

Česká dermato- venerologie



TÉMA
ČÍSLA

Psoriáza

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Chronické žilní
onemocnění a léčba
venofarmaky

str. 27

DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY

Uretritidy z pohledu
urologa a venerologa

str. 34

SUBSPECIALIZACE V DERMATOLOGII

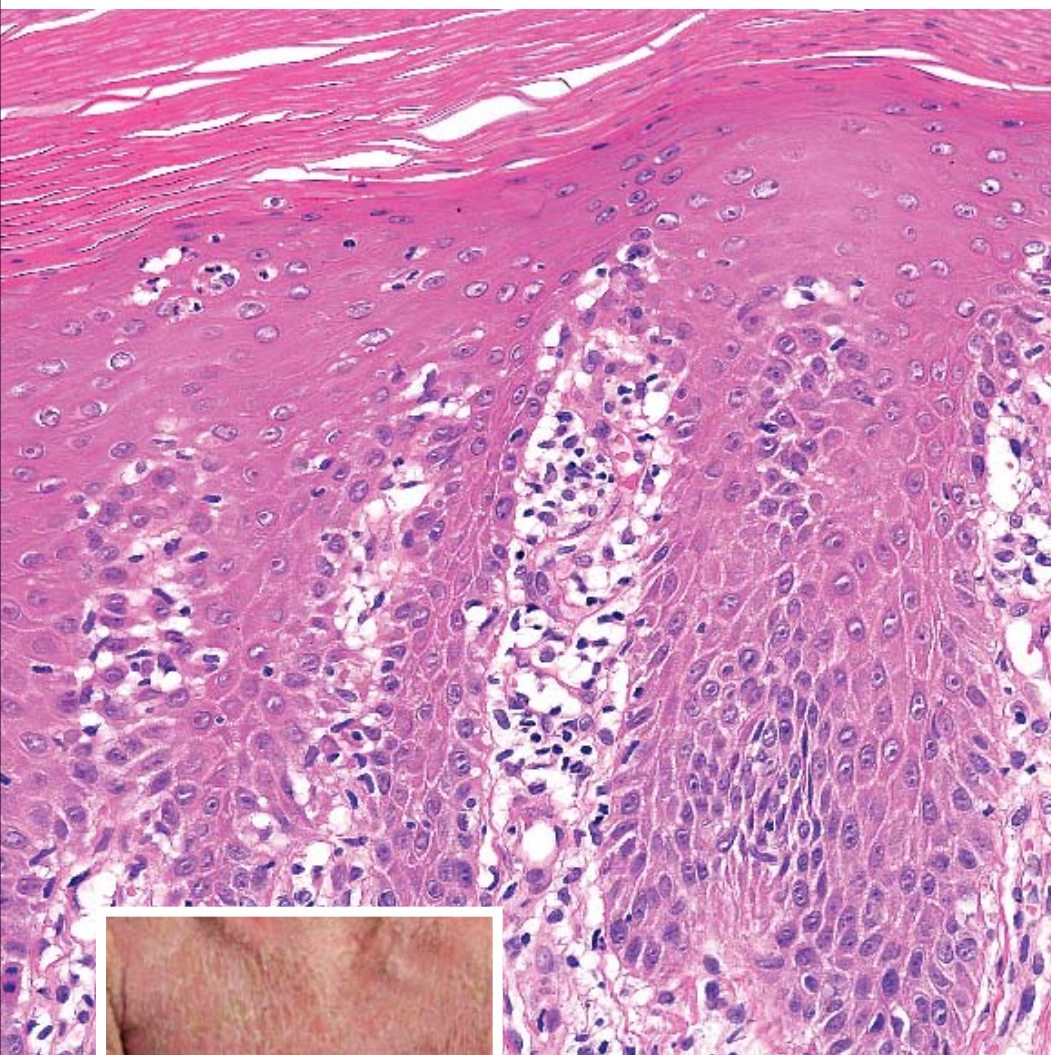
Psychické poruchy
u venerických
pacientů

str. 45

KAZUISTIKY

Nepoznaná
hypertrichóza

str. 54



PSORIÁZA - histopatologický
a klinický obraz

KARTALIN®

Sibiřský unikát

Lupénka ● Neurodermitida ● Atopický ekzém



Kartalin má výrazný protizánětlivý, protisvědivý a keratolytický efekt s účinností až 94%. Pozitivní účinek je viditelný již po 2–3 týdnech aplikace. Následně je pozorována stálá a dlouhodobá remise.

Prostředek neobsahuje žádné syntetické ani hormonální složky, je naprosto netoxický a jeho užívání nezpůsobuje podráždění nebo atrofii kůže.

Kartalin může být dlouhodobě užíván s vynikající efektivitou, bez rizika návyku nebo komplikací.

Výrobce: Astrofarma s.r.o., Rusko, Tomsk

Dovozce: Bio Trade CZ spol s.r.o., Roháčova 77, 130 00 Praha 3

Tel.: +420 222 513 596, mob.: +420 775 894 138, e-mail: info@kartalin.cz

www.kartalin.cz



foto: Vladimír Brada

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovoluji si Vám jménem redakční rady představit nový časopis, věnovaný léčbě kožních a pohlavních nemocí – Česká dermatovenerologie.

Víte, že americký titul Dermatological Therapy dostávali členové České akademie dermatovenerologie po dobu jednoho roku zdarma v rámci členství v této odborné společnosti. Po roce jsme zvážili výši nákladů a Váš zájem a přišli na to, že většina kolegů dává stále přednost českému jazyku. Proto budete nyní čtyřikrát ročně dostávat časopis nový. Jeho ambicí je vyplnit mezeru na trhu dermatologických informací o přehledové články věnované výhradně terapii z mnoha pohledů tak, aby byly užitečné jak pro začínající dermatovenerology (rezidenty v postgraduálním specializačním vzdělávání), tak pro dermatovenerology specialisty, ale i odborníky jiných oborů, praktické lékaře a pediatry. Informací je kolem nás možná až příliš mnoho. Můžeme je nalézt na internetu, číst časopisy, ale obvykle končí naše úsilí v lepším případě u přečtení abstrakt. Na dlouhá původní sdělení nemáme čas, hledáme pro svoji praxi jen jeden typ informace – přehled a „sukus“ jak v denní praxi diagnostikovat a hlavně léčit. Proto přicházíme s časopisem, který by měl takovým „koncentrátem“ informací být. **Česká dermatovenerologie** bude mít pravidelné rubriky zaměřené na postgraduální i kontinuální vzdělávání, novinky v léčbě, obrazové kazuistiky a jiné, budeme klást důraz na interdisciplinární přesah. Doufáme, že se časopis stane i diskusním fórem nad doporučenými terapeutickými postupy a jako první vlašťovku si dovoluujeme představit první z nich, věnovaný psoriáze. Víme, že v zahraničí existuje doporučených postupů celá řada, ale u nás kromě učebnic není k dispozici žádný, který by byl prakticky použitelný u všech forem tohoto onemocnění. Za Vaše cenné připomínky a komentáře z Vaší praxe Vám předem děkujeme.

Dalším důvodem vzniku nového odborného časopisu je fakt, že se Česká akademie dermatovenerologie spontánně rozrostla a jejích téměř 500 členů si nový časopis zaslouží. Navíc nyní již každý český dermatolog není členem České dermatologické společnosti ČLS JEP a jiný odborný časopis proto nedostává. S radostí si Vám proto dovoluji oznámit, že toto první číslo drží v ruce všichni čeští dermatologové a všichni členové České akademie dermatovenerologie. I v minulosti se mi podařilo přesvědčit zástupce farmaceutických spo-

lečností, aby podpořili vydávání časopisů dalších (jmenovitě nejprve Referátový výběr z dermatovenerologie a poté i Československou dermatologii) tak, aby je mohli doma nebo na pracovišti číst všichni čeští, a v případě Česko-slovenské dermatologie i slovenští kolegové, členové České dermatologické společnosti ČLS JEP, resp. Slovenské dermatologické společnosti SLS.

Naše Akademie je mj. členem mezinárodních odborných společností – International League of Dermatological Societies (ta sdružuje většinu dermatologických společností národních i mezinárodních, www.ilds.org) a nově též i členem European Academy of Dermatology and Venerology (největší evropské odborné společnosti, jež reprezentuje na 20 tisíc dermatologů, www.eadv.org). Česká akademie dermatovenerologie je známa svými aktivitami v České republice, zahrnujícími pořádání odborných setkání a kongresů národních i mezinárodních, udělování stipendií a grantů, podporou dermatologů v předatestační přípravě (rezidentů) pomocí vzdělávacího projektu Iuventus Dermatologica, organizací osvětových akcí pro širokou veřejnost a média (Evropský den melanomu, Světový den psoriázy, Zachraňte si kůži aj.), spoluprací s Ligou proti rakovině, vydáváním Zpravodaje Společnosti psoriatiků a atopických ekzematiků, provozováním webových stránek pro odbornou (www.dermanet.eu) i laickou veřejnost (www.dermanet.cz). Kolegové ze zahraničí se o naše odborné akce zajímají také, příkladem je letošní Letní škola rezidentů (o které se můžete dočíst v tomto čísle). A na svou realizaci čeká mnoho dalších projektů.

Časopis **Česká dermatovenerologie** je prvním z nich. Slavnostní křest nového časopisu se bude konat u příležitosti 17. národního dermatologického kongresu v Brně, jehož organizace je letos na bedrech pana profesora Vašků.

Věříme, že se **Česká dermatovenerologie** stane Vaším pomocníkem v denní praxi, přejeme Vám příjemné a užitečné čtení a těšíme se na Vaše připomínky a názory – velmi rádi je zveřejníme.

V úctě,
Jana Hercogová
předsedkyně redakční rady

Foto na obálce (histologie)
MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.,
Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň



Česká dermato- venerologie

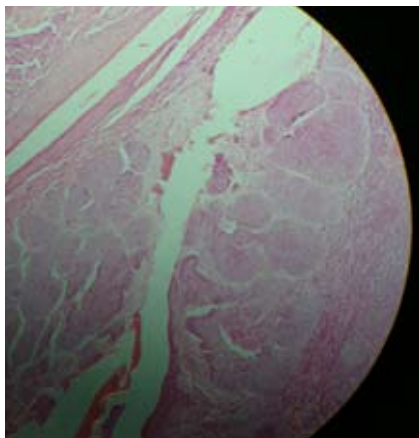


SUCCUS	6
CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Hercogová, J. Psoriasis	8
POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Pospíšilová, A. Chronické žilní onemocnění a léčba venofarmaky	27
DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY	
Matoušková, M. Uretritidy z pohledu urologa	34
Vaňoušová, D. Komentář – Uretritidy z pohledu venerologa	38
SUBSPECIALIZACE V DERMATOLOGII	
Sýkorová, B. Diagnostika vybraných sexuálně přenosných infekcí – pohled mikrobiologa	40
Pánková, R. Psychické poruchy u venerických pacientů	45
NOVINKY V DERMATOLOGICKÉ TERAPII	
Skořepová, M. Antimykotika	49
KAZUISTIKA	
Strnadel, R. HIV pacient s kožními projevy	52
Slavíková, Š., Fialová, J., Pock, L., Hercogová, J. Nepoznaná hypertrichóza	54
Z HISTORIE ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE	
Kružicová, Z. Původ a léčba syfilis – „metly novověku“	57
ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE	
Jiráková, A. Psychodermatologie je jednou ze specializací kožního lékařství	59
SPOLEČNOST	
Ze života České akademie dermatovenerologie	61
ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE	
Kalendář akcí	62
REDAKČNÍ RADA	
Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.	63
VĚDOMOSTNÍ TEST	
Otázky k tématu psoriáza	64

TOPICKÁ LÉČBA BAZOCELULÁRNÍCH KARCINOMŮ INHIBITOREM SMO U PACIENTŮ SE SYNDROMEM NEVOIDNÍCH BAZOCELULÁRNÍCH KARCINOMŮ

Syndrom nevoidních bazocelulárních karcinomů (Gorlinův-Goltzův syndrom, Gorlinův syndrom, syndrom bazocelulárních névů, dále SNBK) je vzácná autosomálně dědičná choroba. Její prevalence je nejméně 1 : 57 000 a manifestuje se mnohočetnými vývojovými vadami (dyskeratózy na dlaních a ploskách, odontogenní cysty, ektopické kalcifikace, malformace žebér, páteře, makrocefalie) a mnohočetnými bazocelulárními karcinomy a dalšími nádory (meduloblastom, fibrom ovariální a kardiální). Tento syndrom je způsoben mutací genu PTCH1 lokalizovaného na 9. chromosomu, jenž kóduje transmembránový protein PTCH1, tj. primární receptor ligand Hedgehog (dále HH) signální cesty. HH reguluje mnoho kroků embryonálního vývoje i homeostázu tkání v dospělosti a nekontrolovaná aktivace je spojována se vznikem karcinomů. Fyziologicky je tato HH cesta aktivně potlačena PTCH1, který inhibuje sedmitransmembránový protein Smoothened (dále SMO). Vazbou HH ligand na PTCH1 dojde k aktivaci SMO, a tím i k aktivaci kaskády HH. Výsledkem je nekontrolovaná proliferace a zablokovaná buněčná proliferace. Proto je pro nemocné s SNBK výhodou inhibice HH cesty. Pomocí perorálního podání inhibitoru SMO (označeného GDCo449) bylo v klinické studii dosaženo 55% úspěchu v léčbě pokročilých nebo metastatických bazaliomů a došlo i k regresi metastatických meduloblastomů u jednoho nemocného.

Autoři článku vyvinuli selektivního antagonistu lidského a myšičího SMO proteinu, označeného LDE225, pro topickou



léčbu bazaliomů. Použili jej v koncentraci 0,75 % v krému. Do studie zařadili 8 pacientů ve věku od 27 do 66 let (průměrně 49,5 roku), u nichž léčili celkem 27 nodulárních nebo superficiálních bazaliomů místní aplikací dvakrát denně 0,75% krému LDE225 nebo vehikula po dobu 4 týdnů. Koncentrace LED225 v plazmě nebyly za 4 týdny detekovatelné a pacienti neměli abnormální celkové ani lokální reakce. Po 4 týdnech léčby byla klinická odpověď patrná u 12 ze 13 bazaliomů léčených LED225 (úplná remise u 3, částečná odpověď u 9 nemocných) a pouze u jednoho ze 14 bazaliomů léčených vehikulem. V průměru došlo ke zmenšení objemu bazocelulárních karcinomů o 56%. Třebaže chirurgická léčba (totální excize) je základem terapie bazocelulárního karcinomu s rizikem recurence v 1–3%, neexistuje doporučený léčebný postup pro pacienty s SNBK. U těchto nemocných je nutná nejen kontrola zdravé kůže, ale i aktivní léčba invazivních nádorů. Nechirurgická léčba zahrnuje kryoterapii, fotodynamickou terapii, léčbu ablačními lasery, topický imiquimod v 5% krému, ale tyto metody mají riziko recidivy až 8–22%. Systémové podání inhibitoru SMO (GDCo449) u nemocného s SNBK vedlo k vymizení téměř všech bazaliomů, ale též ke generalizované alopecii. Naopak topický LDE225 měl výborný bezpečnostní profil bez místních či celkových nežádoucích reakcí a vedl k regresi u všech léčených bazocelulárních karcinomů kromě jednoho. Otázkou zůstává, zda dlouhodobé podávání povede i k histopatologickému ústupu nádoru. Přesto je možné považovat inhibitor SMO LDE225 v 0,75% krému za alternativu k topické i systémové terapii bazaliomů u nemocných s SNBK.

SKVARA, H., KALTHOFF, F., MEINGASSNER, JG., et al. Topical treatment of basal cell carcinomas in nevoid basal cell carcinoma syndrome with a smoothened inhibitor. *J Invest Dermatol*, 2011, 131, p. 1735–1744.

DLOUHODOBÉ UŽÍVÁNÍ NESTEROIDNÍCH PROTIZÁNĚTLIVÝCH LÉKŮ SNIŽUJE RIZIKO MELANOMU KŮŽE: VÝSLEDKY STUDIE V USA

Chemoprevence je relativně málo studovanou možností snížení výskytu melanomů kůže. Kandidáty mohou být nesteroidní antirevmatika a statiny. Protektivní účinek nesteroidních antirevmatik byl prokázán u kolorektálního karcinomu, přitom se předpokládá nejméně 5leté užívání těchto léků. Cílem této studie bylo zhodnotit vliv dlouhodobého užívání hypolipidemik a nesteroidních antirevmatik na riziko vzniku kožního melanomu. Hypotéza totiž předpokládá, že enzym cyklooxygenáza 2 je nadměrně exprimován v místech zánětu a nádoru, včetně melanomu.

Do studie bylo zařazeno 400 pacientů a 600 kontrol, průměrný věk byl 58 let, v 96% se jednalo o bělochy. Autoři vyšetřovali demografická data, rizikové faktory vzniku melanomu, užívání léků v anamnéze. Užívání nesteroidních antirevmatik po dobu delší než 5 let významně snížilo riziko vzniku melanomu kůže; toto snížení rizika vzniku melanomu bylo u osob, které braly kontinuálně kyselinu acetylsalicylovou, zatímco nebyl zjištěn signifikantně významný vliv statinů na vznik melanomu. Autoři doporučují kromě nutnosti provedení dalších studií nízké dávky kyseliny acetylsalicylové v chemoprevenci melanomu zejména u vysoce rizikových

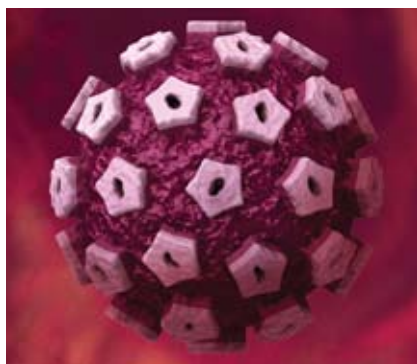


skupin, tj. u pacientů se syndromem familiárních melanomů, syndromem dysplastických névů a u nemocných, u nichž byl již detekován melanom.

CURIEL-LEWANDROWSKI, C., NIJSTEN, T., GOMEZ, ML., et al. *Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the risk of cutaneous melanoma: results of a United States case-control study.* Invest Dermatol, 2011, 131, p. 1160-1468.

LIDSKÝ PAPILOMAVIRUS NENÍ AKTIVNÍ V KOŽNÍM SPINOCELULÁRNÍM KARCINOMU POMOCÍ METODY TRANSKRIPTOMOVÉHO SEKVENOVÁNÍ

Asi 12 % karcinomů u člověka je dáвано do souvislosti s virem, ale přítomnost DNA viru v nádorové tkáni neznamená kauzalitu. Virová etiologie kožního spinocelulárního karcinomu je známá. U pacientů po transplantaci solidních nádorů je incidence kožního spinaliomu 65 až 250krát vyšší než v běžné populaci a podobně je tomu i u dalších karcinomů s virovou etiologií



(Kaposiho sarkomu mediovaného HHV-8, hepatocelulárního karcinomu spojovaného s infekcí HBV). Tuto teorii podporuje i chování keratoakantomu, tj. možnost spontánní regrese, a předpokládá se, že keratoakantom se co do karcinogeneze nachází mezi hyperplastickou virovou bradavicí a neoplastickým spinaliomem.

Lidské papilomaviry (dále HPV) jsou zvažovány jako etiologický faktor kožního spinaliomu. Předpokládá se analogie mezi karcinomem kožním a cervikálním, přičemž karcinom děložního hrdla se asociuje s vysoce rizikovými α -HPV viry (HPV-16, HPV-18). Různé HPV mají však i rozdílnou afinitu ke sliznici a kůži, vysoce rizikové α -HPV nejsou (kromě genitálních a periungválních tumorů) nalézány v kožních spinocelulárních karcinomech. Proto se řada výzkumníků zaměřila na β -HPV, u nichž

byla již v minulosti prokázána souvislost s epidermodyplasiou verruciformis. U nemocných s touto autosomálně recesivní genodermatózou jsou přítomny mnohočetné virové bradavice a spinaliomy mediované β -HPV5 a β -HPV8. U jiných nemocných tato souvislost s infekcí β -HPV nebyla prokázána, β -HPV je izolován v 27-54 % případů spinaliomů u imunokompetentních a u 55-84 % imunosuprimovaných pacientů.

Vysoce rizikové α -HPV viry jsou přítomny v 95 % karcinomů děložního hrdla, často jsou integrovány do genomu a jejich proteiny zasahují do kontroly buněčného cyklu. Proteiny E6 a E7 interferují s celulárním proteinem p53 a proteinem retinoblastomu a umožňují maligní přeměnu, přítom exprese E6 a E7 je nutná jak k navození, tak k udržování karcinogeneze. Analogicky se předpokládá, že podobně mohou fungovat i β -HPV viry, proto bylo cílem studie zjistit, zda β -HPV jsou schopné způsobit kožní spinocelulární karcinomy.

Do studie bylo zařazeno celkem 38 pacientů, 27 mužů a 11 žen ve věku od 41 do 95 let. 17 z nich bylo imunokompetentních a 21 mělo imunosupresi, protože byli po transplantaci solidních orgánů, měli hematologickou malignitu, HIV nebo byli léčeni pro Wegenerovu granulomatózu. Bylo vyšetřeno celkem 89 vzorků (71 spinaliomů a 18 normálních vzorků kůže). 20 z 67 (30 %) vzorků spinaliomů kůže bylo pozitivních pomocí PCR pro HPV, 5 z 18 (28 %) vzorků normální kůže bylo pozitivních také. Nebyly zjištěny rozdíly mezi náloží β -HPV viru v nádoru a v normální kůži, pokud se vzorky porovnávaly co do věku, pohlaví, stavu imunity. Imunosuprese a věk byly signifikantně častěji spojeny s vyšší náloží β -HPV viru.

Výsledky této studie jsou proti hypotéze o nutnosti přítomnosti HPV virů pro udržení karcinogeneze, konkrétně spinocelulárních karcinomů kůže.

ARRON, ST., RUBY, JG., DYBBRO, E., et al. *Transcriptome sequencing demonstrates that human papillomavirus is not active in cutaneous squamous cell carcinoma.* Invest Dermatol, 2011, 131, p. 1745-1753.

POLYMORFISMUS CCL4L A HLADINY CCL4L V SÉRU JSOU ASOCIOVANÉ S TÍŽÍ PRŮBĚHU PSORIÁZY

Na psoriázu dnes nahlížíme z úhlu imunologického a genetického. Centrálním krokem v patogenezi je přítomnost leukocytů v psoriatické lézi, která je mediována cytokiny. Mezi chemokiny prozánětlivých buněk dominují C-C chemokinový

ligand 4 (CCL4) a C-C chemokinový ligand 4-like (CCL4L). CCL4L je přítomen v CNV (copy number variation), některé CNV přispívají ke schopnosti vzniku autoimunitních a zánětlivých stavů ovlivněním transkripce nebo translace genů. Některé CNV byly také dány do souvislosti s psoriázou. Chemokiny CCL4/CCL4L byly nalezeny v psoriatických lézích, předpokládá se jejich účast ve stimulaci T-helper-1-lymfocytů, monocytů a dendritických buněk.



Cílem této studie bylo zhodnotit vliv CCL4L polymorfismu a klinických aspektů psoriázy. Bylo studováno celkem 211 pacientů s psoriázou a 234 kontrol. Studované osoby byly velmi podrobně vyšetřeny demograficky, anamnesticky a klinicky. Pacienti s vysokým CCL4L CNV měli vyšší riziko vzniku těžké psoriázy, mírný průběh byl typický pro nízké CNV. Třebaže asociace existují, není přímý průkaz o roli CCL4 v patogenezi psoriázy, možná i proto, že studie nejsou dostatečně specifické. Další výzkumné projekty jsou v této oblasti nutné. Autoři studie vyslovili hypotézu, že u pacientů s vyšší hladinou chemokinů by bylo vhodné zahájit dříve účinnější léčbu, a tak umožnit skutečně terapii „na míru“ pro každého nemocného. Tato otázka je zvláště důležitá pro léčbu pomocí biologik, kde by modulace variant CCL4L mohla v budoucnu být novým cílem terapeutických snah na základě lepšího pochopení patogeneze nemoci.

PEDROSA, E., CARRETERO-IGLESIA, L., BOADA, A., et al. *CCL4L polymorphism and CCL4L serum levels are associated with psoriasis severity.* Invest Dermatol, 2011, 131, p. 1830-1837.

Výběr a překlad:
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSC.



Psoriasis

Hercogová J.

