření povrchového taktilního čítí tzv. monofilamenty a vyšetření hlubokého vibračního čítí pomocí ladičky nebo biothesiometru (5, 7).

Nejčastějším typem diabetické neuropatie je distální sensomotorická periferní polyneuropatie postihující jak silná vlákna (vedoucí k poruše vibračního i povrchového taktilního čítí a k senzorycké ataxii se ztrátou reflexů), tak postihující slabá vlákna, což vede nejprve k bolesti a poté ke ztrátě citlivosti na bolest i k poruše tepelné diskriminace (15). Zvláštní formou periferní polyneuropatie je akutní bolestivá neuropatie, která se může objevit po rychlé kompenzaci diabetu např. po nasazení inzulínu nebo preparátů sulfonylurey. Může být spojena s výrazným hubnutím a s depresí a vést k diabetické neuropatické kachexii. Obtíže mizí často po delším období spontánně.

Nejzávažnějším následkem diabetické polyneuropatie je **syndrom diabetické nohy**. Je definován jako léze na nohou distálně od kotníku spojená s neuropatií, ischémii a infekcí (7). Postihuje až 15% diabetiků a pokud se kombinuje se závažnou ischémii a infekcí, může vést k amputacím. Závažným následkem syndromu diabetické nohy, který je nejčastější příčinou hospitalizace diabetiků, lze předejít důslednou prevencí a edukací a komplexní terapií zajišťova-

Richter Gedeon - DIROTON

nou podiatrickým týmem. Terapie diabetických ulcerací vyžaduje úplné odlehčení postižených míst (speciálním kontaktním sádrovým obvazem nebo ortézou, použitím pojízdných křesel a berlí apod.), léčbu infekce antibiotiky, lokální mechanické čištění rány a léčbu ischémie revaskularizací (by-passy nebo angioplastiky i na podkolenních tepnách).

Patogenetické mechanismy mikroangiopatických komplikací diabetu

Etiopatogenetické mechanismy chronických vaskulárních komplikací diabetu většinou souvisejí s hyperglykemií, která má vztah ke změnám hemodynamiky, k neenzymové glykaci proteinů, k polyolové cestě zpracování glukózy a k regulaci proteinkinázy C i ke vzniku volných radikálů (13).

K zajímavým patogenetickým mechanismům vaskulárních komplikací diabetu patří spoluúčast zánětu (3). Podle této teorie může vést hyperglykémie ke

zvýšené tvorbě produktů pozdní glykace, které stimulují makrofágy a lymfocyty k produkci cytokinů. Tyto cytokiny (např. interleukin 1 a 6) stimulují játra k syntéze proteinů akutní fáze. Chronické cévní záněty mohou působit také infekčním agens, jako jsou např. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simplex či cytomegalovirus. Proteiny akutní fáze mohou zvyšovat viskozitu krve, aktivovat koagulaci, ovlivňovat trombocyty a inhibovat fibrinolýzu. Byla prokázána asociace proteinů akutní fáze se vzestupem lipoproteinů VLDL a s poklesem HDL. Tyto mechanismy mohou u diabetiků 2. typu ovlivňovat atherogenezi a trombogenezi – předpokládá se, že zvýšení proteinů akutní fáze představuje adaptaci imunitního systému na chronický zánět.

Ovlivnění cévních komplikací diabetu v intervenčních studiích

Mezi největší intervenční studie ovlivňující cévní komplikace patří u diabetiků 1. typu studie DCCT v USA (11)

a u diabetiků 2. typu studie UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ve Velké Británii (14). Studie DCCT prokázala jasně, že zlepšení kompenzace diabetu velmi efektivně odhaluje vznik a zpomaluje progresi diabetických mikroangiopatických komplikací – retinopatie, nefropatie a neuropatie. Rovněž studie UKPDS prokázala podobný efekt zlepšené kompenzace diabetu na mikroangiopatické komplikace u diabetiků 2. typu. Obě zmíněné studie neprokázaly jednoznačně efekt dosaženého zlepšení kompenzace diabetu na

makroangiopatické komplikace diabetu. To vedlo u diabetiků 2. typu k závěru, že je pravděpodobně nutné dosáhnout těsnější kompenzace pro prevenci diabetické makroangiopatie než pro prevenci mikroangiopatie. Pro snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu jsou důležitými faktory dosažení těsné kontroly krevního tlaku (nepřesahujícího hodnoty 130/85 mmHg) a důsledná léčba dyslipoproteinémií (1, 8).

Literatura

- 1) American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2000; 23: S 69–S 76
- 2) Bartoš V, Bouček P. Diabetická nefropatie. In: Bartoš V., Pelikánová T. a kol.: Praktická diabetologie, Praha, Maxdorf 2000, s. 213–233
- 3) Colwell J. Inflammation and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1999; 22: 1927–1928
- 4) Henricsson M, Berntop K, Berntop E et al. Progression of retinopathy after improved metabolic control in Type 2 diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22: 1944–1949
- 5) Jirkovská A, Wosková V, Bartoš V, Skibová J. Význam neinvazivní diagnostiky angiopatie a neuropatie při screeningovém vyšetření syndromu diabetické nohy. Vnitř. Lék. 1988; 44:269–273
- 6) Larson TS, Santanello N, Shahinfar S et al. Trends in persistent proteinuria in adult-onset diabetes. A population-based study. Diabetes Care 2000; 23: 51–56
- 7) Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy. Syndrom diabetické nohy. Mezinárodní konsenzus. České vydání: Ed. A. Jirkovská, Praha, Galén 2000
- 8) Savage P, Narayan KM. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1769–1770
- 9) Sosna T. Oční komplikace diabetu. In: Bartoš V., Pelikánová T. a kol.: Praktická diabetologie, Praha, Maxdorf 2000, s. 234–254
- 10) Tesař V. Diabetická nefropatie. Interna 2000, 2, s. 22–25
- 11) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–986
- 12) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1998; 116: 874–886
- 13) Trevisan R, Viberti G. Pathophysiology of diabetic nephropathy. In: Diabetes mellitus, a fundamental and clinical text. Ed. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Philadelphia, New York, Lippincott–Raven 1996, s. 727–737
- 14) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352: 837–853
- 15) Vinik AI, Newlon P, Milicevic Z et al. Diabetic neuropathies: an overview of clinical aspects. In: Diabetes mellitus, a fundamental and clinical text. Ed. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Philadelphia, New York, Lippincott–Raven 1996, s. 737–751

Aliud Pharma - PENTOXIFILIN

Komentář k článku Respirační infekce

(Practicus, číslo 1, ročník 2)

MUDr. Ján Dindoš

privátní plicní a praktický lékař, Neratovice

Je skutečným paradoxem naší současné lékařské praxe, že zatím co na léčbu respiračních infekcí se spotřebuje v ČR asi 60% z celkové spotřeby antibiotik, jsou tyto infekce z 80 až 90% vyvolána víry. Není divu, že Americká Národní nadace pro infekční nemoci dokonce zařadila antibiotickou rezistenci a vzestup infekčních nemocí mezi 10 nejzávažnějších problémů, které je nutné řešit. Proto WHO i Evropská unie doporučují vytvořit všude, v každé krajině, co možná nejdříve návody, tzv. „guidelines“ nebo konsenzu na správné používání antibiotik v praxi, v boji proti neustále narůstající rezistenci bakterií na antibiotika.

