

Úvod

Vážené kolegyně a kolegové, vážené čtenářky a čtenáři našeho sborníku,

předkládáme vám rozsáhlejší souhrny prací přednesených na kongresu České lékařské akademie v roce 2017 v Mariánských Lázních. Díky laskavosti nakladatelství Axonite držíte ve svých rukou již čtvrtou knihu přinášející přednášky z našeho kongresu s příspěvky autorů, kteří své práce dodali i ve formě čtenářsky atraktivních článků – moc jim za to děkujeme.

Tato pojednání představují špičkový průřez inovativními přístupy, které jsou používány v současné české a světové medicíně. S ohledem na záměrný multidisciplinární charakter kongresů České lékařské akademie vás jistě potěší, že budete informováni i o oborech, ve kterých třeba nepracujete – to považujeme za největší výhodu samotných kongresů i předkládané publikace. Věříme, že vás bude kniha bavit, a těšíme se na setkání s vámi na dalších kongresech ČLA i nad stránkami knih, které na jejich základě vzniknou.

S přátelskými pozdravy

*Richard Rokyta,
Cyril Höschl*

Současnost a budoucnost farmakoterapie obezity

Štěpán Svachna

Úvod

Obezita spolu s nadváhou jsou onemocnění, kterými trpí u nás i v řadě dalších zemí více než polovina populace. Řada léčebných postupů je dnes velmi účinná. Všechny tyto postupy (bariatrická chirurgie, individuální edukace režimová a psychoterapie) jsou individuální, drahé a nikdy nemohou být využity u celé populace. Proto se léčba obezity obrací opakovaně k farmakoterapii, která má za sebou komplikovanou historii, ale přesto představuje nadějný postup, který by mohl ovlivnit výskyt obezity v celé populaci a zabránit jejím komplikacím.

Historie farmakoterapie obezity

Prohlížíme-li léčebné postupy uváděné v lékařských kalendářích publikovaných od poloviny 19. století, nalézáme vždy jen doporučení diet, režimových opatření a lázeňské léčby. Až v první polovině 20. století je diskutována léčba thyreoideálními hormony a konstatováno je, že je nebezpečná a nelze ji doporučit.

Historie antiobezitik začíná až v 70. letech (podrobně v [1]).

V léčbě obezity pomocí antiobezitik byly zatím úspěšné tři postupy:

- podávání léků tlumících chuť k jídlu (anorektik) od 70. let,
- podávání blokátorů vstřebávání v trávicím traktu od poloviny 90. let,
- ovlivnění hormonů trávicího traktu – inkretinů od roku 2005.

Mnoho dalších principů bylo dlouhodobě testováno bez úspěchu, například léky urychlující energetický výdej, ovlivňující svaly či měnící spektrum spalovaných živin. Opakovaně se v léčbě obezity testovala termogenní farmaka. Žádný z této skupiny léků není zatím přesvědčivě účinný. Někteří ještě indikují elsinorské prášky. Předepisuje se obvykle magistraliter efedrin 20 mg s přídatkem kofeinu 50 až 200 mg. Nemají přesvědčivý efekt. Anorektika (někdy označovaná i jako anorexika) dělíme do dvou skupin – katecholaminergní a serotoninergní. Někdy se hovoří i o nové kvalitě stravovacího chování (jídelních preferencí), a působení léků je tedy snad širší, než odpovídá klasickému pojmu anorektikum. Starším lékem byl mazindol, jehož registrace byla pro nežádoucí účinky ukončena. Renesanci zažívá, jak bude uvedeno dále, fentermin Adipex retard tbl. po 15 mg. Strukturou je velmi podobný noradrenalinu. Má mírné psychostimulační účinky, asi 10 % pacientů ho nesnáší pro sucho v ústech, nauzeu, závratě či insomnii, asi

u 80 % pacientů velmi efektivně snižuje hmotnost. Má mírný pokles účinku a po 1 až 3 měsících podávání je nutno udělat přestávku nebo je nově užíván v kombinované léčbě. Kontraindikací je glaukom, léčba inhibitory monoaminooxidázy (MAO), dále těžší hypertenze, těžší formy ICHS. Preskripce fenterminu byla v posledním roce převedena na opioidní recept. To nevedlo ke sníženému využití léku.

V 90. letech se v ČR používal dexfenfluramin – Isolipan, Servier. Neměl katecholaminergní nežádoucí účinky. Nevhodný byl u pacientů s depresivním laděním a mohl závažně komplikovat depresi.

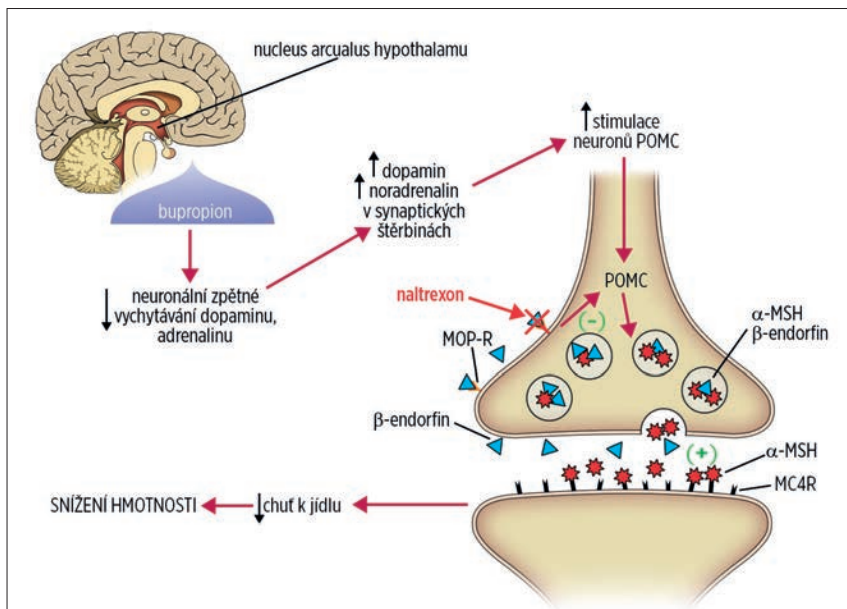
Více než 10 let byl v celém světě používán sibutramin. V západní Evropě je znám pod názvem Reductil. U nás byl registrován pod názvem Meridia tbl. 10 a 15 mg. Na základě studie SCOUT byl v celém světě před třemi lety stažen pro zvýšení mortality u diabetiků a osob s kardiovaskulárním postižením. Mechanismus účinku spočíval v inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních v CNS. Několik let tak byl fentermin u nás jediným lékem, který ovlivňoval chuť k jídlu. Podobný efekt má i antiepileptikum topiramát a antidepresivum bupropion. Ty však nikdy nezískaly statut antiobezitika.

Již šest let mají lékaři v USA dvě nové možnosti pro potlačení chuti k jídlu. Účinným lékem je lorcaserin a současně byla povolena i fixní kombinace Qnexa, resp. Qsymia (fentermin + topiramát). Tyto léky nejsou u nás bohužel dostupné. V květnu 2012 byl lorcaserin schválen americkou FDA na základě klinických studií. Lorcaserin je látka ze skupiny agonistů serotoninových receptorů (Lorqess, Arena Pharmaceuticals). Patří k nové generaci selektivních agonistů receptorů serotoninu a byl vyvinut pro ovlivnění pocitu sytosti. Používání není doprovázeno nežádoucími účinky. Velmi podrobně byly prováděny echokardiografie, neboť lék je příbuzný dexfenfluraminu, který byl pozastaven pro vliv na chlopně vady a plicní hypertenzi. Redukce hmotnosti minimálně po dobu jednoho roku je výrazná. Žádné centrálně působící anorektikum nemá specifický vliv na diabetes a zlepšení kompenzace obvykle nastává právě u těch pacientů, kteří redukovali hmotnost. V Evropě nebylo její podávání zatím povoleno.

Paradoxem obezitologie je, že celá řada v praxi dlouho užívaných léků byla nakonec stažena pro nežádoucí účinky – mazindol, sibutramin, rimonabant, dexfenfluramin.

Dnes dostupná antiobezitika

Dnes používaná antiobezitika jsou pravděpodobně velmi bezpečná (podrobně v [2]). Novým centrálně působícím antiobezitikem dostupným u nás od roku 2016 je Mysimba (kombinace naltrexon–bupropion ER). Bupropion je antidepresivum, které bylo v minulosti pod názvem Wellbutrin u obézních a u pacientů s rizikem vzestupu hmotnosti preferováno, protože nevede k vzestupu hmotnosti. Pod názvem Zyban byl bupropion využíván i v léčbě závislosti na tabáku. Forma ER je účinná a vede k vyrovnaným hladinám léku a nižšímu výskytu vedlejších účinků. Naltrexon je antagonist opioidních receptorů, který se používal při léčbě závislosti na alkoholu nebo na opioidech. Jeho působení je podobné dříve zkoušenému naloxonu, od kterého se však liší dlouhodobějším účinkem a pozdějším nástupem účinku. Mechanismus účinku kombinace naltrexon–bupropion na redukci hmotnosti je jasný jen částečně (obr. 1). Proopiomelanokortinové



Obr. 1 – Mysimba – mechanismus účinku. [Zdroj: Svačina Š. Léčba obézního diabetika. Praha: Mladá fronta, 2018. Autor obrázku: Jiří Hlaváček]

neurony v nucleus arcuatus hypotalamu uvolňují alfa-melanocyty stimulující hormon (alfa-MSH) a beta-endorfiny. Alfa-melanocyty stimulující hormon působí anorekticky a beta-endorfiny vytvářejí zpětnou inhibiční vazbu. Váhový úbytek je působen alfa-MSH. Přidání naltrexonu blokuje inhibiční efekt beta-endorfinů. S kombinací bylo provedeno mnoho studií ukazujících efekt na hmotnost i složky metabolického syndromu, u diabetiků pak i pokles glykémie a HbA_{1c} . Dávkování je podle efektu od 1×1 tbl. až po 2×2 tbl.

V mnoha provedených studiích (tab. 1 – podrobně v [2]) se ukázalo, že efekt je trochu jiný u diabetiků a u nediabetiků. U obou skupin snižuje hmotnost. U nediabetiků má pozitivní efekt na prakticky všechny složky metabolického syndromu, ale neovlivňuje glykémie a HbA_{1c} , a není tedy prevencí diabetu. U diabetiků naopak ovlivňuje zejména glykémie a HbA_{1c} , a méně složky metabolického syndromu.

V kardiovaskulární studii s touto kombinací byl prokázán i pozitivní kardiovaskulární efekt. Randomizovaná zaslepená studie zahrnovala 4544 pacientů s podáním placeba a 4456 pacientů, kteří dostávali naltrexon 32 mg a bupropion 360 mg denně. Poměrně vysoký průměrný věk pacientů byl 61 let, 32,1 % mělo anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, 85 % bylo diabetiků, průměrný BMI byl $36,6 / m^2$. Zjištěná redukce kardiovaskulárního rizika byla za léčby nejprve signifikantní, pokles rizika na 0,59, na konci studie nesignifikantní. Autoři uzavírají, že bude třeba upřesnění ještě dalšími studiemi, protože studie nedosáhla předpokládaného počtu příhod.

Tab. 1 – Pozitivní účinky kombinace naltrexon-bupropion na složky metabolického syndromu a rizikové faktory aterosklerózy u diabetiků a nediabetiků

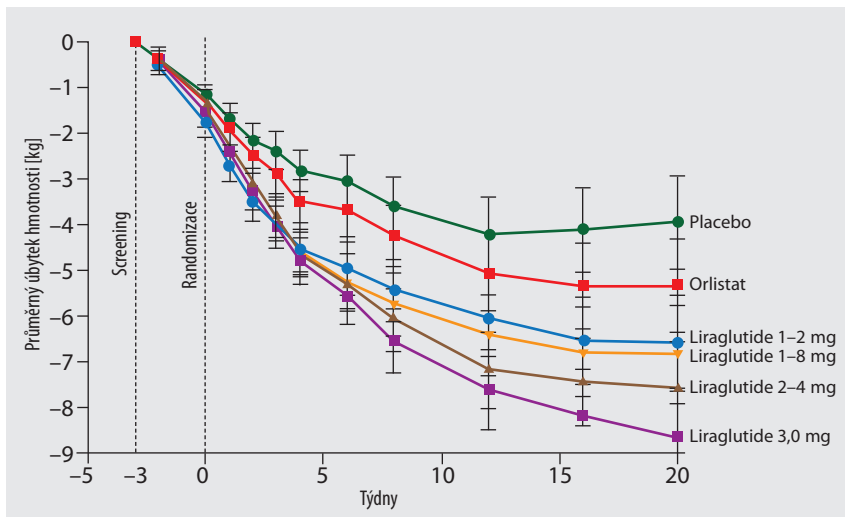
Složka metabolického syndromu	Nediabetici (+ signif. efekt)	Diabetici (+ signif. efekt)
BMI	+	+
Obvod pasu	+	+
Glykémie na lačno		+
HbA _{1c}		+
Inzulinémie	+	
HOMA inzulinová senzitivita	+	
Triglyceridy	+	+
HDL cholesterol	+	+
LDL cholesterol	+	
CRP	+	
Systolický TK	+	
Diastolický TK		

BMI – index tělesné hmotnosti, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, HOMA – homeostatický index inzulinové rezistence, CRP – C-reaktivní protein, TK – tlak krve

Inkretinový analog liraglutid byl již povolen v Evropské unii jako antiobezitikum u nediabetiků a brzy se dostane v této indikaci i k nám. Používaná dávka je 2–3× vyšší než dávky používané u diabetu. Komplexně se zlepšuje i profil lipidů a krevní tlak. Bezpečnost podání u nediabetiků byla prokázána a lék nevyvolává hypoglykémie. Efekt na redukci hmotnosti i u nediabetiků byl u liraglutidu prokázán již dávno v klasické dvojité slepé studii [3], která byla prováděna i v ČR (obr. 2). Pokles hmotnosti po liraglutidu byl dvojnásobný oproti větvi studie, kde byl podáván orlistat. Velmi podobné efekty jsou popsány u diabetiků i u dalších inkretinových analog včetně těch podávaných 1× týdně (dulaglutid, albiglutid či exenatid s prodlouženým účinkem). Tyto látky nemají zatím studie provedené u nediabetiků.

Podávání liraglutidu nediabetikům pod názvem Saxenda bylo již v Evropě schváleno. Od podzimu 2018 je liraglutid běžně užíván pro léčbu obezity nediabetiků i u nás. Ve studiích SCALE je recentně prokázán pozitivní efekt nejen na hmotnost, ale i na široké spektrum rizikových faktorů – dyslipidemie, krevní tlak, prediabetes a spánková apnoe (obr. 3). Provedené studie jsou nyní až 3leté.

Hlavním představitelem skupiny blokátorů vstřebávání živin z trávicího traktu je orlistat. Originální látka lipostatin byla zachycena v půdě na Mallorce jako produkt plísňe *Streptomyces toxytricini* a po několika letech příprav byl vyprodukován účinný derivát. Orlistat se aktivně váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání tuku, které snižuje asi o 30 %. Léčba je kombinována s redukční dietou s nižším obsahem tuků. Orlistat byl



Obr. 2 – Pokles hmotnosti ve studii s liraglutidem u nedidiabetiků ve srovnání s orlistatem. [Podle Astrup A, et al., 2009.]

zkoušen v řadě studií u tisíců pacientů s velmi dobrým efektem a nyní jsou již více než 20leté zkušenosti s jeho užitím v běžné praxi.

Lék se nevstřebává a nemá prakticky kontraindikace kromě těžších forem onemocnění trávicího traktu s malabsorpcí. Mírným nežádoucím účinkem jsou průjemy, imperativní stolice a bolesti břicha, které většinou odeznívají po několika týdnech. Tablety po 120 mg se podávají 3× denně k větším jídlům po dobu nejméně 2 až 3 měsíců, kdy se provede zhodnocení léčby. Dlouhodobá léčba by měla následovat po dobu měsíců i let u pacientů, kteří reagovali na počáteční dávku. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů – snížení poměru LDL/HDL cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu a poklesu inzulinémie, snížení dávek anti-diabetik včetně inzulínu a zlepšení hypertenze. Lék je také schopen po uvolnění diety bránit relapsu hmotnosti.