SOUHRN

Psoriáza je časté, zánětlivé, neinfekční chronické onemocnění postihující kůži a klouby. Může být následkem imunitní poruchy získané i vrozené funkce rezidentních epidermálních buněk, tj. keratinocytů. Jedná se o chronické onemocnění, jež významně zhoršuje kvalitu života, k pacientům je třeba přistupovat individuálně a snažit se nalézt nejvhodnější léčebný postup. Léčba psoriázy patří výhradně do rukou dermatologa.

KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza • keratinocyty • T-lymfocyty
• klinické projevy • systémová léčba
• biologická léčba

SUMMARY

Hercogová, J. Psoriasis

Psoriasis is a common, inflammatory, non-infectious chronic disease affecting the skin and joints. It may be a consequence of an immune disorder of the acquired and congenital function of resident epidermal cells, i.e. keratinocytes. Psoriasis is a chronic disease that significantly impairs the quality of life, patients must be approached individually and we should try to find the most suitable therapeutic procedure. The treatment of psoriasis belongs entirely to the hands of a dermatologist.

KEYWORDS

psoriasis • keratinocytes
• T-lymphocytes • clinical
manifestations • systemic therapy •
biological treatment

V posledních 20 letech došlo k velkému pokroku ve studiu etiopatogeneze psoriázy. Dogma epidermální choroby charakterizované poruchou keratinizace (hyperproliferačí keratinocytů) se změnilo v hypotézu poruchy imunitní, mediované Th₁-lymfocyty. V poslední době se zvažují oba mechanismy, neboť psoriáza je polygenním onemocněním působeným polymorfismy genů účastnících se jednak imunitní odpovědi, jednak bio-

logie keratinocytů. Psoriáza proto může být následkem imunitní poruchy získané (T-lymfocyty) i vrozené funkce rezidentních epidermálních buněk, tj. keratinocytů. Z tohoto pohledu ji lze považovat za tzv. „zánětlivou epitelialní nemoc neboli epidermatitidu“.^(1, 2)

DEFINICE

Psoriáza (syn.: lupénka, psoriasis [ř. psora – šupina]) je časté, zánětlivé, neinfekční chronické onemocnění postihující kůži a klouby. Je polygenně dědičná a na klinické manifestaci se podílejí provokující faktory zevní – mechanické, chemické aj., vnitřní – infekce, léky, endokrinní faktory, metabolické vady, alkohol a stres. Klinicky se lupénka manifestuje nejčastěji v podobě ostře ohraničených, červených plaků krytých bělavými šupinami, ale primární eflorescenci může být i sterilní pustula. Predilekční lokalizace jsou kůže nad lokty, kolena, v křížové krajině, ve kčtici a nehty. Typické červené plakky s šupinami jsou tvořeny hyperkeratózou, hyperparakeratózou a akantózou epidermis, dilatovanými kapilárami v dermálních papilách a lymfocytárním infiltrátem. Tyto histopatologické nálezy odrážejí patogenезi onemocnění, kterou charakterizují abnormální keratinizace epidermis a aktivace imunitního systému dané interakcí T-lymfocytů a keratinocytů. Psoriatická artritida je přítomna u 5–35 % pacientů, nejčastěji má podobu asymetrické oligoartritidy malých kloubů rukou a nohou. Patří mezi choroby významně zhoršující kvalitu života.⁽³⁾

HISTORIE

Hippocrates (460–377 p. K.) se svými žáky zřejmě jako první popsali psoriatické plakky pod označením „lpoi“; do této skupiny náležela kromě psoriázy také lepra. Termín „psora“ použil poprvé v letech 129–99 p. K. Galén, ale zřejmě se jednalo o druh ekzému. Tento termín „psora“ – olupování kůže – je popisný a způsobil po mnoho staletí záměnu mezi lupénkou a leprou, v historii je známo např. i upálení nemocných s psoriázou ve 14. století. První přesný popis psoriázy učinil roku 1809 Robert Willan,

ale teprve v roce 1841 definitivně oddělil klinický obraz psoriázy od lepry Ferdinand von Hebra. (Ferdinand von Hebra [1818–1880] – rakouský dermatolog narozený v Brně, studoval medicínu ve Vídni, pracoval na interní klinice J. Škody, přispěl ke slávě tzv. druhé vídeňské školy – Škoda a Rokitský. Autor učebnice dermatologie, za jeho vedení se z vídeňské kliniky stalo světové centrum dermatologie.) V roce 1879 popsal Heinrich Koebner (1838–1904, německý dermatolog, pracoval ve Vídni a Paříži, založil kožní kliniku ve Bratislavě) izomorfní fenomén, tj. vznik psoriatického plaku na neporušené kůži po poranění (původně se používal k odlišení lézí sekundární syfilidy). První léčbou psoriázy bylo zřejmě slunění a až do nedávné doby byla léčba lupénky empirická. V druhé polovině 19. století byly používány dehet, chrysoarobin, pyrogalol, β-naftol a intramuskulární injekce síry. V první polovině 20. století byly do léčby zavedeny fototerapie, kyselina salicylová, injekce extraktů kůry nadledvin, vyvolávání horečky, intramuskulární injekce mléka, arzén a diety s vyloučením tuků. V druhé polovině 20. století byla většina těchto postupů prohlášena za neúčinné, ale fototerapie se dále rozvíjela a přibýly topické kortikosteroidy, metotrexát, retinoidy, cyklosporin, deriváty vitamínu D₃ a nedávno biologika.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence psoriázy se pohybuje mezi 1,5–4,7 % v Evropě i v USA. Psoriatická artritida může být u 10–15 % pacientů první manifestací onemocnění. Remise a exacerbace onemocnění jsou popsány po dobu 1–54 let.

Incidence psoriázy stoupá s věkem, u 75 % nemocných se první projevy lupénky objeví do 40 let. Někteří autoři rozlišují dva typy psoriázy: **I. typ** je charakterizovaný časným začátkem do 40 let, zvýšenou rezistencí ke kožním infekcím, vazbou na HLA alely Cw6, B13, B57 a DRB1+0701, výskytem v rodinách a četnými rekurencemi; **II. typ** se manifestuje po 40. roce, není vázán na výskyt v rodině, má zvýšenou incidenci HLA-Cw2 nebo B27. Další histokompatibilní antigeny (HLA) jsou povrchové antigeny lidských buněk, jejichž chromosomální oblast – hlavní histokompatibilní komplex (MHC) – je uložena na krátkém raménku 6. chromosomu – HLA-B17, HLA-B37, HLA-



-Bw16 a HLA-DR7. Různé klinické varianty psoriázy mají i různé prevalence HLA alel – u pustulózní psoriázy a acrodermatitis continua Hallopeau je to HLA-B27, u gutátní psoriázy u dětí a psoriatické erythrodermie jsou to HLA-B13 a HLA-B17.

Vzhledem k **polygenní dědičnosti** je pozitivní rodinná anamnéza u 35–90 % nemocných. Pravděpodobnost výskytu lupénky u dítěte je v případě postižení jednoho rodiče 8–30 %, mají-li psoriázu oba rodiče, je pravděpodobnost 41–75 %. Na základě genetických studií byly označeny geny asociované s psoriázou. Hlavním genem je zřejmě *PSORS1* (chromosom 6p21.3), je vyjádřen u poloviny nemocných, HLA-Cw6 se považuje za rizikovou alelu.⁽³⁾

Provokující faktory mohou způsobit manifestaci psoriázy u geneticky predisponovaných jedinců. Mohou to být faktory zevní: **fyzikální** (tření, tlak, trauma, spálení kůže) a **chemické** (iritace kůže detergenty), některé dermatózy mohou vést ke vzniku lupénky (alergická kontaktní dermatitida). Vznik psoriatické léze v místě poranění kůže, tzv. Koebnerův fenomén, je pozorován za 2–6 týdnů po traumatu a může být důkazem systémové povahy psoriázy.

Vnitřní provokující faktory mohou vést k manifestaci onemocnění nebo k její exacerbaci. Jsou to **infekční nemoci** (popisány až u 45 % nemocných, jde zejména o streptokokové infekce horních cest dýchacích; je znám těžší průběh lupénky u HIV pozitivních osob), **endokrinní faktory** (generalizovanou pustulózní psoriázu může způsobit hypokalcémie, lupénka se může zlepšit u poloviny pacientek v graviditě), **metabolické vady** (obezita), **léky** (glukokortikosteroidy, antagonisté beta receptorů, soli lithia, antimalarika), dále **alkohol, nikotin, stres** (vede k manifestaci i exacerbaci onemocnění, předchází obvykle týdny až měsíce před klinickými projevy lupénky).

ETIOPATOGENEZE

Předpokládá se existence mnoha autoantigenů, jejichž expresivita koreluje se stupněm zánětu a hyperproliferační. Nicméně skutečný autoantigen dosud objeven nebyl.

Asociace psoriázy s HLA-Cw6 podporuje patogenetickou roli **T-lymfocytů**. Jsou přítomny jak v epidermis (CD8+), tak v dermálním zánětlivém infiltrátu (směs CD4+ a CD8+). Lezionální T-lymfocyty jsou oligoklonální, tj. subpopulace T-buněk rozpoznává specifické antigeny, kterými mohou být antigeny exogenní (mikrobi) nebo autoantigeny (keratiny). Klonalita

T-lymfocytů může být následkem přítomnosti bakteriálních superantigenů. Role T-lymfocytů byla prokázána i ve studiích na zvířatech. U lidí byly detekovány rozličné typy buněk, které jsou schopné jak psoriatické léze iniciovat, tak jejich přítomnost prodlužovat. Většinu těchto buněk tvoří paměťové T-lymfocyty, které exprimují CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen neboli „skin homing receptor“) a receptor pro chemokiny CCR4. Dále jsou přítomny NK buňky, které interagují s CD1d keratinocytů, což vede k produkci INF- γ a další stimulaci imunitní odpovědi.

Dendritické buňky. V patogenезi psoriázy se dále uplatňují Langerhansovy buňky (LC) a dendritické buňky (DC, jsou přítomny nejen v dermis, ale také v epidermis; aktivují T-lymfocyty) a plazmacytoidní dendritické buňky (pCD, jsou schopné iniciovat psoriázu produkcí INF- α).

V epidermis jsou také přítomny **neutrofil**y, ale nejsou zvažovány mezi příčinami vzniku lupénky. Migraci leukocytů usnadňuje zvýšená **angiogeneze**, endotelie exprimují ve zvýšené míře adhezni molekuly ICAM-1 a E-selektin.

Psoriáza je považována za chorobu mediovanou Th₁-lymfocyty, proto je pozorováno zvýšené množství **Th₁-cytokinů** (INF- γ a IL-2), zatímco produkce protizánětlivých cytokinů (IL-10) je snížena. Předpokládá se, že IL-23 produkovaný dendritickými buňkami, stimuluje Th₁₇-buňky, ty následně uvolňují IL-22, jenž vede k proliferaci keratinocytů a zánětu v dermis. Aktivace INF- γ je klíčová. V psoriatické kůži jsou ve zvýšené míře IL-1, IL-6 a TNF- α , z nichž hlavním cytokinem je TNF- α (dále viz léčba). **Chemokiny** jsou zodpovědné za infiltraci neutrofilů (CXCL8) nebo za migraci T-lymfocytů do psoriatických plaků (CCL2, CCL5, CCL20, CCL27, CXCL9).

Keratinocyty exprimují antimikrobiální proteiny (β -defenzin-2 (hBD2) a inhibitor sekrečních proteáz leukocytů (SLPI), Toll-like receptory a secernují IL-1, IL-8, TNF- α a další. Jejich role při iniciaci a udržování zánětu není přesně prozkoumána. Lezionální epidermální keratinocyty exprimují také transkripční faktor STAT-3, jenž je aktivován řadou cytokinů (IL-6, IL-20, IL-22 a INF- γ) a mohl by být pojátkem mezi aktivací keratinocytů a imunitních buněk a vznikem psoriatické léze.

Alterace buněčné kinetiky keratinocytů má za následek 28násobnou produkci epidermálních buněk. Mnoho T-lymfocytů je přítomno v psoriatických lézích kolem cév horního koria, trvání psoriatických lézí se vysvětluje autoimunitní odpovědí. Chronická aktivace T-lymfocytů nastává

nejen v kůži, ale i v synoviální membráně kloubu za vzniku psoriatické artritidy.⁽³⁾

Jednotlivé patogenetické děje lze rozdělit do pěti kroků:

1. antigen prezentující buňky (APC) po zpracování antigenů migrují do regionální lymfatické uzliny a aktivují naivní CD45RA+ T-buňky;
2. ICAM-1 na APC a LFA-1 T-buněk stabilizují iniciální interakci mezi těmito dvěma buňkami. Poté vazbou antigenu hlavního histokompatibilního komplexu s receptorem T-buňky a koreceptorem CD4/CD8 (první signál) dojde k následující interakci mezi CD28 a CD80, CD28 a CD86, CD40 a CD40L a LFA3 a CD2 (druhý signál);
3. aktivované T-buňky produkují cytokiny včetně IL-12, TNF- α , IF- γ , IL-2, což umožní proliferaci a diferenciaci těchto buněk v CD45RO+ 1. typu efektorových a centrálních paměťových buněk;
4. efektorové paměťové T-buňky jsou vybaveny CLA, jež se váže na E-selektin endoteliálních buněk kožních cév, čímž umožní selektivní průnik do kůže. Chemotaktické faktory secernované keratinocyty dále atrahují paměťové T-buňky do oblasti zánětu. Interakce CLA a E-selektinu umožní vazbu LFA-1 a ICAM-1 mezi lymfocyty a krevními cévami a to vede k extravazaci lymfocytů;
5. efektorové paměťové T-buňky v kůži jsou reaktivovány APC buňkami a produkují více cytokinů (TNF- α a IF- γ), ty indukují další proliferaci keratinocytů, sekreci chemotaktických faktorů a zintenzívnění zánětlivého procesu.^(1, 2, 4)

V poslední době byly v etiopatogenезi psoriázy kromě úlohy Th₁-lymfocytů také lymfocyty Th₁₇. Cesta Th₁₇ je preferována tehdy, pokud jsou Th-buňky exponovány TGF- β a IL-6. Potom IL-23 stimuluje Th₁₇-lymfocyty, které produkují IL-6 a IL-17.⁽⁵⁾ Th₁₇ secernují nejen IL-17, ale také další cytokiny včetně IL-22, jenž podporuje proliferaci keratinocytů, stimuluje produkci cytokinů a chemokinů keratinocytů a pomáhá i tvorbě antimikrobiálních peptidů.⁽⁶⁾ Tato cesta Th₁₇-buněk je známa u řady autoimunitních nemocí.

KLINICKÉ FORMY PSORIÁZY

Psoriáza postihuje nejčastěji kůži, event. její adnexa (psoriasis vulgaris, psoriasis cutis), u části pacientů se může rozvinout onemocnění kloubů (psoriasis arthropatica, arthritis psoriatica). Klasifikovat psoriázu je možno klinicko-morfologicky nebo podle průběhu onemocnění.



Tab. 1 Klasifikace psoriázy podle typu a distribuce eflorescencí	
PSORIASIS CUTIS	
PSORIASIS VULGARIS	
psoriáza lokalizovaná	
typicky	1. p. vulgaris (plaková, chronicky stacionární) 2. p. capillitii 3. p. unguium 4. p. palmoplantaris
netypicky	5. p. inversa 6. p. oris
psoriáza diseminovaná = eruptivně exantematická	7. p. guttata 8. p. nummularis
psoriáza generalizovaná	9. p. erythrodermica
PSORIASIS PUSTULOSA	
psoriáza lokalizovaná	10. p. pustulosa palmoplantaris
psoriáza generalizovaná	11. p. pustulosa generalisata
PSORIASIS ARTHROPATHICA	

Tab. 2 Klasifikace psoriázy podle průběhu onemocnění	
psoriasis acuta = psoriáza akutně exantematická	p. guttata, p. nummularis p. erythrodermica p. pustulosa palmoplantaris, p. pustulosa generalisata, p. oris
psoriasis chronica = psoriáza chronicky stacionární	p. vulgaris (plaková) p. capillitii p. unguium p. palmoplantaris p. inversa

Tab. 3 Klasifikace psoriázy podle tíže onemocnění	
p. mírná	BSA do 5 %, QoL do 5, PASI do 5
p. středně těžká	BSA 5–10 %, QoL 6 až 10, PASI 5–10
p. těžká	BSA nad 10 %, QoL nad 10, PASI nad 10

BSA (body surface area, % postižení povrchu těla)
QoL (Quality of Life, kvalita života, hodnotí se škálou od 1 do 30 pomocí dotazníku)⁽⁶⁾
PASI (Psoriasis Area Severity Index, hodnotí se stupeň zarudnutí, infiltrace, šupin a rozsah postižení kůže na hlavě, trupu, horních a dolních končetinách, dosahuje hodnot od 0 do 72)⁽³⁾

Klinicko-morfologicky lze psoriázu klasifikovat buď podle 1. primárních eflorescencí, nebo podle 2. distribuce kožních lézí, dále se psoriáza klasifikuje podle toho, jaký má 3. průběh a pro potřeby hodnocení efektu léčby se využívá klasifikace podle 4. tíže onemocnění:

- 1. podle primárních eflorescencí** rozlišujeme psoriázu vulgární neboli typickou, kdy základní eflorescencí je papula nebo plak, a psoriázu pustulózní, kdy primární eflorescencí je pustula (Tab. 1);
- 2. podle distribuce eflorescencí** můžeme rozlišovat psoriázu lokalizovanou, diseminovanou nebo generalizovanou (Tab. 1);
- 3. podle průběhu onemocnění** rozlišujeme psoriázu akutně exantematickou nebo chronicky stacionární (Tab. 2);
- 4. podle tíže onemocnění** klasifikujeme psoriázu jako mírnou, středně těžkou nebo těžkou (Tab. 3).

PSORIASIS VULGARIS

a) psoriasis vulgaris acuta:

- **eruptivně-exantematická** psoriáza, častá zejména u dětí a adolescentů, kdy základní eflorescencí je papula (**psoriasis guttata**) nebo plak (**psoriasis nummularis**),
- **erythrodermická**, kdy jde o generalizované postižení celého těla, vzniklé splynutím papul a plaků (**erythrodermia psoriatica**),
- b) psoriasis vulgaris chronica:**
- **chronicky stacionární** psoriáza, kdy základní eflorescencí je plak a podle lokalizace se jedná o typickou psoriázu v predilekční lokalizaci (**psoriasis vulgaris**, **psoriasis capillitii**, **psoriasis unguium**, **psoriasis palmoplantaris**) nebo o psoriázu netypickou - tzv. inverzní (**psoriasis inversa**).

Klinický obraz

Subjektivní příznaky: může být přítomno svědění, hlavně při exacerbaci nemoci.

Eflorescence: světle červená **papula**, plochá, ostře ohraničená, krytá stříbřitě bílou **šupinou**. Šupiny jsou lamelární a lze je snadno odstranit škrábáním, při škrábání papuly lze pozorovat odlučování šupin, jako když se škrábe vosk (**příznak voskové kapky**), po seškrábnutí poslední vrstvy zůstane tečkovité krvácení (**Auspitzův příznak**), jenž je následkem prodloužení cév do vrcholů papil dermis a ztenčení suprapapilární epidermis). Papuly se zvětšují a splyývají v polycyklické a serpiginózní **plaky**, kryté lamelárními šupinami. Konfigurace lézí v důsledku Koebnerova

5 důvodů pro Leciderm

Leciderm[®] altermed[®]

Léčba psoriázy, atopického ekzému,
suché a podrážděné pokožky.



Komplexní řada altermed Leciderm[®] představuje každodenní ošetření pokožky s oslabenou regenerací. Vaše oblíbené přípravky jsme nově rozšířili o léčivou tělovou pěnu a šampón pro péči o suchou pokožku hlavy.

- + potlačují svědění a pálení
- + obnovují a posilují přirozenou ochrannou bariéru
- + obsahují liposomální lecitin, kolagen a kyselinu hyaluronovou pro zabezpečení intenzivní hydratace
- + díky lipidovým složkám zabraňují olupování pokožky a vyživují ji
- + neobsahují parabeny ani parafin

Žádejte ve své lékárně.
www.omega-altermed.eu

 OMEGA
PHARMA



fenoménu odpovídá působícímu traumatu. Psoriatické plaky mohou být ohraničeny bledým lemem (**Woronoffův kruh**). Výsev drobných papul kolem přítomných psoriatických plaků znamená obvykle exacerbaci onemocnění. Hojení lézí začíná v centru, zanechává prstencovitou konfiguraci. Po zhojení plaků mohou zůstat hypo- nebo hyperpigmentace.

Psoriasis acuta guttata: lososově červené papuly o průměru od 2 mm do 1 cm pokryté šupinami nebo hladké, šupiny lze zviditelnit škrábáním. **Distribuce** papul odpovídá exantému, je **oboustranná, symetrická**, papuly jsou uspořádány **diseminovaně**. Jde o poměrně vzácnou variantu lupénky, jež představuje nejčastější formu u dětí. U více než poloviny nemocných se zjistí souvislost se streptokokovou infekcí v předchorobí. Prognóza u dětí je velmi dobrá (spontánní zhojení během několika týdnů až měsíců), ale u dospělých může tato forma přejít do chronické.

Psoriasis acuta nummularis: penízkovité **plaky** vzniklé splnutím papul, kryté šupinami nebo bez šupin.

Erythrodermia psoriatica: generalizované postižení celého kožního povrchu charakterizované **zarudnutím a šupinami**, při chronickém průběhu je kůže ztlustělá, pokrytá lamelárními šupinami. Erythrodermie bývá často doprovázena celkovými příznaky – polyadenopatií, horečkou, zimnicí, pocením v noci, artralgiemi a otoky nohou. Může se vyvinout postupně ze stávajícího postižení psoriázou nebo začít akutně. Klíčem v diferenciální diagnostice oproti jiným příčinám erythrodermie jsou plaky v predilekční lokalizaci, změny nehtových plotének a nepřítomnost postižení obličeje.

Psoriasis vulgaris chronica: ostře ohraničené, temně červené **plaky** s adhezujícími, stříbřitými **šupinami**. Plaky splývají v polycyklické a geografické léze. Šupiny lze buď snadno odstranit, nebo v případě dlouhého trvání vytvářejí silné nánosy. Predilekční lokalizace zahrnují **lokty, kolena, oblast křížovou, křtici, dlaně a plosky**. Genitál může být postižen až ve 30 % případů. Léze perzistují řadu měsíců a let, kompletní remise 5 a více let jsou popsány asi u 5 % pacientů.⁽³⁾

Psoriasis capillitii: ostře ohraničené **plaky** pokryté pevně lpícími šupinami, plaky jsou seskupené při přední vlasové hranici nebo difúzní v celé křtici. Pokud pevně lpící šupiny připomínají azbest, stav se označuje termínem **pityriasis/tinea amiantacea**. Tento klinický příznak může doprovázet dále i seboroickou dermatitidu, impetiginizovanou atopickou dermatitidu či tinea capitis; následkem

bývá telogenní efluvium. Psoriázu křtice může imitovat i dermatomyozitida.

Psoriasis unguim: postižení nehtů doprovází často artropatickou psoriázu, bylo popsáno u 10–80 % nemocných. Bývá na palcích rukou (častěji) nebo na nehtech nohou. Psoriáza postihuje nehtovou matrix, nehtové lůžko a hyponychium. Ložiska parakeratózy v proximální části nehtové matrix vedou k **dolíčkování** nehtu. **Leukonychie** a ztráta průhlednosti nehtové ploténky jsou následkem postižení střední části matrix. Pokud je postižena matrix celá, nehet je **bělavý, drolivý**.

Postižení nehtového lůžka se projevuje žluté hnědými skvrnami pod nehtovou ploténkou (tzv. **olejové skvrny**), jež jsou výrazem exostózy leukocytů pod nehtovou ploténkou. Jsou patognomické pro psoriázu. **Třískovité hemoragie** jsou následkem fragility kapilár, **subungvální hyperkeratóza a distální onycholýza** odráží parakeratózu distálního nehtového lůžka. Násilné odstraňování podnehtových hmot může vést k exacerbaci změn nehtů.

Psoriasis palmoplantaris: stříbřité nebo žluté nánosy šupin, které na rozdíl od trupu nelze odstranit, jež jsou na červených, ostře ohraničených **placích**. Mohou být přítomny bolestivé **ragády** a krvácení.