Nejúčinnějším opatřením pro prevenci vzniku a šíření antibiotické rezistence je celkové snížení spotřeby antibiotik a zlepšení kvality jejich podávání. Proto také v České republice byl již vypracován „Český konsenzus používání antibiotik“, který vypracovala Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP (členkou této subkomise je i autorka článku), a s kterým se měl možnost seznámit každý praktický lékař, např. na stránkách odborného časopisu Praktický lékař, 82, 2002, č. 5.

Konsenzus užívání antibiotik má sloužit k přesnému vymezení indikačního prostoru jejich podávání v naší praxi s tím, že využívá recentní poznatky a antimikrobiální účinnosti, farmakokinetice a farmakodynamice, jako i klinické a epidemiologické bezpečnosti jejich použití. Faktem zůstává, že v České republice od počátku 90. let prudce a neustále vzrůstá celková spotřeba antibiotik, přičemž např. spotřeba makrolidů za dekádu 1989–1999 stoupla sedmkrát a u fluorovaných chinolonů až 47x! Příčinou je zcela určitě uvolnění bariér pro zahraniční farmaceutické výrobce antibiotik a zrušení monopolu Spofy, jako i konec restriktivní antibiotické politiky po roce 1989, když i v této oblasti zvítězilo nám stále blízké přesvědčení, že demokracie

musí vládnout všude, tedy i na poli antibiotické politiky, a že tedy každý lékař může léčit své pacienty i posledními antibiotickými „hity“. Alarmující jsou údaje MUDr. P. Urbáškové z Národní referenční laboratoře, která zjistila až 16,5% rezistenci na Erytromycin! V období 1995–2000 se také zvýšila antibiotická rezistence hlavních původců respiračních infekcí. U *Streptococcus pneumoniae* k penicilinu dvojnásobně, u *Hemophilus influenzae* k ampicilinu trojnásobně a *Streptococcus pyogenes* k makrolidům více než čtyřnásobně. Přitom nutno poznamenat, že Česká republika ještě kolem roku 1996 byla posledním a jediným „ostrovem senzitivity na antibiotika“ v moři okolních států, kde již rezistence stoupala daleko výrazněji, včetně např. Slovenska. Autoři tohoto konsenzu jsou přesvědčeni, že dojde ke zlepšení kvality jejich užívání a následně pak ke snížení výskytů původců antibiotické rezistence. Oponenti spatřují v tomto konsenzu naopak tvrdou restrikcí, protože se domnívají, že mohou být ohroženi „práva“ jejich pacientů. Navíc argumentují tím, že 10 let existující konsenzus pro léčbu pneumonií v USA nevedl ke snížení ani počtů přestonaných dnů v nemocnici a dokonce ani neklesla úmrtnost na zápal plic... To, že se v jedné lokalitě České republiky dlouhodobě a kvalifikovaně intervenovalo do léčby infekcí, vedlo to ke snížené spotřebě antibiotik, a tato lokalita měla navíc i významně nižší výskyt antibiotické rezistence, pro ně nic neznamená, vždyť „jedna vlaštovka léto nedělá“. Jsou dokonce názory, že tyto konsenzu mohou problém rezistence neúměrně zvětšovat, že to může vést až k paušální preskripci jenom určitých antibiotik, nebo dokonce k omezování potřebných (a velice nákladných) mikrobiologických vyšetření, která právě by mohla snížit podávání širokospektrých antibiotik. Domnívají se, že konzultace s infekcionisty a lékařskými mikrobiology pomůže pone-

chat individualizaci terapie, která tak bude „šitá na míru“ pro konkrétního nemocného. Věstníkem MZD 1/1995 a zákonem č. 48/1997 se znova zaktivizovala činnost antibiotických center a vracíme se k dodržování racionální antibiotické politiky, která měla v našich krajích vždy dlouhodobou tradici. Osobně jsem hluboce přesvědčen, že to, že v České republice byla až doposud jedná z nejnižších rezistencí na antibiotika je hlavně důsledek této dlouhodobé antibiotické politiky v minulosti a to je ten argument, který oponentům konsenzu doposud scházel. Jako pneumolog přidám i argumenty další. Víme, že celá léta se nesměl podávat Streptomycin mimo léčbu tuberkulózy (i když se to často obcházelo, všichni pamatujeme kombinaci léčby pneumonie PNC+STM), podobně později byl a je dodnes rezervován Rifampicin na léčbu tuberkulózy a výsledkem je minimálně zjišťovaná rezistence u obou těchto léků! (Pochopitelně existuje rezistence mykobakterií tbc u neadekvátních léčebných postupů...) I bohaté krajiny, jakou je např. Dánsko, dávají cefalosporinová antibiotika jenom za plnou úhradu pacienta. To je však cesta, která je stále pro politiky dnes u nás nepřijatelná. Zavést jakoukoliv platbu navíc dnes ve zdravotnictví, je pro politickou stranu skoro sebevražda. Některé státy již přistoupili k tvrdé restrikcí preskripcí antibiotik v případech, kde dle etiologie nemoci vidí jejich odborníci jako postup non lege artis. Proto i když je to nepopulární, zůstává jediným východiskem z této slepé uličky, snaha o co možno největší dodržování platného konsenzu, který se bude muset vždy aktualizovat a tam, kde je nepoměrně vyšší rezistence, zavést i určitá restriktivní opatření pro preskripci antibiotik. Faktem zůstává, že terénní lékaři tyto informace potřebují, a že právě i tento článek je teď, navíc v zimním období, vysoce aktuální a zůstává jen doufat, že ho přečte co možná nejvíce našich praktiků.

Atypické pneumonie v ambulanci praktického lékaře

MUDr. Ján Dindoš

Plicní a praktický lékař, Neratovice

Souhrn:

Dělení pneumonií na typické a atypické, ztrácí na významu v době antibiotik, když ani typická pneumonie nemá svůj klasický typický průběh, který pro včas podané antibiotikum praktický lékař již nevidí. Tak ve světě, jako i u nás, jsou však stále obránci toho dělení, protože se ukazuje, že tak *Mycoplasma pneumoniae*, jako i *Chlamydia pneumoniae*, oba typické patogeny vyvolávající právě atypickou pneumonii jsou mnohem častěji, než jsme mysleli. Platí to nejenom pro USA, kde v roce 1996 se ukázalo, že až 40% v komunitě získaných pneumonií je vyvoláno atypickými původci, ale i u nás překvapivě zjistil v roce 2001 obdobné čísla (také do 40%) z nemocnicích v celé ČR, kde byli léčeni pacienti s pneumonií, prof. Kolec a kol. Navíc tyto atypické drobné intracelulární patogeny mohou přežívat v organizmu i když byly adekvátně léčeny antibiotiky.

Klíčová slova:

Atypické pneumonie, *Mycoplasma pneumoniae*, chlamydie.

Pneumonie i v době antibiotik jsou stále vážným problémem, s kterým přichází praktický lékař takřka denně do styku. Vždyť infekce dolních cest dýchacích jsou nejčastější příčinou pracovní neschopností v ČR a každoročně je v České republice hlášeno 100 tisíc nových případů pneumonií. Pro správnou léčbu jsou téměř v každém státě vydané takzvané „guidelines“ (u nás se žil termín „konsenzus“) pro léčbu pneumonií, které se neustále obnovují. Jedním z důvodů jejich revize jsou právě tzv. atypické bakterie, které z roka na rok, se stávají stále častější příčinou, etiologickým agens, který pneumonie vyvolává v malých nebo větších epidemiích, které se cyklicky opakují a postihují zejména mladší věkové kategorie.