Řada studií s orlistatem ukazuje výrazný vliv obezitologické léčby na celé spektrum rizikových faktorů u metabolického syndromu a diabetu. V posledních desetiletích navíc extrémně stoupá spotřeba tuku, tuk má vysokou sytící schopnost, a proto zásah do jeho absorpce usnadňuje významným způsobem léčbu obezních jedinců. K preparátu je pro pacienty vydávána komplexní edukační brožurka o obezitě a její léčbě. Ve studii XENDOS vedlo čtyřleté užívání k redukci nových případů diabetu o 30 % a byl prokázán rovněž dlouhodobý efekt orlistatu na hmotnost a bezpečnost podávání po čtyři roky.

Orlistat má vlastně dva efekty:

1. Omezuje množství přijímané energie (nevstřebává se energeticky bohatý tuk).
2. Podávání léku vychovává pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuku.

Moderní bariatrická a metabolická léčba obezity a některých přidružených metabolických onemocnění

Martin Fried

Česká republika se díky dlouhodobé a silné tradici úzké spolupráce obezitologů a chirurgů řadí na přední evropské příčky v poskytování vysoce kvalitní, komplexní, mezioborové péče nemocným obezitou a s ní souvisejícími metabolickými onemocněními.

Bez nadsázky lze konstatovat, že obor obezitologie a bariatricko-metabolické chirurgie díky mnoha předním českým odborníkům přesáhl svou věhlasností a vědeckým přínosem nejen hranice České republiky, ale i Evropy, a má své pevné místo v celosvětovém měřítku.

Jak došlo k této výjimečné situaci, kterou nám bez nadsázky závidí v mnoha evropských státech? Historicky se obezitou zabýval již koncem 19. století jeden ze zakladatelů českého vnitřního lékařství, prof. Thomayer, ve dvacátých letech minulého století ji dále zkoumal na pražské lékařské fakultě prof. Biedla a o několik let později navrhl prof. Charvát na tehdejší dobu velmi moderní dietu pro léčbu obezity, známou pod označením „Charvátova dieta“.

Ve vývoji české obezitologie a bariatrické chirurgie byla a dosud je velmi přínosnou úzká spolupráce mezi obezitology a chirurgy zabývajícími se operační léčbou obezity.

Od poloviny minulého století se datuje úspěšná a pokroková mezioborová spolupráce českých internistů a chirurgů při léčbě obezity, reprezentovaná například jmény Rath, Šonka, Sváček, Pešková a dalšími. I z dnešního pohledu šlo o přelomovou a průkopnickou mezioborovou spolupráci při komplexní léčbě obezity. Ve spolupráci pokračuje i nynější generace internistů-obezitologů, endokrinologů, diabetologů a bariatrických chirurgů, kteří byli spolupracovníky a nezřídka i žáky výše zmíněných lékařů.

Střediskem výzkumu a léčby obezity se tehdy stala především 1. lékařská fakulta UK v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, a to díky její III. interní klinice (prof. Šonka, prof. Svačina), IV. interní klinice (doc. Hainer, prof. Kunešová) a I. chirurgické klinice (prof. Pešková, prof. Fried, prof. Kasalický). Dalšími centry, která se zabývala problematikou obezity, byla například Ostrava (doc. Doleček), 3. LF UK (doc. Štich),

později také další centra například ve FN Motol, ve FN Hradec Králové, FN Plzeň a v Brně. Tato situace přispěla k velmi rychlému rozvoji bariatrické chirurgie v celé České republice a k jejímu uznávanému a respektovanému postavení v evropském i celosvětovém měřítku.

Mezi velké úspěchy a uznání české bariatricie patří některá mezinárodní prvenství a obecně postavení české bariatricie v mezinárodním kontextu. Lze zmínit například celosvětově prioritní laparoskopickou implantaci neadjustabilní gastrické bandáže (Fried, Pešková 1993) na 1. chirurgické klinice VFN a 1. LF UK v Praze, založení dnes největší světové organizace sdružující bariatrické chirurgy – International Federation for the Surgery of Obesity (IFSO), kde ČR byla jedním ze sedmi zakládajících členů (Fried 1995), uspořádání prvního světového kongresu IFSO v Praze (1996), založení Evropské sekce IFSO v Praze (2004), světově první implantace adjustabilní gastrické bandáže typu SAGB VC (Fried, Doležalová 2007), pořádání prvního evropského edukačního workshopu pro nově zaváděnou bariatricko-metabolickou operaci/plikaci žaludku (Fried, Doležalová 2010), vedoucí autorství interdisciplinárních evropských závazných doporučení pro metabolickou a bariatrickou chirurgii (Fried 2006 a 2013), a bylo by možné jmenovat řadu dalších.

Ve svých historických začátcích měla chirurgická léčba obezity prakticky jediný terapeutický cíl, a to zajistit výrazné váhové úbytky u vysoce obezních pacientů, u kterých nedošlo ke snížení hmotnosti konzervativní léčbou (zejména dietním a pohybovým režimem). Profilovala se tedy indikačně jako „bariatrická“ chirurgie, kde hlavním (a v podstatě jediným) kritériem úspěchu léčby bylo absolutní množství redukováných kilogramů, resp. redukováne nadváhy, eventuálně změny v tzv. Body Mass Indexu (BMI).

Rozvoj metabolické chirurgie

Na přelomu tisíciletí se začala rychle prosazovat zcela nová koncepce chirurgických intervencí u různých stupňů obezity. V menší míře zůstávají zachovány původní čisté „bariatrické“ indikace k operacím, mající za prvotní terapeutický cíl redukci váhy nemocného. Mnohem důležitější místo však získávají indikace k chirurgickému zákroku s primárním cílem zlepšit či dovést do úplné remise některá (často samozřejmě s obezitou spojená, nebo obezitou způsobená) metabolická onemocnění, zejména diabetes 2. typu. Tak vznikla metabolická chirurgie, u níž je kritériem léčebného úspěchu nikoliv váhová redukce, ale efektivní ovlivnění metabolického onemocnění, a to prakticky u všech stupňů obezity, a v individuálně indikovaných případech dokonce u pacientů s pouhou nadváhou. Hlavním terapeutickým působením metabolické chirurgie je podle dnešních znalostí především vyvolání změn v inkretinové sekreci, v metabolismu žlučových kyselin, ve funkci a cyklu beta buněk pankreatu a mnoha dalších, které vedou k výrazným změnám v glukózovém metabolismu, ke snížení inzulínové rezistence organismu, ke zlepšení funkce beta buněk pankreatu, ke změnám v oblasti genové exprese a řadě dalších pozitivních změn nejen na buněčné, ale i nižší úrovni.

Klasickými představiteli metabolických operací jsou například žaludeční bypass (a jeho modifikace), sleeve gastrektomie, biliopankreatická diverze (a její modifikace). Výsledky léčby metabolickými operacemi jsou natolik imponující, že mnoho národních

i mezinárodních vědeckých organizací, za všechny jmenujme alespoň American Society for Bariatric Surgery (ASBS) a International Federation for the Surgery of Obesity (IFSO), změnilly své oficiální názvy a zařadily do nich „metabolický“ přívlastek tím, že se přejmenovaly (například) na International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders.

Výzkum v oblasti metabolické chirurgie začal ale mnohem dříve než s příchodem nového tisíciletí, a to již v 70. letech minulého století. První koncepci metabolické chirurgie zveřejnili již v roce 1978 američtí lékaři Henry Buchwald a Richard L. Varco, kteří vydali knihu s názvem „Metabolic Surgery“, ve které velmi precizně a dodnes platně metabolickou chirurgii definují a popisují.

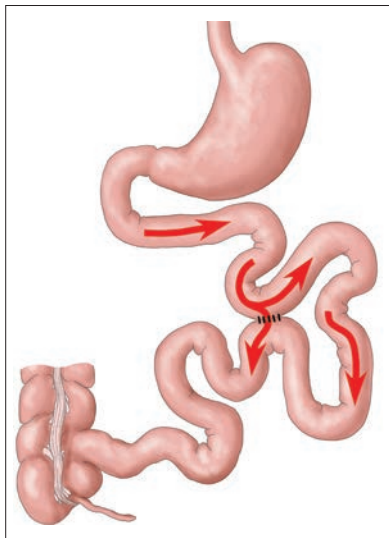
V roce 1995 pak další velmi významný americký bariatrický chirurg Walter Pories publikuje v *Annals of Surgery* přelomový článek: „Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus“.

Dalšími výzkumy a studiiemi v této oblasti se přesunula významná část těžiště práce (nyní již bariatrických a metabolických chirurgů) do oblasti indikací a léčby zejména obézních diabetiků 2. typu, ale i těch s pouhou nadváhou. Spolu s tímto trendem se objevuje celá řada nových operačních postupů, které lze rozdělit do dvou skupin. V první z nich jsou operace, jejichž terapeutická účinnost se projevuje synchronně jak v signifikantní redukci váhy nemocného, tak i ve zlepšení či úplné remisi diabetu. Do druhé lze zařadit operace, které jsou primárně zaměřeny na zlepšení metabolického onemocnění, a váhové úbytky jimi vyvolané jsou jen mírné, nebo téměř žádné.

Tak se postupně přežilo třídění výkonů podle jejich vlivu na trávení potravy – omezující kapacitu žaludku (restriktivní), omezující vstřebávání živin (malabsorpční) nebo kombinované postupy. Toto rozdělení již neodráží současnou úroveň poznatků o časných a na změnách hmotnosti nezávislých metabolických účincích těchto výkonů.

Pro didaktické účely je však možné stále ještě použít schématické rozdělení operací na restriktivní (s omezenými metabolickými, hormonálními, inkretinovými účinky), terapeuticky využívající zejména omezení kapacity žaludku pojmout větší množství stravy najednou, na malabsorpční (s výraznými metabolickými, hormonálními, inkretinovými účinky), u nichž primárním terapeutickým účinkem jsou operací navozené změny sekrece některých žaludečních a střevních působků, a na výkony kombinující obě složky. Současná B/M chirurgie tedy používá jak metody restriktivní, tak i malabsorpční nebo kombinované.

Kromě výrazného posunu bariatrické chirurgie směrem k chirurgii metabolické získává v posledním desetiletí na zásadní důležitosti i hledisko šetrnosti zákroku (od „miniinvazivních, laparoskopických“, k ještě méně invazivním výkonům), ať už z hlediska perioperační zátěže pacienta, tak i důrazem na provádění anatomicky co nejšetrnějších, co nejméně „nevratných“ operací. Projevuje se to hledáním nových operačních postupů jak v dnes již klasické, laparoskopické bariatricko-metabolické chirurgii, např. plikaci žaludku, parciální jejunální diverzi (při níž se spojí stranou ke straně orální a aborální části tenkého střeva tak, že část potravy prochází nově vytvořeným zkratem rychleji do aborální části ilea a zbývající část potravy prochází původní délkou tenkého střeva) (obr. 1), a dalších, tak i posunem směrem k endoskopickým, endoluminálním výkonům.



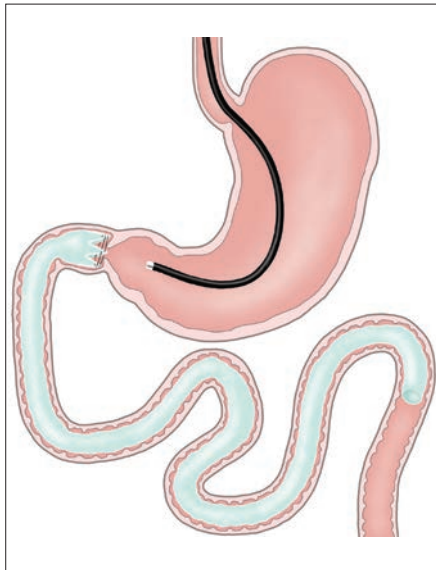
Obr. 1 – Parciální jejunoileální diverze.

kteřá rozsahem (délkou) zúžení žaludku vytváří sice kratší a menší (nižší) val/hřeben do lumina žaludku zahrnuté žaludeční tkáně než laparoskopická plikace žaludku, ale jinak je zákrok velmi podobný laparoskopické plikaci žaludku (obr. 3).

Dalším z možných endoluminálních výkonů je postup, kdy simultánním gastroscopickým a kolonoskopickým (či pouze gastroscopickým) přístupem lze na bázi magnetů (GI Windows) spojit dva kroužky zavedené do různých částí tenkého střeva a jejich pomocí, metodou postupného a pomalého „dekubitu/proležení“, dojde k vytvoření střevního zkratu s částečnou diverzí potravy (zkrátí se tím pasáž části potravy tenkým střevem). Styk méně natrávené potravy s distálnějšími úseky tenkého střeva vyvolává inkretinovou odpověď, která zvyšuje inzulínovou senzitivitu.

Odhlédneme-li od zatím relativně neúspěšných snah o masovější rozšíření operačního přístupu NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery), při kterém se zkoumala možnost provádět některé zákroky pomocí transvaginálního či transgastrického přístupu, značnou popularitu v metabolické chirurgii v minulosti získala čistě endoluminální operace EndoBarrier (gastroscopické zavedení polyetylénového rukávu do duodena tak, že v prvních úsecích jejunu je oddělena potrava procházející vnitřkem rukávu od stěvní stěny) (obr. 2). Kvůli některým komplikacím pramenícím zejména ze způsobu uchycení polyetylénového rukávu v oblasti pyloru a duodena se nyní s dalším klinickým využitím čeká na inovaci Endo Barrier.

Dalším z velmi málo invazivních, gastroscopických výkonů, které rychle získávají na oblibě, je endoluminálně provedená plikace žaludku například platformou OverStitch,



Obr. 2 – Endo Barrier.

Doporučení ESC pro pohybovou aktivitu

Vilém Danzig

Tradičně na přelomu listopadu a prosince 2017 jsem měl tu čest přednést v tradičně zimních Mariánských Lázních přednášku na téma doporučení pro pohybovou aktivitu z pohledu kardiologa, přesněji z pohledu ESC (European Society of Cardiology – Evropská kardiologická společnost).

Tato společnost ve spolupráci s Asociací kardiovaskulární prevence a rehabilitace vydala v roce 2016 aktualizovaná doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob. Doporučení jsou velmi rozsáhlým dokumentem, který se věnuje i sekundární prevenci včetně farmakoterapie a je tak jakousi učebnicí kardiologie. V roce 2016 jsem hovořil o těchto doporučeních obecně a pohybové aktivity jsem se dotkl jen stručně. V roce 2017 jsem se zaměřil na pohybovou aktivitu, o které dále bude pojednávat tento článek.

Společenská podpora pohybové aktivity

V doporučeních pro pohybovou aktivitu jsou – stejně jako v jiných částech tohoto dokumentu – rozebírána zvláště doporučení populační a doporučení pro každého jednotlivého nemocného. Strategie populační a individuální se samozřejmě snoubí a navzájem doplňují.

Jako první z opatření na úrovni populace je uvedena podpora zařazení dostatečného množství ploch a budov vhodných provádění tělesných aktivit při tvorbě územních plánů pro stavby zejména v městech. Důležitá je role médií, která by měla podporovat šíření doporučení pro pohybovou aktivitu v přehledné a pochopitelné formě v periodících. V současné době je třeba neopomíjet nová média, která mají pro značnou část populace větší význam než tištěná periodika nebo rozhlas a televize.

Ekonomicky mohou vlády podpořit tělesnou aktivitu přímo daňovým zvýhodněním cvičebních pomůcek a sportovních aktivit či nějakou formou zvýhodnění zaměstnavatelů, kteří podporují tělesnou aktivitu svých zaměstnanců formou finanční (kupř. poukázky na sport), poskytnutím dostatečného počtu přestávek v práci pro aktivní odpočinek a v optimálním případě poskytnutím i vhodných prostor pro něj. Nepřímá podpora znamená kupříkladu zvýšení daní na pohonné hmoty.

Zásadní je role školství: ve školách a školských zařízeních je třeba zvyšovat počet, dostupnost a rozmanitost míst vhodných k provádění fyzické aktivity a poskytovat i přestávky ve výuce, během kterých je možno tato zařízení využívat.

Důvodem pro propagaci pohybové aktivity je její prokázaný příznivý vliv nejen na tělesnou hmotnost, ale i na kardiovaskulární i celkovou mortalitu, diabetes mellitus, arteriální hypertenzi a hladinu LDL i HDL cholesterolu. Příznivý vliv tělesné aktivity je prokázán od dětského věku až do věku velmi pokročilého.