Psoriasis inversa (flexurní psoriáza): manifestuje se v místech kožních záhybů (perianálně, genitálně, v jiných intertriginózních oblastech), kde působením tepla a vlhka **nejdou psoriatické plaky kryté šupinami**, ale jsou přítomny živě červené, ostře ohraničené tenké plaky s **ragádami** v centru, které svědí. Projevy inverzní psoriázy zhoršuje přítomnost infekce (dermatofyta, kvasinky, bakterie).

Psoriasis oris: postižení sliznice dutiny ústní je velmi vzácné, bylo popsáno pouze u pacientů s acrodermatitis continua Hallopeau a s generalizovanou pustulózní psoriázou. Manifestuje se v podobě migrujících anulárních červených plaků s **bělavými šupinami** na jazyku – annulus migrans). Histopatologicky odpovídá obrazu geografického jazyka.

PSORIASIS PUSTULOSA

Je charakterizovaná vznikem pustul o průměru 2–5 mm na zánětlivé spodině, hluboce zanořených, postupně se změnil v temně červené **eroze** kryté **krustami**.

Má dva typy:

a) Psoriasis pustulosa palmoplantaris Barberova – pustuly jsou lokalizované na dlaních a ploskách, sterilní **pustuly jsou** na zarudlé a olupující se nebo normální kůži, omezené jen na dlaně a plosky. Je to chronické onemocnění s exacerbacemi

a remisemi. Mezi provokující faktory patří fokální infekce a stres, zhoršování nemoci je popsáno při kouření.

Obvykle začíná mezi 50.–60. rokem, je 4krát častější u žen a trvá roky. Palmoplantární psoriáza (podobně jako jiné neutrofilní dermatitidy) může být asociována se sterilními zánětlivými lézemi kostí označovanými různými termíny: chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, pustulózní arthroosteitida nebo **SAPHO syndrom** (Synovitida, Acne, Pustulosis, Hyperostosis a Osteitis).

Někteří autoři považují tuto formu za identickou s pustulosis palmoplantaris bez vztahu k psoriáze. Vzácnou variantou palmoplantární psoriázy může být **acrodermatitis continua Hallopeauova**, charakterizovaná pustulami na distálních partiích prstů rukou, event. palců nohou. Pokud vzniknou pustuly v nehtovém lůžku, může dojít ke ztrátě nehtových plotének. Při hojení pustul se kůže olupuje a pokrývá krustami. Přechod do jiné formy psoriázy může být provázen změnami na **jazyku** (annulus migrans).

b) Psoriasis pustulosa generalisata Zumbuschova je charakterizována sterilními pustulami a zarudnutím kůže (histopatologickým podkladem pustul je infiltrace epidermis neutrofilů). Pustuly jsou oboustranně distribuované, symetrické a generalizované. Mezi provokující faktory patří gravidita (nazývá se také impetigo herpetiformis), rychlé vysazení celkové léčby, hypokalcémie a infekce. Má náhlý začátek difúzního zarudnutí kůže s pocit jejího pálení, následovaný po několika hodinách výsevem drobných, velmi povrchově sedících žlutavých až bělavých **pustul, nefolikulárně vázaných**, splývajících v circinární léze. Po prasknutí krytby pustul vzniknou povrchové mokvající eroze, jež se pokrývají krustami. Po zhojení erozí dochází k novému výsevu pustul. **Nehty** jsou ztlustělé, je patrná onycholýza a může dojít ke ztrátě nehtových plotének. Za 2–3 měsíce po začátku může dojít k výpadu vlasů (**telogenní efluvium**). Současně se může olupovat **jazyk** (jediná formy slizničního postižení lupénkou).

Celková alterace stavu v podobě tachykardie, hyperpnoe, vysoké horečky, zimnice, únavy. Jde o stav ohrožující život nemocného.

Je to vzácné onemocnění, zejména u dospělých. Může být chronická psoriáza v minulosti, ale nemusí. Pacient je často hospitalizován na jednotce intenzivní péče, dokud dermatovenerolog nestanoví diagnózu.

Někteří autoři rozlišují několik klinických variant generalizované pustulózní



psoriázy: a) Zumbuschovu, b) anulární, c) exantematickou (překrývá se s termínem akutní generalizované exantematické pustulózy), d) „lokalizovanou“ (pustuly se objeví kolem stávajících plaků jako následek iritace zevními léky).

Subjektivní příznaky: svědění bývá časté, zejména při postižení kůže a anogenitální oblasti. Pálení při generalizovaných formách (pustulózní a erytrodermické).⁽³⁾

PSORIASIS ARTHROPATHICA

Psoriatická artritida se řadí mezi séronegativní spondylartritidy a postihuje 5–35 % pacientů s psoriázou, obvykle za 5–12 let trvání postižení kůže. Je vzácná před 20. rokem života, ale může se objevit i u dětí, nejvíce nemocných je ve věku 30–50 let. Může se však vyskytnout i u osob, které nemají patrné příznaky lupénky na kůži. V USA se odhaduje prevalence psoriatické artritidy 0,1–0,25 %.

Psoriatická artritida má několik klinických typů:⁽⁹⁾

- **distální typ** – séronegativní, asymetrická **oligoartritida** postihující distální interfalangeální klouby rukou a nohou, bez subkutánních uzlů,
- **entezitida** – zánět úponů šlach,
- **mutilující psoriatická artritida** s erozími na kostech, vede k osteolýze a ankyloze kloubů,
- **axiální typ** – **ankylozující spondylitida** sakroiliakálního skloubení, kyčelních kloubů, krční páteře.

Klinický obraz

Otok, zarudnutí, napětí postižených kloubů nebo míst entezitidy (např. úpon Achillovy šlachy), daktilitida (párkovité prsty). Časté postižení kůže na bříškách prstů nebo kolem nehtů, masivní postižení nehtových plotének (p. unguium). Pokud se psoriatická artritida neléčí, může postižení kloubů vést k nevratným změnám – již po dvou letech trvání jsou na rtg přítomny změny u 7–47 % nemocných. Úloha dermatologa ve včasné diagnostice psoriatické artritidy je proto nezastupitelná. Při podezření na postižení kloubů by měl dermatolog odeslat pacienta neprodleně k revmatologovi, který léčbu řídí. V terapii psoriatické artritidy se využívají nesteroidní antirevmatika, metotrexát, inhibitory TNF- α nebo jejich kombinace.⁽⁶⁾

CHOROBY PŘÍBUZNÉ PSORIÁZE

1. **Zánětlivý lineární verukózní epidermální névus** (Inflammatory Linear Verrucous Epidermal Naevus – ILVEN): lineární psoriaziformní léze podél

Blaschkeho linií, vztah k psoriáze se diskutuje.

2. **Reaktivní artritida (dříve Reiterova nemoc):** syndrom zahrnující uretritidu, artritidu, postižení očí a vředy na sliznici dutiny ústní doprovázející psoriaziformní léze. Těžký průběh je u pacientů HIV pozitivních. Nejčastěji se vyskytuje u mužů. Uretritida je způsobena *Chlamydia trachomatis* nebo jinými infekcemi, oční postižení má podobu iritidy, uveitidy s glaukomem, keratitidy. Artritida se spontánně zhojí, ale může mít i chronické následky, typicky je to polyartritida nebo sakroiliitida. Kůže je postižena v 5 % případů, manifestuje se na ploskách, nad extenzory nohou, na penisu, na dorzální straně rukou, prstů, na nehtech a ve křtici. Na ploskách bývají léze pustulózní s nánosy šupin (**keratoderma blenorrhagicum**), na penisu se pro psoriatické plaky užívá termín **balanitis circinata**.

3. **Subkorneální pustulózní dermatóza (nemoc Sneddonova a Wilkinsonova)** je charakterizována anulárními nebo polycyklickými lézemi na flexorových plochách, tvořenými velmi povrchově uloženými sterilními pustulami. Mohou to být i **vezikulopustuly** s čirým obsahem v horní části v závislosti na gravitaci. Onemocnění má cyklický průběh. Někteří nemocní mají současně paraproteinémii a dobře odpovídají na léčbu dapsonem.⁽³⁾

ASOCIACE PSORIÁZY S DALŠÍMI CHOROBAMI

ASOCIACE S KOŽNÍMI NEMOCEMI

Pacienti s lupénkou trpí mnohem méně alergickými onemocněními (atopickou dermatitidou, astmatem, urtikárií, alergickou kontaktní dermatitidou). Vysvětluje se to převážně Th₁-typem imunitní reakce u psoriázy vs. Th₂ u atopie.

Společný výskyt je popsán u psoriázy a lichen simplex chronicus (formou atopické dermatitidy). Pokud léze psoriázy svědí, pacient se škrábe a to může vést ke vzniku lichen simplex chronicus; naopak škrábáním se mohou objevit mechanismem Koebnerova fenoménu nové léze psoriázy. Kombinace psoriázy a lichen simplex chronicus se nazývá **lichenifikovaná psoriáza** nebo **psoriasis neurodermiiformis**. Podobně protože u stejného pacienta je možné pozorovat jak psoriázu, tak seboroickou dermatitidu, užívá se termín **„sebopsoriáza“**, a to hlavně pokud jsou léze pouze v seboroické lokalizaci.

ASOCIACE S INFEKCEMI A NÁDORY

Sekundární infekce psoriatických lézí je na rozdíl od atopické dermatitidy vzácná, rezistence k bakteriálním infekcím se vysvětluje produkcí antimikrobních látek v kůži (defenziny atd.). Vztah mezi psoriázou a mykotickou infekcí je jiný, kvasinky jsou nalézány v záhybech kůže u inverzní psoriázy nebo v nehtech. Pacienti léčení více než 200 ošetřeními PUVA metodou mají zvýšené riziko vzniku spinocelulárního karcinomu.

ASOCIACE S VNITŘNÍMI NEMOCEMI

V posledních letech se studuje vztah psoriázy k interním nemocem, zejména k metabolickému syndromu, dalším zánětlivým chorobám (záněty střev, kardiovaskulární nemoci aj.). Některými autory je tato skupina nemocí nazývána „immune-mediated inflammatory disorder (IMID)“, ⁽¹⁾ podobně jako revmatoidní artritida či roztroušená skleróza, které navzdory rozlišnému klinickému obrazu mají některé společné rysy. Jsou to: 1. chronický průběh, 2. zánět, 3. ústřední role imunitního systému, 4. Th₁-like cytokiny v postižené tkáni (IF- γ , IL-2, IL-22), 5. klíčová role TNF- α . Navíc, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida a psoriáza sdílejí podobně jako sakroiliitida HLA-B27 pozitivitu.⁽³⁾

Obezita a metabolický syndrom jsou provázány nejen vyššími hladinami TNF- α , ale také vyššími hladinami leptinu, proteinu o molekulové hmotnosti 16-kD secernovaného adipocyty, a předpokládá se i vyšší četnost kožních infekcí včetně alterace kožní mikroflóry.^(10, 11, 12)

Incidence Crohnovy nemoci u psoriatiků je 3,8 až 7,5krát vyšší,⁽⁶⁾ pacienti s psoriázou mají vyšší incidenci roztroušené sklerózy, lymfomů, onemocnění srdce, obezity, diabetu 2. typu, metabolického syndromu. Častěji jsou mezi psoriatiky pacienti s depresí a pokusem o sebevraždu, kuřáci a alkoholici. Nemocní s těžkou formou psoriázy mají zvýšené riziko mortality dané přítomností kardiovaskulárních chorob a umírají o pět let dříve než pacienti bez psoriázy.⁽¹³⁾ Na tomto faktu se však uplatňují nejen chronický systémový zánět, ale též psychika nemocného a event. vedlejší účinky léků.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Histopatologické vyšetření kůže:

- „psoriaziformní“ hyperplazie epidermis = pravidelná akantóza (stejněměrné prodloužené epidermální čepy) a papilomatóza



za (prodloužení papil dermis, nad kterými je typické výrazné zúžení epidermis)

- splyvající hyperparakeratóza (parakeratóza = buňky rohové vrstvy mají zachovalá jádra)
- hypogranulóza nebo agranulóza (stratum granulosum je zúžené nebo chybí)
- Monroovy mikroabscesy (kolekce neutrofilů v rohové vrstvě) a Kogojovy spongiformní pustuly (spongiotické intraepidermální vezikuly s neutrofilii)
- přítomnost mitóz v dolních partiích epidermis (bazálně i suprabazálně)
- dilatované a spirálovitě vinuté kapiláry v dermálních papilách
- mírný superficiální perivaskulární lymfocytární infiltrát
- u pustulózní psoriázy: přítomnost velikých spongiformních pustul (tzv. makropustuly)
- u gutátní formy psoriázy: od sebe separovaná malá ložiska hyperparakeratózy (nikoliv splyvající forma hyperparakeratózy)

Sérologické vyšetření

Zvýšený titr antistreptolysin (psoriasis guttata), přítomnost HIV viru při náhlém začátku psoriázy.

Biochemické vyšetření

Zvýšená hladina kyseliny močové je přítomna až u poloviny pacientů s psoriasis vulgaris; u psoriatické erythrodermie jsou hypoalbuminémie, zvýšené hladiny gamaglobulinů a proteinů akutní fáze, dysbalance elektrolytů.

Hematologické vyšetření

Leukocytóza (až 20 tis. leukocytů/mm³) je nalézána u generalizované pustulózní psoriázy a u psoriatické erythrodermie.

Diagnostika psoriázy kůže je klinická, ev. histopatologická. Diagnostiku postižení kloubů stanoví revmatolog.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA PSORIÁZY KŮŽE

Diferenciální diagnostika zahrnuje řadu dermatóz.

- **Seboroická dermatitida, lichen simplex chronicus** – mohou se vyskytovat spolu s psoriázou.
- Solitární (nebo vícečetné) červené plaky, nereagující na léčbu, by měly být histopatologicky odlišeny od **spinocelulárního karcinomu in situ** (m. Bowen, erythroplasia Queyrat).
- Chronické plaky psoriázy – **mycosis fungoides** – je třeba vyloučit i opakovanými histopatologickým vyšetřením.
- Plaky na předních plochách bérců – **hypertrofický lichen planus** (pomůže temně červená barva lézí, postižení sliznic u lichen planus).

● Palmoplantární psoriáza – **chronická dermatitida rukou a nohou** (neostře ohraničené léze, jiná lokalizace psoriatických projevů).

● Erythrodermie psoriatická – **Sézaryho syndrom, pityriasis rubra pilaris, lékové enantémy**.

● Gutátní psoriáza – **parapsoriáza malých plaků, pityriasis lichenoides chronica, sekundární syfilis, pityriasis rosea** (psoriáza při této formě obvykle nepostihuje dlaně a plosky).

● Při omezeném počtu psoriatických plaků – **tinea superficialis**, při postižení horní poloviny trupu – **pemphigus foliaceus**.

● Inverzní psoriáza – **intertrigo, seboroická dermatitida, kandidóza** (mohou se ale i vyskytovat společně), **tinea incognita, erythema necrolyticum migrans, extramamární Pagetova nemoc, Bowenoidní papulóza, kontaktní dermatitida**, u dětí **Langerhans-cell histiocytóza**.

● Psoriáza ve kštici – **tinea capitis**.

● Pustulózní generalizovaná psoriáza – **pustulózní lékový exantém** (akutní generalizovaný pustulózní enantém), podezření na lékový enantém vyvolá přítomnost eozinofilů.

● Pustulózní psoriáza palmoplantární – **dermatofytóza**.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA PSORIATICKÉ ARTRITIDY

Reaktivní artritida by měla být vyloučena u všech nemocných s artritidou a psoriatickými lézemi.

PRŮBĚH A PROGNÓZA

Průběh psoriázy je nepředvídatelný, obvykle chronický, s velkou tendencí k recidivám po působení provokačních faktorů. Méně často se může u někoho lupénka objevit jednou za život, nebo naopak jsou projevy přítomny trvale.

LÉČBA PSORIÁZY

Vzhledem k multifaktoriální imunopatogenezi onemocnění je v léčbě všech klinických forem nutné pátrání po provokujících faktorech a jejich odstranění. **Dráždivé, nestabilní formy psoriázy nelze léčit antipsoriaticky se známým možným iritačním účinkem**. Faktory, které ovlivňují volbu léčebné metody, jsou: věk, typ psoriázy, lokalizace a rozsah postižení, předchozí léčba, současná jiná onemocnění (např. HIV). Léčba je vždy individuální a dlouhodobá, je nutné pacienta získat ke spolupráci a léčbu event. měnit podle pa-

cientova hodnocení efektu léčby, dopadu na jeho kvalitu života a podle možných vedlejších účinků léčby.

Všechny nemocné s psoriázou musí vyšetřit dermatolog, stanovit diagnózu a určit léčebný postup. Poté může praktický lékař léčit nemocné s lokalizovanou psoriázou nepřesahující 5 % tělesného povrchu. Léčba všech ostatních typů lupénky patří výhradně do rukou dermatologa.

MÍSTNÍ LÉČBA

Topická léčba je základem terapie psoriázy, používá se nejen samotná, ale doprovází i léčbu systémovou a fototerapii. Vzhledem k tomu, že většina nemocných, odhaduje se asi 80 %, má jen lokalizovanou formu psoriázy omezenou na méně než 5 % povrchu těla, je topická léčba logickým krokem. Její výhodou jsou cílená terapie psoriatických lézí, účinnost, bezpečnost a dobrá snášenlivost, na druhé straně mezi nevýhody patří čas nutný k aplikaci topických léků, někdy nevhodná vehikula místních léků (za nejlepší lze považovat takové, které si pacient oblíbí), nutnost dlouhodobé léčby a neúplné zhojení, jež vedou k malé adherenci nemocných k terapii. Zlepšení aplikace zevních léků je možné dosáhnout dobrou edukací nemocného, a to jak trpělivým vysvětlováním, tak vybavením pacienta písemnou informací.

Pro místní léčbu se využívají jednak pro své protizánětlivé účinky **topické kortikosteroidy** a dále tzv. **antipsoriatika**, reprezentovaná analogy vitamínu D₃, anthranolem, tazarotenem, event. dehtem. Jiné lokální látky s mírným antipsoriatickým efektem zahrnují selenium disulfid, pyrithion zinku, tioxolon a bituminosulfonát sodný.

Analoga vitamínu D₃: jsou k dispozici pro léčbu psoriázy od počátku 90. let, patří mezi ně **kalcipotriol, takalcitol** a **kalcitriol**. Inhibují proliferaci epidermis, indukují normální diferenciaci keratinocytů (keratinizaci) ovlivněním tvorby rohové obálky a aktivací transglutaminázy, inhibují některé funkce neutrofilů. Vzhledem k jejich účinku a k jejich jen omezené toxicitě se kalcipotriol a další analoga staly léky první volby. Kalcipotriol v monoterapii redukuje PASI skóre o 59 % za 8 týdnů léčby, ale často se používá v kombinaci s kortikosteroidy. Bylo prokázáno, že za 4 týdny došlo ke zhojení psoriatických lézí u 48 % pacientů léčených kombinací kalcipotriolu 0,005 % a betametasonu propionátu 0,064 % v jednom preparátu vs. u 16 % nemocných léčených samotným kalcipotriolem a u 26 % pacientů léčených samotným betametasonem.⁽¹⁴⁾



Kalcipotriol byl také shledán účinnější než dehet a anthralin, v 8týdenní studii měly větší efekt jen silně účinné kortikosteroidy (které jsou však zatíženy dlouhodobě většími nežádoucími účinky).

Analoga vitamínu D₃ jsou indikována u mírné a středně těžké psoriázy jako lék první volby v monoterapii nebo kombinaci a u těžké psoriázy v kombinaci. Jsou **kontraindikována** v těchto případech: a) rozsah postižení vyžaduje větší než maximálně povolené množství (tj. 100 g kalcipotriolu, 210 g kalcitriolu nebo 70 g takalcitolu týdně), b) poruchy metabolismu kostí nebo kalcia, c) renální insuficience, d) alergie na léky obsahující tato analoga, e) těhotenství a kojení. **Analoga vitamínu D₃ jsou zařazena mezi léky kategorie C vzhledem ke graviditě.**

Kortikosteroidy se začaly používat na začátku 50. let minulého století a staly se nedílnou součástí léčby psoriázy. V některých případech jsou léky první volby (mírná a středně těžká psoriáza v kožních záhybech, na genitálu, kdy ostatní léky mohou kůži iritovat). Protizánětlivý účinek kortikosteroidů byl zlepšen díky zvýšení lipofilních vlastností nebo zavedením acetonidů, valeátů a propionátů. Aplikace v okluzi též významně zvyšuje penetraci léků. Používají se jednou denně, dlouhodobá terapie využívá alternativní režimy. **Indikacemi topických kortikosteroidů** jsou: a) léky první volby mírné a středně těžké psoriázy; b) léky první volby v kombinaci s analogy vitamínu D₃, topickými retinoidy, anthralinem nebo dehtem u těžké psoriázy; c) monoterapie flexurálního postižení a lupénky obličej; d) refrakterní plaky vyžadují aplikaci v okluzi. Maximální povolené množství je 50 g za týden velmi silného kortikosteroidu nebo 100 g týdně silného kortikosteroidu. **Kontraindikacemi** jsou: a) infekce kůže, b) atrofie kůže, c) alergická kontaktní dermatitida na kortikosteroidy nebo složky přípravku, d) těhotenství a kojení (kdy lze použít slabé a středně silné kortikosteroidy). Asi 80 % pacientů je zhojeno při použití silných kortikosteroidů, obvykle do 2 týdnů. Udržovací terapie pomocí betametason valerátu po dobu 12 týdnů jen o víkendů vedla k úplné remisi u 74 % nemocných. Studie delší 3 měsíců ale nejsou k dispozici. Tachyfyaxe nebo rebound fenomén mohou nastat velmi rychle, proto se pro dlouhodobější léčbu doporučují aplikace ob den, o víkendů atd.⁽⁶⁾ **Kortikosteroidy jsou zařazeny mezi léky kategorie B vzhledem ke graviditě.**

Anthralin je pro léčbu psoriázy k dispozici od roku 1916, synonymy jsou **dithranol** či **signolin**, chemicky je to 1,8-dihydroxy-9-anthron. Má antihyperproliferiční účinek, inhibuje proliferaci T-lymfocytů a chemotaxi neutrofilů. Je využíván k minutové terapii ve stacionářích nebo v nemocnici. **Indikacemi** anthralinu jsou mírná a středně těžká psoriáza (monoterapie nebo v kombinaci), **kontraindikacemi** jsou a) nestabilní chronická psoriáza ve fázi progresu, b) pustulózní psoriáza, c) psoriatická erythrodermie. Používá se ve stoupající koncentraci každý 3. den tak, aby se předešlo iritaci, zarudnutí po aplikaci je nejvíce patrné 3. až 4. den.

Topické retinoidy. Retinoidy používané v léčbě akné (kyselina trans-retinová a 13-cis-retinová) nejsou v případě psoriázy účinné, ale využívá se **tazaroten**. Ten **selektivně váže receptor kyseliny retinové (RAR-β a RAR-γ) a tím snižuje proliferaci** epidermis a inhibuje diferenciaci (např. expresi transglutaminázy a keratinu). Je **indikován** pro mírnou a středně těžkou psoriázu jako lék druhé volby v monoterapii nebo v kombinaci. **Kontraindikace** zahrnují a) nestabilní chronickou psoriázu ve fázi progresu, b) psoriatickou erythrodermii, c) alergickou kontaktní dermatitidu na tazaroten nebo součásti přípravku, d) těhotenství a kojení. Limitující v praxi je možnost iritace kůže, pálení, svědění a erytém, které se popisují až u 23 % léčených. Proto je vhodná kombinace tazarotenu s kortikosteroidy. Maximální oblast těla, na kterou lze tazaroten aplikovat, je 10–20 % povrchu po dobu do jednoho roku. V ČR není t. č. tazaroten k dispozici.

Další topické preparáty (adjuvancia) jsou třeba u pacientů se silnými nánosy šupin. Ty je nutné odstranit, aby byla umožněna penetrace antipsoriatických léků a UV záření, proto mají své místo v úvodu terapie. K tomuto účelu se využívají koupele s přísadou solí, místní aplikace kyseliny salicylové v koncentraci 5–10 % (doporučuje se používat jen 2–3krát týdně vzhledem k nebezpečí systémové intoxikace) nebo urey v koncentraci 10–20 %. Součástí péče o kůži jsou koupele a emolienca, jejich účinnost přímo na psoriatické léze však prokázána nebyla.

Kamenouhelný dehet působí protizánětlivě a protisvědívě. Lze využít i čistý dehet (pix cruda) nebo jeho destilovaný produkt (liquor carbonis detergens) s výborným efektem. 5–10% dehet se používá také v léčbě psoriázy křtice, i v kombinaci s kyselinou salicylovou či s kortikosteroidy. Dehet je kontraindikován v těhotenství a při kojení.