Historie rozdělení pneumonií na typické a atypické

V první polovině 20. století, ještě v předantibiotické éře, si lékaři všimli, že ne každá pneumonie má svůj typický průběh, charakterizovaný prudkým poklesem horečky a pocením se pacienta ve druhém týdnu pneumonie, kdy se pacient začal po tzv. krizi rychle z nemoci zotavovat. Již tehdy byl u některých paci-

entů s lehkým průběhem, kde se supponovala jenom bronchitida, protože fyzikální nález byl skoro vždy negativní, rentgenologicky nález poměrně velké pneumonie překvapením i pro zdatné odborníky, který nutně museli lépe ovládat auskultaci, perkusi, než dnešní praktičtí lékaři, protože rtg-vyšetření nebylo jako dnes, běžnou rutinní záležitostí. Při pátrání po etiologické příčině těchto primárních pneumonií, které pro svůj atypický lehký průběh dostali název a **typické pneumonie** (tento termín úplně první použil v r. 1938 Reiman), slavil první úspěch Dr. Eaton, který izoloval v r. 1944 jak sám popsal, „zvláštní virus“, později nazvaný Eatonovo agens a dnes bezpečně víme a to již od šedesátých let minulého století, po výzkumech, které se dělali mimo jiné i u dobrovolníků, který po inokulaci tohoto Eatonova agens, měli následně atypickou pneumonii, že šlo o *Mycoplasma pneumoniae*, jako nejčastějšího vyvolavatele atypických pneumonií. V době antibiotik toto rozdělení sice ztratilo svoje opodstatnění, protože podáním antibiotika se ani u klasické primární typické pneumonii nevidí již výše uvedený prudký pokles horeček, jako známku zlepšení stavu pacienta, ale dělení na typické

a atypické pneumonie, zůstalo zachováno dodnes, hlavně kvůli rozdílům v antibiotické terapii obou typů pneumonií.

Definice a rozdělení pneumonií

Jedná se o akutní infekci plicního parenchymu postihující alveolární prostory, respirační bronchioly a intersticiem. Když infekce postihne celý lalok, tak se jedná o **lobární** pneumonii, když jenom jeho segment, tak jde o **segmentární** pneumonii, když přestupuje infekce z bronchů na příslušné sklípky, jedná se o **bronchopneumonii**, nebo když postihne i intersticiem, jedná se o **intersticiální** pneumonii.

Klinický obraz pneumonií

Typicky je náhlý začátek s horečkou, kterou může předcházet zimnice, nebo třesavka, pak se objeví suchý dráždivý kašel, který se postupně mění v produktivní s hnisavým nebo narůžovělým sputem. Dušnost závisí na rozsahu infiltrace plicního parenchymu. Pacienti mávají často herpes labialis, bolesti hlavy, svalů a kloubů, někdy je nevolnost, zvracení a pocit slabosti. Pro jiný klinický průběh se vyčleňují od typických pneumonií atypické pneumonie, jak je to vidět následně v tab. č. 1.

Diagnostika pneumonií

V anamnéze jsou již v okolí nemocného febrilní onemocnění, nebo epidemiologické situace ukazuje, že jde o počínající malou epidemii v kolektivech, kde již několik lidí kašle a pod. Protože jde skoro vždy o výskyt v té které komunitě, anglosaská literatura užívá termín „community acquired pneumonia“, teda v „komunitě získaná pneumonie“ a u nás se začíná ujmát výraz pro ní jako „komunitní pneumonie“, na rozdíl od méně časté, ale o to závažnější tzv. „nozokomiální pneumonie“, kde již název naznačuje, že jde o infekci získanou v nemocničním prostředí. Fyzikálním vyšetřením u atypické pneumonie nemusíme nic patologického zjistit, někdy je slyšet crepitus, někdy zkrácený poklep, jako u typické pneumonie. Nejdůležitějším vyšetřením v diagnostice je stále rentgenové vyšetření hrudníku, protože bez něho praktík ví, že jde o infekci dolních cest dýchacích, ale nemůže stoprocentně jenom z anamnézy a fyzikálního vyšetření tvrdit, že v daném případě jde sku-

tečně o pneumonii. Proto zůstává rentgenové vyšetření hrudníku tzv. **zlatým standardem** a základní metodou v posuzování přítomnosti pneumonie. Někdy nestačí jenom zado-přední rtg-projekce, nutně je udělat i bočný snímek, aby se odhalila pneumonie skrytá za srdeční stín nebo stín mediastina. Při rtg-vyšetření hrudníku se u atypické pneumonie zjistí poměrně velký nález, nejčastěji v dolních partiích plic, kde bývají pruhovité stíny peribronchiální. Laboratorně jsou prokazatelné známky zá-nětu. Vyvolávající agens se prokazuje serologicky, vyšetřením sputa, nebo také vyšetřením moče, když je vysloveno podezření na *Legionella pneumophilla*. Průkaz infekčního agens je snad nejdůležitějším stavebním kamenem mozaiky celé diagnostiky pneumonie. Mikroskopické vyšetření sputa ukáže, jestli je vzorek sputa reprezentativní, protože za takový se považuje jenom ten, ve kterém je více než 25 neutrofilů a méně než 10 plochých epitelialních buněk v zorném poli, což jest důkazem že se jedná o sputum skutečně z dolních cest dýchacích... Bakteriologické vyšetření sputa pomůže zase v odhalování rozsáhle palety patogenů pneumonii.

Americká hrudní společnost navrhl provádět tato základní vyšetření:

1. Anamnéza a fyzikální vyšetření
2. Skiagram hrudníku v zadopřední a boční projekci
3. Bakteriologické vyšetření sputa
4. Hemokultura u stavů s vysokou horečkou (opakovat aspoň 2x!)
5. Vyšetření pleurálního výpotku, jestli je přítomen.
6. Rutinní laboratorní testy, jako je FW, CRP, KO, biochemie a sérologie.

Sérologické vyšetření je důležité například při diagnostice pneumonie vyvolané *Chlamydií pneumoniae*, kde se doporučují jako signifikantní hodnoty titrů IgM nad 1:16 a IgG nad 1:512, mikroimunofluorescenčním testem. Problémem je však fakt, že titry IgM stoupají až během třetího týdne a titer IgG až po devátém týdnu, nebo i déle. Stále více se proto používají v laboratorní diagnostice tzv. PCR-metody (polymerázové řetězové reakce), kterými se může kromě sputa vyšetřovat i pleurální výpotek, moč a také vzorky odběru sekretů, nebo tkáně. Cave: **Výtěry z nosohltanu nemají žádnou výpovědní hodnotu k etiologii pneumonie!**

Infekční agens u pneumonií

Kromě respiračních virů, včetně viru chřipky, jsou z nejnižších mikroorganismů nejdůležitější takzvané atypické bakterie, které vyvolávají atypické pneumonie, většinou u dětí, mladistvých a mladších dospělých. Jedná se o *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (novější název *Chlamydophila pneumoniae*), *Chlamydia psittaci*, *Rickettsie* a u imunosuprimovaných pacientů se uplatní také *Legionella pneumophilla*. Nejčastějšími bakteriálními agens, které vyvolávají tzv. typické pneumonie, jsou pneumokoky (*Streptococcus pneumoniae*), hemofily (*Haemophilus influenzae a parainfluenzae*), *Moraxella catarrhalis* a při chřipkových epidemiích, nebo u narkomanů a alkoholiků, mají zase význam stafylokoky (*Staphylococcus aureus*). U imunosuprimovaných pacientů přichází do úvahy jako etiologické agens pneumonie i gramnegativní flóra, jako *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, nebo u pacientů s častým zvracením i anaerobní flóra včetně *species Bacteroides*, *Fusobacterium* a *Peptostreptokok*. Mohou se zde vyskytnout i mykotické infekce vyvolané kmeny *Candida* a *Aspergillus*.