Vlastní pohybová aktivita

Obecná individuální doporučení pro pohybovou aktivitu jsou uvedena v **tab. 1**. Příklady zátěže mírné a vysoké intenzity jsou uvedeny v **tab. 2**, mezi doporučované aktivity jsou v doporučeních zařazeny i domácí a zahradní práce –z toho je jasné patrné, že současná doporučení zohledňují fakt, že každý člověk má zálibení v jiném druhu tělesné aktivity. Zvláště doporučovaná je rychlá chůze s využitím cesty do zaměstnání.

Doporučovány jsou tedy především aktivity aerobní, ale zatracovány nejsou ani anaerobní (izotonické) aktivity. Ty jsou přínosem pro rozvoj svalové a kostí hmoty i celkové kondici. Příznivý vliv na hypertenzi, lipidogram a inzulínovou rezistenci je zřejmý zejména v kombinaci s aktivitou aerobní. V posilovně se má cvičit aspoň 2× týdně, vždy 3 série po 8 až 12 opakováních.

Tab. 1 – Souhrn doporučení pro pohybovou aktivitu

Doporučení
<ul style="list-style-type: none"> • Doporučeno je zdravým osobám cvičit aspoň 150 minut týdně v případě zátěže mírné intenzity či 75 minut zátěže vysoké intenzity, kombinace obého je možná. • Pro zvýšení příznivého účinku je vhodné délku cvičení zdvojnásobit. • Nejméně 4× až 5× týdně, nejlépe však každodenně, je vhodné se navíc hýbat aspoň 10 minut. • Osobám bez zjevně zvýšeného rizika možno doporučit tělesnou aktivitu bez nutnosti předchozího vyšetřování. • Pro jedince s přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů, kteří chtějí provozovat zátěž vysoké intenzity, je participiční screening doporučován.

Tab. 2 – Příklady zátěží různé intenzity

Zátěž mírné intenzity	rychlá chůze (4,8–6,5 km/hod.), cyklistika průměrnou rychlostí do 15 km/hod., luxování, zahradničení (sekání trávy sekačkou), golf (bez elektrického vozíku), tenis čtyřhra
Zátěž vysoké intenzity	závodní chůze, cyklistika průměrnou rychlostí 15 km/hod. a více, intenzivní zahradnické práce (rytí, kopání), intenzivní plavání, tenis dvouhra

Úloha lékaře

Osoby bez kardiovaskulárního onemocnění a bez zjevných rizikových faktorů mohou mírnou až střední zátěž vykonávat bez nutnosti předchozího vyšetření, naopak před plánovanou zátěží vyšší intenzity je vhodné „předstartovní“ vyšetření včetně zátěžového testu.

Za nezastupitelnou se považuje role praktického lékaře, který by měl nemocného motivovat vhodným způsobem k tělesné aktivitě při každé návštěvě. Varovat by jej měl před sedavým způsobem života a spolu s ním se pokusit najít aktivitu, která by nemocnému

mohla vyhovovat. Lékař by se přitom neměl omezit na obecné fráze a doporučení, ale rozebrat konkrétní postup a cíle; podobně jako předepisuje konkrétní léky.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že současná doporučení preferují spíše běžné „klidné“ aktivity a nikterak nevybízejí k extrémům, rozhodně ne bez předchozího vyšetření včetně zátěžového testu. Dále upřednostňují činnosti aerobní, ale nezatracují ty anaerobní. Kladou důraz na jasné poučení participantů ve formě „předpisu“ tělesné aktivity; nezastupitelná je role praktických lékařů.

Literatura

1. Campbell F BL et al. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) public health intervention guidance physical activity: BA for adults in primary care. Review of effectiveness evidence.* London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
2. Garber CE et al. *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise.* *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–1359.
3. Lee IM et al. *Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy.* *Lancet* 2012;380:219–229.
4. Piepoli F et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).* *European Heart Journal* 2016;37:2315–2381.

Jaký je rozdíl mezi mužským a ženským srdcem?

Bohuslav Ošťádal

Motto:

Muž a žena jsou dokonalé lidské bytosti, které se však v mnoha oblastech významně liší. A proč právě srdce by mělo být stejné...?

Úvod

Je známo, že pohlaví ovlivňuje řadu onemocnění: ženy jsou ve srovnání s muži více ohroženy depresemi, osteoporózou, astmatem, kuřáckým karcinomem plic či autoimunitními chorobami. Ne všechna onemocnění však vykazují sexuální dimorfismus; např. u infekčních chorob pohlavní rozdíly pozorovány nebyly (Leinwand 2003). A jak je to s nemocemi srdce a cév? Je především nutno konstatovat, že počet klinických a experimentálních prací, které se zabývají pohlavními rozdíly kardiovaskulárního systému, v posledních letech významně stoupá; podle údajů Web of Science bylo přitom ještě v roce 1989 jejich množství zanedbatelné. Co je příčinou rostoucího zájmu? Jsou to zřejmě především dvě skutečnosti:

1. přibývá důkazů o odlišném chování mužského a ženského srdce za fyziologických a patologických podmínek a
2. objevily se rozporuplné zprávy o prospěšnosti či škodlivosti hormonální substituční terapie u žen v menopauze.

Obecně lze říci, že choroby srdce a cév patří mezi onemocnění, kde se pohlavní rozdíly významně uplatňují. Muži jsou obecně vystaveni většímu riziku; nejedná se přitom jen o ischemickou chorobu srdeční, ale pohlavní rozdíly existují i u dalších poruch kardiovaskulárního systému, jako jsou hypertenze, arytmie či srdeční selhání. Po menopauze však incidence kardiovaskulárních chorob stoupá i u žen a rozdíly se vyrovnávají. Tento fakt svádí k jednoznačnému vysvětlení, že za všechno mohou estrogény. Avšak výsledky rozsáhlých klinických studií, které ukázaly, že podávání estrogenů po menopauze kardiovaskulární onemocnění u žen dokonce zhoršuje, tento názor značně zpochybnilo.

Do objasnění příčin pohlavních rozdílů by mohly rozhodujícím způsobem promluvit experimentální studie. Bohužel, situaci značně komplikuje přístup experimentálních kardiologů: převážná většina prací, které se dosud studiem mechanismů vzniku

kardiovaskulárních chorob zabývaly, je totiž prováděna pouze na samcích laboratorních hlodavců. Důvodem je především skutečnost, že u samců nejsou patogenetické mechanismy ovlivňovány kolísáním hormonální aktivity. Dalším, často opakovaným argumentem je obtížné srovnávání stejně starých a stejně vážících jedinců; samice, odpovídající věkem samcům, jsou vždy lehčí. Zdá se však, že se situace začíná postupně měnit: v posledních letech významně stoupá počet experimentálních prací, které srovnávají samce i samice a příčiny rozdílů analyzují. Pokusme se nyní krátce shrnout alespoň některé základní dostupné informace o pohlavních rozdílech kardiovaskulárního systému za fyziologických a patologických podmínek (přehled viz Ošťádal a Ošťádal, 2012, 2014).

Jak se liší normální srdce?

Podívejme se nejprve na pohlavní rozdíly, které se týkají normálního srdce. Jedním ze základních parametrů je jistě jeho velikost. Před pubertou se hmotnost srdce u mužů a žen neliší; poté se srdce zvětšuje více u mužů a tento rozdíl dosahuje v dospělosti 15 až 30 %. Významný pohlavní rozdíl byl nalezen v počtu srdečních buněk. Zatímco ontogenetický vývoj mezi 20. a 95. rokem života neovlivní počet srdečních buněk v ženském myokardu, jejich počet v mužském myokardu se v průběhu stejného období dramaticky mění: mužský myokard ztrácí každým rokem 45 milionů myocytů v levé komoře a 19 milionů buněk v komoře pravé; v obou komorách se jedná o úbytek asi 1 % za rok (Olivetti et al. 1995). Ztráta buněk je v samčím myokardu doprovázena zvětšováním jejich průměru (o 51 % u opičích samců ve srovnání s 8 % u samic). Tato růstová odpověď může do jisté míry úbytek počtu srdečních buněk kompenzovat, avšak se zvětšováním buněk se prodlužuje i vzdálenost mezi kapilárami a vytváří se tak potenciální zdroj nedostatečného zásobení buněk kyslíkem. Překvapivé je zjištění, že výskyt programované smrti – apoptózy – je v srdci a věnčitých cévách zdravých mužů třikrát vyšší než u žen; věk tento rozdíl neovlivnil.

Liší se i funkce srdečního svalu: již v roce 1920 poukázal Bazett na skutečnost, že kličková frekvence ženského srdce je vyšší než u mužů. Tento rozdíl byl později potvrzen velkou populační studií a činí 3–5 tepů za minutu. Echokardiografické vyšetření prokázalo lepší diastolickou funkci u mladých žen; pokles systolické funkce s věkem byl významně vyšší u mužů. Sexuální dimorfismus existuje rovněž v hodnotách krevního tlaku: u mužů mladších 60 let je systolický a diastolický tlak vyšší o 6–7 mm Hg ve srovnání se stejně starými ženami. Po menopauze se hodnoty krevního tlaku u žen zvyšují, takže hypertenze je častější u žen. Experimentální studie jsou rozporuplné: některé z nich popisují vyšší kontraktilní funkci u samců, jiné zjistily přesný opak, některé dokonce žádné rozdíly nenalezly. Vysvětlení popsané variability výsledků je zřejmě třeba hledat v použití různých experimentálních postupů.

V poslední době přibývá prací, prokazujících pohlavní rozdíly i na buněčné a molekulární úrovni. K zásadním patří jistě rozdíly ve spřažení excitace a kontrakce v srdečním svalu a odlišnosti v buněčném metabolismu vápníku. V samičím srdci je významně vyšší množství vápníkových kanálů L-typu, ryanodinových receptorů (odpovědných za uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula) a proteinů $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku (odpovědného za odstraňování Ca^{2+} ze srdeční buňky). Povaha popsaných změn se zdá být

z hlediska udržení vápníkové homeostázy logická: čím více vápníku se do buňky vápníkovými kanály dostane, tím více vápníku musí být výměníkem z buňky opět odstraněno. Významné pohlavní rozdíly byly zjištěny ve funkci mitochondrií: vychytávání vápníku je v samičím myokardu podstatně méně vyjádřeno. Samičí mitochondrie jsou navíc schopny udržovat stálý membránový potenciál i při vysokých koncentracích vápníku, což by mohlo být jedním z možných vysvětlení vyšší odolnosti samičího srdečního svalu k ischemii. Také produkce kyslíkových radikálů je u samic podstatně nižší než u samců; to samozřejmě významně snižuje nebezpečí oxidativního poškození samičího srdce. Naproti tomu samčí myocyty mají vyšší hustotu β -adrenergních receptorů; to vede ke zvýšení přestupu vápníku do nitra srdečních buněk; samčí myocyty jsou proto daleko více ohroženy přetížením vápníkem („calcium overload“), což je jednou z hlavních příčin vzniku nekrotického poškození srdečního svalu (přehled viz Ošťádal a Ošťádal 2014).

Pohlavní rozdíly v citlivosti myokardu k ischemickému poškození

Uvedené strukturální a metabolické pohlavní rozdíly (jejich výčet v tomto přehledu nemůže být rozhodně vyčerpávající), charakteristické pro normální myokard, vytvářejí logický předpoklad odlišné reakce srdečního svalu na různé patogenní podněty. Podívejme se ve stručnosti alespoň na ischemické poškození srdečního svalu, které je z klinického hlediska nejzávažnější.

Epidemiologické studie jednoznačně prokazují, že u žen před menopauzou začíná ischemická choroba srdeční asi o 10 let později než u mužů, výskyt infarktu myokardu je opožděn dokonce o 20 let. Po menopauze však výskyt tohoto onemocnění stoupá u žen více než 10×, zatímco u mužů stejného věku jen 4,5×. Příčinou jsou zřejmě pohlavní rozdíly v rozvoji aterosklerotických změn v průběhu vývoje, na které poukázal již Fejfar v r. 1975; činí přibližně oněch zmíněných 10 let; tuto skutečnost potvrzují i nižší hladiny LDL a vyšší hodnoty HDL u žen do menopauzy.

Experimentální studie ve své velké většině klinická pozorování potvrzují. Sami jsme zjistili již před více než dvaceti lety, že izolovaná pravá srdeční komora samic laboratorních potkanů je významně odolnější k akutnímu nedostatku kyslíku než pravá komora samců. Intenzivní výzkum této otázky však začal teprve v posledních několika letech. Vyšší odolnost samičího srdečního svalu k ischemicko-reperfuznímu (I/R) poškození byla prokázána u psů, potkanů, a myši. Vývoj odolnosti srdečního svalu k hypoxii má charakteristický ontogenetický vývoj: po porodu se odolnost srdcí samců a samic laboratorního potkana neliší. Od začátku pohlavní zralosti se odolnost samčího srdce snižuje, zatímco u samic se nemění; v dospělosti tak vzniká významný pohlavní rozdíl. Nedostatek estrogenů zvyšuje u potkanů citlivost k I/R poškození, zvýšená hladina ji naopak snižuje. Je zajímavé, že odolnost dospělého srdečního svalu k ischemii mohou významně ovlivnit zásahy v časných fázích ontogenetického vývoje. Z naší studie vyplývá, že perinatální hypoxie zvyšuje odolnost dospělých samic k ischemii; naopak dospělí samci byli ischemií podstatně více poškozeni než samci, chovaní v normoxických podmínkách (Ošťádal et al. 2009).

Možné příčiny pohlavních rozdílů

Nevyřešena je dosud otázka, co je příčinou těchto rozdílů. I když úloha pohlavních hormonů zdaleka není tak jednoznačná, jak se předpokládalo, nelze říci, že by neměly na kardiovaskulární systém žádný vliv. Jejich hladina se mění v průběhu ováriálního cyklu, v těhotenství, při hormonální antikoncepci; ovlivňují mj. funkci cév, zánětlivou odpověď, citlivost myocytů k inzulinu či rozvoj hypertrofie srdečního svalu. Funkční estrogenové receptory (α a β) byly prokázány v samčích i samičích srdečních buňkách; jejich afinita k vazbě na 17β -estradiol je přítom u obou pohlaví stejná. Bohužel, dosud není jednotný názor na to, který z obou receptorů je odpovědný za vyšší odolnost samičího srdce k ischemickému poškození. Vazba estrogenů na receptory vede k ovlivnění genové exprese řady funkčních a strukturálních bílkovin (tzv. „genomic effect“). Kromě toho mají však estrogeny i přímý vliv na aktivitu signálních kaskád, který se objevuje rychle a nezávisle na syntéze proteinů („non-genomic effect“). Ovariektomie významně zvyšuje rozsah ischemického poškození u samic, suplementace samců estrogenem rozsah poškození naopak snižuje (Murphy 2011). Jedním z možných mechanismů, které by se mohly uplatnit ve zvýšené odolnosti samičího srdce, je molekula oxidu dusnatého. Bylo totiž prokázáno, že v samičím myokardu je významně vyšší exprese endoteliální NO syntázy (eNOS); blokátor tohoto enzymu (L-NAME) pohlavní rozdíly v ischemicko-reperfučním poškození zrušil. Vyšší hladina eNOS v samičím srdci snižuje aktivitu vápníkových kanálů typu L, a tak zabraňuje přetížení buňky vápníkem, jedné z hlavních příčin I/R poškození. Tento mechanismus však zřejmě nebude jedinou cestou, která se v protekci samičího myokardu uplatňuje. Svou roli zde, zdá se, hrají např. sarkolemální a mitochondriální na ATP závislé draslíkové kanály, vyšší aktivita serin/threonin protein kinázy (Akt) a protein kinázy C_x či inhibice prozánětlivého tumor necrosis factor α (TNF- α) v ischemickém myokardu; dochází ke zlepšení reparace kontraktilní funkce a k redukci apoptózy a nekrózy. Při všech těchto úvahách musíme mít na paměti významné pohlavní rozdíly v buněčném metabolismu vápníku, jak jsme o nich hovořili výše.