Kalcineurinové inhibitory (takrolimus, pimekrolimus) se využívají v léčbě psoriázy obličej a při postižení kožních záhybů, jsou bezpečné a účinné, ale jejich indikace je „off-label“. Jejich účinnost je menší než kortikosteroidů (v randomizované studii byla účinnost betametasonu, kalcipotriolu, pimekrolimu a placebo 86 %, 62 %, 40 % a 20 %).⁽¹⁵⁾

FOTOTERAPIE PSORIÁZY

Fototerapie využívá ultrafialové světlo o vlnové délce 290–320 nm (**UVB**), 320–400 nm (**UVA**), jeho kombinace a modifikace. Nejúčinnější vlnová délka je od 308 do 313 nm, tzv. **úzkopásmové UVB**. **Fototerapie (PUVA)** využívá kombinace UVA záření s lokálním nebo celkovým fotosenzibilizátorem, **8-metoxypsoralenem**. Doporučuje se aplikovat fototerapii UV zářiči lokálně, přímo na kožní projevy, nikoli na zdravou kůži.

Fototerapie je základem léčby mírné a středně těžké psoriázy. Fototerapie je ekonomická, není toxická a nevede k imunosupresi, hodí se pro léčbu v graviditě (kdy se považuje za léčbu první volby). Koncem 70. let minulého století byla prokázána účinnost monoterapie erytematogenními dávkami širokého spektra UVB záření, dnes je za optimální považována léčba pomocí úzkopásmového UVB záření (308–313 nm). Excimerový laser nebo světlo o vlnové délce 308 nm jsou určeny pro efektivní léčbu lokalizovaných projevů psoriázy. U pacientů se silně infiltrovanými psoriatickými plakami a u nemocných s vyšším fototypem je zřejmě PUVA účinnější vzhledem k většímu průniku UV záření do kůže (do dermis).⁽¹⁶⁾

Úzkopásmové UVB záření má výhody oproti PUVA – nižší dlouhodobé riziko vzniku kožních karcinomů, žádná celková medikace před léčbou, není nutnost nosit brýle mezi ošetřeními, bezpečnost v graviditě. Na druhé straně remise po terapii úzkým spektrem UVB jsou kratší. Limitující je také nutnost návštěv zdravotnického zařízení 2–3krát týdně. Pokud se však dosáhne zhojení lupénky, je možné dále používat domácí přístroje jako udržovací terapii (třebaže domácí přístroje mají řadu odepřeců). Pokud se u pacienta nedostaví dostatečný efekt po 20–30 ošetřeních aplikovaných 2–3krát týdně, je třeba zvážit jiný způsob léčby (PUVA, klasické systémové léky, biologika).

Pacienti léčení **PUVA metodou** dosahují za 12 týdnů zlepšení PASI v 75–86 %. Nejvíce diskutovaným problémem ve vztahu k PUVA je zvýšené riziko vzniku nemelanomových kožních karcinomů (zejména spinocelulárních karcinomů kůže),



keré je známo u bělochů. Jde o 14násobně vyšší riziko u nemocných, kteří byli léčeni vysokými dávkami PUVA (tj. více než 200 ošetřeními nebo kumulativní dávkou nad 2000 J/cm²). Toto zvýšené riziko není popsáno u léčby úzkopásmovým UVB zářením.

Je-li nutné přistoupit ke kombinované terapii, je zakázáno používat cyklosporin u osob s nízkým fototypem, léčených 200 ošetřeními PUVA, a naopak, protože systémové retinoidy mohou omezit vznik nemelanomových kožních karcinomů, jejich použití je na místě. Otázka možnosti vzniku melanomu jako následku PUVA terapie je diskutabilní a studie jsou kontroverzní. Nicméně mezi další nežádoucí účinky PUVA patří předčasné stárnutí kůže zářením, fytotoxicita, gastrointestinální obtíže při užívání metoxy-psoralenu, svědění, vzácně možnost vzniku puchýřů a teoretická možnost vzniku katarakty u osob, které nepoužívají ochranné brýle.

Topická PUVA spočívá v místní koupeli po dobu 15–30 minut v metoxy-psoralenu nebo v aplikaci roztoku psoralenu, po němž následuje ozáření. Tuto metodu se doporučuje aplikovat 2–3krát týdně po dobu několika měsíců, je vhodná u palmoplantární psoriázy. Délku léčení může zkrátit současné užívání acitretinu.

Indikací pro fototerapii jsou mírná nebo středně těžká psoriáza, fototerapie je považována za léčbu první volby.

Kontraindikace fototerapie zahrnují: a) nedostatečný účinek UVB a PUVA, b) pustulózní psoriázu (UVB a PUVA), c) psoriatickou erythrodermii (UVB a PUVA), d) dermatózy senzitivní na světlo (UVB a PUVA), e) fotodermatózy (UVB a PUVA), f) fytotoxicky působící místní nebo celkové léky (UVB a PUVA), g) vitiligo (UVB a PUVA, ale záleží na rozsahu, vitiligo se léčí fototerapií UVB 08–311 nm), h) předchozí expozici arzenu nebo nadměrnou aplikaci fototerapie (UVB a PUVA), ch) excesivní expozici slunečnímu záření, i) předchozí kumulativní dávku PUVA terapie více než 2000 J/cm², j) užívání imunosupresiv, k) kožní karcinom v anamnéze (UVB a PUVA), l) muž nebo žena ve fertilním věku bez kontraceptiv (PUVA), m) těhotenství nebo kojení (PUVA), n) poruchu funkce jater nebo ledvin, o) kataraktu (PUVA). **PUVA terapie je vzhledem ke graviditě v kategorii C.**

Fototerapie v kombinaci. Údaje o kombinaci topických kortikosteroidů nebo analogů vitamínu D₃ s UVB se různí, ale synergický efekt má kombinace metotrexátu s UVB nebo PUVA a kombinace acitretinu s UVB nebo PUVA (navíc acitretin snižuje pravděpodobnost vzniku karcinomů kůže). UVB 311 nm (3krát týdně) byla také kombi-

nována s velmi dobrým efektem s etanerceptem (50 mg zkrát týdně).⁽⁶⁾

Celková léčba je vyhrazena pro těžké formy lupénky. K celkové léčbě se využívají cyklosporin A, retinoidy (etretinát a acitretin), metotrexát. Biologika („biological response modifiers“) jsou vyhrazena pro léčbu těžkých forem psoriázy, kde selhala předchozí terapie. Patří mezi ně **adalimumab, etanercept, infliximab a ustekinumab**.

KLASICKÁ SYSTÉMOVÁ LÉČBA

Cyklosporin je cyklický undekapeptid izolovaný roku 1970 Gamslem z houby *Tolyposcladium inflantum*. Je to kalcineurinový inhibitor, brání aktivaci T-lymfocytů a uvolnění IL-2. Vzhledem k nefrotoxicitě je možné jej užívat v cyklech po dobu několika měsíců (maximálně po dobu jednoho roku) nebo v cyklech trvajících jen několik týdnů opakovaně. Je zařazen mezi léky kategorie C vzhledem ke graviditě.

Indikacemi pro cyklosporin jsou a) těžká psoriáza (erythrodermická, suberythrodermická, generalizovaná pustulózní, ale i k přechodu na jinou léčbu – metotrexát, biologika), b) konvenční léčba (místní preparáty, foto/chemoterapie, acitretin, metotrexát) nebyla účinná.

Kontraindikacemi léčby cyklosporinem jsou: a) porucha renálních funkcí; b) nekontrolovaná hypertenze; c) přítomná nebo předcházející malignita; d) současná terapie imunosupresivy; e) současná léčba preparáty, které ovlivňují farmakokinetiku cyklosporinu (inaktivace 3A izoformy cytochromu P450, úprava dávky a sledování); f) expozice arzenů v minulosti; g) excesivní foto/chemoterapie v minulosti; h) aktivní infekce; ch) těhotenství a kojení; i) imuno-deficit; j) těžké orgánové postižení; j) špatná snášenlivost léku; k) užívání alkoholu a drog; l) malabsorpce.

Doporučená iniciální dávka cyklosporinu je 2,5–3 mg/kg/den ve dvou dávkách; pokud se za 4 týdny nedostaví dostatečná odpověď na léčbu, je možné vždy po dvou týdnech dávku zvýšit o 0,5–1 mg/kg/den až na nejvíce 5 mg/kg/den. Pokud ani po třech měsících plné dávky nedojde ke zlepšení, cyklosporin by se měl vysadit. Pokud se naopak efektu dosáhne, postupně se denní dávka cyklosporinu snižuje – o 0,5–1 g/kg za 2 týdny na nejnižší účinnou dávku (tou bývá 3–3,5 mg/kg). Intermittentní léčba by měla trvat 3–4 měsíce, nejdéle jeden rok. Dojde-li k exacerbaci onemocnění, dávka se zvýší na původní, která byla účinná.

Před zahájením léčby cyklosporinem je nutné provést: a) vyloučit kontraindikace; b) krevní obraz s diferenciálním

rozpočtem a stanovením počtu destiček, sérový kreatinin, BUN, cholesterol, triglyceridy, jaterní enzymy, kyselinu močovou, magnézium, elektrolyty; c) vyšetření moči; d) u žen ve fertilním věku těhotenský test.

Během léčby cyklosporinem je třeba sledovat: a) veškerou současnou medikaci; b) krevní tlak (pokud hypertenze neodpovídá na léčbu blokátorů kalciových kanálů, je nutné léčit cyklosporinem přerušit); c) sérový kreatinin (pokud kreatinin vzroste o více než 30 % od zahájení léčby, je nutné snížit dávku cyklosporinu o 0,5–1 mg/kg/den po dobu jednoho měsíce, pokud zvýšení kreatininu je i nadále nad 10 % v porovnání se stavem před léčbou, je nutné cyklosporin vysadit), BUN, lipidy, jaterní enzymy, kyselinu močovou, magnézium, elektrolyty; d) vyšetření moči. Nejdůležitější je sledování clearance kreatininu, a to podle vzorce Cockrofa a Gaulta: (140 – věk v letech x hmotnost v kg)/sérový kreatinin (mg/100 ml) x 72. U žen se výsledek násobí koeficientem 0,85. Zejména pacienti starší a hypertonici jsou ohroženi renálním selháním a hypertenzí. Vyšetření se opakují během léčby cyklosporinem každé 2–3 týdny během prvních 3 měsíců, poté jednou za 4–6 týdnů.

Nežádoucí vedlejší účinky. Léčba cyklosporinem může zvýšit riziko vzniku spinocelulárního karcinomu mechanismem snížené kontroly imunity kůže. Další nežádoucí účinky mohou být gastrointestinální problémy, hypertrichóza, parastézie, hyperplazie dásní, bolest hlavy, vertigo, záškuby svalů a třes. Metabolické nežádoucí účinky představují hyperkalcémii, hypomagnezémii, hyperurikémii (sníženou clearance kyseliny močové), zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridů. Účinek cyklosporinu byl opakovaně prokázán v klinických studiích u všech forem psoriázy, včetně psoriázy nehtů, méně účinný je u psoriatické artritidy. Zlepšení nastává během několika týdnů (PASI zlepšeno o 60–70 % do 4 týdnů). Tachyfyaxe nenastává.

Systémové retinoidy

První třída retinoidů byla vyvinuta v 60. letech minulého století. Patřily do ní kyselina al-trans-retinová a kyselina 13-cis-retinová. Dalším výzkumem byly na trh uvedeny **retinoidy druhé generace**, tj. monoaromatické retinoidy – **etretinát** a jeho volný metabolit – **acitretin**. Oba preparáty byly účinné v léčbě psoriázy, poruch keratinizace a diskoidního kožního lupusu. Etretinát se již nevyrábí. Hlavním problémem retinoidů je



jejich teratogenní efekt. Jsou zařazeny mezi léky kategorie X vzhledem ke graviditě, proto by žena ve fertilním věku neměla být nikdy léčena acitretinem. **Isotretionin**, který má mnohem kratší poločas, se ukázal pro ženy ve fertilním věku relativně účinnou variantou.⁽¹⁷⁾ Během léčby acitretinem dojde u 16 % pacientů ke zvýšení jaterních enzymů, dochází i ke zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů u 25–50 % nemocných. Při současném podávání retinoidů se statiny a fibráty je třeba pamatovat na možnost rizika rabdomyolýzy. U nemocných léčených dlouhodobě retinoidy byla popsána idiopatická difúzní hyperostóza.

Indikacemi pro použití acitretinu u psoriázy jsou: a) těžká psoriáza, která neodpovídá na léčbu topickými preparáty a foto/chemoterapií; b) psoriatická erythrodermie a pustulózní psoriáza jsou indikacemi pro monoterapii acitretinem; c) u chronické psoriázy lze použít acitretin v kombinaci. Acitretin se hodí i pro nemocné s infekčními komplikacemi, malignitami a HIV pozitivitou. Pokud je pacient léčen fototerapií nebo PUVA a je přidán acitretin, je třeba snížit o 20–30 % dávku UV záření a teprve postupně poté dávku zvyšovat. **Kontraindikacemi acitretinu** jsou: a) středně těžká a těžká porucha funkce jater; b) těžká porucha funkce ledvin; c) těhotenství a kojení; d) ženy ve fertilním věku, kde nelze zaručit účinnou kontracepci během léčby a 3 roky po jejím skončení; e) nekontrolovaná hyperlipidémie (zejména hypertriglyceridémie); f) současná medikace, která interferuje s acitretinem (např. fenytoin); g) současně užívané hepatotoxické léky (např. metotrexát); h) nekontrolovaný diabetes mellitus; ch) abúzus alkoholu; i) nespokojenost pacienta s léčbou.

Před zahájením léčby acitretinem je nutné provést tato vyšetření: a) vyloučit kontraindikace, b) jaterní testy (AST, ALT, γ GT, alkalická fosfatáza, bilirubin), c) triglyceridy a cholesterol, d) glykémie, e) kreatinin, e) těhotenský test, f) rtg páteře (pokud se předpokládá dlouhodobá terapie). Během léčby acitretinem je třeba monitorovat: a) postižení sliznic; b) cholesterol, triglyceridy a jaterní testy (každé dva týdny během prvních 6 týdnů a poté každých 6–12 měsíců); c) kreatinin v séru u starších pacientů nebo u pacientů s renální poruchou; d) pátrání po hyperostóze 2krát ročně anamnesticky a jednou ročně vyšetřením rtg páteře; e) těhotenský test během léčby.

U nemocných s chronickou psoriázou je **iniciální denní dávka 0,5 mg/kg**, která se s ohledem na ev. nežádoucí účinky

a účinek zvyšuje. U erythrodermické psoriázy je iniciální dávka **0,25 mg/kg/den**, naopak u pustulózní psoriázy to může být i **1 mg/kg/den**. Účinek léčby acitretinem v monoterapii je asi u jedné čtvrtiny nemocných po 8 týdnech. Proto se používá kombinovaná terapie s foto/chemoterapií nebo analogy vitamínu D₃. U pacientů s erythrodermickou a pustulózní psoriázou je acitretin velmi účinný v monoterapii, naopak účinek u psoriázy nehtů nebo kloubů je jen mírný.

Metotrexát

Metotrexát (aminopterin) byl schválen pro použití léčby psoriázy roku 1971. Efekt se vysvětluje hlavně ovlivněním lymfocytů, jak cirkulujících, tak kožních. Metotrexát je lékem první volby pro systémovou terapii, je velmi účinný pro všechny formy psoriázy včetně postižení nehtů. U chronické formy je zlepšení pozorováno mezi prvním a sedmým týdnem, maximální zlepšení po 8–12 týdnech léčby. Vzhledem k nežádoucím účinkům je používán v případech refrakterních na předchozí terapii topickou nebo foto/chemoterapii nebo tam, kde jsou jiné léky kontraindikovány. Je zařazen mezi léky kategorie X vzhledem ke graviditě. Protože metotrexát může ovlivnit spermatogenezi, pacient – muž nesmí počít dítě ještě 3 měsíce po skončení léčby.

Nežádoucí účinky léčby metotrexátem jsou popisovány u 30 % pacientů a zahrnují obtíže gastrointestinální, hepatotoxicitu, útlum kostní dřeně, akutní pneumonitidu, plicní fibrózu. Podává se spolu s folátem. Vzhledem k hepatotoxicitě je nejvíce diskutována otázka nutnosti a četnosti provádění bioptického vyšetření vzorku jaterní tkáně. V minulosti se doporučovalo provedení biopsie po dosažení kumulativní dávky 1,5 g metotrexátu, nyní se pohlíží na pacienty různě podle toho, jaké mají riziko jaterního postižení. Pacienti bez rizika jaterního poškození, tj. nejsou obézní, nemají cukrovku, hyperlipidémii, nepijí alkohol, kteří dosáhnou kumulativní dávku perorálního metotrexátu 3,5–4 g a mají normální hodnoty jaterních enzymů, mají tři možnosti: a) podstoupit jaterní biopsii, b) pokračovat v léčbě za kontrol, c) změnit léčbu za jiný lék. Pacienti byt s jedním rizikovým faktorem by měli podstoupit jaterní biopsii brzy po zahájení terapie (cca za 2–6 měsíců) a dále po dosažení každé další dávky 1–1,5 g perorálního metotrexátu (pro subkutánní metotrexát doporučení neexistují). Variantou je vždy odeslat nemocného k hepatologovi, který rozhodne o nutnosti provedení jaterní biopsie.⁽⁶⁾

Indikacemi pro metotrexát v léčbě psoriázy jsou: a) těžká psoriáza chronická stacionární (více než 20 % BSA, problémy v práci nebo společnosti), pustulózní psoriáza (generalizovaná a lokalizovaná), erythrodermická psoriáza, mírná nebo středně těžká psoriatická artritida, těžké postižení nehtů; b) psoriáza neodpovídající na léčbu topickou, foto/chemoterapii a retinoidy.

Kontraindikace metotrexátu představují: a) porucha ledvinných funkcí (snížená clearance kreatininu pod 60 ml/min); b) současně podávání léků, které zvyšují hladinu metotrexátu (např. trimethoprim-sulfamethoxazol – mohlo by dojít k těžkému útlumu kostní dřeně!); c) těhotenství a kojení; d) plánování koncepce u žen i mužů (metotrexát je nutné vysadit 3 měsíce před početím a kontracepci brát i 3 měsíce po vysazení metotrexátu); e) porucha jaterních funkcí, hepatitida, cirhóza, excesivní užívání alkoholu; f) těžká anémie, leukopenie, trombocytopenie; g) aktivní infekce; h) aktivní žaludeční vřed; h) nespolehlivý pacient.

Před zahájením léčby metotrexátem

je třeba vyšetřit: a) vyloučit kontraindikace; b) krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a destičkami; c) renální funkce – kreatinin, urea, vyšetření moči, clearance kreatininu; d) jaterní funkce – AST, ALT, alkalická fosfatáza, bilirubin, albumin; e) sérologické vyšetření hepatitidy A, B a C; f) sérologické vyšetření HIV protilátek u rizikových osob; g) rtg plic u nemocných s příznaky plicního onemocnění; h) bioptické vyšetření jater u rizikových nemocných (někdy 2–4 měsíce po zahájení léčby); ch) těhotenský test u žen ve fertilním věku.

Dávkování metotrexátu při léčbě psoriázy je intermitentní, během jednoho týdne se podávají:

- jedna dávka metotrexátu per os, maximálně 25 mg týdně, v některých centrech 37,5 mg týdně, začíná se s 5, ev. 7,5 mg týdně a dávka se zvyšuje o 2,5 mg týdně po 2 týdnech;
- jedna dávka metotrexátu intramuskulárně, maximální dávka 40–50 mg týdně;
- tři dávky metotrexátu ve 12hodinových intervalech per os, maximálně 15 mg týdně (3x 5 mg) nebo v některých centrech 22,5 mg týdně.

Laboratorní **vyšetření během léčby metotrexátem** jsou: a) krevní obraz a diferenciální rozpočet, počet destiček, objem erytrocytů (v týdenních intervalech první 2 týdny, poté po 2 týdnech další měsíc a poté po měsíci, útlum kostní dřeně hrozí nejvíce prvních 7–10 dnů léčby, proto při leukopenii pod 3500/μl nebo trombocytopenii pod 100 000/μl se musí léčba přerušit).



šit); b) ledvinné funkce (kreatinin, urea (každé 4–6 měsíců), clearance kreatininu (jednou ročně u starších nemocných); c) jaterní funkce (ALT, AST, alkalická fosfatáza, albumin v séru (každé 1–2 měsíce); d) jaterní biopsie nebo vyšetření peptidu prokolagenu III. typu (viz výše).

Další celkové léky se v terapii psoriázy používají méně často, jsou to deriváty kyseliny fumarové (používány zatím pouze v Německu), perorální leflunomid, sulfasalazin a takrolimus. Studie referují o účinku azathioprinu, mykofenolát mofetilu, perorálním kalcitriolu, 6-thioguaninu a hydroxyuree, ale více důkazů zatím chybí.⁽⁶⁾

BIOLOGIKA

Posledních osm let jsou alternativou ke klasické celkové léčbě psoriázy **biologika**. V kontrastu s klasickými, neselektivně a široce působícími klasickými léky jsou biologické léky selektivní, zasahují v konkrétním patogenetickém kroku psoriázy. Tato selektivita je důvodem vyšší bezpečnosti ve srovnání s léky klasickými. Nejsou známy žádné relevantní lékové interakce, ale bylo popsáno zvýšení hladin jaterních enzymů u necelých 5 % pacientů léčených infliximabem i náhlý vznik spinocelulárního karcinomu u nemocných léčených TNF- α s velkou expozicí UVB nebo PUVA v minulosti. U pacientů s revmatoidní artritidou léčených TNF- α bylo publikováno zvýšené riziko melanomových karcinomů kůže. A naopak, u stejné diagnózy léčené TNF- α bylo popsáno snížení mortality.⁽¹⁸⁾

Na základě těchto současných etiopatogenetických poznatků mohou být biologické léky rozděleny podle místa působení do dvou skupin: a) modulatory T-buněk, b) inhibitory cytokinů. Mohou působit na úrovni APC buněk, inhibovat migraci Langerhansových a dendritických buněk do lymfatické uzliny, inhibovat aktivaci T-buněk, tvořit patogenní T-buňky, měnit diferenciaci T-pomocných buněk nebo blokovat cytokiny.

Podle struktury mohou být biologika klasifikována do tří skupin na: a) fúzní proteiny, b) monoklonální protilátky, c) rekombinantní cytokiny. Tato strukturální klasifikace se odráží v názvosloví biologik. Chimerické monoklonální protilátky mají koncovku -ximab, humanizované -zumab a humánní -umab, fúzní proteiny končí na -cept.⁽¹⁹⁾ Podle mechanismu účinku se dělí na léky, které a) interferují s funkcí T-lymfocytů (alefacept a efalizumab), b) inhibují TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab), c) ovlivňují podjednotku

p40 společnou pro IL-12 a IL-23 (ustekinumab, briakinumab).

V roce 2005 byly v ČR registrovány první dva preparáty pro biologickou léčbu psoriázy, **efalizumab** (Raptiva), **etanercept** (Enbrel), dále v roce 2006 **infliximab** (Remicade), v roce 2008 **adalimumab** (Humira) a v roce 2009 **ustekinumab** (Stelara). Efalizumab byl firmou stažen z trhu v roce 2008 pro výskyt progresivní multifokální leukoencefalopatie a alefacept nebyl v Evropě registrován vůbec, golimumab byl schválen FDA v roce 2009 pro psoriatickou artritidu a ustekinumab je ve III. fázi klinického zkoušení pro tuto diagnózu. Řada dalších léků je v klinickém zkoušení (protilátka proti IL-17, blokátor receptoru pro IL-17, inhibitory p-selektinu, inhibitory JAK).⁽⁶⁾

Dále diskutované preparáty patří do skupiny inhibitorů TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab), resp. modulatorů T-buněk – inhibitorů cesty Th₁₇ (ustekinumab); v ČR jsou k dispozici.