Léčba pneumonií

Nejčastější typ je komunitní pneumonie a i když jejím nejčastějším vyvolávatelem stále zůstává *Streptococcus pneumoniae*, všechny nové konsenzusy na léčbu pneumonií, tak z USA, z Kanady, Velké Británie, jako i Evropská respirační společnost (ERS), již doporučují rutinní použití antibiotik efektivních také proti „atypickým bakteriím“.

Ve strategii empirické léčby se proto dnes jasně preferuje použití **širokospektrých antibiotik**, které pokryjí i atypické bakterie, než podání selektivní léčby, která pokryje jenom *Streptococcus pneumoniae*, jako její-

Richter Gedeon - MYDOCALM

tabulka č. 1

	Typické pneumonie	Atypické pneumonie
Vznik	náhlý	pozvolnější
Mimoplicní projev	nevýrazný	výrazný
Horečka	nad 40°C, s třesavkou	pod 40°C
Kašel	produktivní	dráždivý
Fyzikální nález	přízvučné chrůpky	malý – crepitus
RTG-nález	vždy infiltrace	retikulonodulace
FW, CRP	zvýšené	velmi zvýšené
Leukocytóza	nad 15 000	do 15 000
Krevní obraz	posun doleva	lymfocytóza

tabulka č. 2

Léčba pneumonie podle citlivosti na antibiotika

Infekční agens	procento výskytu	antibiotikum
<i>Strept.pneumoniae</i>	30-50%	penicilin, makrolidy, chinolony
<i>H. influenzae</i>	6-15%	aminopeniciliny, cefalosporiny
<i>St. aureus</i>	0-3%	oxacillin, makrolidy
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3-18%	makrolidy, doxycyklin
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0-6%	doxycyklin, makrolidy
<i>Legionella pneumophila</i>	2-7%	makrolidy, rifampicin, chinolony
<i>Chlamydia psittaci</i>	0-3%	doxycyklin, chinolon
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	0-3%	cefalosporin + aminoglykosid

ho nejčastějšího vyvolavatele. Evropská respirační společnost radí i nadále budovat ale flexibilní národní programy, které mají vycházet z místní situace především v oblasti rezistence *Streptococcus pneumoniae* na peniciliny a makrolidy, rezistence *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* na peniciliny. Naši odborníci v České republice preferují **aminopeniciliny s inhibitory betalaktamázy, cefalosporiny 2. generace a makrolidy**. Kdysi tak zaznávaná kombinace baktericidních a bakteriostatických antibiotik vzala již za své a tak dnes tam, kde jde jednoznačně o empirickou léčbu, kde nemůžeme vyloučit, že etiologickým patogénem je některá atypická bakterie je vhodné a správně nasadit buď hned makrolidy nebo přidat fluorochinolony např. k beta-laktámovým antibiotikům, nebo podat tetracykliny, které jsou také účinné proti atypickým bakteriím. Stále je však nesmíme kombinovat s penicilíny. Obdobně je nevhodná kombinace penicilinu a makrolidů. Také u pochřipkových stafylokokových pneumonií můžeme podávat makrolidy, nebo fluorochinolony, nebo oxacillin, event. cefalosporiny 2. generace. U těžších stavů pak se doporučuje podat klindamycin, nebo vankomycin. U rezistentních zlatých stafylokoků i na metecilin, se dnes ve světě skouší nové grampositivevní baktericidní antibiotikum Linezolid. Ve světě také ale neustále stoupá rezistence na makrolidy a fluorované chinolony, proto také

některé konsenzu již nedoporučují jako lék první volby ani ciprofloxacin a ani ofloxacin. Naštěstí se v blízké budoucnosti dostanou na trh nové chinolony, které jsou výrazně účinnější než tyto dva, pomalu ale jistě ustoupující do pozadí. Jedná se o přípravky moxifloxacin, sparfloxacin a gatifloxacin. U nás, v České republice, je situace daleko příznivější i když i u nás rezistence na antibiotika z roka na rok stoupa, (specielně bohužel také na makrolidy a chinolony) ale není až tak alarmující jako je v jižní a západní Evropě. Selektivní léčba je možná jedině tam, kde je dostatečná záruka, že je přesvědčivě identifikováno infekční agens a navíc je známa i jeho citlivost k antibiotikům. Cílená léčba je vhodná tak u komunitní pneumonie, jako i u nozokomiální pneumonie, kde to je „conditio sine qua non“. Léčba pneumonií se odehrává buď v ambulanci praktika, nebo specialisti, nejčastěji pneumologa, nebo infektologa, či internisty, když však stav pacienta se nezlepšuje, nebo dokonce se zhoršuje, je nutná hospitalizace. Většina konsenzů doporučuje hospitalizaci jako absolutně indikovanou, když pacient má přes 30 dechů za minutu, nebo mu klesá systolický tlak pod 90 torrů a diastolický tlak pod 60 torrů, anebo došlo k bezvědomí, to jsou již indikace takové, že nejlepší je pro ně přijetí rovnou na JIP. Konsenzu z poslední doby doporučují také pro sledování vývoje pneumonie kromě fyzikálního nálezu, rentgenových

snímků, také sledování hladiny c-reaktivního proteinu (CRP), jako vynikající prostředek detekce vzestupu nemoci, nebo její regrese.

Švédský konsenzus doporučuje nasadit antibiotika ihned, když zjistí praktik CRP hladinu v séru vyšší než 150 mg na litr u pacienta který má kašel, horečky a bolesti na hrudníku více než 5 dnů.

Faktory vedoucí k zvýšené morbiditě i mortalitě u pneumonie:

1. alkoholizmus
2. depresivní stavy
3. splenektomie
4. PaO2 pod 60 torr
5. leukocyty pod 4000 a nad 30 000/mm³
6. metabolická acidoza
7. ARDS
8. systolický tlak pod 90 torr a diastolický pod 60 torr a frekvence dechu nad 30 za minutu.

Mortalita na pneumonie i v době antibiotik se pohybuje kolem 10 až 20%, hlavně u starších jedinců s polymorbiditou a dokonce u nozokomiálních pneumonií je mortalita až více než 30%.

Závěr

Právě stále častěji se objevující tzv. atypické bakterie, jako původci pneumonií způsobili, že musíme na ně jako častého vyvolavatele myslet i v strategiích léčby pneumonie. Proto nepodání širokospektrého antibiotika, nebo kombinace antibiotik, které kromě streptokoků, hemofilů a moraxell nepokryjí i možnou smíšenou, nebo čistou flóru z oblasti tzv. atypických bakterií se dnes považuje za hrubou chybu a toto krédo se dnes stává naopak, všeobecně užívanou praxí. Stále platí, že indikace antibiotik musí být uvážlivá, cílená, přihlížející k celkovému stavu pacienta a také k celkové závažnosti infekce. Jedině tak dokážeme se bránit narůstající rezistenci bakterií na antibiotika. V tomto boji se osvědčuje nepodávat je paušálně, ale s důkladnou znalostí lokální situace ve výskytu rezistence mikrobů na antibiotika, správně je dávkovat tak, aby nedošlo k jejich nedostatečnému dávkování, jako i délka terapie musí být adekvátní.