Převážná většina experimentálních prací si však z pohlavních hormonů vybrala pouze jeden – estrogen. Je přítom jasné, že kardiovaskulární systém ovlivňuje nejméně jeden další silný hráč, androgenní hormony. Jak estrogenní, tak androgenní hormony jsou přítomny u obou pohlaví, i když v různých koncentracích a poměrech. Testosteron aktivuje androgenové receptory, které jsou exprimovány v myocytech; zvyšuje hladinu homocysteinu a endotelinu-1 a stimulací tyroxin hydroxylázy zvyšuje syntézu katecholaminů. Testosteron tedy zásadním způsobem ovlivňuje kardiovaskulární systém; jeho nižší hladina má kardioprotektivní efekt.

Úloha mitochondrií

Jak vidno, množství různých hypotéz, pokoušejících se vysvětlit příčiny pohlavních rozdílů v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku, přibývá. V posledních letech se však objevila nová nadějná hypotéza, naznačující, že na pohlavních rozdílech v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku se mohou výrazným způsobem podílet mitochondrie.

Antiagregační a antikoagulační léčba v kardiologii

Tomáš Gazdič, Jan Pirk

Taktika a strategie vedení medikace ovlivňující krevní srážlivost v perioperačním období představují závažný problém přesahující období samotné operace. Vzhledem k řadě přidružených okolností není možné vytvoření jednoduchého schématu, které by charakterizovalo obecně platný a pro všechny pacienty bezpečný přístup. Vhodný postup pro jednotlivého pacienta je proto nutno promyslet optimálně ještě v předoperačním období. Při zvažování vhodné léčby je nutné vzít v úvahu aktuální stav pacienta, přidružené komorbidity, časové souvislosti a pokusit se odhadnout, zda převyšuje riziko krvácení, či trombotické komplikace. V těsném perioperačním období je nutné rozhodnutí revidovat každý den s přihlédnutím na vývoj klinického stavu.

V souvislosti s kardiologickými výkonými je antitrombotická léčba zvažována v případě revaskularizačních výkonů, výkonů na chlopních a ve specifických situacích, kam lze zařadit fibrilaci síní, těhotenství a mechanické srdeční podpory. Mechanické srdeční podpory představují specifickou kapitolu léčby srdečního selhání, proto management antikoagulační léčby zde komentovat nebudeme.

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

ICHS může být v čase kardiologické operace vyjádřena různě významným aterosklerotickým postižením koronárních tepen s nasedající trombózou nebo bez ní. Podle přítomnosti nasedající trombózy pak rozlišujeme stabilní formu ICHS (stabilní angina pectoris) a akutní koronární syndromy (AKS).

V případě stabilní ICHS je indikována trvalá antiagregační léčba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (ASA). V případě intolerance ASA je jako alternativa indikován clopidogrel. U pacientů, kteří potřebují podstoupit neemergentní kardiologickou léčbu, je doporučeno pokračovat v léčbě ASA v nízké denní dávce během celého perioperačního období, proto ASA před operací nevysazujeme. Na rozdíl od akutních koronárních syndromů nebyl u pacientů se stabilní ICHS prokázán přínos duální antiagregační terapie ve smyslu zlepšeného přežití ani redukce trombotických komplikací.

V případě AKS je situace odlišná. Pacienti jsou referováni do kardiocenter v akutním až emergentním režimu v závislosti na přítomnosti elevací ST úseku, resp. hemodynamické stability s úvahou o provedení selektivního koronarografického vyšetření a intervenčního ošetření (perkutánní koronární intervence, PCI) infarktové tepny, tzv. culprit léze. Současné guidelines doporučují duální antiagregační léčbu u všech pacientů s akutním koronárním syndromem nezávisle na strategii revaskularizace.

Za účelem dosažení optimálního výsledku intervence je již v přednemocniční fázi doporučeno podání nasycovací dávky ASA v kombinaci s dalším lékem s protidestičkovou aktivitou – P2Y12 inhibitorem. Ve studiích TRITON-TIMI 38 a PLATO byly hodnoceny prasugrel a ticagrelor proti clopidogrelu v kombinaci s ASA. Novější P2Y12 inhibitory (prasugrel a ticagrelor) byly účinnější v prevenci fatálních komplikací. *Ticagrelor* je podáván v nasycovací dávce 180 mg (dále 90 mg 2× denně); *prasugrel* 60 mg (dále 10 mg 1× denně). *Clopidogrel* (600 mg nasycovací dávka, dále 75 mg 1× denně) by měl být rezervován pro pacienty, kteří nemohou dostat ticagrelor nebo prasugrel, anebo kteří vyžadují orální antikoagulační léčbu.

Pokud koronarografické vyšetření prokáže komplexní či vícečetné poškození koronárních tepen (multivessel disease), je nutné vybrat nejvhodnější revaskularizační strategii. Na základě klinického stavu, komorbidit a pokročilosti choroby přichází v úvahu nejenom PCI ošetření culprit léze, ale také multivessel PCI nebo **chirurgická revaskularizace**. Na rozhodování se podílí tzv. heart team v optimálním složení: intervenční kardiolog, kardiochirurg, kardiioanesteziolog, případně další specialisté podílející se na léčbě konkrétního pacienta.

Duální antiagregační terapie významně redukuje riziko trombotických komplikací, ale zvyšuje riziko excesivního spontánního i chirurgického krvácení, transfuzí a reoperací pro krvácení. Proto se doporučuje vždy, pokud je to možné, před chirurgickou revaskularizací přerušit podávání P2Y12 inhibitorů. Prasugrel vysazujeme 7 dní před operací, clopidogrel 5 dní a ticagrelor 3 dny před operací. V závislosti na pooperačním průběhu opětovně nasazujeme P2Y12 inhibitory 1. až 4. pooperační den a duální antiagregační léčbu ponecháváme obvykle na 12 měsíců od vzniku AKS. U pacientů s vysokým rizikem krvácení redukuje podávání duální antiagregační léčby na 6 měsíců, u pacientů s vysokým rizikem reinfarktu lze duální antiagregační léčbu prodloužit až na 30 měsíců.

Výkony na chlopních

Strategie antitrombotické léčby v souvislosti s výkony na chlopních se řídí předně charakterem výkonu. V případě záchovných operací – plastik – se poškozená chlopečí nenahrazuje, ale provádí se cílený zásah do struktury chlopně, který vede k normalizaci/zlepšení funkce chlopně. Pokud to onemocnění pacienta umožňuje, jsou záchovné operace preferovaným způsobem řešení chlopenních vad.

Pokud plastika není možná, je nutné poškozenou chlopečí nahradit protézou, a to biologickou nebo mechanickou. **Biologické protézy** mají kostru a našivací prstenec z umělé hmoty a cípy chlopně vytvořeny z prasečí aortální chlopně nebo hovězího osrdečníku. Hlavní výhodou biologických protéz je, že nevyžadují antikoagulační léčbu. Jejich nevý-

hodou je, že u nich dochází k degeneraci a asi v 10 % je nutná reoperace nebo implantace nové chlopně katetrizační technikou. Je několik typů **mechanických protéz** – kuličkové, jednodiskové nebo dvoulístkové. V současnosti se implantují pouze dvoulístkové protézy, s dalšími typy je možné se setkat u starších pacientů. Mechanické protézy mají prakticky neomezenou trvanlivost, ale vyžadují trvalou antikoagulační léčbu.

Výběr mezi mechanickou a biologickou protézou je určen odhadem rizika krvácení a trombózy způsobeného antikoagulační léčbou. Dalšími kritérii jsou riziko strukturální degenerace bioprotézy (horší v mitrální než aortální pozici), věk (čím vyšší věk, tím menší riziko degenerace) a riziko reoperace (versus transkatetrové implantace chlopně do chlopně, resp. do prstence). Neposledním, někdy až kritickým parametrem, který je nutno zohlednit, je životní styl a preference pacienta.

Rizika a úskalí antikoagulační léčby warfarinem

Tromboembolismus a krvácení při antikoagulační léčbě představují většinu komplikací u pacientů s implantovanými chlopněmi protézami.

Riziko krvácení je určeno agresivitou antikoagulační léčby, která je laboratorně kvantifikovaná cílovým INR (International Normalised Ratio – mezinárodní normalizovaný poměr). INR vyjadřuje poměr časů, za které se ve vzorku plazmy pacienta a v kontrolním vzorku vytvoří koagulum. Pro různé klinické situace je vhodná jiná hodnota INR. Aktuálně se doporučuje uvádět spíše medián INR než cílové rozmezí s cílem co nejvíce minimalizovat rozptyl a extrémní hodnoty. Vysoká variabilita INR je silným nezávislým prediktorem zhoršeného přežívání po náhradě chlopně.

Jsou důkazy o redukované variabilitě INR a klinicky významných příhod v případech self-managementu, kdy pacient provádí měření INR v domácím prostředí na vlastním přístroji a následnou úpravu dávkování warfarinu provádí buď sám, nebo za asistence školeného zdravotníka. Tento přístup samozřejmě vyžaduje vhodný trénink a kontrolu kvality. Problémem může být pořizovací cena měřicího přístroje a testovacích proužků vzhledem k absenci úhrady ze strany zdravotních pojišťoven.

Zcela klíčové postavení má kvalita kontroly antikoagulační léčby. Tu lze kvantifikovat dobou, po kterou se výsledky pacienta nacházejí v doporučeném rozmezí – tzv. doba v terapeutickém rozmezí. Měla by **přesahovat 65–70 %**.

Riziko krvácení stoupá významně od INR > 4,5 a exponenciálně od INR > 6,0. V případě absence krvácení lze přerušit antikoagulaci a nechat klesat INR postupně, nebo podat p.o. vitamin K. V případě krvácení je nutná léčba za hospitalizace intravenózními preparáty obsahující směs humánních koagulačních faktorů a proteinu C.

Pro většinu **menších** chirurgických výkonů (včetně extrakce zubů, operace pro kataraktu, ale i implantace kardiostimulátorů) je vhodné antikoagulační léčbu **nepřerušovat**. **Velké** chirurgické výkony **vyžadují INR < 1,5**. U pacientů a pacientek s mechanickými protézami je zcela zásadní, aby bylo období vysazení warfarinu přemostěno podáváním heparinu. Jediným schváleným preparátem pro toto přemostění je i.v. aplikovaný nefrakcionovaný heparin. Heparin umožňuje jednoduchou laboratorní kontrolu účinnosti léčby (aPTT), případně okamžitě zrušení účinku protaminem. Pokud se používá nízkomolekulární heparin (přednostně enoxaparin), má být aplikován

Dětská onkologie v genomické ěře

Jan Starý

Epidemiologie dětských nádorů

Zhoubné nádory jsou u dětí vzácným onemocněním a s incidencí 150 nových případů na milion dětí tvoří méně než 1 % nádorů dospělých. Přesto jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v dětském věku po úrazech a nejčastější příčinou smrti z důvodu nemoci.

Dětské nádory tvoří heterogenní skupinu více než 70 onemocnění, lišící se svým výskytem podle věku pacienta. U dětí do 5 let jsou nejčastějším onemocněním leukémie a embryonální nádory postihující tkáň sympatiku – neuroblastom, ledviny – nefroblastom, sítnici – retinoblastom a játra – hepatoblastom, sarkom měkkých tkání – rhabdomyosarkom. Ve školním věku stoupá výskyt maligních lymfomů, sarkomů kostí – osteosarkom a Ewingův sarkom. Dospívající mají kromě lymfomů a sarkomů i zvýšené zastoupení germinálních nádorů pohlavních orgánů a objevují se u nich karcinomy a melanom. Celý dětský věk i dospívání prostupuje relativně vysoký výskyt nádorů centrálního nervového systému, nejčastějšího solidního nádoru v dětském věku.

Historie léčby dětských nádorů

Dětské nádory jsou vysoce maligní, rychle rostoucí a časně metastazující onemocnění s fatálním průběhem, nejsou-li účinně léčeny. Od šedesátých let dvacátého století se jejich prognóza začala zlepšovat se zavedením chemoterapie do léčebných schémat. Dětská onkologie byla průkopníkem mezinárodní spolupráce v organizování akademických klinických randomizovaných studií léčby, kdy se díky vzácnosti těchto onemocnění od počátku sdružovala k jednotným diagnostickým a léčebným postupům řada center bez ohledu na národní příslušnost. V Evropě pod vedením mezinárodní společnosti dětské onkologie SIOP, v USA a Kanadě v rámci sdružení Childhood Oncology Group – COG.

V průběhu šedesátých až osmdesátých let byly tak koncipovány léčebné přístupy ke všem častěji se vyskytujícím dětským nádorům. Leukémie a lymfomy byly léčeny pouze chemoterapií, solidní nádory kombinací chirurgického zákroku, chemoterapie a radioterapie. Spolu s pokroky v podpůrné léčbě řešící komplikace chemoterapie, nárůstem zkušeností a kvalifikace ošetřujících dětských onkologů a spolupracujících specialistů (patologové, chirurgové, rentgenologové, radioterapeuti a další), zavedením

transplantace krvetvorných buněk (HSCT) pro indikované pacienty s krevními malignitami a neuroblastomem překročila šance na vyléčení dětských nádorových onemocnění v polovině devadesátých let 80 %. V té době ale začalo být rovněž zřejmé, že léčebný přístup ze šedesátých a sedmdesátých let, který lze shrnout jako „vyléčení za každou cenu“, byl zdrojem významných pozdních následků, kterých přibývalo v čase, postihovaly dvě třetiny vyléčených dětí v dospělosti a byly mnohdy významným činitelem snižujícím kvalitu života a handicapujícím vyléčené v osobním i profesním životě. Zvýšený výskyt sekundárních maligních nádorů, endokrinologické poruchy, snížení fertility, porucha kognitivních funkcí, porucha sluchu se vyskytovaly v různé incidenci v závislosti na typu nádoru a jeho léčbě. Nejčastěji postihovaly děti s nádory mozku, ale nevyhýbaly se žádné skupině pacientů a nádorů. Cílem léčby a klinických studií se tak od devadesátých let stala snaha hledat méně toxické léčebné přístupy a redukovat kontrolované léčbu tam, kde to bylo možné. Heslo „vyléčení za každou cenu“ se změnilo na „vyléčení nestačí“. Současně se vytvářely doporučení pro dlouhodobé sledování vyléčených pacientů informující o hrozících rizicích pozdních následků, jejich prevenci a včasné diagnóze.

Progres ve zlepšování léčebných výsledků se pro většinu nejčastějších solidních nádorů v druhé polovině devadesátých let zastavil, možnosti kombinované léčby se jeví být vyčerpány, další zvyšování intenzity chemoterapie či záření nevede k změně léčebných výsledků. A tak prognóza primárně metastazovaných nádorů, tvořících 20–30 % sarkomů, zůstává po desítky let téměř beznadějná; 50 % dětí s neuroblastomem má kvůli biologii nemoci při diagnóze metastázy do skeletu a méně než 50% nadějí na vyléčení komplikovanou léčbou včetně transplantace krvetvorných buněk přinášející vyléčeným dětem kumulaci pozdních následků. Děti s maligními nádory mozku, byť vyléčené, strádají ve větším počtu poruchami učení, profesního zařazení, endokrinologickými následky, limitujícími jejich život po vyléčení nádoru. Výjimkou z této stagnace byla dlouhou dobu nejčastější dětská malignita – akutní lymfoblastická leukémie, u které se optimalizací léčebných přístupů, alokací pacientů do rizikových skupin a individualizací léčby včetně zavedení transplantace krvetvorných buněk pro nejrizikovější pacienty dařilo dlouhodobě výsledky léčby zlepšovat, až přesáhla šance na vyléčení 90 %. I zde se ale jeví v současnosti možnosti konvenční chemoterapie vyčerpány a v posledních 10 letech nastala stagnace léčebných výsledků.