A. Inhibitory TNF- α

Třída biologik inhibitorů TNF- α zahrnuje etanercept, infliximab a adalimumab. Tato biologika působí na cytokinové úrovni, snižují hladinu TNF- α , který je tvořen makrofágy, monocyty, T-lymfocyty, keratinocyty a dendritickými buňkami⁽⁵⁾ a nalézán ve zvýšené míře v placích, séru a synovialis pacientů s psoriázou.⁽¹⁰⁾ Aktivací nukleárního faktoru κ B, indukci IL1/6/8 a adhezních molekul na endoteliích zvyšuje TNF- α zánět. Proto zablokování TNF- α inhibuje zánětlivou reakci, včetně inhibice cesty Th₁₇. Inhibitory TNF- α se v poslední době staly populárními léky v terapii řady zánětlivých nemocí, ale hlavní diskutovanou otázkou je v současnosti jejich bezpečnostní profil. Inhibice funkce TNF- α může teoreticky ovlivnit obranu organismu proti infekcím a vzniku nádorů, neboť tento cytokin se účastní ve vrozené imunitě a destrukci nádorových buněk zprostředkované zabíječskými/CD8 lymfocyty. Ve studiích za pomoci metaanalýzy bylo poukázáno na vyšší riziko vážných infekcí a malignit (v závislosti na dávce léků) u pacientů s revmatoidní artritidou léčených infliximabem a adalimumabem. U všech TNF- α inhibitorů byly popsány případy oportunních infekcí, granulomatózní nemoci, reaktive hepatitidy B. Nicméně není zvýšené riziko vzniku lymfomů. Dalším rizikem při léčbě inhibitory TNF- α je zhoršená kongestivní srdeční slabost a demyelinizačních onemocnění. U některých nemocných byla popsána exacerbace psoriázy (palmoplantární a gutátní). Třebaže vážné nežádoucí

reakce jsou vzácné, léčba touto skupinou biologik má být zvážena pečlivě před zahájením hlavně u pacientů s predisponujícími riziky k těmto komplikacím. U všech nemocných se před léčbou musí vyloučit tuberkulóza, demyelinizační choroby včetně optické neuritidy a srdeční selhání.^(6,20) Přítomnost latentní tuberkulózy je důležitá zejména u rizikových pacientů (nemocných s imunodeficitem, imigrantů), kdy je nutné kromě pečlivé anamnézy provést rtg plic, tuberkulinový test (PPD) nebo test uvolnění IF- γ (QuantiFeron-TB Gold, T-SPOT).⁽²¹⁾

V současné době neexistuje pořadí použití inhibitorů TNF- α . Nicméně z pilotních studií vyplývá, že nejvyšší odpověď na léčbu má infliximab, následovaný adalimumabem a etanerceptem. U všech TNF- α antagonistů je však pozorováno po delší době snížení jejich účinnosti. V takovém případě se doporučuje zvýšit dávku, zvýšit frekvenci podávání, přidat v kombinaci metotrexát, retinoidy nebo fototerapii či přejít na jiný biologický preparát. Incidence infekčních komplikací léčby včetně reaktive tuberkulózy se zdá být nižší u etanerceptu. Snížení účinnosti může souviset s vyšší tělesnou hmotností, proto se infliximab hodí pro obézní pacienty.⁽⁶⁾

Etanercept je rekombinantní fúzní protein dvou TNF receptorů II. typu (p75) s Fc fragmentem lidské protilátky třídy IgG1. Po vazbě na solubilní TNF- α a TNF- β (lymfotoxin- α , oba se účastní tvorby granulomů) blokuje jeho interakci s povrchovými receptory, uvažuje se též o indukcii apoptózy dendritických buněk. Etanercept nepůsobí aktivaci komplementu jako monoklonální protilátky proti TNF. Poločas etanerceptu je 3–5 dnů, podává se subkutánně v dávce 25 mg či 50 mg 2krát týdně (doporučuje se nejprve dávkování 50 mg 2krát týdně po dobu 12 týdnů, poté snížení dávky na 2krát týdně 25 mg). Je možné intermitentní podávání (nemá „rebound“ fenomén), ale kontinuální léčbě se dává přednost. Efekt nastupuje po 2 týdnech a zvyšuje se, obvykle jej vidíme za 4–8 týdnů. Jeho podávání má být přerušeno, pokud účinek měřený skóre PASI nedosáhne za 3 měsíce 50. Účinnost etanerceptu hodnocená pomocí PASI 75 je 47 % ve 12 týdnech. Před zahájením léčby se doporučuje provést **dle FDA** test PPD nebo rtg plic. Z laboratorních vyšetření jsou doporučovány urea, kreatinin, jaterní enzymy, panel hepatitidy B, HCG (u žen ve fertilním věku), krevní obraz a diferenciál, sedimentace, a to v tříměsíčních intervalech včetně klinického vyšetření. **Etanercept je kontraindikován** u nemocných se známou



přecitlivělosti na tento preparát a u akutní sepse. S opatrností jej lze použít u pacientů s demyelinizačním onemocněním v anamnéze, poruchami krvetvorby, malignitami a srdečním selháváním. Patří do kategorie B vzhledem ke graviditě. Vzácně, pokud byl podáván během gravidity, byl popsán syndrom VACTERL (Vertebral, Anal, Cardiovascular, Tracheoesophageal, Renal, Limb abnormalities).

Nežádoucí účinky zahrnují reakce v místě vpichu, bolesti hlavy. Ze závažných nežádoucích reakcí byly pozorovány aktivace latentní TBC, demyelinizační choroby, pancytopenie, lupus erythematodes-like syndrom a městnavá srdeční nedostatečnost. Etanercept se nemá podávat spolu s anakirnou (antagonista IL-1R). Je používán již více než 10 let v léčbě m. Crohn, revmatoidní artritidy, v poslední době též k léčbě psoriatické artritidy, ankylozující spondylartritidy, juvenilní artritidy. Do léčby psoriázy byl uveden v USA v roce 2004 a je indikován pro středně těžkou a těžkou plakovou formu u dospělých. Doporučuje se jako lék první volby mezi inhibitory TNF- α – pokud nejsou kontraindikace k jeho užití – u nemocných se stabilní středně těžkou nebo těžkou psoriázou doprovázenou psoriatickou artritidou. Kromě samotného efektu na psoriázu byl publikován jeho pozitivní vliv na deprese a únavu.^(6, 22)

Infliximab je chimérická monoklonální IgG1 protilátka proti TNF- α , váže solubilní i membránově vázaný TNF- α a blokuje jeho interakci s povrchovými receptory. To vede k fixaci komplementu a protilátkami zprostředkované cytolyze. Na rozdíl od etanerceptu váže nejen trimerický, ale také monomerní TNF- α a tvoří stabilnější komplexy. Tím se vysvětluje rychlejší nástup účinku v porovnání s etanerceptem.⁽²⁾ Poločas je 8–9 dnů, aplikuje se intravenózně v dvouhodinové infúzi v osmitýdenních intervalech (první tři dávky se podávají v týdnech 0, 2 a 6) v dávce 5 mg/kg. Klinický efekt je pozorován za 1–2 týdny. Vzhledem k možnosti indukce neutralizujících protilátek (u 23 % nemocných) se někdy proto kombinuje s metotrexátem. Efekt léčby infliximabem se udává 76–80 % PASI 75 v 10. týdnu léčby.⁽²⁾ Je považován za lék volby pro obézní pacienty (vzhledem k dávkování). Před zahájením léčby se doporučují stejná vyšetření jako u etanerceptu. Infliximab je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí, srdečním selháváním (NYHA III/IV). Je zařazen mezi léky kategorie B vzhledem ke graviditě. Podobně jako u etanerceptu byl vzácně popsán syndrom VACTERL, pokud byl podáván během gravidity.⁽⁶⁾

Nežádoucí reakce zahrnují infúzní reakce, respirační infekce, chřipkové příznaky, bolesti hlavy a svědění. Může dojít ke zvýšení transamináz, k alergické reakci, mezi závažné reakce patří sepse a anafylaktická infúzní reakce. Rizikem je dále latentní TBC, oportunní infekce, lymfomy, lupus erythematodes-like syndrom, demyelinizační choroby, hepatopatie, cytopenie a městnavá srdeční nedostatečnost. Riziko rozvoje granulomatózních infekcí je dvojnásobné v porovnání s etanerceptem.⁽²³⁾ U nemocných se žloutenkou nebo pětinašobným zvýšením hladin transamináz má být léčba infliximabem přerušena. Nemá se podávat s anakirnou. Je používán v gastroenterologii v léčbě m. Crohn, v revmatologii pro psoriatickou artritidu, revmatoidní artritidu a ankylozující spondylartritidu.

U psoriázy jsou indikacemi středně těžká a těžká plaková psoriáza u dospělých. Byl schválen FDA v USA v roce 2006 v indikaci psoriázy. Jeho použití se doporučuje vzhledem k rychlému nástupu účinku zejména u nemocných, kde je třeba dosáhnout rychle zlepšení, tj. u nestabilních forem psoriázy, jakými jsou erythrodermická a pustulózní forma.⁽¹²⁾ Je vhodný též u nemocných se současnou manifestací psoriatické artritidy.

Adalimumab je lidská monoklonální protilátka třídy IgG1 proti TNF- α , váže (podobně jako infliximab) solubilní i membránově vázaný TNF- α a blokuje jeho interakci s povrchovými receptory. Po vazbě na transmembránový TNF- α působí cytolyzu zprostředkovanou komplemtem. Poločas adalimumabu je 12–14 dnů, podává se subkutánně v iniciální dávce 80 mg, následované 40 mg 1krát za dva týdny. Podobně jako u infliximabu se v průběhu léčby mohou tvořit neutralizační protilátky, ovlivnitelné současným podáváním metotrexátu. Před zahájením léčby požaduje FDA provést PPD nebo rtg plic, laboratorní vyšetření nikoli. Nicméně American Academy of Dermatology doporučuje stejná vyšetření jako u dalších inhibitorů TNF- α .⁽³⁾ V randomizované, placebo kontrolované studii, byl efekt adalimumabu srovnáván s metotrexátem (jednalo se o první studii v historii, kde byly porovnávány dva léky, nikoli jen lék s placebem) a prokázal v 26. týdnu léčby účinnost ve skóre PASI 75 u 80 % nemocných (vs. metotrexát u 36 %). Mezi **kontraindikace adalimumabu** patří přecitlivělost, aktivní infekce/sepse, granulomatózní infekce mykotické a bakteriální. Je třeba opatrnosti u nemocných s demyelinizačními chorobami v anamnéze, srdečním selháním, malignitou. Jde opět o lék kategorie B vzhledem ke graviditě.

Mezi nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, reakce v místě vpichu, respirační infekce, nauzea, dyspepsie, únava a zvýšené hladiny triglyceridů, transamináz. Popsané závažné nežádoucí účinky mohou být přecitlivělost, demyelinizační nemoci, hluboké mykózy, tuberkulóza, malignity, lupus erythematodes-like syndrom, zhoršení srdeční slabosti, pancytopenie. Je indikován pro léčbu revmatoidní artritidy dospělých a psoriatické artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, ankylozující spondylitidy a Crohnovy nemoci. Indikace pro psoriázu budou zřejmě shodné s ostatními biologiky. V USA byl schválen FDA k léčbě psoriázy roce 2008.

B. Modulátory T-buněk - inhibitorů cesty Th₁₇, ovlivňující podjednotku p40

Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka, která váže podjednotku p40 k IL-12 a IL-23. Tím působí jak na Th₁, tak Th₁₇ imunitní odpověď. Podává se subkutánně v dávce 45 nebo 90 mg (u pacientů nad 100 kg) po iniciaci v týdnu 0 a 4 každých 12 týdnů. Jeho efekt je zatím v porovnání s ostatními biologiky nejvyšší. Ačkoli nejsou zatím větší zkušenosti s léčbou kromě klinických studií,⁽²⁴⁾ nežádoucí vedlejší reakce jsou mírné a zahrnují infekce horních dýchacích cest, nazofaryngitidu, bolesti hlavy a artralgie. Více dat je třeba k hodnocení účinku na psoriatickou artritidu. Zatím je celosvětově léčeno asi 3000 nemocných.⁽⁶⁾

Indikacemi k podání biologik v ČR jsou těžká psoriáza postihující více než 10 % tělesného povrchu nebo PASI více než 10 a zároveň je splněno jedno z následujících kritérií:

- nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba (acitretin, metotrexát, cyklosporin A) – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance či kontraindikace;
- pacient nereaguje na standardní léčbu těžké psoriázy (acitretin, metotrexát, cyklosporin A, PUVA, 311 nm UVB), tj. po 3 měsících terapie není dostatečný efekt (zlepšení PASI nebo BSA o 50 % oproti výchozímu stavu) nebo by se musela zvyšovat dávka nad bezpečné limity;
- onemocnění nebylo v posledních 3 letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby.

Tato indikace byla schválena s tím, že léčba pacientů byla nejprve povolena jen jedenácti specializovanými pracovišti – centřum se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu těmito typy léčivými přípravky, tj. **Centřum pro biologickou léčbu psoriázy**, která jsou při všech fa-



kultních a krajských lůžkových odděleních (Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha, 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, LF UK a FN Hradec Králové, LF UK a FN Plzeň, MU a FN Brno Bohunice, MU a FN U svaté Anny v Brně a LF PU a FN Olomouc; krajské nemocnice Ústí n/Labem, České Budějovice, Ostrava). Další pracoviště mají smlouvy jen s některými pojišťovnami.

Kontraindikace biologické léčby zahrnují obecně podání dětem nebo těhotným a kojícím matkám, dále infekce (aktivní nebo rizikovní pacienti s bérčovými vředy, chronickými infekcemi plic, permanentním močovým katétre, latentní TBC), očkování živými vakcínami, maligní tumory a prekancerózy, těžký imunodeficit. Kontraindikací u anti-TNF α jsou demyelinizační choroby, systémový lupus erythematoses, městnavá srdeční nedostatečnost III.-IV. stupně.

Biologika jsou léky určené ke kontinuálnímu podávání, umožňují krátkodobou a snad i dlouhodobou remisi psoriázy spojenou s bezpečností, tolerancí a zlepšením kvality života. Součástí léčby je sledování pacientů v průběhu léčby, včetně jejich registru (v České republice je to tzv. **BioReP**). Biologika je třeba na přechodnou dobu vysadit, plánuje-li se u pacienta očkování živými vakcínami, chirurgický zákrok, dále při infekci, v graviditě. Ukončení léčby biologiky se provádí tehdy, dojde-li ke vzniku závažných nežádoucích účinků, k intoleranci, kontraindikaci či vzniku maligního nádoru nebo při neúčinnosti léčby. Ta se posuzuje jako menší než 50% zlepšení PASI nebo BSA po 3 měsících od zahájení terapie. Biologika lze nejen střídat, ale též kombinovat s klasickými léky i fototerapií. Léčebné postupy však jsou ve stadiu ověřování klinických zkušeností.

Kombinovaná léčba psoriázy využívá synergického efektu léčiv a postupů, vedoucích k rychlejší remisi klinických projevů a delšímu intervalu bez příznaků nemoci. Hlavní výhodou je možnost minimalizovat vedlejší nežádoucí účinky snížením dávek léků. Topická antipsoriatika (deriváty vitamínu D, anthranol, tazaroten a dehet) je vhodné podávat s kortikosteroidy. Kombinace dehtu a fototerapie (tzv. Goeckermanova metoda) nebo kombinace anthranolu a fototerapie (tzv. Ingramova metoda) se vzhledem k riziku karcinogeneze již v Evropě nedoporučují. Kombinace systémových léků (cyklosporinu, acitretinu, fumarátů a metotrexátu) byla považována za kontraindikovanou, nicméně současně podávání perorálního metotrexátu a cyklosporinu po krátkou dobu je účinné i u psori-

ázy refrakterní na léčbu. Metotrexát může být kombinován i s fototerapií a méně často se používá i dohromady s acitretinem. Cyklosporin byl s úspěchem kombinován s topickými kortikosteroidy, anthralinem a s analogy vitamínu D₃. S cyklosporinem byly kombinovány i furamáty a mykofenolát mofetil.⁽⁶⁾

Biologické léky byly vyvinuty k monoterapii a ke kontinuálnímu podávání, nicméně se užívají některé kombinace s klasickými systémovými léky. Metotrexát byl podáván v kombinaci se všemi biologiky, třebaže nejsou randomizované studie, které by prokázaly efekt této kombinace. Ale malá dávka metotrexátu může redukovat imunogenní působení inhibitorů TNF- α . Existuje i jedna studie, v níž byly kombinovány dva biologické léky (efalizumab a etanercept), kdy vyšší toxicita nebyla provázána vyšším účinkem.

Rotační léčba psoriázy byla v minulosti velmi využívána, avšak s nástupem biologik její obliba klesla. Smyslem je snížit dobu léčby, a tím redukovat toxicitu závislou na kumulativní dávce. Používá se hlavně střídání cyklosporinu a metotrexátu.

Studie srovnávající účinek systémové a biologické léčby jsou ojedinělé. Ve studii porovnávací efekt metotrexátu a adalimumabu za 16 týdnů u 271 pacientů byla popsána výborná odpověď na adalimumab 74 % vs. metotrexát 36 %, ale studie měla metodologické problémy.⁽²⁵⁾ Byla provedena i jedna srovnávací studie dvou biologik u 903 pacientů, která porovnávala ustekinumab (zlepšení PASI 75 u 68-74 % pacientů) a etanercept (zlepšení u 57 % nemocných). Dvě studie se věnovaly porovnání efektu léčby cyklosporinem vs. metotrexátem, v obou byl účinnější cyklosporin, ale byly zde opět metodologické problémy. Ve srovnání cyklosporinu s etretinátem byl účinnější cyklosporin (71 % vs. 47 %).

Mezi **další možnosti terapie** psoriázy patří psychoterapie (autosugesce pacienta, relaxační techniky – jóga, autogenní trénink, hypnóza, meditace, skupinová psychoterapie), redukční dieta má význam u obeztních pacientů,⁽¹⁰⁾ u akutních stavů (nedráždivá), u generalizovaných stavů (důraz na bylinné čaje, minerální vody, rybí tuk, pupalkový olej, vhodná nízkokalorická, dočasně vegetariánská strava), u pacientů s přidruženými chorobami (cukrovka aj.)

PREVENCE

Primární prevence, tj. zabránit vzniku lupénky, znamená nedoporučit rodičovství tam, kde oba rodiče mají genetickou zátěž. Sekundární prevence, tj. zabránit vzniku recidiv, zahrnuje tzv. udržovací terapii

(promazávání kůže, užívání léčebné kosmetiky) a prevenci vzniku provokujících faktorů – zdravý životní styl (dieta, pravidelný životní rytmus, dostatek spánku, žádný stres, alkohol a kouření, duševní hygiena aj.), předcházení vzniku infekcí a jejich důsledná léčba.

Vzhledem k tomu, že lupénka je chronické onemocnění, jež významně zhoršuje kvalitu života, je třeba k pacientům přistupovat individuálně a snažit se nalézt nejvhodnější léčebný postup. Ve srovnání s ostatními chronickými nemocemi se totiž ukazuje, že psoriáza má horší vliv na kvalitu života než astma, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus i nádorové onemocnění.⁽⁶⁾ Léčba psoriázy patří výhradně do rukou dermatologa. Ten by měl pacienta edukovat nejen o samotném kožním onemocnění, ale zejména o sdružených chorobách, kterým je možné do určité míry předcházet – včasnou diagnostikou a léčbou. Proto by každý pacient s lupénkou měl být pravidelně kontrolován dermatologem. Ten by měl nejen indikovat a kontrolovat léčbu, ale také v ročních intervalech zjišťovat BMI, vyšetřovat glykémii, hladinu lipidů, měřit krevní tlak a spolupracovat se všeobecným lékařem pro dospělé, pediatrem a dalšími specialisty. Seznam dermatologů, kteří se věnují léčbě psoriázy, lze nalézt na www.dermanet.cz. Pacienti mohou nalézt informace o psoriáze na webových stránkách odborných společností (www.aad.org, www.eadv.org, www.IFPA-psy.org, u nás na www.dermanet.cz nebo webových stránkách patientských organizací (www.europsy.org, u nás na www.spae.cz).

Literatura

1. TZU, J., KRULIG, E., CARDENAS, V., KERDEL, FA. *Biological agents in the treatment of psoriasis*. G Ital Dermatol Venereol, 2008, 143, p. 315-327.
2. HERCOGOVÁ, J. *Biologická léčba psoriázy*. Postgraduální medicína, 2010, 12, s. 132-138.
3. Van de KERKHOFF, PCM., SCHALKWIJK, J. *Psoriasis*. In BOLOGNIA, LJ., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 2nd ed, Mosby Elsevier, 2008, p. 115-135.
4. MENTER, A., GOTTLIEB, A., FELDMAN, SR., et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics*. J Am Acad Dermatol, 2008, 58, p. 826-850.
5. BOEHNCKE, WH., BOEHNCKE, S. *Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences*. G Ital Dermatol Venereol, 2008, 143, p. 307-313.
6. MENTER, A., KORMAN, NJ., ELMETS, CA., et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-*



-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, p. 137–174.

7. MENTER, A., GOTTLIEB, KB., FELDMAN, SR., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58, p. 826–850.

8. NĚMCOVÁ, A., KOVANDOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J. Quality of life in patients with chronic psoriasis. *JEADV*, 2007, 21, p. 33.

9. MICHET, CJ. Update on psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*, 2004, 43, p. 479–481.

10. HOSSLER, EW., MAROON, MS., MOWAD, CH. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, p. 198–200.

11. HERCOGOVA, J., RICCIERI, F., TRIPO, L., et al. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Therapy*, 2010, 23, p. 152–154.

12. LOTTI, T., HERCOGOVA, J., PRIGNANO, F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Therapy*, 2010, 23, p. 119–122.

13. ABUABARA, K., AZFAR, RS., SHIN, DB., et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Br J Dermatol*, 2010, 163, p. 586–592.

14. KAUFMANN, R., BIBBY, AJ., BISSONNETTE, R., et al. A new calcipotriol/betamethason dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 2002, 205, p. 389–393.

15. KREUTER, A., SOMMER, A., HYUN, J., et al. 1% Pimecrolimus, 0,005% calcipotriol, and 0,1% beta-methason in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*, 2006, 142, p. 1138–1143.

16. MENTER, A., KORMAN, NJ., ELMETS, CA., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy nad photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62, p. 114–135.

17. GOLLNICK, HP. Oral retinoids – efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol*, 1996, 135(Suppl.), p. 6–17.

18. LY, L., CZARNECKI, D. The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas during etanercept treatment for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2007, 157, p. 1076–1078.

19. SAUDER, DN., MAMELAK, AJ. Understanding the new clinical landscape for psoriasis: a comparative review of biologics. *J Cutan Med Surg*, 2004, 8, p. 205–212.

20. SMITH, CH., ANSTEY, AV., BARKER, JN., et al. British Association of Dermatologists guidelines for

use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*, 2005, 153, p. 486–497.

21. HADDICAN, MM., KOO, YM. Is tuberkulin skin testing reliable during anti-tumor necrosis factor- α therapy? A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, p. 195–197.

22. TYRING, S., GOTTLIEB, A., PAPP, K., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet*, 2006, 367, p. 29–35.

23. FURST, DE., WALLIS, R., BRODER, M., BEENHOUWER, DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36, p. 159–167.

24. LEONARDI, CL., KIMBALL, AB., PAPP, KA., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008, 371, p. 1665–1674.

25. SAURAT, JH., STINGL, G., DUBERTRET, L., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*, 2008, 158, p. 558–566.