V tomto směru jsou významným pomocníkem směrnice pro léčbu respiračních infekcí, jako i národní konsenzu, které nechtějí znevážit roli lékaře v léčbě pneumonie, ale napomáhat mu v tom, aby aktivně také on reagoval na aktuální potřeby současné praxe.

Literatura:

1. Bartlett J.G.: Management of respiratory tract infections. 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2002
2. Havlík J.: Mykoplasmové a chlamydiové pneumonie a jejich léčba. *Causa subita* 2001.4:4:185-188
3. Kolek V.: Antimikrobiální léčba plicních zánětů. Triton 1997
4. Marešová V.: Infekce dýchacích cest v komunitě – diagnostika a léčba. *Remedia* 2001,11 (3) :192-198

Diagnostika poruch příjmu potravy

Přehledný článek věnovaný poruchám příjmu potravy se soustřeďuje na problematiku rozpoznání a diagnostiky poruch příjmu potravy v primární péči. Ordinance praktického /rodinného lékaře je považována jako ideální místo pro jejich identifikaci a včasný začátek léčby.

Poruchy příjmu potravy jsou nejčastějším psychiatrickým onemocněním dospívajících a mladých dospělých žen a jsou spojeny se zničujícími zdravotními a psychologickými následky včetně smrti, osteoporózy, opoždění růstu a vývoje. Jsou 10x častější u žen než u mužů. Poruchy příjmu potravy se dělí na základní: anorexia nervosa, bulimia nervosa a nespecifické poruchy příjmu potravy. U mladých žen je riziko rozvoje anorexie 0,5 - 1%, bulimie 2-5%.

Charakteristickým znakem **anorexie** odlišujícím jí od bulimie je podváha, tj. váha, která nepřesahuje 85% očekávaného BMI (body mass index) vztáženého k věku. Pacienti mají hrůzu z jakéhokoliv příbytku na váze a typicky popírají vážnost své nízké tělesné váhy. U postmenarchálních žen se brzy rozvíjí amenorrhoea. Pacienti s anorexií udržují nízkou váhu převážně omezením kalorického příjmu a nadměrným cvičením. Méně často užívají vyprazdňovací metody jako vyvolávání umělého zvracení, užívání laxativ, diuretik a jiných medikamentů.

Bulimie je charakterizována nekontrolovaným nárazovým a opakovaným přejídáním, následovaným úsilím kompenzovat nežádoucí váhový příbytek buď hladověním, nadměrnou fyzickou aktivitou nebo častěji zbavováním se přijaté potravy zvracením, projímadly, diuretiky a klysmaty. I pacienti s anorexií mohou mít nárazové epizody zvý-

šeného příjmu potravy připomínajících bulimii, pacienti s bulimií však nedosáhnou váhového kritéria pro diagnózu anorexie. Bulimie má často normální váhu, i když může mít nadváhu nebo vzácněji i podváhu. Anorexie má vždy podváhu provázenou intenzivním strachem z jakéhokoliv příbytku na váze.

Včasná diagnóza poruchy příjmu potravy je spojena i s lepšími léčebnými výsledky. Bohužel diagnostika je obtížná a více než polovina všech případů není diagnostikována vůbec. Pacienti často disimulují. S vynalézavostí zakrývají svou skutečnou váhu, např. se před zvážením napijí vody, dají si do kapes závaží, apod. Nejvýznamnější pro diagnostiku je podrobná anamnéza.

Jsou doporučeny jednoduché screeningové otázky typu:

- ▶ „Držel/a jste v minulosti nějakou dietu? (Kolikrát?)“
- ▶ „Myslíte si, že byste měl/a držet dietu?“
- ▶ „Jste spokojen/a se svou váhou?“
- ▶ „Má Vaše váha vliv na to, co si o sobě myslíte?“

Kladné odpovědi na jakoukoliv z těchto otázek by měly být podnětem k podrobnějšímu zhodnocení stavu s ohledem na možnou poruchu příjmu potravy.

Další doporučené dotazy jsou typu:

- ▶ „Vyvoláváte si zvracení, abyste se zbavil/a nepříjemného pocitu plnosti?“
- ▶ „Máte obavu, že jste ztratil/a kontrolu nad tím jak jíte?“
- ▶ „Ubral/a jste na váze za poslední tři měsíce více než 6 kg?“
- ▶ „Myslíte si, že jste stále tlustý/á i když ostatní tvrdí, že jste naopak hubený/á?“
- ▶ „Řekl/a byste, že dieta a otázky kolem příjmu potravy dominují váš život?“

Podezření na poruchu příjmu potravy by měly vzbudit také objektivní příznaky jako nízký BMI, amenorrhoea, bradykardie, GIT obtíže, kožní změny (suchost, snížený turgor) a nezdravá dentice. Pacienti mohou navštívit lékaře se stížnostmi na únavu, motání hlavy, nedostatek energie, zimomřivost, palpitate, svalové křeče (z minerálové dysbalance), bolesti v hrdle a GE reflux (opakované zvracení!), zácpa (abusus laxativ!). Laboratorní vyšetření pak může podpořit tuto diagnózu nebo vyloučit jiné základní onemocnění. Laboratorní nálezy mohou být zcela v normě, zejm. u méně vyjádřených poruch. Poměrně častý bývá nález leukopenie. Dále se může objevit hypoglykémie, elevace jaterních testů, hypokalémie (abusus laxativ a diuretik), hyponatrémie (nadměrné pití vody), hypochloremická, hypokalémická a metabolická alkalóza (zvracení). Při diferenciaci diagnostickém zjišťování hladiny T hormonů můžeme najít snížené hladiny T3 a T4 při normální hladině TSH. Jde o euthyroidní stav, tzv. „Euthyroid Sick Syndrome“.

Pacienti s poruchou příjmu potravy vykazují vysokou komorbiditu s dalšími psychiatrickými nemocemi, zejména s afektivními poruchami. Praktický lékař může hrát důležitou roli v diagnostice poruch příjmu potravy a významně se podílet na úspěšné léčbě jako koordinátor týmu zúčastněných odborníků.

MUDr. Jaroslava Laňková

Vybráno z:

Satan D. Pritts, M.D., Jeffrey Susman, M.D.
„Diagnosis of Eating Disorders in Primary Care“,
The American Family Physician, Jan 15, 200 š.

Štítná žláza v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.

Endokrinologický ústav a subkatedra endokrinologie IPVZ, Praha

Souhrn:

Onemocnění štítné žlázy se objevují stále častěji, nárůst tyreopatií v populaci se během probíhající dekády má více než zdvojnásobit.

Široký záběr působení hormonů štítné žlázy v organismu a tudíž desítky různých příznaků činí klinickou diagnózu tyreopatií mnohdy obtížnou. Diagnostika laboratorní a zobrazovací je naopak dobře propracovaná a relativně levná, léčebné možnosti jsou dostupné a efektivní. Sdělení nabízí některé nové poznatky a doporučuje algoritmy použitelné v praxi první linie.

Klíčová slova:

hormonogeneze, klinika tyreopatií, diagnostika, léčba

Jak pracuje štítná žláza a jak se realizují její hormony?