Problémy se zaváděním nových léků v dětské onkologii

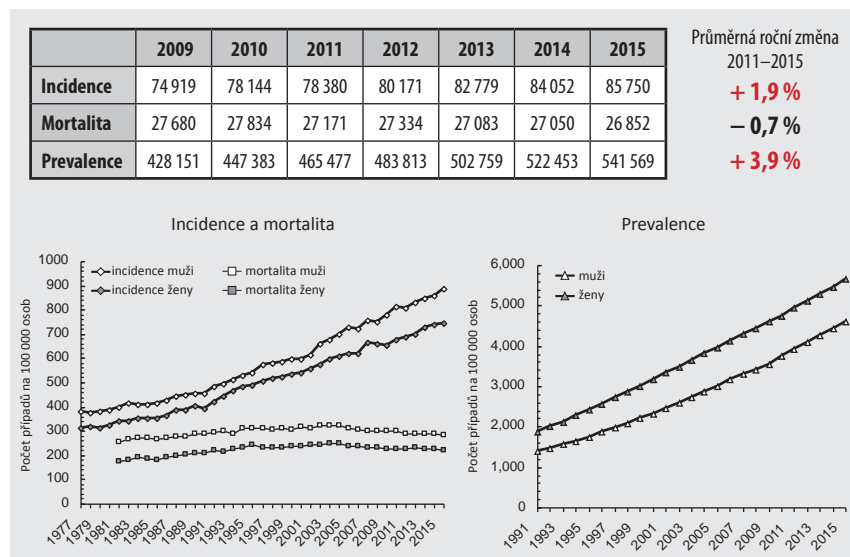
V současnosti vyvstává stále nápadněji rozpor mezi excelentními výsledky léčby dětských nádorů dosažených konvenčními léky a chyběním vývoje nových léků, které by se uplatnily v dětské onkologii. Velký nárůst nových léků v dospělé onkologii se nepromítl do rozvoje onkologie dětské. Nové léky, vyvíjené proti nejčastějším nádorům dospělých, karcinomům, tak odlišným od nádorů dětských, se v dětské onkologii neuplatňují z prostého důvodu – děti mají odlišné nádory od dospělých. A tak přesto, že v rámci podpory rozvoje léčebných možností i v dětské onkologii dostávají farmaceutické společnosti prodloužení exkluzivity v prodeji léku, byl-li ověřen klinickými studiemi u dětí, skutečný počet takto využitých léků je minimální. Dalším handicapem v zavádění

Onkologie v 21. století, možnosti léčby a úskalí poskytování péče

Jana Prausová

Epidemiologie

Ročně je v České republice nově diagnostikováno více než 85 700 zhoubných novotvarů (incidence: údaj z roku 2015). Ročně v České republice umírá 27 000 pacientů se zhoubným nádorem (mortalita: data z roku 2015). V České republice žije více než 541 500 pacientů se zhoubným nádorem nebo pacientů s onkologickým onemocněním diagnostikovaným v minulosti (prevalence: data z roku 2015 – Národní onkologický registr; Český statistický úřad, 2015). Incidence všech zhoubných nádorů (C00–C97)



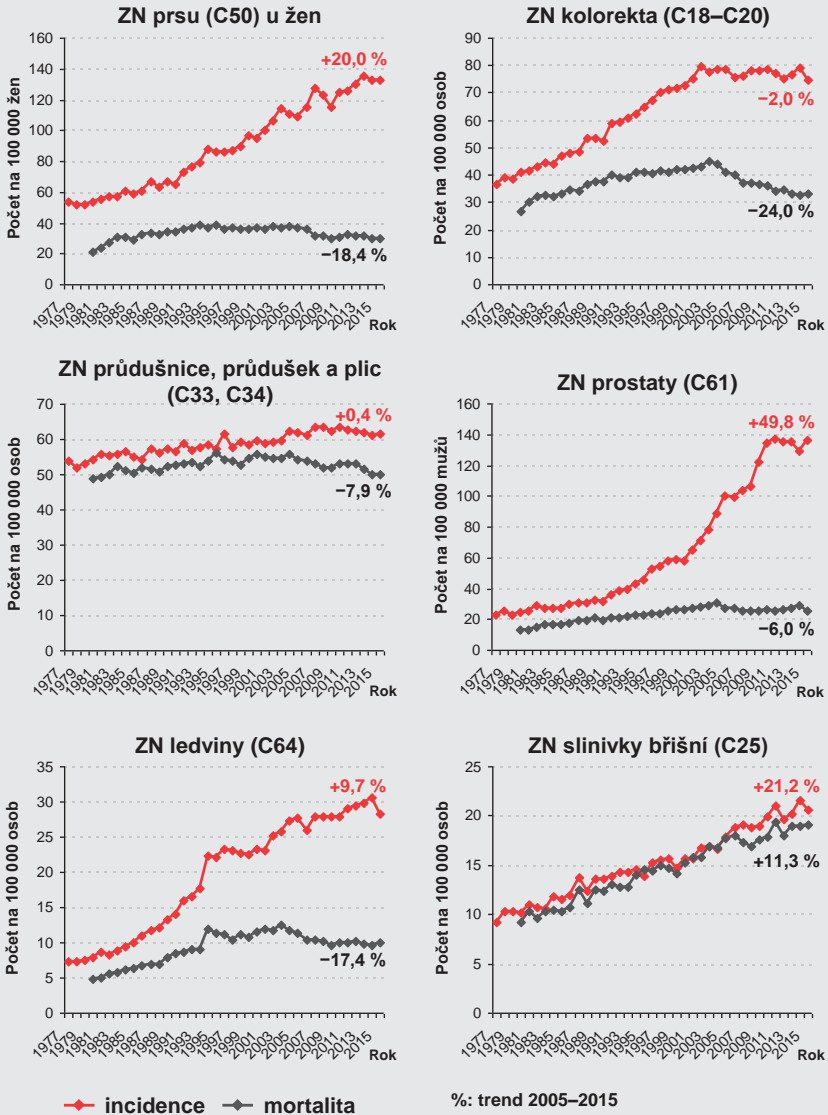
Obr. 1 – Přehled epidemiologie zhoubných nádorů v ČR – všechny zhoubné nádory (C00–C97).

roste meziročně od roku 2011 do roku 2015 o 1,9 %, mortalita naopak klesá o necelé 1 %, prevalence roste o necelá 4 % (obr. 1). Vývoj incidence a mortality v České republice je od roku 2005 u některých diagnóz příznivý (obr. 2) – u karcinomu kolon a rektu, kde incidence mírně klesá (o 2 %) a mortalita klesá výrazně (o 24 %), u karcinomu prsu však incidence stále stoupá (o 20 %), příznivé je, že klesá mortalita (o 18 %). Dramaticky stoupla incidence u karcinomu prostaty (o 50 %), při mírném poklesu mortality (o 6 %). Stabilní je incidence u karcinomu plic, klesá mortalita (o 8 %). Velmi nepříznivý je vývoj u karcinomu slinivky břišní, incidence stoupá (o 21 %) a stoupá i mortalita (o 11 %). Velkým problémem se stává prevalence onkologických onemocnění. Pacientů, kteří žijí s dříve diagnostikovanou malignitou v remisi onemocnění nebo jsou v průběhu terapie onkologické nemoci, stále přibývá. V rozmezí let 2005–2015 vzrostla prevalence u karcinomu prsu o 60 %, u karcinomu kolon a rektu o 44 %, u karcinomu prostaty až o 160 %, u karcinomu ledviny o 60 %, u karcinomu slinivky břišní o téměř 80 % (obr. 3). Samozřejmě je nárůst dán vyšším zachytem pacientů díky dokonalejší diagnostice, ale to není jistě jediná příčina. Další nárůst je dán vyšším zachytem včasných stadií, která mají lepší léčebné výsledky. Ale i léčebné výsledky vyšších stadií, které jsou podstatně zlepšeny oproti roku 2005 díky novým léčebným postupům, přispívají k nárůstu prevalence. Předpokládaná incidence karcinomu prsu v roce 2017 je 7286 nemocných, u karcinomu kolon a rektu 8062, u karcinomu prostaty 6925, u karcinomu plic (nemalobuněčného) 4190 a u karcinomu ledviny 2744. Predikce celkové prevalence v České republice je u karcinomu prsu 90 603, u karcinomu kolon a rektu 67 670, u karcinomu plic (nemalobuněčného) 14 800, u karcinomu prostaty 64 687 a u karcinomu ledviny 26 100. Počty nemocných jsou alarmující, je nutné soustředit péči o obyvatele České republiky na oblast prevence s cílem zvrátit trend vývoje v počtu malignit, důrazné podporování a propagaci screeningových programů. Dalším velmi významným aspektem je uvědomění si dopadu do poskytování zdravotní péče. Počty lékařů, středního zdravotnického personálu, kvalitní síť zdravotnických zařízení. Samozřejmě i náklady na léčbu a péči o onkologicky nemocné. Léčba je úspěšná a toto je daň za úspěch.

Onkologická léčba

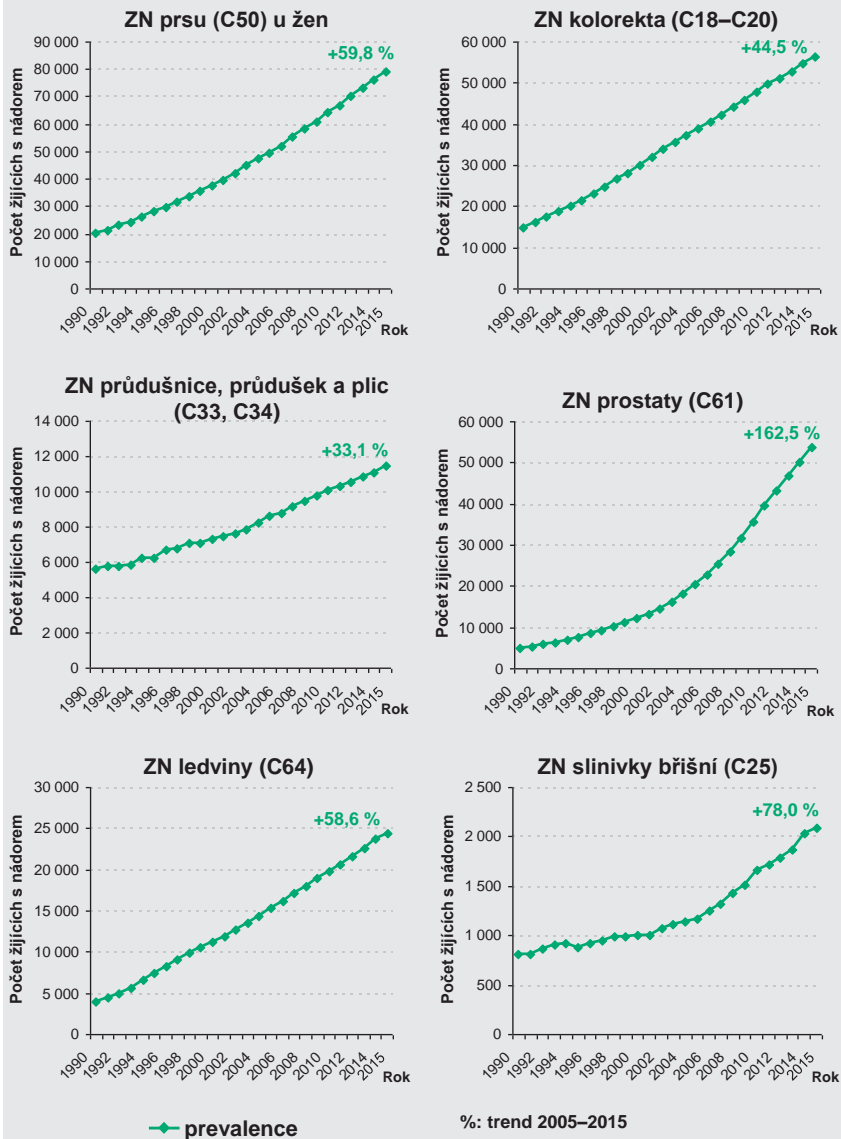
Základními léčebnými modalitami v onkologii jsou stále významná léčba chirurgická, léčba radiační, systémová chemoterapie, hormonoterapie, přes 10 let se rozvíjející léčba biologická (terčová), nově se obrozující imunoterapie a vše zastřešující a nezbytná léčba podpůrná. Cílem protinádorové terapie je vyléčit nemocného, významně prodloužit jeho celkové přežití – kurativní cíl. To však vždy nelze, mj. pro biologický charakter nemoci, jeho pokročilost, stav nemocného i poznání v oblasti léčby konkrétní diagnózy. Neméně podstatným je cíl paliativní – prodloužení doby do progresu onemocnění při zachování kvality života. K dosažení cílů máme k dispozici různé metody. Chirurgická léčba zůstává základní kurativní i paliativní metodou. Chirurgický přístup může být profylaktický – např. kolektomie u polypózy tlustého střeva, mastektomie u genetických syndromů. Dále diagnostický chirurgický přístup – exstirpace suspektně infiltrované lymfatické uzliny, thorakoskopie s biopsií, peroperační biopsie. Kurativní chirurgická léčba – radikální odstranění nádorového ložiska. Paliativní – zmenšení nádorové masy, které vede ke

Vývoj incidence a mortality



Obr. 2 – Epidemiologická realita onkologie v ČR.

Vývoj prevalence



Obr. 3 – Epidemiologická realita onkologie v ČR.

zmenšení obtíží nemocného, zlepšení kvality života a prodloužení života. Rekonstrukční chirurgická léčba, kterou docílíme obnovy poškozených tkání a orgánů. Např. plastická rekonstrukce prsu po ablaci. Radiační léčba je lokální či lokoregionální působení ionizujícím zářením, které je aplikováno zevně (teleterapie), kdy zdroj záření je mimo tělo nemocného. Zdrojem jsou izotopové ozařovače (kobaltový), lineární urychlovač, cybernife, zdroj protonového záření. Brachyterapie je ozařování na krátkou vzdálenost, kdy zdroj záření je v bezprostřední blízkosti ozařovaného ložiska. Aplikace brachyterapie je intrakavitární, intersticiální, povrchová, intraluminální. Využívá se u nádorů v gynekologické oblasti, u karcinomu prsu, u karcinomu jícnu, bronchů apod. Systémová chemoterapie je aplikací protinádorových preparátů s účinkem na celý pacientův organismus. Základním principem je zastavení proliferace, dělení buněk. Není cílená pouze na buňky nádorové, ale působí i na buňky zdravých tkání, které se rychle množí a dělí, tím je zdrojem celé řady nežádoucích účinků. Spektrum působení chemoterapie je velmi pestré a dělí cytostatika na ta, která inhibují enzymy – způsobují poruchu syntézy nukleových kyselin, tzv. antimetabolity, dále na ta, která poškozují již vytvořenou strukturu nukleových kyselin, cytostatika, která alterují mikrotubulární protein, způsobují poruchu syntézy bílkovin, poškozují buněčnou membránu a mohou mít i kombinovaný efekt. Nádory se dělí dle své citlivosti a míry odpovědi na chemoterapii na senzitivní a rezistentní, také stejně se dělí i zdravé tkáně. První cílenou terapií, která je účinná pouze nádorů, které jsou nositeli cílových hormonálních receptorů, je léčba hormonální. Může být kurativní i paliativní. Přítomnost hormonálních receptorů lze stanovit u karcinomu prsu, k dalším tzv. hormonálně dependentním nádorům patří karcinom prostaty, děložního těla a vaječníků. Hormonální léčba může být ablativní, kdy je indikováno odstranění nebo farmakologické vyblokování zdroje hormonů, které ovlivňují růst nádorových buněk. Kompetitivní, kdy hormonální preparát zamezí působení hormonu, který je tělu vlastní a který by podpořil růst nádoru. Inhibiční, kdy je zastaven proces tvorby hormonu, který by vedl k růstu nádorových buněk. Hormonoterapie se používá i jako terapie podpůrná. Novou generací hormonoterapie jsou androgen receptor targeted agents (ARTA). Tyto preparáty blokují androgenní signalizaci a snižují produkci androgenů v nadledvinách či v nádoru samotném. Jsou indikovány u generalizovaného kastrálně rezistentního karcinomu prostaty, postupně se jejich indikace posouvá i k nádorům, které hormonální rezistence nedosáhly. Jsou velmi dobře tolerovány a především dosahují velmi dobrých léčebných výsledků (abirateron, enzalutamid). Další metodou v léčbě onkologických onemocnění je imunoterapie. Byla využívána již před řadou let, ale všechny dříve užívané formy byly především toxické bez většího efektu. V současné době má onkologie k dispozici novou generaci imunoterapie. Základní princip vychází ze skutečnosti, že CTLA-4 molekula (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) je exprimovaná na povrchu cytotoxických T-lymfocytů a touto expresí jsou T-lymfocyty inaktivovány, tím je inhibována protinádorová imunita a navozována imunosuprese. Blokádou CTLA-4 dojde k aktivaci a proliferaci T-lymfocytů s následnou eradikací nádorových buněk cytotoxickými T-lymfocyty. Blokáda CTLA-4 pomocí monoklonální protilátky ipilimumabem, který je preparátem nové generace imunoterapie, je využíván v léčbě generalizovaného maligního melanomu. Na T-lymfocytech je exprimována i další molekula PD-1 (programmed

Neinvazivní neurostimulační metody v léčbě chronické bolesti

Richard Rokyta

Neurostimulační metody

V současnosti mají neurostimulační metody v léčbě bolesti největší využití a přínos pro pacienty trpící farmakorezistentní chronickou bolestí. V budoucnosti se dá předpokládat, že neurostimulační metody nebudou indikovány až po vyčerpání veškeré terapie, ale naopak budou na prvním místě indikačního žebříčku (Garcia-Larrea 2012).