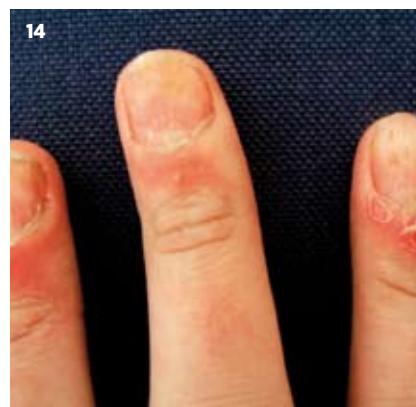
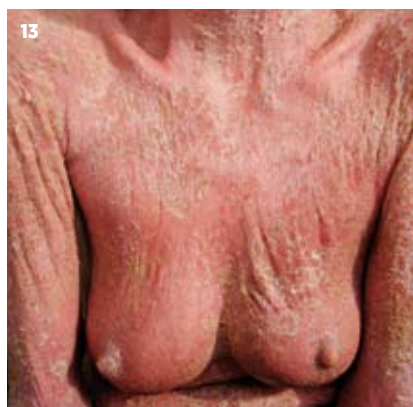
Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: jana.hercogova@gmail.com

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum pro léčbu psoriázy



Obr. 1, 2, 3, 4 Akutně exantematická psoriáza
Obr. 5–8 Chronicky stacionární psoriáza
Obr. 9 Inverzní psoriáza
Obr. 10–12 Pustulózní psoriáza
Obr. 13 Psoriatická erythrodermie
Obr. 14 Chronická psoriáza s postižením nehtů

Foto: archiv kliniky





Návrh léčby psoriázy v ČR

PSORIASIS ACUTA – PSORIÁZA AKUTNĚ EXANTEMATICKÁ

p. guttata, p. nummularis

obecné zásady: pátrat po infekční příčině, léky s nízkým iritačním potenciálem

1. **volba:** indifferenční vehikulum (TP, zinkový olej) s přísadou kortikosteroidů (střední síly)
2. **volba:** fototerapie UVB 311 nm (celková) + antipsoriatika (např. liq. carbonis detergentis 5% v TP)
3. **volba:**
 - a) acitretin (0,5 mg/kg... až 1 mg/kg, u žen ve fertilním věku místo acitretinu isotretinoin)
 - b) cyklosporin krátký puls 3–4 měsíce (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg)
 - c) metotrexát parenterálně (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden)

p. erythrodermica, p. pustulosa generalisata

obecné zásady: péče o vnitřní prostředí, vyloučit sepsi, léky s nízkým iritačním potenciálem

1. **volba:** indifferenční vehikulum (TP, zink. olej) s přísadou kortikosteroidů (střední síly)
2. **volba:**
 - a) acitretin (0,25 mg/kg... až 1 mg/kg, u žen ve fertilním věku místo acitretinu isotretinoin)
 - b) cyklosporin krátký puls 3–4 měsíce (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg)
 - c) metotrexát parenterálně (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden)
3. **volba:**
 - a) biologická léčba (infliximab, adalimumab, ustekinumab)
 - b) kombinovaná léčba: acitretin + cyklosporin, acitretin a inhibitory TNF-alfa, cyklosporin + metotrexát, etanercept, metotrexát + inhibitory TNF-alfa

PSORIASIS CHRONICA = PSORIÁZA CHRONICKY STACIONÁRNÍ

p. vulgaris (plaková)

A. psoriáza mírná a středně těžká

plaky kryté šupinami:

ANO: keratolytika 2–3 dny (do odšupení plaků) – 5–10% k. salicylová, 10% urea, poté 1.

NE: rovnou 1.

1. volba:

- a) topický kortikosteroid (TK) a derivát vitamínu D₃ (DVD₃, 1krát denně, na noc, max. 4 týdny) kombinovaný preparát

nebo

- b) TK* (1krát denně, na noc, max. 4 týdny) a DVD₃:
kalcipotriol 2krát denně (max. 100 g/ týden), kalcitriol 2krát denně (max. 30 g/den), takalcitol 1krát denně (max. 5 g denně)

* na obličej místo TK kalcineurinové inhibitory

- c) event. dehet, anthralin

zlepšení nálezu:

ANO: dále do zhojení:

- a) pondělí až pátek: derivát vitamínu D₃ (kalcipotriol, kalcitriol – 2krát denně, takalcitol 1krát denně)
- b) sobota a neděle: kombinace TK + DVD₃ 1krát denně

NE: přidat:

1. **volba:** fokusovaná UVB 308 nm, 311 nm nebo PUVA fototerapie (2–3krát týdně, max. 20–30krát)

2. **volba:** celková léčba – krátký puls 3–4 měsíce:

- a) cyklosporin (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg)
- b) acitretin (0,5 mg/kg... až 1 mg/kg, u žen ve fertilním věku místo acitretinu isotretinoin) nebo kombinace s UVB
- c) metotrexát (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden) nebo kombinace s UVB

po zhojení kožních lézí: léčebná kosmetika, emoliencia (do nové exacerbace)

B. psoriáza těžká

stejný postup, navíc:

- fototerapie UVB 311 nm, PUVA – celková místo fokusovaná
- biologická léčba – inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), inhibitory Th₁₇ (ustekinumab), volba se řídí asociovanými nemocemi, přítomností event. psoriatické artritidy

není-li léčba účinná: kombinovaná léčba:

- acitretin + biologická léčba (nebo isotretinoin + biologická léčba u žen ve fertilním věku)
- biologická léčba + UVB
- biologická léčba + metotrexát
- metotrexát + cyklosporin
- cyklosporin + biologická léčba (jen u mužů)

p. capillitii

plaky kryté šupinami:

ANO: keratolytika 2–3 dny (do odšupení plaků) – 5–10% k. salicylová, 10% urea, poté 1.

NE: rovnou 1.

obecné zásady: místo krémů a mastí použít **gel, šampon, roztok, olej, pěnu:**

1. volba:

topický kortikosteroid (TK) a derivát vitamínu D₃ (DVD₃, 1krát denně, na noc, max. 4 týdny)

nebo

TK (1krát denně, na noc, max. 4 týdny) a DVD₃ (kalcipotriol 2krát denně, max. 100 g/týden)



zlepšení nálezu:

ANO: léčebné šampony, léčebná kosmetika (do nové exacerbace)

NE: přidat

1. volba: fokusovaná UVB fototerapie (hřeben, 2–3krát týdně, max. 20–30krát)

2. volba: celková léčba – krátký puls 3–4 měsíce:

- cyklosporin (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg)
- acitretin (0,5 mg/kg... až 1 mg/kg nebo kombinace s UVB)
- metotrexát (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden)

po zhojení kožních lézí: léčebné šampony, léčebná kosmetika (do nové exacerbace)

a) cyklosporin (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg (krátký puls 3–4 měsíce)

b) acitretin (0,5 mg/kg... až 1 mg/kg nebo kombinace s UVB, PUVA několik měsíců)

c) metotrexát (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden)

3. volba: biologická léčba (při současné p. vulgaris)

4. volba:

- biologická léčba + acitretin
- cyklosporin + metotrexát
- intermitentně cyklosporin + biologická léčba
- metotrexát + biologická léčba

po zhojení kožních lézí: léčebná kosmetika, emolienca (do nové exacerbace)

p. unguium

obtížně léčitelná forma psoriázy

1. volba:

- topický kortikosteroid (TK) a derivát vitamínu D₃ (DVD₃, 1x denně, na noc, max. 4 týdny)

nebo

- TK (1krát denně, na noc, max. 4 týdny) a DVD₃ (kalcipotriol 2krát denně, kalcitriol 2krát denně, takalcitol 1krát denně)

1. volba: fokusovaná UVB fototerapie (2–3krát týdně, max. 20–30krát)

2. volba: celková léčba – krátký puls 3–4 měsíce:

- cyklosporin (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg)
- metotrexát (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden)

3. volba: biologická léčba (při současné p. vulgaris) – nejlepší efekt má infliximab

p. inversa

léčba vyžaduje nejen antipsoriatické léky, ale i antimykotika

1. volba:

- topický kortikosteroid (TK) a derivát vitamínu D₃ (DVD₃, 1krát denně, na noc, max. 4 týdny) kombinovaný preparát

nebo

- TK (1krát denně, na noc, max. 4 týdny) a DVD₃ (kalcipotriol 2krát denně, kalcitriol 2krát denně, takalcitol 1krát denně)

nebo

- kalcineurinové inhibitory (takrolimus, pimekrolimus – 2krát denně)

nebo

- kombinace antipsoriatik a antimykotik

zlepšení nálezu:

ANO: dále do zhojení:

- pondělí až pátek: derivát vitamínu D₃ 2krát denně
- sobota a neděle: kombinace TK + DVD₃ 1krát denně

NE: přidat

1. volba: fokusovaná UVB fototerapie (2–3krát týdně, max. 20–30krát)

2. volba: celková léčba – krátký puls 3–4 měsíce:

- cyklosporin (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg)
- acitretin (0,5 mg/kg... až 1 mg/kg nebo kombinace s UVB)
- metotrexát (5 mg/týden... á 2 týdny zvýšit o 2,5 mg na 15–25 mg/týden)

po zhojení kožních lézí: léčebná kosmetika, emolienca (do nové exacerbace)

p. palmoplantaris, p. pustulosa palmoplantaris

plaky kryté šupinami:

ANO: keratolytika 2–3 dny (do odšupení plaků) – 5–10 % k. salicylová, 10% urea, poté 1.

NE: rovnou 1.

1. volba:

- topický kortikosteroid (TK) a derivát vitamínu D₃ (DVD₃, 1krát denně, na noc, max. 4 týdny) kombinovaný preparát

nebo

- TK (1krát denně, na noc, max. 4 týdny) a DVD₃ (kalcipotriol 2krát denně, kalcitriol 2krát denně, takalcitol 1krát denně)

zlepšení nálezu:

ANO: dále do zhojení:

- pondělí až pátek: derivát vitamínu D₃ 2krát denně
- sobota a neděle: kombinace TK + DVD₃ 1krát denně

NE: přidat

1. volba: fokusovaná UVB nebo PUVA fototerapie (2–3krát týdně, max. 20–30krát) – několik měsíců

2. volba: celková léčba:

LÉČBA PSORIÁZY U DĚTÍ DO 18 LET

při léčbě psoriázy u dětí je nutné zvážit přínos léčby vs. rizika z dlouhodobého pohledu, obvykle není konkrétní lék doporučen, protože nebyly dělány klinické studie u dětí a s preparáty v dětském věku nejsou zkušenosti

1. volba: místní léčba

- emolienca, keratolytika, léčebná kosmetika
- kortikosteroidy, ev. inhibitory kalcineurinu (takrolimus, pimekrolimus)



- c) kalcipotriol (na malé plochy, max. 75 g/týden u dětí nad 12 let, max. 50 g/týden u dětí 6–12 let)
- d) dehet

2. **volba:** fototerapie UVB 311 nm nebo UVB

3. **volba:** systémová léčba

- a) metotrexát (0,2–0,4 mg/kg/týden s. c.), ev. + UVB
- b) cyklosporin krátkodobě (2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg (krátký puls 3–4 měsíce)

4. **volba:** biologická léčba

- a) etanercept (jediný má FDA v indikaci psoriázy u dětí)
- b) infliximab, adalimumab

topické kortikosteroidy, biologika
léky zařazené do kategorie C: analoga vitamínu D₃, PUVA, cyklosporin

léky zařazené do kategorie X: acitretin, isotretinoin, metotrexát

1. **volba:** místní léčba

- a) emoliencia, keratolytika, léčebná kosmetika
- b) kortikosteroidy
- c) analoga vitamínu D₃ – po zvážení rizika na omezenou dobu

nebo

fototerapie UVB 311 nm nebo UVB (krýt obličej)

LÉČBA PSORIÁZY V GRAVIDITĚ

při léčbě psoriázy v graviditě je nutné zvážit přínos léčby vs. rizika, obvykle není konkrétní lék doporučen, protože nebyly dělány klinické studie u gravidních, a tudíž nejsou ani klinické zkušenosti léky zařazené do kategorie B:

Inzerce A111015572

Knižní novinky

z edice Aeskulap

AESKULAP



Léčba pooperační bolesti

z. aktualizované vydání

Kniha přináší doporučení pro léčbu pacientů rozdělená podle předpokládané intenzity pooperační bolesti a rovněž nezbytná základní teoretická východiska. Rozsáhlá stať je věnována organizaci léčby pooperační bolesti v tuzemských podmínkách. Text je koncipován jako možné

návody řešení modelových situací s tím, že konkrétní postupy jsou na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Autoři: Jiří Málek, Pavel Ševčík a kol.

Doporučená cena 360 Kč*



Biologická léčba v revmatologii

Monografie podává přehled nejaktuálnějších poznatků o biologické léčbě, která se stala pevnou součástí komplexní péče o pacienty se závažnými revmatickými chorobami. Přípravky jsou podrobně probírány z hlediska mechanismu působení, indikací a účinnosti u jednotlivých onemocnění i potenciálních nežádoucích účinků

a kontraindikací. Nechybí přehled dávkování a způsobů podávání ani informace o současných podmínkách aplikace a centrech biologické léčby v ČR.

Autorka: MUDr. Marta Olejárová, CSc.

Doporučená cena 250 Kč



MEDICAL SERVICES

komplexní informační servis ve zdravotnictví

Při objednání na **knihy.cz**
sleva 15%



NÁZVY SPECIALIT A DÁVKOVÁNÍ

Místní léky

analoga vitamínu D₃

- kalcipotriol (CALCIPOTRIOL SANDOZ 0,05 mg/g crm., ung.; DAIVONEX crm., ung., sol.) – 2krát denně, max. 100 g týdně
- kalcitriol (SILKIS ung.) – 2krát denně, max. 30 g denně a 210 g týdně
- takalcitol (CURATODERM ung.) – 1krát denně, max. 5 g denně a 70 g týdně

kortikosteroidy slabě účinné (I. skupina):

- hydrokortizon (HYDROCORTISON LÉČIVA ung.)
- prednizolon (LINOLA-H-FETT N crm.)

kortikosteroidy středně účinné (II. skupina):

- hydrokortizon-butyrát (LOCOID 0,1% crm., ung., LOCOID 0,1% LOTION sol., LOCOID CRELO 0,1% eml., LOCOID LIPOCREAM 0,1% crm.)
- desonid (LOCATOP crm.)
- triamcinolon (TRIAMCINOLON – IVAX sol., TRIAMCINOLON HBF crm., TRIAMCINOLON LÉČIVA crm., ung.)
- alklometazon (AFLODERM crm., ung.)
- dexametazon (DEXAMETHAZON LÉČIVA crm., ung.)

kortikosteroidy silně účinné (III. skupina):

- betametazon (BELODERM crm., ung., BETESIL drm. emp. med., BETNOVATE crm., ung., DIPROSONE crm., ung., KUTERID crm., ung.)
- fluocinolon-acetonid (FLUCINAR gel, ung.)
- mometazon (ELOCOM crm. sol., ung.)
- metylprednizolon-aceponát (ADVANTAN crm., ung., eml., drm. crm. ole)
- flutikazon (CUTIVATE crm., ung.)
- prednikarbát (DERMATOP crm., ung.)

kortikosteroidy velmi silně účinné (IV. skupina):

- klobetasol (CLOBEX shp., DERMOVATE crm., ung.)
- halcinonid (BETACORTON sol.)

kombinované preparáty:

– s analogy vitamínu D₃ (1. volba):

- kalcipotriol + betametazon dipropionát (DAIVOBET ung., XAMIOL gel) – 1krát denně po dobu 4 týdnů, dále u p. vulgaris 2krát týdně „víkendová terapie“ v kombinaci s DVD₃, max. 100 g týdně – s kyselinou salicylovou (plaky s šupinami):
- triamcinolon + k. salicylová (TRIAMCINOLON S LÉČIVA ung.)
- betametazon + k. salicylová (BELOSALIC sol., ung., DIPROSALIC sol., ung.)
- mometazon + k. salicylová (MOMESALIC ung.)
- halcinonid + k. salicylová (BETACORTON S sol.)

Celkové léky

- acitretin (NEOTIGASON 10 mg, 25 mg cps.) – 0,5 mg/kg... až 1 mg/kg, u žen ve fertilním věku místo acitretinu isotretinoin
- isotretinoin (AKNENORMIN 10 mg, 20 mg cps.; CURACNÉ 5 mg, 10 mg, 20 mg cps.; ISOTRETIN SANDOZ 10 mg, 20 mg; ROACCUTANE 10 mg, 20 mg) – 0,5 mg/kg... až 1 mg/kg
- cyklosporin (CIKLOSPORIN MYLAN 50 mg, 100 mg tbl.; SANDIMUN NEORAL 50 mg, 100 mg tbl.; EQUORAL 50 mg, 100 mg sol.) – 2,5–3 mg/kg, 4 týdny... až 5 mg/kg
- metotrexát (METHOTREXAT „EBEWE“ j. sol.; METHOTREXATE-TEVA 25 mg/ml, 100 mg/ml, inj. sol.; METHOTREXAT LACHEMA 5, 20, 50, 1000 inj. sol.; 2,5, 10 tbl.; METHOTREXAT LEDERLE tbl. 2,5 mg, 10 mg; METHOTREXAT-TEVA 2,5 mg, 10 mg; METOJECT 10 mg/ml inj. sol.) – 0,2–0,4 mg/kg/týden s. c.)
- adamilumab (HUMIRA inj. sol.) – 1krát 80 mg s. c., dále 40 mg á 2 týdny
- etanercept (ENBREL inj. sol.) – 2krát týdně 50 mg s. c. 12 týdnů, poté 2krát týdně 25 mg s. c.
- infliximab (REMICADE inj. sol.) – 5 mg/kg v infúzi v týdnu 0, 2, 6 a dále á 8 týdnů
- ustekinumab (STELARA inj. sol.) – 45 mg nebo 90 mg s. c. v týdnu 0, 4 a dále á 12 týdnů



Chronické žilní onemocnění a léčba venofarmaky

Pospíšilová A.

SOUHRN

Chronické žilní onemocnění patří celosvětově k nejrozšířenějším zdravotním poruchám, které v současné době zaznamenává stoupající tendenci. Toto onemocnění zahrnuje všechny anomálie žilního systému dolních končetin, které trvají delší dobu a jsou indikovány k vyšetření a léčbě. Chronické žilní onemocnění je nejednotnou skupinou žilního postižení, které se manifestuje širokou škálou klinických příznaků a symptomů. Léčba chronického žilního onemocnění zahrnuje metody radikální a konzervativní – zevní komprese a venofarmaky. Venofarmaka jsou léky s účinkem venotonickým, antiedematózním, protizánětlivým, kapilarotonickým a lymfotropním. Léčba venofarmaky má však specifické indikace, má-li se projevit její pozitivní účinek. Jsou indikována především na potlačení subjektivních příznaků a k redukci otoku.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronické žilní onemocnění • léčba • venofarmaka

SUMMARY

Pospíšilová, A. Chronic venous disease and treatment with veno pharmacological agents Chronic venous disease belongs worldwide among the most common health disorders, which currently records a rising trend. This disease includes all anomalies of the lower extremities venous system, which last for a longer period of time and are indicated for examination and treatment. Chronic venous disease is a non-uniform group of venous impairment, which is manifested by a wide range of clinical signs and symptoms. The treatment of chronic venous disease includes radical and conservative methods - external compression and veno pharmacological agents. Venofarmacological agents have a venotonic, antiedematous, anti-inflammatory, capillarotonic and lymphotropic effect.

However, treatment with veno pharmacological agents must be indicated only in specific cases, should its positive effect be expressed. They are particularly indicated for the suppression of subjective symptoms and for oedema reduction.

KEYWORDS

chronic venous disease • treatment • veno pharmacological agents

Onemocnění žilního systému dolních končetin patří celosvětově k nejrozšířenějším zdravotním poruchám, které postihují s různým stupněm závažnosti převážnou část dospělé populace. V současné době lze pozorovat nárůst tohoto onemocnění, což na jedné straně souvisí se stylem života moderní společnosti a zvyšujícím se průměrným věkem obyvatel, na druhé straně se zvýšením uvědoměním a sebezpozorováním současné generace. Velmi výstižně toto onemocnění charakterizuje prof. Kappert, který píše: „Na žilní onemocnění se musíme dívat jako na onemocnění lidové“.

K získání exaktních údajů o žilních onemocněních byla provedena řada epidemiologických studií.^(1, 2, 3) Navzdory jejich výsledkům nejsou dostupné údaje o prevalenci a incidenci chronických žilních onemocnění jednoznačné, značně se liší podle různých metod hodnocení, podle kritérií definování projevů souvisejících s žilním onemocněním, geografických lokalit a výběru populačních skupin.

Onemocnění žilního systému se projevuje rozmanitými klinickými příznaky a většinou je provázeno různými subjektivními symptomy v závislosti na hemodynamické poruše.⁽⁴⁾ I když je to onemocnění s relativně nízkou mortalitou, jeho morbidita je vysoká. Navíc je provázeno zvýšenými ekonomickými náklady zdravotní péče a sociálními nároky.⁽⁵⁾ Onemocnění také nepříznivě zasahuje do kvality života postiženého jedince, omezuje jeho fyzickou aktivitu, mnohdy vede až k sociální izolaci.⁽⁵⁾

TERMINOLOGIE

Název „**chronické žilní onemocnění**“ (CVD) zahrnuje všechny klinické anomálie dolních končetin, které mají žilní příčinu, trvají delší dobu a jsou indikovány k vyšetření a léčbě.⁽⁶⁾ Tyto projevy mohou být klinicky bezvýznamným, pouze kosmetickým defektem, ale často s výraznými subjektivními stesky, které mohou být odrazem skryté funkční poruchy.

Většina projevů však přechází do chronického průběhu a stavu chronické žilní insuficience s možností závažných komplikací. Chronické žilní onemocnění je tedy nejednotnou skupinou žilního postižení, které se manifestuje širokou škálou příznaků od nekomplikovaných stavů až po bérkové vředy. Klinické známky a symptomy chronického žilního onemocnění nejvíce vystihuje CEAP klasifikace, která kromě klinických známek respektuje také aspekty etiologické, anatomické a patofyziologické (Tab. 1). „Chronické žilní onemocnění“ zahrnuje podle této klasifikace spektrum klinických projevů označených třídou Co-C6, zatímco pojem „chronická žilní insuficience“ je vyhrazen pro těžší projevy vyjádřené označením C4-C6.⁽⁴⁾ Termín chronické žilní onemocnění je více obecný, nadřazený pojmem následujícím.

„**Chronická žilní insuficience**“ vyjadřuje patofyziologický stav dolních končetin, při kterém jsou porušeny mechanismy návratu žilní krve, jejichž následkem vzniká hypertenze v žilním systému, provázená kožními, případně podkožními změnami. Chronická žilní insuficience je projevem dekompenzace žilního onemocnění povrchových nebo hlubokých žil, případně se může jednat o kombinaci poruch předcházejících. Může být také způsobena obstrukcí venózního odtoku, poruchami mechanismu svalové žilní pumpy nebo arteriovenózními fistulami.⁽⁴⁾ Častou příčinou chronické žilní insuficience je trombóza hlubokých žil. Účinnými antikoagulačními prostředky trombus většinou rekanalizuje, ale zanechává destruktivní



Tab. 1 Klasifikace CEAP

C – klinické projevy (stupeň 0–6)

- C 0 a, s: žádné viditelné známky chronické žilní insuficience
- C 1 a, s: teleangiektázie, retikulární varixy
- C 2 a, s: varixy
- C 3 a, s: otok
- C 4 a, s: kožní změny – pigmentace, ekzém, lipodermatoskleróza, atrophia blanche
- C 5 a, s: kožní změny a jizva po zhojeném vředu
- C 6 a, s: kožní změny a flolidní ulcerace

E – Etiologická klasifikace (Ec, Ep, Es):

- Ec – kongenitální příčina
- Ep – primární forma
- Es – sekundární forma (posttrombotická, posttraumatická a jiná)
- En – žilní příčina není definována

A – Anatomická klasifikace (As, Ad, Ap):

- As – postižení povrchových žil
- Ad – postižení hlubokých žil
- Ap – postižení perforátorů
- An – lokalita není určena

P – Patofyziologická klasifikace (Pr, Po, Pr,o):

- Pr – reflux
- Po – obstrukce
- Pr,o – reflux, obstrukce
- Pr,o – reflux i obstrukce
- Pn – není specifikována patofyziologie

a nedomykavě chlopně. Po určité době latence dochází ke vzniku posttrombotického syndromu.

„**Posttrombotický syndrom**“ lze definovat jako onemocnění, které zahrnuje známky a symptomy vzniklé důsledkem hluboké žilní trombózy.

„**Varixy**“ (varikózní žíly) jsou definovány jako kombinace dilatace a elongace žil, které se stávají vinutými a podle typu, rozsahu a lokalizace indukují patologickou cirkulaci.⁽⁴⁾

ETIOPATOGENEZE

Základní biomechanickou, resp. fyzikální příčinou chronické žilní insuficience je **žilní hypertenze**,⁽⁷⁾ ve většině případů zapříčiněná refluxem nedomykavými žilními chlopněmi, méně často obstrukcí žilního lumina, případně kombinací obstrukce a refluxu. Při insuficienci chlopní v povrchových žilách dochází k obrácení krevního toku z proximálních úseků do distálních oblastí, kde se rozvíjí žilní hypertenze. Při insuficienci chlopní v hlubokých žilách krev penduluje v hlubokém žilním systému, kde dochází k žilní stáze, krev proudí z hlubokých žil insuficientními perforátory, které nejsou schopny

odolávat zvýšenému tlaku do povrchového systému, s následnou, tzv. ambulatorní žilní hypertenzí.