T4 (tyroxin) a T3 (triiodtyronin) je štítná žláza schopna tvořit **od poloviny nitroděložního období po celý zbytek života**. Její folikulární buňky vycytávají z oběhu krevního aminokyseliny tyrozin a jodid, hlavní stavební kameny budoucích hormonů. Transport jodidu skrz membrány se uskutečňuje aktivním mechanismem, který se přizpůsobuje nabídce a poptávce. Uvnitř tyreocytů se jodid působením peroxidáz mění na elementární jód a poté je navázan na tyrozinové struktury. Při definitivní sekreci hotových hormonů je přebytečný jód opět z části odpojen a navrácen do koloidního prostoru, kde postupně během let vytváří rezervní intratyroidální pool pro období nouze.

T4 a T3 opouštějí sekreční buňky v poměru asi 10:1, okamžitě se vážou na transportní bílkoviny a ty je roznášejí do celého těla. Cílovým místem působení T3, biologicky účinného hormonu, je hlavně jaderný receptor. V uplatnění hormonální informace hrají tedy významnou úlohu také buněčné dejodázy (enzymy obsahující selén), transformující T4 v buňkách na účinný T3 (2).

Z tohoto stručného nástinu hormonogeneze vyplývá, že **předpokladem funkčnosti štítné žlázy je dostatek jodidu, správná enzymová výbava, adekvátní stimulace, transportní nosič, přítom-**

nost receptorů v buňkách a schopnost postreceptorové odpovědi na signál. Je jasné, že s přibývajícím věkem se poměrně složité předpoklady správné funkce posouvají do minusu, kumuluje se též negativní vliv znečištění zevního prostředí, lékových interakcí i životního stylu. Uplatnění tyroidálních hormonů v organismu, přímé i nepřímé, zohledňuje tab.č.1.

Diagnostika tyreopatií a interpretace nálezů

Onemocnění štítné žlázy se může projevit se jako **lokální signál**, tj. zvětšením celkovým nebo ohraničeným jako např. uzul nebo cysta, subjektivně pocity tlaku, sevření, omezené průchodnosti vzduchu při námaze, nesnášenlivostí těsnějších roláků, případně bolestí a pulsací. V těchto

případech je diagnostické pátrání přímočaré, protože vyšetření lze jednoduše zacílit.

Horší variantu představují **poruchy funkce beze změn na žláze samé**, které jsou mnohdy tak vágní, že na stopu štítné žlázy nevedou. Vyžadují buď nejprve vyloučení řady jiných příčin, nebo sofistikovanou úvahu o možné účasti štítné žlázy, k jejíž propagaci právě tento článek směřuje. Tab. č. 2 a 3 přinášejí souhrn možných příznaků, kterými se porucha funkce štítné žlázy může projevovat. Také některé výsledky laboratorních vyšetření nás mohou na poruchu funkce štítné žlázy navést. Jsou to například přetrvávající anemie, hypercholesterolemie a dyslipoproteinemie. V těchto případech se dopracováváme diagnózy oklikou, používáme však tentýž **vyšetřovací postup**, viz tab. č. 4.

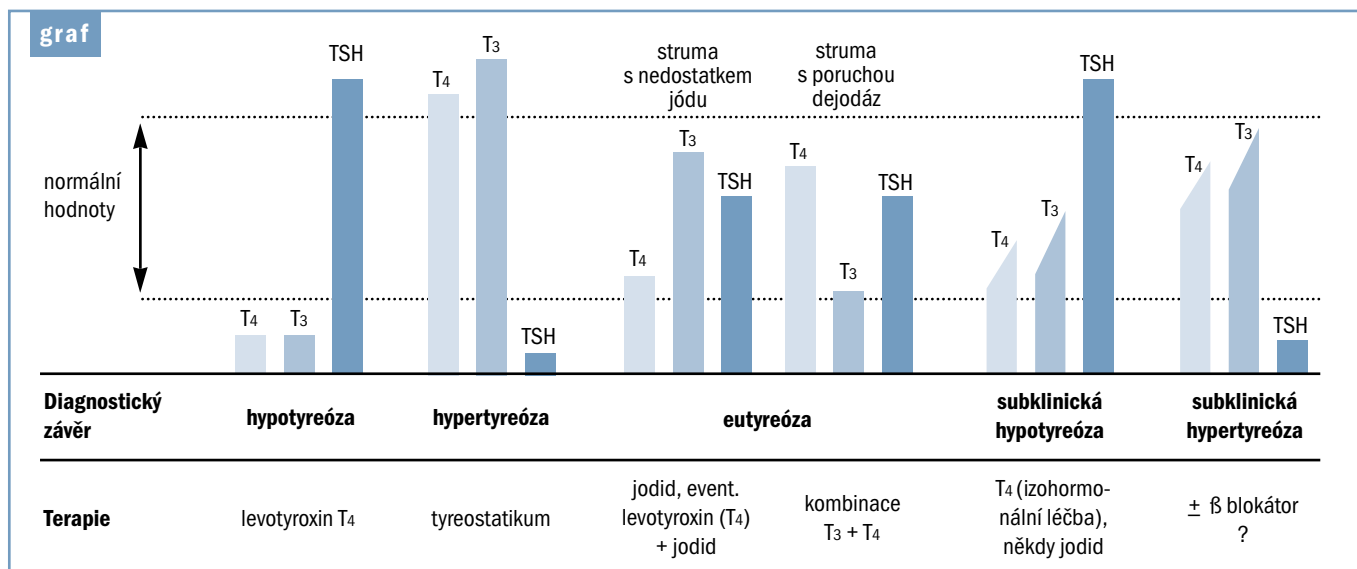
Ten spočívá především v anamnestickém pátrání po dispozicích k chorobám štítné žlázy v rodině, po odchylkách výkonu imunitního systému, zajímá nás také konzumace jódu, kouření, životní styl a přítomnost chorob, které k poruchám štítné žlázy inklinují, např. diabetes. **Laboratorně** stanovíme hladiny TSH (tyroideu stimulační hormon) nejlépe supersenzitivní metodou, která zachytí i velmi nízké hodnoty, dále fT4 (volný tyroxin), případně celkového T3. V případech, kdy jde pouze o screening možné tyreopatie, vystačíme

tabulka č. 1

Nejvýznamnější klinické účinky hormonů štítné žlázy v organismu

Regulace:

- ▶ růstu a zrání neuronů, tvorby myelinu, rozvoje kapilárního řečiště a perfuzních poměrů ve vyvíjejícím se CNS
- ▶ diferenciaci a zrání buněk v řadě dalších tkání
- ▶ procesu remodelace kostí
- ▶ oxidačních reakcí, látkové přeměny základních živin, iontů a vody, některých vitamínů a minerálů
- ▶ rychlosti životních funkcí (pasáž GIT, kinetika oběhu, nervosvalový přenos, psychické reakce apod.)
- ▶ tvorby a výdeje tepla



s TSH, v případech, kdy jde o posouzení výkonu štítné žlázy, stanovujeme i obě hladiny hormonální. Zajímá-li nás příčina, je s výhodou stanovit také protilátky proti peroxidázovému antigenu (TPO), případně proti tyreoglobulinu (anti Tgb). Anatomické posouzení velikosti, struktury a vztahu k okolí přísluší jednoznačně **sonografii**, ovšem v rukou zkušeného kolegy. Tento základní sumář výsledků vede buď k vyloučení tyreopatie, nebo indikuje konzultaci endokrinologa, jde-li o podezření na závažnější problém. Prostor uprostřed, tak jako i jinde v medicíně, kdy nálezy nejsou černobílé, by měl zůstat v kompetenci praktického lékaře. Mám na mysli dispenzarizaci rizikového pacienta, jodopenii, eufunkční strumu, subklinické formy tyreopatií, alespoň ty klinicky nevýznamné, také medikamentózně ovlivněné výkyvy hladin cirkulujících hormonů. Při interpretaci nálezů vycházíme jednak