Chronická bolest se vyskytuje až u 30 % dospělé populace, ačkoli někteří autoři prezentují číslo nižší, okolo 10 %, zatímco jiní naznačují, že by se mohlo jednat o prevalenci až 50 %, a to hlavně ve vyspělých státech.

Neurostimulační metody se používají zejména pro farmakorezistentní chronické bolesti, kdy dlouhodobá léčba byla neúčinná. U pacientů s chronickou neuropatickou bolestí, která trvá déle než 6 měsíců a obvykle je refrakterní i k dobře zavedené analgetické léčbě (neúčinnost první a druhé linie léčby a/nebo nepříjemné nežádoucí účinky), je vhodné, aby byla zvážena intervenční technika jako je invazivní nebo neinvazivní neurostimulace (Garcia-Larrea a Peyron 2013).

Intervenční neurostimulační metody

- PNS – periferní nervová stimulace
- SCS (spinal cord stimulation) – stimulace anterolaterálních a zadních kořenů míšních
- DBS (deep brain stimulation) – hluboká mozková stimulace
- MCS (motor cortex stimulation) – stimulace motorické mozkové kůry
- vagová stimulace
- stimulace nervus occipitalis

(Rokyta a Fricová 2012)

Neintervenční stimulační metody

- TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace)
- rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)

- **tDCS** (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)
- **tACS** (transkraniální stimulace alternativním elektrickým proudem)

TENS (transkutánní nervová elektrická stimulace)

TENS je jednoduchá a poměrně málo využívaná metoda. Hypotézy zahrnují účinky na senzitivní nervy, aktivaci endogenního opioidního systému, stimulaci a uvolňování enkefalinů a endorfinů, TENS zvyšuje průtok krve ve stimulovaných oblastech. Nejnovější data ukazují, že také úlevu od bolesti μ nebo delta opioidů v CNS a snížením substance P. TENS také ovlivňuje kardiiovaskulární systém, zvyšuje srdeční frekvenci a snižuje krevní tlak.

- TENS se úspěšně používá i u **pánevních bolestí**, kdy se působí na hráz a příslušné dermatomy.
- TENS představuje v **geriatrii** cennou adjuvantní léčebnou metodu, tam, kde je kontraindikace cílené farmakoterapie.
- Je vhodná při **svalových spasmech** a při bolestech v ohraničených regionech, jako je **operační jizva** a **postherpetická neuralgie**.
- Pacienti ji mohou používat sami v domácích podmínkách, protože je jednoduchá na ovládání.



Obr. 1 – Přístroj Magstim pro aplikaci repetitivní magnetické stimulace.

- Absolutní kontraindikací TENS je použití u pacientů s implantovaným pacemakerem.
- TENS se uplatňuje jako elektroanalgezie při tlumení bolesti v **první době porodní**. Působí se na oblast projekce Th₁₀, Th₁₁, Th₁₂ a L₁.
- TENS vhodně doplňuje i **rehabilitační metody**.
- TENS je rovněž účinná u **neuropatické bolesti, fantomové bolesti, pahýlové bolesti a postherpetické neuralgie**.

rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)

Od roku 2000 se nejvíce využívá repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) pro různé **neurologické poruchy** včetně léčby **chronických bolestivých stavů**. rTMS je neinvazivní metoda, která nemá téměř žádné nežádoucí účinky. V USA byla v roce 2008 stimulace rTMS levé dorzolaterální prefrontální mozkové kůry schválena pro léčbu **deprese**.

Na výsledném efektu se podílejí různé mechanismy včetně změn připomínající synaptické experimentální dlouhodobé deprese (**LTD-long term depression**) a dlouhodobé potenciační (**LTP-long term potentiation**) mechanismy, stejně jako změny v neuronální vzrušivosti, aktivaci zpětnovazebních smyček nebo pulsy aktivované metaplasticitě. Studie s využitím zobrazovacích metod ukázaly, že rTMS ovlivňuje nejen elektrochemické změny mozku, ale reorganizuje (mění strukturu) mozkové kůry a dalších oblastí mozku, které se podílejí na vzniku **chronické bolesti**. Studie s využitím zobrazovacích metod ukázaly, že rTMS ovlivňuje nejen elektrochemické změny mozku, ale reorganizuje (mění strukturu) mozkové kůry a dalších oblastí mozku, které se podílejí na vzniku **chronické bolesti**.

Princip metody

- **indukce magnetického pole intenzity 1-2 T**
 - vznik elektrického pole na membránách neuronů
 - změna elektrochemického membránového potenciálu
- **zcela přesný mechanismus vzniku úlevy od bolesti není znám**
- **stimulace motorického kortexu je spojena s úlevou od bolesti u různých farmakorezistentních syndromů bolesti**
- **stimulace motorického kortexu rTMS alteruje senzorický práh u zdravých jedinců**
- **potlačení transmise senzorické informace spinotalamickým traktem**
- **v závislosti na délce stimulace rTMS indukuje dlouhodobý nárůst synaptického přenosu**

Indikace rTMS v terapii bolesti

- **testovací metoda pro zavádění korové mozkové stimulace**
- **analgetické působení** (Lefaucheur et al. 2017, Fricová et al. 2013 a 2014)

Typy bolestí pro stimulaci (Fricová et al. 2013 a 2014):

- **Farmakorezistentní chronické bolesti**
 - **neuropatická bolest (postherpetická neuralgie)**
 - bolesti po iktech

- deafferentační bolest (avulze plexus brachialis)
- trigeminální neuralgie
- talamická bolest

Další algeziologické indikace

- atypické orofaciální bolesti
- spinální stenózy
- low back pain
- fantomová bolest
- pahýlová bolest
- KRBS
- fibromyalgie a Alzheimerova choroba (Nguyen et al. 2017)
- migrény

tDCS (transcranial direct current stimulation)

Je to neinvazivní a jednoduchá neurostimulační technika (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem), používá systém katody a anody, které se přiloží na hlavu a nízkým proudem (0,029 až 0,08 mA/cm²) se stimuluje přímo na povrchu lebky. Jedná se o transkraniálně aplikovaný stejnosměrný proud. Anodová stimulace zvyšuje kortikální vzrušivost, zatímco katodová stimulace ji snižuje.



Obr. 2 – Přístroj HDCstim a jeho zapojení při aplikaci tDCS.

- tDCS ovlivňuje excitabilitu mozkové motorické kůry u člověka, a to oblast M_1 (gyrus precentralis).
- Stimuluje se buď **anodou**, která zvyšuje excitabilitu korových mozkových buněk ovlivněním gabanergního systému prostřednictvím **depolarizace**. Anodová stimulace snižuje koncentraci **GABA** v mozkové kůře,
- nebo **katodou**, která snižuje excitabilitu korových mozkových buněk ovlivněním **glutamátového** systému prostřednictvím **hyperpolarizace**. Tato stimulace má homeostatický efekt.
- **Nikotin** snižuje změny inhibiční plasticity po katodové stimulaci a facilitační plasticitu po anodové stimulaci.
- tDCS stimuluje i **gliální buňky**.
- tDCS má nejen vliv na **neuroplasticitu**, ale působí i **neuroprotektivně**.
- **Chronická bolest**, včetně **refrakterní orofaciální bolesti** – stimuluje se motorická korová oblast (Fricová et al. 2016).
- Bolest po ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie).
- Trigeminiální bolest.
- Fibromyalgie.

tDCS – léčebné indikace psychiatrických poruch

- deprese včetně silné deprese
- bipolární porucha
- schizofrenie
- Alzheimerova choroba (zde působí hlavně gabaerní efekt anodové stimulace)
- modulace asociativního učení

tDCS – léčebné indikace neurologických onemocnění

- Parkinsonova nemoc
- postiktální potíže po mozkové mrtvici
- tinnitus (Fricová et al., 2014)

Mechanismy účinku neintervenčních neurostimulačních metod

- Ukazuje se, že rTMS tlumí NMDA.
- tDCS se používá zejména při léčení fibromyalgie.
- Analgezie tDCS je slabší než po rTMS, ale má tu výhodu v možnosti domácí aplikace. Dnes se vyrábí mnoho přístrojů, které používají tDCS a její anodální aplikaci, a dávají se pacientům domů, není to příliš drahé. Nejzajímavější je, že hlavní zlepšení je v subjektivním vnímání bolesti, objektivních faktorů není mnoho.

Závěr

Z uvedeného popisu a fakt vyplývá, že neinvazivní neurostimulační metody jsou kromě jiného velmi užitečné a použitelné v léčbě zejména chronické neuropatické bolesti a také při léčení různých psychických a neurologických onemocnění. Stimulace mají i pozitivní

vliv na regenerační schopnost nervového systému a obecně tak ovlivňují i užitečné procesy jako je učení a paměť.

Poděkování: práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy Progress Q35 a Agenturou zdravotnického výzkumu – AZV 15-31538A.

Literatura

1. Fricová J, Klírová M, Masopus V, Novák T, Verěbová K, Rokyta R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiological Research* 2013;62 (Suppl. 1):125–134.
2. Fricová J, Klírová M, Novák T, Rokyta R. rTMS, repetitivně transkraniální magnetická stimulace jako neinvazivní neuromodulační metoda. *Bolest* 2014;17 (1):24–27.
3. Fricová J, Englerová K, Rokyta R. Noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of orofacial pain. *Neuroendocrinology Letters* 2016;37(5):368–372.
4. Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol Clin* 2012;42(4):187–97.
5. Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 2013;154 (Suppl. 1):S29–43.
6. Lefaucheur JP, Chalah MA, Mhalla A, Palm U, Ayache SS, Mylius V. The treatment of fatigue by non-invasive brain stimulation. *Neurophysiol Clin* 2017;47(2):173–184.
7. Nguyen JP, Suarez A, Kemoun G, Meignier M, Le Saout E, Damier P, Nizard J, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurophysiol Clin* 2017;47(1):47–53.
8. Rokyta R, Fricová J. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiol Res* 2012;61 (Suppl. 2):23–31.

Inovace a novinky v léčbě chronické bolesti

Jitka Fricová

Moderní farmakoterapie bolesti – nová analgetika v léčbě bolesti

Tapentadol (Palexia)

Tapentadol je prvním centrálně působícím analgetikem s MOR a NRI (agonista μ -opioidních receptorů, agonista zpětného vychytávání noradrenalinu) mechanismem. Tapentadol byl schválen FDA (Food and Drug Agency) k léčbě bolesti v roce 2008. Dvojitý mechanismus účinku (obr. 1) je pravděpodobně zodpovědný za šetřící efekt tapentadolu, který přispívá ke snížení některých z typických nežádoucích účinků provázející podávání všech opioidů. Tato kombinace silného analgetického účinku a na druhé straně velmi dobré snášenlivosti může poskytnout efektivní a výrazné zlepšení úlevy od bolesti.

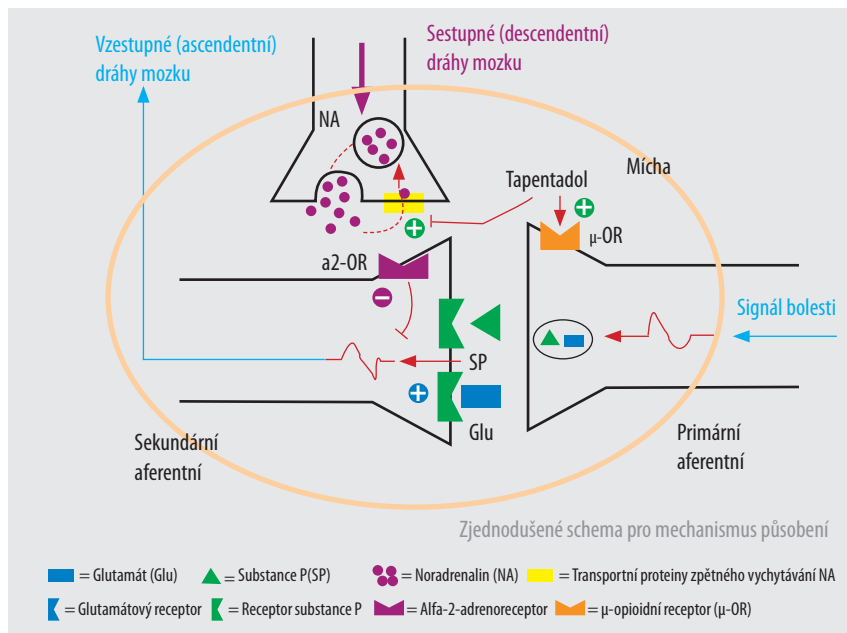
Indikace tapentadolu (podle Vadivelu et al. 2013)

- Gastrointestinální intolerance opioidů
- Obstipace indukovaná opioidy
- Diabetická polyneuropatie
- Středně silná až silná bolest akutní i chronická

Podle aktuálních doporučení by dávkování mělo optimálně začít dávkou tapentadolu 50 mg každých 12 hodin s maximální denní dávkou 500 mg za 24 hodin. Zvýšenou úhradu pro tapentadol s postupným uvolňováním je možné realizovat za následujících podmínek: tapentadol se podává v indikaci léčby silné chronické nenádorové bolesti u pacientů, u kterých došlo k přerušení léčby silnými opioidy (oxykodon, fentanyl, buprenorfin, hydromorfon), a to z důvodu nežádoucích účinků řádně zaznamenaných v klinické dokumentaci a spojených prokazatelně s touto léčbou. Tapentadol je dostupný v IR formě v dávkách 50, 75 a 100 mg, tato forma je vhodná k léčbě akutní bolesti, průlomové bolesti a je s výhodou využitelná při titraci základní analgetické dávky tapentadolu, preskripce není omezena zvýšenou úhradou, a tudíž je to silný opioid, který můžeme indikovat i pacientům opioid-naivním.

Existuje několik doporučení, která je dobré dodržovat při preskripci silných opioidů pacientům opioid-naivním:

- léčbu by měl vést pouze jeden lékař preskribující opioidy, optimálně by měl pacient vyzvedávat opioidy pouze v jedné lékárně,
- pečlivý lékařský dohled je doporučován zejména během počáteční titrační fáze,



Obr. 1 – Duální mechanismus tapentadolu.

[Upraveno podle: Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger. J Pharmacol Exp Ther 2007; 323: 265–76. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. Prog Neurobiol 2006; 80: 53–83.]

- pacienta je nutné edukovat o pravidelné monitoraci bolesti, aktivit a vedlejších účinků opioidů,
- počáteční léčebnou fází léčby opioidy je doporučeno vést jako **krátkodobý terapeutický test po dobu několika týdnů až několika měsíců.**

Zhodnocení počátečního terapeutického testu zahrnuje:

- zhodnocení plnění terapeutických cílů,
- zhodnocení snášenlivosti opioidů a tíže nežádoucích účinků,
- změny v denní fyzické a/nebo společenské aktivitě,
- změny v intenzitě bolesti,
- změny v komorbiditách nebo v psychiatrickém profilu,
- identifikaci aberantního chování.

Duální mechanismus (obr. 1) je pravděpodobně zodpovědný za dobrou toleranci léku pacienty a minimum nežádoucích účinků.