Příčina vzniku žilní hypertenze je jasná u **kongenitálních anomálií** žilního systému, stejně tak u **sekundární chronické žilní insuficience**.

V posledních letech byla řada vědecko-výzkumných prací zaměřena k objasnění etiologie **primární chronické žilní insuficience** a ke změnám, které vedou k perzistujícímu zánětu kůže a podkoží, k poruchám tkáňové architektury, ke sklerotizaci tukové tkáně, svalové facie a k bérčovému vředu.

Nejnovější výzkumy ukazují, že u primární žilní insuficience, zapříčiněné primárně vzniklými varixy, jsou změny žilních chlopní výsledkem **zánětlivého procesu**, který současně postihuje i žilní stěnu, jak dokazují monoklonálními protilátkami identifikované infiltráty monocytů a makrofágů v cípech chlopní a v žilní stěně u jedinců s varikózně změněnými žilami.⁽⁸⁾ Tyto nálezy potvrzují, že zánětlivé pochody souvisejí se strukturální remodelací žilních chlopní a vedou k vývoji varixů. Zároveň také vysvětlují, proč je chronické venózní onemocnění, zejména ve svém počátku, spojeno se symptomy bolesti.

Stále však existuje řada hypotéz zabývajících se odpovědí na otázku, proč varixy u některých osob vznikají a u jiných nikoliv. Často je uváděna např. teorie o sníženém počtu chlopní, jak dokazují některé angioskopické práce o patologickém nálezu v segmentu vena saphena magna.⁽⁸⁾ Z mechanismů, které vedou ke kaskádě aseptického zánětu, se uvádí četné rizikové faktory a spouštěcí mechanismy, které vedou ke vzniku žilní hypertenze, axiálnímu refluxu a cestou zánětlivých změn k inkompetenci chlopní a k manifestaci primárních varixů (Tab. 2).⁽⁶⁾

Účinkem biofyzikálních složek dochází ke ztenčení, elongaci, napnutí, případně roztržení chlopní, což je spojeno s následnými degenerativními změnami chlopní, které vedou ke ztlustění chlopní, kontrakci, event. adhezi.⁽⁹⁾

Zánětlivý proces sehrává klíčovou roli v progresi onemocnění a předchází všem dalším příznakům a projevům chronického žilního onemocnění. Zvýšená exprese adhezivních molekul leukocyty a endoteliálními buňkami vede ke zvýšené adhezi leukocytů k endotelu, průniku do subendoteliálních vrstev chlopní a žilních stěn, kde zánětlivá reakce pokračuje.

Tyto změny v oblasti **makrocirkulace** se s následnou sekvencí promítají do

Tab. 2 Spouštěcí mechanismy a rizikové faktory zánětlivé reakce u CVD

- snížený počet chlopní
- zvýšená distenzibilita pojivové tkáně
- genetická dispozice
- pohlaví – větší výskyt u žen
- opakované gravidity
- hormonální vlivy – antikoncepce
- způsob života – dlouhodobá statická zátěž
- zvýšený abdominální tlak – sedavé zaměstnání, obstrukce
- obezita
- věk
- sauna a horké koupele
- kouření
- úrazy a operace DK
- snížený počet chlopní



mikrocirkulace – kapilár, intersticia a lymfatických kapilár, zejména do postkapilárních venul, kde jsou příčinou lipodermatosklerózy a dalších trofických změn, které vyúsťují až v bérčový vřed. V důsledku žilní hypertenze jsou kapiláry dilatované, elongované, stočené a u těžších forem žilní insuficience výrazně v počtu redukovány. Žilní hypertenze snižuje tlakový gradient v kapilárách, kapilární perfúzní tlak, a tím i kapilární průtok. Leukocyty při zpomaleném průtoku a současném působení odchýleného stříhového stresu se pohybují podél vnitřní stěny kapilár mnohem menší rychlostí než buňky volně unášené centrálním proudem (koulivý pohyb), účinkem exprimovaných adhezivních molekul adherují k poškozenému endotelu a formou diapedézy migrují do intersticia. Při kontaktu s cévním endotelem se aktivují, nastává jejich degranulace s následným uvolňováním proteolytických enzymů a reaktivních forem kyslíku a dusíku.⁽¹⁰⁾

Takto navozená zánětlivá reakce destruuje podkožní tkáň, případně vede k jejímu úplnému zničení se vznikem bérčového vředu.

Podle současných vědeckých poznatků se ukazuje, že **nejenom klinické příznaky, ale i symptomy** jsou výsledkem zánětlivého procesu při žilní hypertenzi, který postihuje žilní chlopně i stěnu. Důsledkem zánětlivé reakce dochází k uvolňování zánětlivých mediátorů, které dráždí nervová zakončení v žilní stěně a chlopní.

Lze tedy konstatovat, že zánětlivé procesy zahrnující interakci – leukocyt a endotelální buňky – se odehrávají jednak na úrovni **makrocirkulace** se zánětlivou reakcí chlopní, která vede k jejich poškození a ke vzniku refluxu, později k remodelaci žilní stěny a k vytvoření varixů, a jednak na úrovni **mikrocirkulace**, kde vedou k poškození endotelu kapilár, jsou příčinou otoků, chronického zánětu, kožních a tkáňových změn, z nichž nejzávažnější je bérčový vřed.

KLINICKÉ PROJEVY⁽¹¹⁾

Teleangiektázie – dilatované, modrofialové intradermální venuly o průměru do 1 mm.

Retikulární vény – modře prosvítající, vinutě formované intradermální vény o průměru od 1 do 3 mm, dobře viditelné u jedinců s tenkou, transparentní kůží.

Varikózní vény – subkutánně uložené, dilatované, tubulární nebo hadovitě se vinoucí rozšířené vény, jejichž průsvit je větší než 3 mm.

Corona phlebectatica – četné intradermální vény malého průměru na mediální a laterální straně nohy a v krajíně pod kotníky.

Otok (flebedém) – zvýšený objem extravazální tekutiny v kůži a podkoží, objevují se zpočátku kolem kotníků, může však postihnout celý bérce. Je obvykle prvním příznakem počínající chronické žilní nedostatečnosti. Otoky dolních končetin z žilní nedostatečnosti jsou příčinou pocitu tlaků, napětí, parestézií, bolesti, případně dalších nepříjemných senzací.

Pigmentace – tmavě hnědé zbarvení kůže, podmíněné hemosiderinem z krevních extravazátů, s predilekční lokalizací v dolních třetinách bérců.

Dermatitida ze stázy – růžově zbarvená, svědicí, zpočátku suchá kůže, u které při postupujícím otoku může dojít k progresi až do fáze mokrání.

Mikrobiální ekzém – častá komplikace chronického žilního onemocnění s tendencí k hematogennímu rozsevu. Je projevem senzibilizace na antigeny mikrobiální flóry. Kromě typických ekzémových papulí seskupených do hromádek jsou přítomny pustuly.

Lipodermatoskleróza – fibroticky změněný, vazivově organizovaný, původně měkký zánětlivý edém kůže a podkožní tkáně. Klinicky se jeví jako plošný, tvrdý infiltrát, lokalizovaný v dolní třetině bérce. Lesklá, skleroticky změněná kůže lýtká způsobuje jeho lahovitý vzhled.

Atrophia blanche (bílá atrofie) – převážně v oblasti kolem kotníku lokalizovaná,

lesklá, perleťovitého vzhledu, atrofická, nepravidelně tvarovaná ložiska s červeným nebo hyperpigmentovaným lemlem na periferii. Jsou vždy výrazem těžkého žilního postižení s tendencí ke tvorbě ulcerací.

Bérčový vřed (ulcus cruris venosum) – ztráta kožní substance, mnohdy zasahující hluboko do tkání podkožních. Rozsah postižení žilního systému určuje jeho velikost a hojivou schopnost. Bérčový vřed se objevuje nejčastěji v krajíně nad vnitřním kotníkem, může však být lokalizován kdekoliv na bérce.

SUBJEKTIVNÍ SYMPTOMY

Subjektivní příznaky u chronického žilního onemocnění jsou velmi variabilní, mohou být přítomny ve všech klasifikačních třídách Co–C6 klinických projevů a většinou odpovídají stupni závažnosti chronického žilního onemocnění. Zcela vzácně bývají klinické projevy asymptomatické, na druhé straně však mohou být přítomny i v absenci klinických projevů (C0) a jsou tak varujícím signálem před progresí onemocnění. Pro většinu symptomů je charakteristické, že se zlepšují při elevaci končetin, po přiložení kompresivních obinadel a při pohybu. Naopak se zhoršují při dlouhodobém stání a sezení.

Mezi nejčastěji uváděné symptomy patří: bolest, pocit tíhy, únavy, napětí, noční křeče, pocit tepla, pocit neklidných nohou, svědění, event. další (Tab. 3).^(6, 12, 13)

Nejnovejší vědecké výzkumy ukazují, že původ u většiny symptomů spočívá v zánětlivé reakci, která postihuje chlopně a žilní stěnu při zvýšeném žilním tlaku v dolních končetinách.

BOLEST

Bolest udává 40–60 % nemocných s chronickým žilním onemocněním, zejména ve stadiu chronické žilní insuficience. Bolest může být lokalizovaná např. v místech varikózně rozšířené žíly, aniž by se jednalo o superficiální tromboflebitidu, nebo může mít difúzní charakter, a to i u jedinců bez klinických známek onemocnění. Příčina bolesti spočívá ve strukturálních a funkčních abnormalitách žilního systému dolních končetin. Při žilní hypertenzi a odchýleném stříhovém stresu dochází k infiltraci chlopní a žilní stěny mastocyty, monocyty/makrofágy a T-lymfocyty, které uvolňují zánětlivé mediátory – bradykinin, prostaglandiny, leukotrieny, serotonin, interleukiny. Senzorická vlákna sympatiku kolem venul a také v intimě a medii žilní stěny

Tab. 3 Symptomy CVD

- bolest
- pocit napětí nohou
- pálení nohou
- parestézie
- pocit brnění nohou
- pocit těžkých nohou
- pocit neklidných nohou
- pocit unavených nohou
- svědění
- křeče
- otok



mají nociceptivní receptory (C nociceptory), které jsou citlivé na mediátory zářnosti a zprostředkovávají pocit bolesti. Předpokládá se tedy, že bolest při chronickém žilním onemocnění je dána interakcí leukocyt-endotel s kaskádou zánětlivých mediátorů, které se uvolňují a působí již v časně fázi onemocnění a vyvolávají neložalizovaný nociceptivní vjem.^(14, 15) Tímto mechanismem lze vysvětlit, proč mnozí pacienti trpí bolestí již od počátečního stadia žilního onemocnění.

POCIT NEKLIDNÝCH NOHOU

Dostavuje se obvykle při dlouhodobém stání či sezení nebo v noci. Souvisí s hypoxií ve vasa vasorum a s hemoreologickými změnami, zejména s hyperviskozitou a zvýšenou agregací červených krvinek.

POCIT TĚŽKÝCH NOHOU

Tento pocit patří mezi nejčastěji uváděné symptomy. U žen jsou často tyto symptomy vázány na menstruační cyklus (premenstruační), dále byl zaznamenán sezónní výskyt v závislosti na ročním období, na klimatických podmínkách, případně dalších.

NOČNÍ KŘEČE

Noční křeče jsou častým steskem pacientů s chronickým žilním onemocněním, pravděpodobně zapříčiněným hypoxií žilní stěny (tunica media). Křeče patří mezi příznaky nespecifické, které mohou být také vyvolány svalovou extenzí, kouřením, zvýšeným příjmem alkoholických nápojů či poruchou elektrolytového hospodářství.

SVĚDĚNÍ (PRURITUS)

Svědění kůže může souviset se suchou, hyperkeratotickou kůží u chronické žilní insuficience, s otoky nohou nebo s dermatózami, které patří do klinického obrazu chronického žilního onemocnění.

LÉČBA

Léčebným cílem u osob s CVD je prevence a zabránění fixace žilní hypertenze, redukce otoku, odstranění bolesti, zánětlivých změn, zhojení ulcerací a předcházení recidivám. Proto musí být léčba zaměřena především na korekci žilní hypertenze a na snížení aktivity a adherence leukocytů k endoteliálním buňkám.

Léčbu CVD lze rozdělit na:

1. konzervativní (symptomatickou),
2. chirurgickou (kauzální).

Chirurgické metody jsou zaměřeny na korekci žilní regurgitace a fixace žilní hypertenze, na odstranění žilního refluxu

různými metodami – flebektomie, SEPS (subfasciální endoskopické přerušování perforátorů), radiofrekvenční a laserová ablace, sklerotizace varixů, event. další. Je třeba konstatovat, že v současné době se mezi chirurgickými metodami stále více uplatňují miniinvazivní postupy. Volba způsobu léčby vychází z precizně diagnostikovaného patologickoanatomického nálezu, doplněného funkčním vyšetřením s ohledem na stadium onemocnění a subjektivní potíže nemocného, neboť každá metoda má své indikace.

Konzervativní léčba zahrnuje:

1. venofarmaka,
2. zevní kompresi,
3. režimová opatření, která vedou ke zlepšení klinických projevů a úlevě subjektivních potíží.

VENOFARMAKA V LÉČBĚ

Ze současných experimentálních a klinicky ověřených poznatků na biomechanické, biochemické, buněčné a molekula-

ární úrovni o mechanismech zapojených do vývoje chlopenních vad a zánětlivých pochodů zapříčiňujících pestrý obraz chronického žilního onemocnění vyplývá, že dnešní farmakoterapie skýtá možnost ovlivnit cílenou léčbou venofarmaky mnohé mechanismy – adhezi, endoteliální interakci, aktivaci a migraci leukocytů.

Venofarmaka jsou léky působící na žilní systém, mnohdy označované jako léky venoaktivní, flebotropní, vazokativní, venotonika, případně jinak. I když účinek těchto přípravků není zcela jednoznačně objasněn, je známo, že ovlivňují mechanické a humorální faktory, které vedou ke vzniku žilní hypertenze, postupně k vývoji chronické žilní nedostatečnosti a v konečném důsledku k poškození tkáňové troficity. V oblasti makrocirkulace se jejich účinek projevuje především tím, že ovlivňují žilní tonus, distenzibilitu žilní stěny, funkci insuficientních chlopní a rozvíjející se zánětlivou reakci, která

Tab. 4	Účinek venofarmak v oblasti mikrocirkulace
<ul style="list-style-type: none"> • snižují adhezi a aktivaci leukocytů • snižují uvolňování zánětlivých mediátorů • snižují kapilární hyperpermeabilitu • snižují kapilární fragilitu 	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují fibrinolýzu • zvyšují krevní viskozitu • zlepšují transkutánní parciální tlak kyslíku • případně účinek lymfotropní

Tab. 5	Venoaktivní léky v ČR ⁽¹⁶⁾	
Název	Složení	Dávkování/den
Aescin	escin 20 mg	3x 1 tbl.
Anavenol	rutosid 30 mg + dihydroergokristin 0,5 mg + eskulin 1,5 mg	3x 1 tbl.
Antistax	extr. folii vitis viniferae 180 mg	1x 2 tbl.
Ascorutin	rutosid 20 mg + kyselina askorbová 100 mg	3x 1 tbl.
Cilkanol	troxerutin 300 mg	3x 1 kapsle
Cyclo 3 fort	ruscus extr. 150 mg + hesperidin 150 mg + kys. askorbová 100 mg	2x 1 kapsle
Danium	kalcium dobesilát 250 mg	1-2x 1 tbl.
Detralex	diosmin 450 mg + hesperidin 50 mg	1x 2 tbl.
Dobica	kalcium dobesilát 250 mg	2-3x 1 kapsle
Doxium	kalcium dobesilát 500 mg	1-2x 1 kapsle
Ginkor Fort	gingko extr. 14 mg + heptaminol 30 mg + troxerutin 300 mg	2x 1 kapsle
Glyvenol	tribenosid 400 mg	2x 1 kapsle
Reparil	escin 20 mg	3x 1 tbl.
Venoruton	oxerutin 300 mg	3x 1 kapsle
Yellon	escin 20 mg	3x 1 kapsle



Tab. 6 Klasifikace venoaktivních léků ^(18, 24)		
Skupina	Látka	Původ
benzopyrony alfa-benzopyrony	kumarin	<i>Mellilotus officinalis</i> <i>Asperula odorata</i>
gama-benzopyrony (flavonoidy)	diosmin mikroniz. purif. flavonoid. frakce rutin a rutosidy (troxerutin, HR)	<i>Citrus</i> spp. <i>Sophora japonica</i> L. <i>Sochora japonica</i> L. <i>Eucalyptus</i> spp. <i>Fagopyrum esculentum</i>
saponiny	escin	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.
	ruscus extr.	<i>Ruscus aculeatus</i> L.
jiné rostl. extrakty	antocyany	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.
	prontocyanidiny (oligomery)	<i>Vitis vinifera</i> <i>Pinus maritima-Pycnogenol</i>
	gingko biloba	<i>Gingko biloba</i> L.
	quercetin glukuronid	<i>Folia vitis viniferae</i>
syntetické látky	dobesilát	syntetický
	benzaron	syntetický
	naftazon	syntetický
	tribenosid	syntetický

postihuje žilní stěnu a chlopně. V oblasti mikrocirkulace je jejich účinek výraznější tam, kde snižují adhezi a aktivaci leukocytů; tím následně dochází k uvolňování zánětlivých mediátorů, které nastane při adhezi leukocytů k endoteliálním buňkám. Snižují kapilární permeabilitu, fragilitu kapilár, zvyšují fibrinolýzu, snižují krevní viskozitu, zlepšují transkutánní parciální tlak kyslíku a mnohá z venofarmak mají současně výrazný účinek lymfotropní (Tab. 4). Stručně řečeno, venofarmaka mají účinek venotonický, antiedematózní, protizánětlivý, kapilartotonický a lymfotropní. Tím, že zabráňují rozvoji zánětlivé reakce, ovlivňují většinu symptomů podmíněných zánětem, které mohou být přítomny ve všech stádiích CVD. Venofarmaka představují heterogenní skupinu léků, která se u nás začala používat v léčbě CVD teprve ve druhé polovině minulého století. Zpočátku se jednalo výhradně o léky vázané na dovoz ze zahraničí, až později se objevily produkty české výroby. V současné době je u nás registrováno 15 venoaktivních léků,⁽¹⁶⁾ které se liší v intenzitě účinku (Tab. 5, podle Roztočila). Mnohé z nich jsou volně prodejné, kromě potravinových doplňků s deklarovaným účinkem na žíly. Venofarmaka jsou látky přírodního původu (převážně rostlinného), semisyntetické nebo chemické, synteticky vyrobené substance. Některá jsou výsledkem kom-

binace několika látek. Podle strukturálního složení jsou tyto preparáty většinou tříděny do pěti skupin (Tab. 6). Do skupiny přírodních glykosidových venofarmak patří nejdéle používaný escin – extrakt z koňského kaštanu. Snižuje propustnost kapilár, má antiedematózní a protizánětlivé účinky. Z flavonoidních přípravků se shodnými účinky se do této skupiny řadí rutin a rutosidy. Nejvýraznější protizánětlivý a protiedemotický účinek je prokázán u nejnovějšího flavonoidu – diosminu, zejména v kombinaci s podobně působícím hesperidinem. Do kategorie semisyntetických venofarmak ze skupiny flavonoidů s obdobnými účinky náleží tribenosid a troxerutin. Kromě protizánětlivého účinku mají tyto látky antiedematózní efekt, neboť příznivě ovlivňují permeabilitu kapilár. Protizánětlivý a antiedematózní účinek byl také prokázán v extraktu ze stromu ginkgo biloba, který je obsažen v kombinovaném přípravku s troxerutinem a heptaminolem (synteticky vyráběným). K syntetickým venofarmakům se řadí výše zmíněný heptaminol a kalcium dobesilát, který snižuje propustnost kapilár, zlepšuje lymfatickou drenáž a vyznačuje se protizánětlivým účinkem. Účinek jednotlivých venofarmak byl sledován v mnoha studiích, avšak výsledné analytické hodnocení naráží na četné problémy, které se týkají nesourodosti

souborů, malého počtu probandů, chybějícího kontrolního souboru, obtížně hodnotitelných, ne vždy dobře kvantifikovatelných parametrů, zejména subjektivních symptomů a jiných. Má-li být hodnocení jejich účinnosti věrohodné, jsou k tomu potřeba kvalitní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie a je nutno se opírat nejenom o závěry jednotlivých studií, ale i o metaanalýzy.⁽¹⁷⁾

Největším počtem publikovaných dat se vyznačuje mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) diosminu a hesperidinu, ze kterých pak vycházejí jednoznačné indikace. Sledování účinnosti tohoto přípravku u nemocných s chronickou žilní nedostatečností bylo zaměřeno na tonus žilní stěny, na kapilární propustnost a na lymfatickou drenáž. Z nedávné doby pochází studie RELIEF hodnotící objektivní parametry a subjektivní symptomy.^(17, 18) Tato studie prokázala, že po 6měsíční léčbě MPFF došlo u sledovaných jedinců k redukcí obvodu dolní končetiny v krajinách kotníků a lýtka a k významné redukci symptomů, což úzce souviselo se zlepšením kvality života.⁽¹⁹⁾ V jiné, dvojité slepé, půlroční studii byl sledován vliv tohoto přípravku na hojení bércevého vředu a byl porovnáván s dobou hojení v kontrolní skupině jedinců, kteří měli pouze standardní kompresivní léčbu bez venofarmaka. V konečném hodnocení se prokázalo, že doba hojení při současné léčbě MPFF byla kratší a pravděpodobnost zhojení bércevého vředu o 32 % větší než v kontrolním souboru.

V minulosti proběhla i randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s troxerutinem. Kromě ústupu subjektivních obtíží bylo zaznamenáno zlepšení objektivních parametrů ukazujících na zlepšení žilní drenáže a snížení kapilární permeability.⁽²⁰⁾

V mezinárodním konsenzu v r. 2005 bylo analyzováno celkem 83 studií, z čehož 24 studií bylo provedeno s diosmin hesperidinem, 9 studií s kalcium dobesilátem, 8 studií s oxerutinem a 7 s ginkgo biloba. Ostatní studie byly zastoupeny jen v malých počtech.

Na základě průkazu účinnosti na symptomy, edém a kožní změny byla venofarmaka kategorizována do 3 skupin: A, B, C. Do skupiny A s největším počtem randomizovaných, kontrolovaných studií velkého rozsahu byl zařazen: MPFF, HR-oxerutiny a kalcium dobesilát, do skupiny B escin a extrakt z *ruscus aculeatus*, do skupiny C troxerutin a ginkgo biloba.



Indikace venofarmak

Venofarmaka jsou léky v dnešní medicíně hojně používané, což jistě souvisí s rozvojem farmakologie a nemalou úlohu sehrává i hledisko ekonomické, neboť se jedná o léky cenově dostupné (nízká úhrada VZP a doplatky pacienta přiměřené). Ne vždy jsou tyto léky správně indikovány. V některých případech, kde se jejich účinek do zdravotního stavu pacienta nemůže promítnout, je jejich medikace zbytečná. Hlavní indikační oblastí, kde se jejich efekt v léčbě CVD projevuje, jsou **subjektivní příznaky a otok**. Subjektivní symptomy, jak již bylo výše zmíněno, mohou být přítomny ve všech stádiích CVD. Jsou však primární varixy (kmenové, varixy laterálních větví), které jsou bez průvodních symptomů a kde jsou účinné metody radikální (chirurgické, skleroterapie). Venofarmaka v takových případech varixy neovlivní ani nezabrání progresi onemocnění.⁽²¹⁾ Pokud jsou zmiňované varixy provázeny subjektivními příznaky (těžké nohy, svědění, křeče, bolest, neklidné nohy), pak je vhodná aplikace venofarmak až do jejich odeznění, za současné léčby zevní komprese. V letních měsících, kdy jen malá část pacientů s CVD je ochotna nosit kompresivní punčochy nebo si každodenně přikládat kompresivní obvazy, mohou být určitou alternativou této léčby.⁽²²⁾ Terapeutický efekt lze pozorovat při projevech metličkovitých a retikulárních varixů (C₁), které jsou provázeny subjektivními stesky pacienta, a ostatních typů varixů (C₂), kde není indikováno chirurgické řešení. V takových případech terapie účinnými venofarmaky vede k redukci, případně vymizení širokého spektra symptomů. Zcela jednoznačně zaujímají venofarmaka významné místo v terapii flebedému (C₃), resp. počínajícího flebolymfedému, často provázeného hemosiderinovými pigmentacemi a dermatitidou ze stázy,^(23, 24) kde jejich medikace vede k redukci otoku a obvodu končetiny v oblasti kotníku. Příznivý efekt v tomto stadiu onemocnění byl prokázán v řadě klinických studií a metaanalytických šetření. Delší dobu byla předmětem diskusí léčba venofarmaky u bérčových vředů žilní etiologie. V případech, kdy je bérčový vřed důsledkem insuficience v povrchovém a spojovacím žilním systému, je doporučováno radikální odstranění základní příčiny některou z chirurgických metod.⁽²⁵⁾ Tato forma léčby může zabránit dalším recidivám ulcerací. V situacích, kdy radikální léčba není možná (vysoký věk, kontraindikace apod.), stejně tak jako u nemocných s in-

insuficientními hlubokými žilami (rekonstrukce hlubokých žil se provádí vzácně), je možná pouze léčba konzervativní – zevní kompresí a venofarmaky. Nedávné poznatky o úloze zánětlivé reakce, která vede až k poruše troficity kůže, poukázaly na možnost potlačit zánětlivou reakci venofarmaky i na úrovni mikrocirkulace. Řada experimentálních studií na zvířatech a multicentrických klinických studií, zejména u mikronizované purifikované flavovoidní frakce diosminu hesperidinu (MPFF), prokázala zkrácenou dobu hojení bérčových vředů (C₆).⁽²⁶⁾ Farmakoterapeutické studie, zaměřené na prevenci recidiv bérčových vředů (C₅), jsou velmi sporadické, aby se z nich dal vyvodit validní závěr, ale s ohledem na současné poznatky o etiopatogenezi ulcerací se zdá, že i zde by venofarmaka – současně s kompresivní léčbou – našla své uplatnění.