z pravděpodobnosti, jednak z výsledků vyšetření. Nejčastěji se jedná o dvě situace. Buď o **jodopenii**, kterou verifikuje nízká jodurie, bohužel pro praxi metoda málo dostupná. Signalizuje ji vyšší hladina T3 a nižší T4, obě ještě v normálních rozmezích. Je-li nedostatek jódu déletrvajícím, může být provázena již zvýšenou hladinou TSH, případně sníženou tyroxinemií, potom už jde o **(sub) klinickou hypotyreózu** z nedostatku stavebního materiálu. Klinicky známý pojem **eufunkční struma** sem také částečně patří, protože aktivace růstových buněčných faktorů vede k difuznímu zvětšení žlázy v počátečních stádiích jodopenie. Stejně tak částečně patří do skupiny další, **autoimunní lymfocytární tyroiditis**, jejíž výskyt roste s věkem, s jiným autoimunním onemocněním, případně může provázet imunomodulační léčbu. Hormonální hladiny u této nozologické jednotky, která má několik podskupin, mohou být

různé a měnlivé, v tom spočívá zálužnost tyroiditid. Eufunkční struma stejně jako autoimunní tyroiditis může být také uzlová, tady nám významně napomáhá sonografie a punkční biopsie.

Hraniční subklinické situace si podle moderních názorů žádají pozornost, jak popsáno dále, ale jsou řešitelné dobře v rámci první linie.

Klasické poruchy funkce ve smyslu hypo a hypertyreózy mají hladiny cirkulujících hormonů jasně přesvědčivé. Orientaci v nalezených hodnotách nabízí graf. č.

1. Poněkud složitější je interpretace výsledku protilátek. Jsou-li zřetelně pozitivní, případně se stoupajícími titry, signalizují jednoznačně autoimunní lymfocytární tyroiditidu. Jsou-li negativní, tuto počínající nebo doutnající diagnózu nevylučují. V suspektních případech je na místě posouzení sonografické. Hypoechogenita a drobně skvrnitá struktura, jakoby vykoušaná od molů, diagnózu **chronické imunopatie** ve žláze potvrzuje.

Při zvažování pravděpodobnosti mějme na paměti skutečnost, že během stárnutí organizmu se budeme častěji setkávat s jevy výpadoými. Regulační osa hypotalamo-hypofyzární reaguje méně výrazně, takže frekvence subklinických forem se zvyšuje (5). Tyreopatie obecně u žen se vyskytují několikanásobně častěji a genetická dispozice je vysoká.

Hodnotíme-li hladiny hormonů s několikaletým zpožděním po odběru, je dobré mít na mysli skutečnost, že se mezitím mohly změnit, v tomto smyslu je stabilnější hladina TSH, a že máme před sebou pouze putující objemy informací pro cílové buňky, kde se teprve vlastní poselství odehrává, takže klinické symptomy jsou prvořadé. A dále je třeba vzít v úvahu

tabulka č. 2

Možné klinické příznaky hypotyreózy

Kojenec

zpomalené pití a vyprazdňování, prodloužený novorozenecký ikterus, vystouplé břicho, umbilikální hernie, makroglossie, hrubý hlas, letargie, hypotonie, hyporeflexie, hypotermie, široké fontanely, pseudohypertelismus, chladná, suchá kůže, prosáklé podkoží, struma spíše výjimkou

Starší dítě:

únavový syndrom, ospalost, zimomřivost, snížení intelektového výkonu (zhoršený prospěch), zpoždění dentice a kostního zrání, zpomalení růstu a změna proporcionality postavy (kratší končetiny), bradykardie, pseudohypertrofie svalů, suchá, chladná, bledá až nažloutlá kůže, prosáklé podkoží (myxedém), zácpa, vystouplé břicho s bederní lordosou, výpad vlasů, zhoršení sluchu, chraptivý hlas, hyporeflexie, hypotonie, lehká nadváha, nepřilíhší inteligentní výraz tváře, poruchy sex. zrání (telarché praecox, gynekomastie, galaktorea, pubertas praecox), poruchy menstruačního cyklu (menometrorrhagie), struma spíše pravidlem

Dospělí (navíc):

artralgie, svalové křeče, neplodnost, deprese, nedoslýchavost, ataxie, pseudodemence

tabulka č. 3

Možné klinické příznaky hypertyreózy

Kojenec

tachykardie až fibrilace síní, dráždivost, hyperreflexie, časté hitavé pití, řídké časté stolice, nízké váhové přírůstky, hypertenze, struma spíše ano

Starší dítě:

nervozita, neklid, podrážděnost, potivost, nesnášenlivost horka, zvýšený apetit až „vlčí hlad“, hubnutí, poruchy spánku, sekundární enuresa, subferilie, hypereflexie, tachykardie (i ve spánku), extrasystolie, palpitace, vyšší rozptyl hodnot systolického a diastolického tlaku, jemný třes, teplota, vlhká kůže se sálavým vyzařováním tepla do okolí, častější řídká stolice až průjmy, pokles svalové síly (zejména kořenové svalové skupiny), snadná unavitelnost postupující přes den k večernímu maximu, školní problémy, změna písma, roztěkanost, hyperkineatika, poruchy menstr. cyklu (slabé krvácení), vyšší růstová rychlost, zvýšený lesk očí, fotofobie, dráždivé a slzíci oči, poruchy vizu, prominence bulbů, struma spíše pravidlem

Dospělí (navíc):

sekundární amenorhea, fibrilace síní, městnavé srdeční selhání, dušnost, pretibiální myxedém)

možné **ovlivnění léčivy**. Například kortikoidy a lithium tlumí tyroidální osu jako celek, nesteroidní antirevmatika a furosemid snižují vazbu na transportní bílkoviny, sexuální steroidy mění hladinu vazebných bílkovin, jodové přípravky mohou zablokovat hormonogenezi nebo ji nežádoucím způsobem vystimulovat, například amiodaron. V nejistých případech zopakujeme vyšetření s odstupem několika týdnů.

Léčba tyreopatií v ordinaci praktického lékaře

Pacientům, kterým **se nedostává jódu** – to jsou ti, kteří odmítají mořské produkty, omezují solení, mají vysokou spotřebu, tedy těhotné a kojící ženy především – je třeba ho dodat. Stejně tak těm, kteří vyčerpali, nebo vůbec nevytvořili zásobu ve žláze, do této kategorie patří především dospívající dívky, mladé ženy ve fertilním věku a ženy po skončení kojení. Rovněž ženy v peri a menopauze mohou profitovat z dostatečného zásobení jódem ve smyslu možné prevence cystických fibrózních mastopatií. Minimální denní potřeba jódu v různých věkových kategoriích viz tab.č. 5. Na naše doporučení tyto pacienti buď změň jídelníček a budou se orientovat na jódem bohaté přírodní zdroje nebo fortifikované uměle – to jsou potraviny a nápoje označené jódovým logem. Nebo budou užívat tablety jodidu draselného, který jim spolehlivě zajistí přiměřenou denní dávku a po několika měsících i určitou zásobu ve žláze. Některým může prospět i suplementace selenem. U dospělých s již vytvořenou **jodopenickou strumou** nelze očekávat úplný ústup k objemové normě, to je možné pouze u dětí a dospívajících, lze však zajistit eutyreózu (3).