Podle recentně publikované srovnávací australské studie oxykodon/tapentadol v období od 2013 do 2017 bylo podáno 250 hlášení nežádoucích účinků oxykodonu/naloxonu a pouze 104 pro tapentadol. Nejčastěji se vyskytovaly nežádoucí účinky evidované pro tapentadol, jako poruchy nervového systému (n = 52, 50 %), psychiatrické (n = 34,

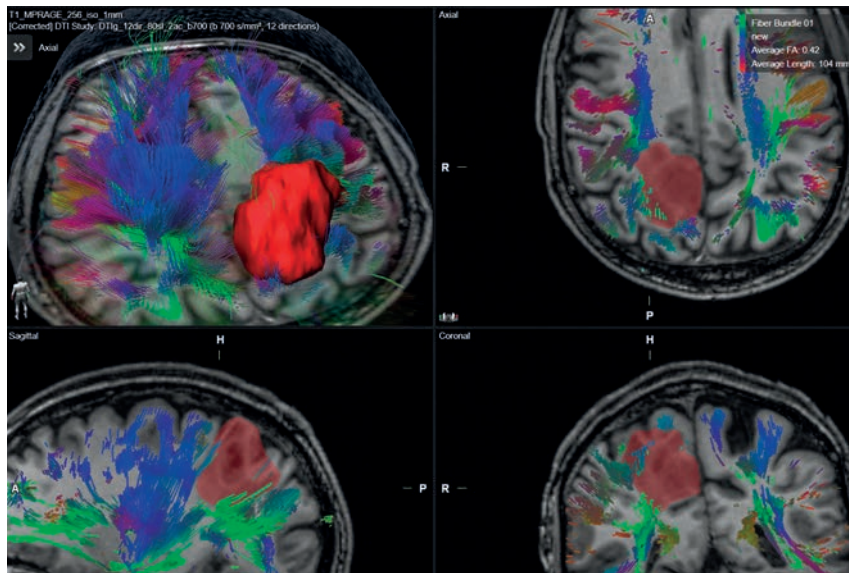
Inovace v neurochirurgii

David Netuka

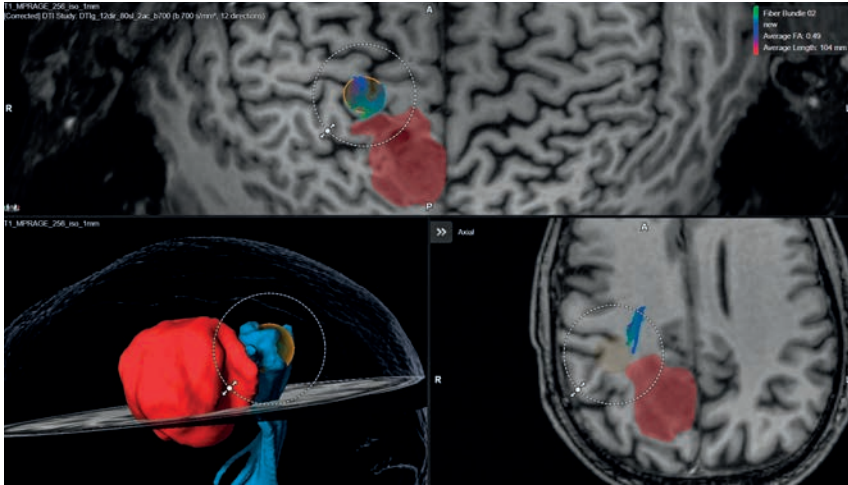
Pokrok v neurochirurgii je dynamický v mnoha oblastech oboru. Dnes již nelze pojmout jednou osobou celý obor na špičkové úrovni. Neurochirurgie se zabývá onemocněním centrálního a periferního nervového systému. Mezi základní oblasti patří cévní onemocnění, neuroonkologie, neurotraumatologie, funkční neurochirurgie, operativa páteře, léčba periferních nervů a neurochirurgická léčba bolesti.

V následujícím textu se zaměřím na pokroky při operativě mozku, zejména ve vztahu k nádorovým lézím. Pokrok je výrazný i v oblasti genetiky nádorů mozku, zde však zdůrazním více jeden typ zobrazení mozku a jeho drah a vyšetřování funkcí při vědomí.

Dráhy a jádra CNS jsou detailně popsány na zdravém mozku. Toto však má relevanci při provádění např. stimulačních technik v rámci funkční neurochirurgie. Neurochirurgická operace je obvykle plánována u pacienta s patologickým nálezem na mozku, který může, avšak nemusí měnit anatomický průběh základních drah.



Obr. 1 – MRI zobrazení nádoru (ten zde označen červeně) a okolní zobrazené dráhy.



Obr. 2 – Zobrazení nádoru (červeně) a jeho vztah ke kortikospinální dráze a její kortikální propagace (modrá barva).

Traktografie – vyšetření mozkových drah

V posledních 10–15 letech se zlepšují techniky tzv. DTI (diffusion tensor imaging) v rámci MRI vyšetření. Traktografie nám umožňuje zobrazit základní dráhy již na předoperačním zobrazení. Různé algoritmy tohoto vyšetření a jejich interpretace jsou nad rámec tohoto textu.

Z neurochirurgického hlediska je zásadní spolehlivost zobrazení např. kortikospinální dráhy. Vždy je zapotřebí mít na vědomí, že nejdůležitější je funkce, jak kortikální, tak spojená drahou a obraz v MRI zobrazení je pomocníkem. Přesto v mnoha situacích velmi přínosným. Podle uložení dráhy je např. volen neurochirurgický přístup. V nových programech lze dokonce provádět „live tracking“, což je zobrazení základních drah v reálném čase, i díky tomu, že před samotným zobrazením je již dříve na pozadí provedeno mnoho úkonů, které vedou ke zvýšení přesnosti traktografie.

Neurochirurg by měl klást klinicky relevantní dotaz, který může ovlivnit buď indikaci k operaci, nebo průběh výkonu a podle toho cílit dotaz na zobrazení drah. Zda zobrazení drah provádí následně radiolog nebo neurochirurg, je druhotné.

Na obr. 1 je zvýrazněno nádorové ložisko (červeně) a okolní dráhy bez jejich dalšího upřesnění. Na obr. 2 je označeno nádorové ložisko (červeně) a modře kortikospinální dráha a její kortikální propagace. Pro neurochirurga je zásadní informace, že kortikospinální dráha je vytlačena nádorem ventrálně, nádor je uložen parietálně a podle těchto informací je volen přístup z dorzální strany nádoru.

V praxi současné neurochirurgie lze zobrazovat běžně motorické dráhy, základní řečové dráhy, zrakovou dráhu a případně detailněji studovat dráhy v kmeni mozku. To vede ke zvýšení bezpečnosti neurochirurgických operací.

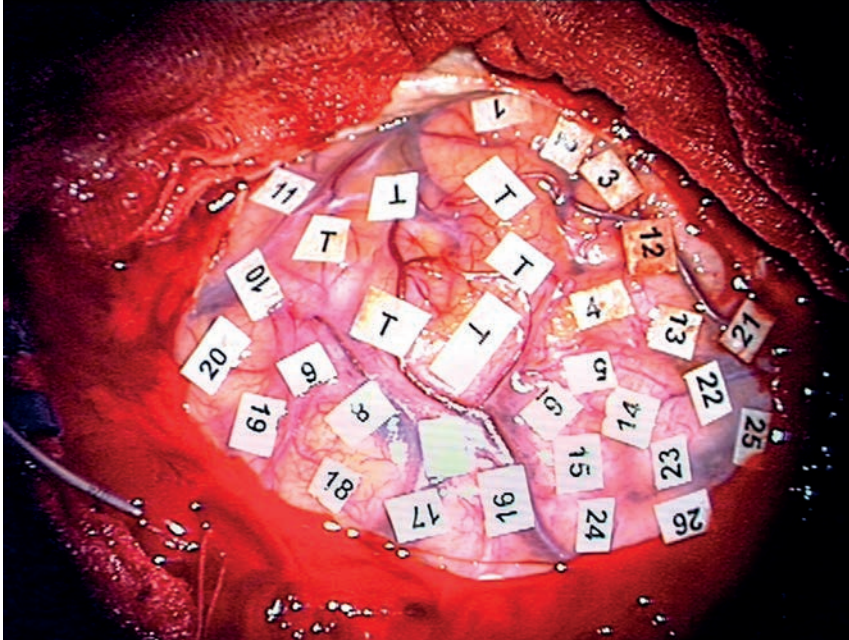
Awake operace

Zcela jiným okruhem je zařazení tzv. awake operací do armamentaria moderní neurochirurgie. Mezi významné propagátory operování mozku při vědomí patří H. Duffau, Montpellier, Francie, a M. Berger, L.A., USA. Oba významně ovlivnili přístup neurochirurgů k operování zejména nízkostupňových gliomů mozku. Mnoho let nebylo jasné, zda resekce těchto nádorů přináší benefit pro pacienty. Nesmíme opomínat, že ani při tzv. MRI radikální resekci (tj. na intraoperační nebo časné pooperační MRI není zjevného nádoru v MRI obrazu) není nikdy docíleno biologické radikality. Vždy v okolí resekční dutiny zůstávají nádorové buňky a samotná operace nevede k vyléčení pacienta. Na druhou stranu je již velmi kvalitně prokázáno, že rozsáhlá resekce (nejméně 80 % nádoru, pokud lokalizace nádoru dovolí, tak samozřejmě pokud možno MRI radikální resekce) vede k prodloužení doby do recidivy nádoru, prodloužení doby do malignizace nádoru, snižuje riziko epileptických záchvatů, potažmo refrakterní epilepsie a zlepšuje kvalitu života. Nelze však zapomenout na fakt, že tohoto cíle není samozřejmě dosaženo u pacienta, kterému operace navodí trvalý neurologický deficit. Proto je třeba kombinovat nejrůznější techniky, které vedou ke snížení rizik těchto operací.

Lze provádět funkční MRI k určení základních center, výše bylo popsáno vyšetření základních drah mozku. Ale zejména ve vztahu k řeči, jejím centrům a drahám jsou tato vyšetření nedostatečně přesná. Proto přichází na řadu operování za bdělého stavu.



Obr. 3 – Pacient se zavedenou laryngeální maskou v době provedení operačního přístupu.



Obr. 4 – Označení místa na povrchu mozku po testování řečových funkcí.

Za nejlepší indikace pro tyto operace považujeme kombinaci: blízkost řečových center nebo drah a lézí indikovanou k operaci a tyto patologické procesy v klesající významnosti indikace resekce za bdělého stavu – nízkostupňový gliom, epileptochirurgický výkon v těchto oblastech, případně vysokostupňový gliom, metastáza, kavernom, arteriovenózní malformace.

Techniky awake operací jsou různé, náš multioborový tým, jehož extrémně významnou součástí (kromě neurochirurga) jsou specializovaný anesteziolog, elektrofyziolog/neurolog a logoped/psycholog, preferuje tento postup: nejprve je pacient tzv. uspán a je mu zavedena laryngeální maska; je napoložován, je zaregistrována navigace a je proveden operační přístup (obr. 3). Následně je pacient plně odtlumen, po návratu vědomí je pacientovi odstraněna laryngeální maska a je provedeno testování řeči a dalších funkcí podle lokalizace léze v mozku (obr. 4). Podle těchto nálezů je rozhodnuto o možnosti/nemožnosti resekcího výkonu. Během samotné operace jsou opět testovány výše zmíněné funkce (nejčastěji exprese, percepce, vybavování slov, události, testování hybnosti, případně zorného pole nebo funkcí parietálního laloku). Podle těchto testů a případného poklesu schopností je určen přesný rozsah resekce.

Nelze zapomínat na fakt, že čas pro tato testování je omezen, obvykle maximálně na 3 hodiny. Poté již samotná únava pacienta může vést k poklesu pozornosti a následnému zhoršení testovaných funkcí.

Po ukončení této fáze operace s pacientem přejíždíme do MRI, provádíme tzv. intraoperační vyšetření. To určí anatomický rozsah resekce. V posledních letech díky použití jiných farmak (zejména dexmetomidinu, který účinně seduje pacienta, ale na druhou stranu umožňuje kontakt s pacientem a nezhoršuje dechové a další základní životní funkce) provádíme intraoperační MRI u pacienta spontánně dýchajícího, bez zavedení laryngeální masky či nutnosti intubace. Podle intraoperační MRI a funkcí pacienta před MRI buď operaci ukončujeme, nebo pokračujeme za testování funkcí při vědomí, nebo např. provádíme doresekcí v místě, o kterém víme, že nevedlo ke zhoršení ve funkčních testech.

Bez multioborové spolupráce však tyto výkony provádět nelze. Jedině týmová spolupráce vede ke kvalitní péči o tyto pacienty.

Závěr

Je možné konstatovat, že předoperační zobrazení mozkových drah, kombinace těchto zobrazení s intraoperační elektrofyzologií a intraoperační MRI a v některých případech i operování při vědomí představují pokrok v neurochirurgii, který vede nejen ke zlepšení rozsahu neurochirurgických výkonů, ale i k tomu nejdůležitějšímu, tj. bezpečí neurochirurgických operací pro naše pacienty.

Dedikace: 15-327 91A, Q25, MO 1012

Literatura:

1. Ostrý S, Belšan T, Otáhal J, Beneš V, Netuka D. Is intraoperative diffusion tensor imaging at 3.0T comparable to subcortical corticospinal tract mapping? *Neurosurgery* 2013 Nov;73(5):797–807; discussion 806–7. doi: 10.1227/NEU.0000000000000087.
2. Kuhnt D, Bauer MH, Ganslandt O, Nimsky C. Functional imaging: where do we go from here? *J Neurosurg Sci* 2013 Mar;57(1):1–11.
3. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012 Nov 14;308(18):1881–8.
4. Sanai N, Berger MS. Surgical oncology for gliomas: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2018 Feb;15(2):112–125. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.171. Epub 2017 Nov 21.
5. Duffau H. Mapping the connectome in awake surgery for gliomas: an update. *J Neurosurg Sci* 2017 Dec;61(6):612–630. doi: 10.23736/S0390-5616.17.04017-6. Epub 2017 Mar 6.

Infekční nemoci dříve a nyní

Milan Trojánek, Vilma Marešová

Infekční onemocnění významným způsobem ovlivnila vývoj celé lidské civilizace, přičemž ještě na přelomu 19. a 20. století představovala nejčastější příčinu úmrtí v tehdy vyspělých průmyslových zemích. V průběhu minulého století dochází díky zlepšení všeobecných hygienických poměrů, rozšíření očkovacích programů a objevu nových antiinfektiv k dramatickému poklesu úmrtnosti na infekční nemoci. Avšak již konec minulého a začátek současného století přináší na poli infekčních nemocí zcela nové výzvy. Lidstvo se stále častěji setkává s epidemiemi, které jsou vyvolány buď zcela novými a dosud neznámými, či znovu se objevujícími infekčními agens, přičemž rozvinutý cestovní ruch a globalizace současného světa značně urychlují jejich další šíření. V rutinní klinické praxi představuje významný aspekt zvyšující se náchylnost populace k oportunním či nozokomiálním infekcím především díky rozvoji celé řady medicínských oborů a stárnutí populace. Neméně významný problém představuje dramatický nárůst rezistence infekčních agens k dostupné léčbě. Zároveň se znovu setkáváme s nákazami, které jsou preventabilní očkováním, neboť značná část populace odmítá nejen dobrovolné, ale často i povinné očkování. Z výše uvedeného vyplývá, že i přes dílčí úspěchy v boji proti infekčním nemocem tato onemocnění i nadále představují významný medicínský problém.

Infekční nemoci dříve

Již neolitická revoluce v mladší době kamenné, kdy společenství našich dávných předků přechází od života v malých komunitách, které získávaly obživu lovem zvěře a sběrem plodin, k usedlému způsobu hospodaření ve větších populačních celcích, byla spojena s nárůstem celkové nemocnosti i úmrtnosti na infekční nemoci. Tento negativní trend jednoznačně souvisel s demografickými změnami, mezi které patřil nárůst počtu obyvatel a zvyšující se koncentrace osídlení v jednotlivých sídelních celcích, což usnadnilo mezilidský přenos infekčních nemocí a jejich rychlé šíření. Chov zvěře zároveň usnadňoval přenos zoonotických infekcí na lidskou populaci. Vývoj civilizace v této době byl tudíž spojen i s řadou zdravotních rizik a negativ, které dokonce přispěly ke snížení celkové délky života tehdejších obyvatel.