Subklinická hypotyreóza je situací, která vyžaduje přesnější etiologickou klasifikaci, tkví-li příčina v jodopenii, postup je stejný. Jde-li o **autoimunní tyroiditis**, postupujeme opatrněji, zde je na místě izohormonální minisubstituce tyroxinem, která má za cíl výpomocně snížit výkon štítné žlázy a zmírnit proces tvorby protilátek. Nicméně starost o přiměřenou dávku jódu je také potřebná, zejména je naprosto nutná u těhotných a kojících žen. Nové poznatky o esenciálním významu tyroxinu a jódu pro správný vývoj mozku staví léčbu tyreopatií v období gravidity na čelné místo v péči o matku a dítě (1, 4). Proto kombinujeme v těchto případech podání tyroxinu s jodidem a to individuálně dle potřeby. U starších pacientů a seniorů půjdeme spíše cestou substituce samotným tyroxinem, protože můžeme předpokládat celkově sníženou výkonnost tyreocytů. I když dosud není stoprocentní shody o léčbě subklinické hypotyreózy, negativní důsledky s dopadem především na kardiovaskulární systém, hovoří čím dál více v její prospěch (5).

Subklinická hypertyreóza, je-li provázena oběhovými příznaky, si zasluhuje podání beta blokátorů, s výhodou beta 1 selektivních. Ty zklidní projevy hypercirkulace, nicméně eventuelní progresi do manifestní tyreotoxikózy neřeší. Tito pacienti zůstávají pod kontrolou. Déledobě může mít tento stav jako nežádoucí dopad progresi osteoporotických projevů, možná je i souvislost s degenerativními chorobami CNS. Názory na léčbu tyreostatiky nejsou jednotné (5), v současné době probíhají klinické studie.

Ostatní tyreopatie, jako klasické poruchy funkce, uzlové strumy, akutní a subakutní tyroiditidy, solitární uzly, tyroidální

malignity, strumy provázené mechanickým syndromem případně endokrinní oftalmopatií, ale i těhotné a kojící ženy s onemocněním štítné žlázy, patří do odborné péče endokrinologa.

Závěr

Praktický lékař má nezastupitelnou úlohu v záchytu tyreopatií, k dispozici má dostupné diagnostické možnosti a je plně kompetentní postarat se preventivně i léčebně o řadu pacientů s nejčastějšími tyroidálními problémy. Tento příspěvek je apelem na větší pozornost vůči štítné žláze zejména u rizikových pacientů, kterými jsou ženy ve fertilním věku, těhotné a kojící, diabetici, myastenici, pacienti s celiakií, kolagenózou či jiným autoimunním onemocněním, s familiárním výskytem tyreopatií, dlouholetí kuřáci a ženy nad 60 let – z těch nejčastějších.

Literatura:

- Dunn, J.T., Délangé, F.: Damaged Reproduction: The Most Important Consequence of Iodine Deficiency, JCEM, 2001, Vol. 86, No.6, p.2360 – 2363
- Kalvachová, B.: Štítná žláza, in Hrodek, O., Vavřínek, J. et al.: Pediatrie, Galén Praha, 2002, s. 333 – 339
- Kalvachová, B.: Jód, jeho osud a význam v organizmu, Čes.-slov. Pediatr., 56, 2001, No.11, p.632 – 635
- Morreale de Escobar, G., Obregón, M.J., Escobar del Rey, F.: Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? JCEM, 2002, Vol. 85, No. 11, p.3975 – 3985
- Zamrazil, V.: Vliv věku na štítnou žlázu, DMEV 1/2001, s.46 – 52

tabulka č. 4

Základní diagnostika tyreopatií

- ▶ anamnéza (rodinný výskyt, příjem jódu, kouření, autoimunita...)
- ▶ aspekse, palpce žlázy
- ▶ laboratoř: sTSH, fT4, případně T3, anti TPO, anti Tgb
- ▶ sonografie

tabulka č. 5

Minimální denní dávky jódu (v mcg) doporučené WHO (ICCIDD) 1993

Věk	WHO
0 - 0,6 měsíců	50
0,6 - 12 měsíců	90
1 - 3 roky	90
4 - 6 let	90
7 - 10 let	120
11 - 50 let	150
těhotné	200
kojící	200

EUTHYROX®
(levothyroxinum natriicum)

THYROZOL®
(thiamazolium)

Co je spojuje?
EUTYREÓZA

při hypotyreóze

při hypertyreóze

EUTHYROX®

Složení: 1 tableta obsahuje 50, 75, 100, 125, 150 µg levothyroxinumu natriicum. **Indikace:** Hypotyreóza, struma, prevence recidivy strumy po strumektomii. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na levothyroxin, zvýšená činnost štítné žlázy. **Nežádoucí účinky:** Na začátku léčby výjimečné projevy zvýšené činnosti štítné žlázy, např. palpitace, třes prstů, nespavost, nesnášenlivost tepla, nadměrné pocení, průjem. **Interakce:** Léčba Euthyroxem® může u diabetiků vést ke změně glukózové tolerance. Účinek léků snižujících krevní srážlivost může být Euthyroxem® zvýšen. Phenytoin, dikumarol, salicyláty, clofibrát a vysoké dávky furosemidu (nad 250 mg) zesilují účinek Euthyroxu®. **Dávkování:** U hypotyreózy a jako profylaxe recidiv strumy po strumektomii se obvykle podává dětem 25-75 µg, dospělým 50-150 µg Euthyroxu® v jedné denní dávce nalačno. **Způsob výdeje:** Na lékařský předpis. **Úhrada ZP. Datum poslední revize SPC:** 15.11.2000.

THYROZOL®

Složení: Thiamazolium 5 nebo 10 mg v jedné tabletě. **Indikace:** Tyreotoxikóza. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na thiamazol nebo na některou složku přípravku. Leukopenie s dřeňovým útlumem, cholestáza. **Nežádoucí účinky:** Po použití Thyrozolu® se mohou vyskytnout alergické kožní reakce (svědění, exantém), obvykle mírného stupně. Zřídka se objevuje horečka, změny v krevním obrazu (agranulocytóza v 0,3% případů). Po několika měsících užívání se mohou objevit známky cholestázy, bolesti v kloubech bez známek zánětu, které po vysazení přípravku mizí. Aplikace tyreostatik může obecně způsobit zvětšení štítné žlázy. **Interakce:** Nedostatek jódu zvyšuje odpověď štítné žlázy na Thyrozol®, nadbytek jódu ji snižuje. Přímé interakce s jinými léky nejsou známy. **Dávkování:** U dětí je počáteční dávka obvykle 0,3 - 0,5 mg/kg/den. U dospělých podle závažnosti stavu 20 - 40 mg denně po dobu 3 - 6 týdnů, pak přechod na udržovací dávku 5 - 20 mg denně. Těhotné a kojící ženy 2,5 - 10 mg thiamazolu denně. Celkovou denní dávku podáváme jednorázově nebo ve dvou dílčích dávkách. **Upozornění:** Léčba Thyrozolem® není vhodná u osob s výrazným zvětšením štítné žlázy, se známkami útlaku průdušnice. **Způsob výdeje:** Na lékařský předpis. **Úhrada ZP. Datum poslední revize SPC:** 22.2.1999.

MERCK spol. s r.o.
Zděbradská 72
P. O. BOX 77
251 01 Říčany - Jazlovice
tel.: 323 619 211
www.merck.cz

thyroid  info servis



Krka - FROMILID