V současné době máme řadu důkazů o významu infekčních onemocnění pro dávné civilizace, příkladem lze uvést Ebersův papyrus ze starověkého Egypta (1500 př. n. l.), který popisuje onemocnění odpovídající močové formě schistosomózy, nebo mumifikované pozůstatky faraónů Siptaha a Ramesse V., které jeví známky prodělané dětské obrny a pravých neštovic. Nejen starověký Egypt, ale i evropská civilizace a její vývoj byly ovlivněny celou řadou epidemií, které byly zdokumentovány tehdejšími historiky. V histo-

rických pramenech nacházíme nejvíce informací především o tzv. „morových epidemiích“, přičemž toto označení se může z dnešního pohledu jevit jako zavádějící, neboť pouze u některých z nich byla pomocí zdokonalujících se metod paleomikrobiologie prokázána jako vyvolávající agens bakterie bubonického moru *Yersinia pestis*. Právě paleomikrobiologie nám v dnešní době umožňuje nejen identifikovat původce tehdejších epidemií, ale dokonce při ohledávání hromadných hrobů, pohřebišť a jednotlivých lidských pozůstatků i popsat, jak se epidemie dané nemoci vyvíjela a šířila, případně kterou část populace nejvíce ohrožovala.

Antické písemnictví zanechalo zmínku o athénském moru (430–426 př. n. l.), který přispěl ke zvratu v průběhu peloponéské války mezi Athénami a Spartou a kterému podlehl i athénský demokratický státník a politik Periklés. Průběh této epidemie zdokumentoval řecký historik Thúkydídés ve svých Dějinách peloponéské války, přičemž z dnešního pohledu není bez zajímavosti, že jako první popsal existenci „imunologické“ ochrany po prodělání nákazy. Přestože onemocnění bylo označováno jako „mor“, dodnes není přesně známé vyvolávající agens a v odborné literatuře se spekuluje, že se jednalo o epidemii břišního tyfu. Římská říše byla postižena tzv. antoninovským morem (165 až 180 n. l.), který proběhl v období vlády císařů Lucia Aurelia Vera a Marca Aurelia Antonina Augusta, podle kterého byl i pojmenován. Nákazu na území římské říše pravděpodobně zavlekli vojáci z Blízkého východu a spekuluje se, že se jednalo o epidemii pravých neštovic či spalniček. Literární zmínku o této epidemii uvádí Galén ve svém spise *Methodus medendi* a odhaduje, že nákaze podleho asi 5 milionů osob při smrtelnosti až 25 %.

První zdokumentovanou epidemii bubonického moru představoval až tzv. justiniánský mor, který postihl významnou část Středozeří a Evropy v letech 541–542 n. l. Své pojmenování získal podle tehdejšího východořímského císaře Justiniána I. Udává se, že nákaza se do Evropy dostala pravděpodobně námořní dopravou z Číny či Egypta a epidemii podleho 25 až 50 milionů osob, což mělo představovat 13 % tehdejší světové populace.

Druhá morová pandemie postihla Evropu v několika vlnách od poloviny 14. do 18. století, přičemž jen v letech 1346–1353 si vyžádala asi 75–200 milionů obětí, což odpovídá asi 30–60 % tehdejší evropské populace. Pandemie pravděpodobně začala v oblasti dnešního Mongolska nebo Číny a do Evropy se rozšířila buď námořním stykem, či po tzv. hedvábné stezce. České země byly během hlavní vlny zasaženy pouze okrajově v letech 1349–1350, nicméně nákaza se v průběhu dalších století vyskytla opakovaně a nejhorší epidemie naše území zasáhly v letech 1357–1360, 1380–1382, 1520–1521, 1679–1681 a poslední v letech 1713–1715.

Mezi další významné infekční nemoci, které sužovaly obyvatelstvo v našich zemích v průběhu středověku a časného novověku, patřily právě neštovice, spalničky, spála, záškrt, chřipka, břišní tyfus, skvrnitý tyfus, bacilární úplavice, tuberkulóza a mnohé další. Zatímco morové epidemie významně snížily incidenci lepry, naopak po objevení Nového světa byla do Evropy zavlečena dosud neznámá syfilis. Významný milník představuje rok 1817, kdy v Indii začíná první pandemie cholery, nicméně do českých zemí se nemoc dostala až při druhé pandemii koncem roku 1831 ze Slezska, přičemž se udává, že v zasažených oblastech nákaza postihla téměř každého desátého obyvatele

a každý dvacátý jí podlehl. Pelnář ve své monografii uvádí, že epidemie cholery zasáhly Čechy v letech 1831, 1833, 1836, 1849–1850, 1854, 1866, 1872–1873.

Avšak ještě na přelomu 19. a 20. století infekční nemoci stále představují nejčastější příčinu úmrtí v českých zemích. Zpráva o zdravotních poměrech v Královském hlavním městě Praze v letech 1897–1909 uvádí, že z celkového počtu 6346 zemřelých v roce 1897 představovala úmrtí na infekční nemoci celkem 41,6 %, přičemž mezi nejvýznamnější patřila tuberkulóza, infekce dolních cest dýchacích, průjmová onemocnění, břišní tyfus, záškrť, spála či erysipel. Z dnešního pohledu je zajímavá i samotná závažnost průběhu těchto infekcí, neboť např. u spály či spalniček, které jsou dnes laickou a mnohdy i odbornou veřejností považovány za benigní infekce, autoři uvádějí smrtelnost 21,2 % a 6,9 %. Statistická zpráva městského fyzikátu o zdravotních poměrech v Plzni v letech 1921–1923 uvádí, že v roce 1923 zemřelo přirozenou smrtí celkem 1201 osob a z toho infekcím podleho 38,8 %, jmenovitě nejčastějšími z nich byly tuberkulóza (211 případů), pneumonie a akutní bronchitida (100), akutní průjmová onemocnění u dětí do 2 let (72), meningitida (26), břišní tyfus (22), horečka omladnic (12) a spalničky (10).

V průběhu 20. století dochází ve vyspělých zemích ke zlepšení hygienických poměrů, jsou zahajovány úspěšné celoplošné vakcinační programy a rovněž tak byla objevena nová účinná antiinfektiva. Všechny tyto úspěchy byly spojeny se snížením celkového dopadu infekčních nemocí na všeobecnou populaci v rozvinutých zemích, což vedlo řadu významných představitelů medicíny k mnohdy až přehnanému optimismu. Příkladem lze citovat australského imunologa a virologa, nositele Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu (1960), sira Franka Macfarlane Burneta, který v roce 1962 prohlásil, že téměř všechny hlavní praktické problémy spojené s bojem proti infekčním nemocem byly vyřešeny.

Infekční nemoci nyní

Nicméně již ve druhé polovině 20. století a počátkem 21. století začíná být lidstvo postupně konfrontováno se zcela novými problémy na poli infekčních nemocí. Řada z nich souvisí s četnými demografickými, ekonomickými či klimatickými změnami, mimo jiné s nárůstem lidské populace, urbanizací, globalizací spojenou s rozvojem celosvětového obchodu a dopravy, zvyšujícími se nároky na zemědělskou produkci s nezbytným rozšiřováním oblastí určených pro zemědělství a stále častějším kontaktem s divokou a dosud nenarušenou přírodou představující mnohdy rezervoár vysoce patogenních agens. Značnou roli v epidemickém šíření řady infekčních nemocí, zejména arboviróz či některých zoonóz, hrají celosvětové klimatické změny. U řady nákaz dochází k významnému nárůstu jejich incidence v politicky nestabilních oblastech, během válečných konfliktů nebo v zemích, kde došlo k rozpadu zdravotnického systému z ekonomických důvodů. Příkladem nově či znovu se objevujících infekčních nemocí lze uvést hemoragické horečky, jako např. Marburg či Ebola, SARS, MERS, pandemickou či aviární chřipku, vybrané zoonózy či arbovirózy, jako např. dengue, chikungunya, Zika nebo žlutá zimnice.

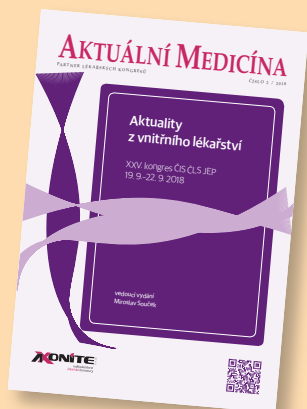
Avšak v běžné klinické praxi přináší poslední desetiletí pro náš obor zcela odlišné výzvy. Jednu z nich sdílíme s ostatními obory a představuje ji stárnutí populace a s tím související nárůst počtu pacientů vyššího věku. Tito pacienti začínají v našem oboru

představovat významnou součást rutinní klinické práce na lůžkových odděleních a čím dál častěji si uvědomujeme, že v tomto případě pouhá vhodně zvolená a cílená antibiomatická či obecně antiinfekční léčba dostatečně nepostihuje všechny potřeby nemocného. Zahraniční zkušenosti ukazují, že velmi slibná je vzájemná spolupráce infektologa s geriatrií a ostatními nelékařskými profesemi. Bohužel v běžné praxi se spíše setkáváme s nedostatkem ošetrovatelského či specializovaného nelékařského personálu a nedostačnými kapacitami kvalitních zařízení sociální či dlouhodobé péče.

Další výzvu pro náš obor představuje nárůst počtu sekundárně imunodeficientních pacientů, který jednoznačně souvisí s nebyvalým rozvojem řady medicínských oborů, jako např. hematonekologie či onkologie, transplantační medicíny, revmatologie a jiných. Právě závažné komorbidity těchto pacientů či imunosupresivní terapie společně přispívají k rozvoji řady oportunních infekcí, které byly v minulosti vzácné či dokonce zcela neznámé. Právě infekce u těchto pacientů a osob vyššího věku nás nutí ke změně zažitého paradigmatu v našem oboru, kdy infektolog již neřeší pouze přenosné nákazy a infekce vyvolané primárními patogeny do mnohem reálnějšího stavu, kdy jsme nuceni řešit mnohdy obtížně léčitelné infekce vyvolané oportunními agens u vysoce rizikových pacientů. Přestože v současné době infektolog často není součástí lékařských

Inzerce

Odborný lékařský časopis



AKTUÁLNÍ MEDICÍNA

Partner lékařských kongresů

Časopis Aktuální medicína obdržíte zdarma na vybraných lékařských kongresech, nebo si ho můžete zakoupit na našem e-shopu.

Zaregistrujte se na našich stránkách, přihlaste se k odběru novinek a budete vždy informováni krátkým e-mailem o každé nové knize našeho nakladatelství.

Více na:

- www.aktualnimediceina.cz
- www.axonite.cz

AXONITE s. r. o.
nakladatelství
lékařské literatury

Z OBSAHU čísla 2/2018

Současná léčba hepatitidy C Petr Husa	5
Obezita jako rizikový faktor Petr Sucharda	8
Kdy začala a kam směřuje hypolipidemická léčba v 21. století? Hana Rosolová	15
Kombinační léčba hypertenze ve světle nových doporučení Miroslav Souček	27
Gliфлозинy: již ověřená volba u diabetiků 2. typu Štěpán Svačina	34
Mikrovaskulární komplikace v léčbě diabetiků 2. typu Alena Šmahelová	39
Srdeční selhání, kvalita života a možnosti jejího ovlivnění Jan Krejčí	43
Novinky v antikoagulační léčbě 2017/2018 Jindřich Špinar, Lenka Špinarová	47
Farmakologická léčba osteoporózy: koho a jak léčit? Vít Zikán	52
Emergency situace v revmatologii - přehled diferenciální diagnostiky Pavel Horák	59
Chronická obstrukční plicní nemoc - novinky v epidemiologii, diagnostice a léčbě Marek Plutimský, Zdeněk Merta	66

týmů, které se o tyto pacienty starají, zahraniční odborná literatura uvádí velmi přesvědčivá data o významu konziliárního zapojení právě našeho oboru do péče o tyto pacienty.

Neméně závažný problém pro nás v současné době představuje nárůst rezistence vybraných mikroorganismů na dostupná antiinfektiva, přičemž nejintenzivněji tento trend vnímá odborná veřejnost v případě bakteriálních infekcí a antibiotik. Přestože téměř každý lékař si je vědom problémů spojených s infekcemi vyvolaných MRSA, v současné době u nás asi nejpálčivější problém představuje nárůst a šíření rezistence u gramnegativních bakterií. Bohužel i v České republice se začínáme setkávat s infekcemi, které jsou reálně neléčitelné. Změna této situace vyžaduje celou řadu úzce koordinovaných kroků a mimo edukace široké a odborné veřejnosti, samotného snížení antibiotické preskripce či omezení užívání rizikových antibiotik (fluorochinolony, makrolidy, azalidy, cefalosporiny atp.) i důsledné dodržování bariérových režimů na rizikových pracovištích, což je mnohdy v současné personální krizi ve zdravotnictví obtížné. Právě nozokomiální infekce či infekce vyvolané multirezistentními agens již vyžadují multioborový přístup. Infektolog by i v tomto případě měl být nedílnou součástí lékařského týmu, který se o pacienta stará, neboť náš obor nabízí jedinečné propojení klinických zkušeností a zároveň znalostí farmakologických, mikrobiologických či epidemiologických aspektů infekčních nemocí, čímž přináší zcela jedinečný pohled na řešení těchto klinických stavů.

Nepříznivým trendem, se kterým se v posledních letech setkáváme i v České republice, je narůstající výskyt infekcí preventabilních očkováním, který souvisí se snižující se proočkovaností populace proti klasickým infekčním onemocněním, a výskytu epidemií těchto infekcí v okolních státech či zemích východní Evropy, odkud mohou být tyto infekce jednoduše zavlečeny do naší populace.

Mezi další specifické výzvy patří nárůst počtu pacientů, kteří vyžadují vysoce specializovanou infektologickou péči, především pacientů infikovaných HIV či pacientů, kteří vyžadují ošetření pro zdravotní potíže po návratu z tropických či epidemiologicky rizikových oblastí. Právě rozvoj cestovního ruchu související se zlepšující se ekonomickou situací a zvýšením dostupnosti exotických destinací vede k tomu, že i v našich ordinacích se stále častěji setkáváme s tropickými nákazami, jejichž diagnostika i léčba bývá značně odlišná od běžných kosmopolitních infekcí a vyžaduje specifický přístup.

Z výše uvedeného vyplývá, že v posledních desetiletích nedošlo ke snížení významu oboru infekčního lékařství, jak se mohlo jevit v minulosti, ale ba naopak současná medicína přináší pro náš obor zcela nové výzvy, kterým musíme čelit. Možná i proto dochází k postupné změně od specializace, která se v minulosti věnovala zejména léčbě a izolaci přenosných infekčních nemocí vyvolaných obvykle primárně patogenními agens k otevřenému oboru, který se věnuje v rámci mezioborové konziliární činnosti obtížně léčitelným infekcím vyvolaných oportunními či multirezistentními agens u rizikových skupin populace. Nedílnou součástí našeho oboru však i nadále tvoří ambulantní péče o časté komunitní infekce a vysoce specializovaná péče v oblastech HIV/AIDS, chronických virových hepatitid či cestovní a tropické medicíny.

Literatura

1. Svobodný P, Hlaváčková L. *Dějiny lékařství v českých zemích*. Praha: Triton, 2004.
2. Pelnář J. *Pathologie a terapie nemocí vnitřních. Nemoci infekční a parazitární*. Praha: Bursík a Kohout, 1932.
3. *Zpráva o zdravotních poměrech Královského hlavního města Prahy v letech 1897/1909*. Praha: Dr. Ed. Grégr a syn, 1912.
4. Hegner T. *Zdravotní poměry v Plzni. Statistická zpráva městského fysikátu za léta 1921–1923*. Plzeň: Dělnické družstvo tiskařské v Plzni, 1924.
5. Sabbatani S, Fiorino S. *The Antonine Plague and the decline of the Roman Empire*. *Infez Med* 2009;17(4):261–275.
6. Colley DG. *Ancient Egypt and Today: Enough Scourges to Go Around*. *EID* 1996;2(4):362.
7. Havlík J, Machala L. *Byl odhalen původce Thukydidova moru? Vesmír* 2006;85:450. Dostupné z <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2006/cislo-8/byl-odhalen--puvodce-thukydidova-moru.html>.
8. Svoboda J. *Historie morových epidemií*. *Vesmír* 1995;74:496. Dostupné z <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/1995/cislo-9/historie-morovych-epidemii.html>
9. Houdek F. *Před 180 lety v českých zemích poprvé udeřila cholera*. *Medical Tribune* 2011;28. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/24974-pred-lety-v-ceskych-zemich-poprve-uderila-cholera>.