LÉČBA ZEVNÍ KOMPRESÍ

Zevní komprese si zachovává „zlatý standard“ léčby chronického žilního onemocnění, zejména chronické žilní insuficience. Správně indikovaná a správně přiložená zevní komprese (punčochy, obinadla) se podílí na navození fyziologických poměrů v oblasti žilní a lymfatické cirkulace. Ovlivňuje jak objektivní, tak subjektivní příznaky. Je to účinná, jednoduchá a ekonomicky dostupná forma léčby, pacienty mnohdy podceňovaná.

ZÁVĚR

Z výše uvedeného přehledu je zřejmé, že kožní projevy a subjektivní příznaky chronického žilního onemocnění jsou pestré a často jsou prvním příznakem rozvíjející se chronické žilní insuficience. Proto zasluhují pozornost již při prvních signálech, neboť včasnou léčbou a prevencí lze předejít mnoha komplikacím a přechodu do vyšších stadií chronické žilní insuficience včetně bérčového vředu. V léčbě chronického žilního onemocnění mají vedle kompresivní terapie významnou úlohu venofarmaka, která jsou především indikována k redukci otoku u žilní hypertenze a k potlačení subjektivních symptomů.

Literatura

1. NICOLAIDES, NA. Executive summary. *Angiology*, 2001, 52, Suppl. 1–3.
2. EVANS, CJ., FOWKES, FGR., RUCKLEY, CV., LEE, AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous

insufficiency in men and women in general population: Edinburgh vein study. *J Epidemiol Community Health*, 1999, 53, p. 149–153.

3. MOFFART, CJ., FRANKS, PJ., ROBERTY, DC., et al. Prevalence of leg ulceration in a London population. *QJM*, 2004, 97, p. 431–437.
4. BERGAN, JJ., SCHMIDT-SCHÖNBEIN, GW., COLERIDGE SMITH, PD., NICOLAIDES AN. Chronic venous disease. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 3, 8, p. 488–498.
5. KORLAAR, I., BOSSEM, C., ROSENDAAL, F., et al. Quality of life in venous disease. *Tromb Haemost*, 2003, 90, p. 27–35.
6. RAMELET, AA., PERRIN, M., KERN, P. *Phlebology*. 5th ed, Elsevier Masson, 2008, p. 566.
7. NIKOLAIDES, AN. Primary chronic venous disease: a painful disease process linked to leukocyte-endothelium interaction. *Medicographia*, 2006, 28, 2, p. 97–98.
8. BERGAN J. Leukocytes and venous valve damage in chronic venous disease. *Medicographia*, 2006, 28, 2, p. 101–108.
9. BUJÁN, J., PASCAL, G., BELLÓN, JM. Leukocytes and varicose vein etiology. *Medicographia*, 2006, 28, 2, p. 109–114.
10. COLLERIDGE SMITH, PD. Leukocytes and capillaries in chronic venous disease. *Medicographia*, 2006, 28, 2, p. 115–122.
11. BERGAN, JJ. *The vein book*. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2007, 617 p.
12. AGUS, GB., ALLEGRO, C., ANTIGNANI, PL., et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *International Angiology*, 2005, 21, 2, p. 11–168.
13. RAMELET, AA., KERN, P., PERRIN, M. *Varicose veins and teleangiectasias*. Elsevier Mason, 2004, p. 264.
14. ALLEGRA C. Patients with chronic venous disease – related symptoms without signs: prevalence and hypotheses. *Medicographia*, 2006, 28, 2, p. 123–127.
15. BOISSEAU, MR. How are leukocytes involved in the symptoms of chronic venous disease? *Medicographia*, 2006, 28, 2, p. 128–136.
16. ROZTOČIL, K. Farmakoterapie chronické žilní insuficience. *Farmakoterapie*, 2008, 4, 3, s. 331–334.
17. KARETOVÁ, D. Farmakologická léčba chronické žilní insuficience. Doporučené postupy, www.angiologie.cz
18. GILLY, R., PILLION, G., FRILEUX, C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double-blind, placebo controlled study. *Phlebology*, 1994, 9, 2, p. 67–70.
19. JANTET, G. Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF study. *Reflux assessment and quality of Life improvement with micronized Flavonoids*. *Angiology*, 2002, 53, p. 245–256.
20. PETRUZZELIS, V., TROCOLI, T., CANDIANI, C. Oxerutin (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency – a double blind, randomized, controlled study. *Angiology*, 2002, 52, 3, p. 257–263.
21. MARTINEZ, MJ., BONFI, LL., MORENO, RM, et al. *Phlebotonics for venous insufficiency*. (Etiology, 2005, 20, 3, CD003229.



22. COLLERIDGE SMITH, PD. Drug treatment of varicose veins, venous edema et ulcers. In **GŁOWICZKI, P.** *Handbook of venous disorders*. 3rd ed, London : Horder Arnold, 2009, 744 p.

23. NAVRÁTILOVÁ, Z. Účinek Detralexu v léčbě otoků žilní etiologie. Výsledky studie EDET (Efficacy of Detralex in edema treatment). *Interní medicína pro praxi*, 2009, 11, 2, s. 87–90.

24. GOHEL, MS., DAVIES, AH. *Pharmacological treatment in patiens with C4, C5 a C6 venous disease*. *Phlebology*, 2010, 25(Suppl. 1), p. 35–41.

25. COLLERIDGE SMITH, PD. *Micronized purified flavonoid fraction and the treatment of chronic venous insufficiency: microcirculatory mechanisms*. *Microcirculation*, 2000, 7, p. 35–40.

26. ROZTOČIL, K., ŠTVRTINOVÁ, V., STREJČEK J. Účinek Detralexu u pacientů s bérčovými vředy. *Prakt flebol*, 2001, 10, s. 66–71.

Prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.
e-mail: aposp@fnbrno.cz

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika

Inzerce A111015558

raycop

UV-C antibakteriální vysavač



Zabiják alergenů

Speciální a velmi účinný zabiják alergenů UV-C antibakteriální vysavač **Raycop**. 3-stupňový systém čištění pomocí UV-C germicidní lampy, vibračního klepače a výkonného sání s mikro-alergickou filtrací a HEPA filtrem odstraní 99,9 % bakterií, virů, plísní a 93,5 % roztočů. Primárně je určen na čištění matrací, lůžkovin a čalouněného nábytku, ze kterého odstraní veškeré nebezpečné mikroorganismy a roztoče. Jako šikovného pomocníka při úklidu domácnosti s malými dětmi, se zvířecími mazlíčky a hlavně domácnosti s alergiky a astmatiky si jej zamiluje opravdu každý.

Raycop prokazatelně zabije 99,9% bakterií E.Coli, Stafylokoků, kvasinek, virů a plísní. Efektivně odstraní více než 93,5% roztočů.

Raycop je účinný pomocník v boji proti alergenům. Je to výborný nástroj prevence a zároveň velice pomáhá lidem, kteří již nemocni jsou.

Raycop zdarma zapůjčíme k vyzkoušení. V případě zájmu prosím volejte na níže uvedené telefonny.



Raycop je jako jediný oconěn a schválen Britskou nadací pro alergie a otestován Japan Food Research lab.

Seznam autorizovaných prodejců na:

www.raycop.cz



GDD DESIGN

BLAKAR trading s.r.o., Kupeckého 843/6, Praha 4
e-mail: info@blakar.cz, tel.: 606 377 814, 606 839 644



Uretritidy z pohledu urologa

Matoušková M.

SOUHRN

Infekce dolních močových cest patří k vůbec nejčastějším infekčním onemocněním v našich socioekonomických podmínkách. Léčba vychází ze znalosti patogenního agens. Uretritidy představují typickou jednotku, kde bez multidisciplinární spolupráce nelze řádně stanovit diagnózu, léčit a řádně dispenzarizovat pacienta. Prevence, včetně omezení promiskuity, může omezit výskyt sexuálně přenosných onemocnění, předejít prolongovaným průběhům onemocnění, ale i komplikacím a důsledkům těchto onemocnění (nádorová onemocnění, striktury močové trubice apod.).

KLÍČOVÁ SLOVA

patogenní organismy • přenos • původci • mikrobiologické vyšetření

SUMMARY

Matoušková, M. *Urethritis from the point of view of an urologist*

Lower urinary tract infections belong in general among the most common infectious diseases in our socio-economic conditions. Their treatment is based on knowledge of the pathogenic agent. Urethrites represent a typical unit, in which we can not properly diagnose, treat and dispense the patient without multidisciplinary cooperation. Prevention, including restrictions on promiscuity, can reduce the incidence of sexually transmitted diseases and prevent not only prolonged disease courses, but also the complications and consequences of these diseases (tumor diseases, urethral stricture, etc.).

KEYWORDS

pathogenic organisms • transmission • originators • microbiological examination

Infekce dolních močových cest patří k vůbec nejčastějším infekčním one-

mocněním v našich socioekonomických podmínkách. Symptomy se často mísí a odlišit jednotlivé nozologické jednotky nebývá snadné. Zatímco diagnóza uretritidy u muže nečiní výraznějších obtíží, izolovaná uretritida u ženy je vzácná a obvykle ji řadíme mezi sdružené infekce dolních močových cest.⁽¹⁾ Léčba vychází ze znalosti patogenního agens. Uretritidy představují typickou jednotku, kde bez multidisciplinární spolupráce nelze řádně stanovit diagnózu, léčit a řádně dispenzarizovat pacienta. Prevence, včetně omezení promiskuity, může omezit výskyt sexuálně přenosných onemocnění, předejít prolongovaným průběhům onemocnění, ale i komplikacím a důsledkům těchto onemocnění (nádorová onemocnění, striktury močové trubice apod.).

ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Na rozvoji uretritidy se podílí patogenní mikroorganismy, které se ascendentně šíří močovou trubicí. Ke vzniku uretritidy dochází jak sexuálním, tak i nepohlavním přenosem. Na sexuálním přenosu se podílejí mikroorganismy spojené se sexuálním kontaktem i typické uropatogeny. V centrální Evropě jsou nespecifické uretritidy mnohem častější než uretritidy gonokokové. Charakteristickou je korelace mezi promiskuitním chováním s nízkým socioekonomickým stavem a frekvencí infekcí vyvolaných *Neisseria gonorrhoeae* a *Chlamydia trachomatis*.⁽²⁾ Při nepohlavním přenosu je typický výskyt uropatogenní flóry. Uretritida se může rozvinout při infraezikální obstrukci, vyvolané sklerózou hrdla močového měchýře nebo zbytnělou prostatou a chronickým reziduem. Infekcí je ohrožena močová trubice i při manipulaci, iatrogeně při endoskopii nebo katetrizaci, ale i při masturbačních technikách.

K původcům patří *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, mikrokoky, mikroaerofilní flóra, *Enterobacteriaceae*, např. *E. coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella va-*

ginalis, *Trichomonas vaginalis*, mikromycety – *Candida* spp., *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes virus simplex* typu 1 i 2 (HSV1, HSV2), *Human papilloma virus* (HPV) (Tab. 1, Tab. 2). Většina z nich patří mezi STI (sexually transmitted infection). Podle WHO ročně onemocní více než 500 miliónů obyvatel planety. Hodnotit však můžeme pouze onemocnění, která podléhají povinnému hlášení. V České republice tak prevalenční data s výjimkou gonokokových a luetických infekcí schází. Oprávněně se domníváme, že výskyt i u nás strmě narůstá. Na situaci se podílí částečně zpřesnění diagnostiky, ale především sexuální chování populace včetně nadužívání antimikrobiálních přípravků u komerčních sexuálních pracovníků.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz je charakteristický především u **mužů**. Různě intenzivní výtok z močové trubice mává rozličný vzhled – od sklovitého přes bělavý až po žlutavý, hnisavě vyhlížející. Sekret provází obvykle močový dyskomfort. Strangurie, vystupňované v průběhu močení, nepříjemné tlaky v podbřišku s možnou projekcí do šourku nebo na hráz provázejí záněty močové trubice. Některé patogeny provází i zánětlivý nálezní na glans a v předkožkovém vaku – balanopostitida. Z klinického nálezu ani vzhledu a charakteru uretrálního sekretu nelze usuzovat, o jaký typ infekce se jedná, zda je původcem extracelulární či intracelulární patogen. Orientačně lze konstatovat, že bakteriální infekce probíhají s výraznější symptomatologií, naopak infekce vyvolané *Chlamydia trachomatis* jsou prakticky bezpříznakové. Ne každá bakteriální infekce vždy vyžaduje léčbu. Přítomnost mykoplazmat či ureaplazmat může být symptomatickou kolonizací urogenitálního traktu.⁽¹⁾

Rozdílná je situace u **žen**, kde se izolovaná uretritida prakticky nevyskytuje a bývá součástí sdružené infekce dolních

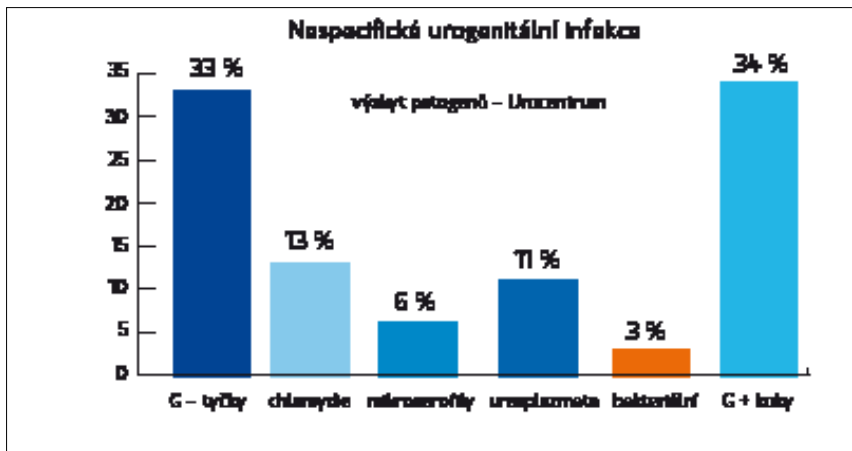


Tab. 1 STI v urologické praxi

bakteriální vaginóza	epididymitida
HPV infekce	syfilida
herpetické infekce	gonokoková infekce
skabies	infekční hepatitidy
chlamydiové infekce	trichomoniáza
nespecifické uretritidy	HIV
pediculosis pubis	balanitidy
molluscum contagiosum	kandidóza

Tab. 2 Původci uretritid

komenzální flóra uretry a vagíny	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>
nosičství	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>
perzistence	<i>Chlamydia trachomatis</i> , herpetické infekce, HPV infekce



Obr. 1 Výskyt patogenní flóry v roce 2008 - Urocentrum Praha

močových cest. Postižená žena si stěžuje, že „ví, že má uretru“. Bývají polakisurie, terminální strangurie, dyspareunie. Na podkladě involučních změn v menopauze, při supresivní terapii v rámci hormonální terapie premenopauzálních pacientek se zhoubnými nádory prsu nebo po radioterapii malé pánve při malignitách gynekologických, urologických nebo rekta, se rozvíjí uretrální syndrom. Klinicky pozorujeme citlivost až bolestivost močové trubice na taktilní podněty, ale i na chlad, různou kyselost moče nebo její koncentraci. Sekundární kolonizace uropatogenní flórou na predisponovaném terénu není důvodem klinických obtíží.

DIAGNOSTIKA

Základem diagnostiky zánětu močové trubice je mikrobiologické vyšetření uretrálního stěru. K maximální výtěžnosti je třeba, aby pacient před odběrem alespoň hodinu, lépe dvě hodiny, nemočil. Moč k vyšetření odebíráme zásadně až po stěru z uretry, abychom zamezili ochrannému vlivu proudu moče na sliznici močové trubice. U žen preferujeme před stěrem uretry vyšetření vaginálního sekretu. Součástí mikrobiologického vyšetření je mikroskopické vyšetření stěru. Mikroskopie přináší informaci o zánětlivém procesu při negativních kultivačních vyšetřeních a upozorňuje

na možnou přítomnost intracelulárních patogenů. Běžnou kultivací intraepiteliální infekci nelze prokázat. K vyšetření je třeba použít speciální půdy a diagnostické postupy. Orientační metody s nižší citlivostí lze použít u akutních onemocnění, s prolongovaným průběhem jejich citlivost klesá. Ke stanovení přítomnosti *Chlamydia trachomatis*, ale i HPV používáme PCR nebo LCR metody. Pro amplifikační metody odebíráme abrazi uretry u mužů i žen a moč, nejlépe první ranní. Vhodné je vyšetření obou materiálů, tak se významně snižuje chyba vyšetření.⁽³⁾ Sérologické metody u povrchových infekcí nejsou příliš citlivé a tak se stávají nadbytečnými a zbytečně drahými. Pokud pracoviště preferuje sérologické metody, pak je nezbytné je korelovat s dalšími laboratorními metodami a event. klinickým nálezem.

Materiál je nezbytné odebrat před zahájením antimikrobiální léčby, kontrolní vyšetření pak v dostatečném odstupu po ukončení terapie. Kontrolní vyšetření u intracelulárních patogenů doporučujeme v odstupu minimálně 4 týdnů. Vyšetření provedené časněji nemá dostatečnou vypovědní hodnotu.

Přehled patogenní flóry v roce 2008 na našem pracovišti předkládá Obr. 1

Extenzivně prováděná vyšetření (Obr. 2) jsou drahá a výrazně zatěžují provádějícího lékaře cenou za indukovanou péči. K jejich použití je vhodné zvážit i přínos pro diagnózu a pro konkrétního pacienta. K racionalizaci jsme vypracovali algoritmus vyšetření pacientů s recidivujícími infekty dolních močových cest, tedy i uretritidami (Obr. 3).

Kromě mikrobiologické diagnostiky patří do diagnostického schématu ultrasonografie a uroflowmetrie. Především po gonokokové infekci, ale i po traumatech uretry při masturbačních technikách či endourologických výkonech ve spojení se záněty močové trubice pátráme po možných strikturách uretry. Především v souvislosti s HPV infekcí můžeme nalézt prekancerózy či karcinom uretry. Karcinom vycházející z urotelu není nijak častý. V diagnostice



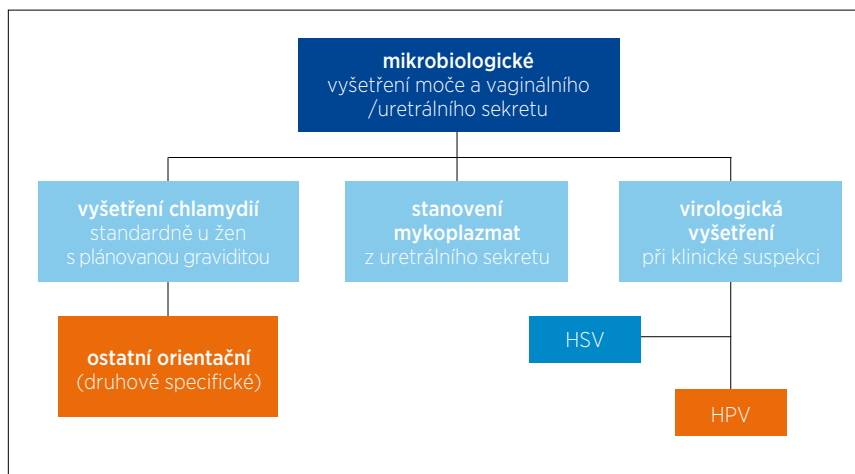
Obr. 2 Odběrové sety pro stanovení diagnostiky STI

se pak uplatní cytologické vyšetření moče a uretroscopie.

LÉČBA

U akutní uretritidy musíme vždy zvažovat možnost sexuální přenosné infekce. Po odběru materiálu na mikrobiologické vyšetření zahajujeme terapii obvykle high dose **β-laktámovým antibiotikem**. Alternativou je pak podání aminoglykosidů, doxycyklinu nebo event. fluorochinolónů.^(4, 5) Nález typické uropatogenní flóry řešíme podle citlivosti. Je nebytné si uvědomit, že podání nitrofurantoinu u těchto nemocných je zcela neúčinné. Léčbou volby uretritid vyvolaných mikroaerofilní flórou, trichomoniázou nebo infekcí *Gardnerella vaginalis* je metronidazol, někdy je doporučována jednorázová aplikace 2 gramů. V našich podmínkách bývá podávána spíše léčba delší.

U negonokokových uretritid je léčbou volby podání antimikrobiálních přípravků s předpokládaným intracelulárním průnikem (Tab. 3), v první linii pak podání **doxycyklinu**, pokud nám léčbu umožní alergický terén a tolerance pacienta. U močových infekcí není dosažena dostatečná tkáňová koncentrace při dávce 100 mg denně a obvykle je doporučována dávka dvojnásobná. Pro nízkou úspěšnost doporučeného dávkování, kdy úspěšnost léčby nepřesahovala 65 %⁽³⁾ a po konzultaci s infektology jsme zahájili aplikaci desetidenním režimem v dávce 4 mg/kg. Její výhoda je především u pacientů s vyšším BMI. Efektivita tohoto režimu je výrazně vyšší. Alternativně pak můžeme podat makrolidy a fluorochinolony. U obou skupin však zaznamenáváme vzrůstající rezistenci danou nepochybně nadužíváním antimikrobiálních přípravků. Ta je znásobena „preventivním“ užíváním makrolidů a především azalidů u skupiny komerčních sexuálních pracovníků. Právě v souvislosti s azalidy byla opakovaně popisována účinnost jednorázové aplikace antimikrobiální léčby. V současné době není přijímána pro nedostatečnou účinnost, vysoké procento relapsů a nedostatečné postižení patogenní flóry. Mykotické infekce (především kvasinkové) jsou u mužů poměrně vzácné a často kultivačně prokážeme spíše inokula po nechráněném styku s partnerkou, která je postižená mykotickou vulvovaginitidou. Účinnou léčbou je podání flukonazolu, často v kombinaci s lokální léčbou při současných projevech balanopostitidy. Léčbou volby herpetických infekcí je podávání **acykloviru**, a to jak v podobě terapeutické, tak profylaktické. Dlouhodobá



Obr. 3 Algoritmus vyšetření u recidivujících IMC

Tab. 3 Antimikrobiální léčba negonokokových uretritid	
léčba volby	doxycyklin 4 mg/kg
alternativně	makrolidy – klaritromycin (1 g p. d.), roxitromycin (300 mg p. d.)
	azalidy – azitromycin (1 g p. d.)
	fluorochinolony – ciprofloxacín (1 g p. d.), ofloxacín (400–600 mg p. d.)
	aminoglykosidy (gentamicin 160–240 mg p. d.)
trichomoniáza	metronidazol, event. β-laktámová antibiotika
mikrokoky	
anaerobní flóra	
mikromycety	flukonazol
k léčbě uretritid není vhodný nitrofurantoin, β-laktámová antibiotika mají při léčbě uretritid jen nízký terapeutický efekt	

profylaxe snižuje významně výskyt relapsů onemocnění. HPV infekce jsou terapeuticky ovlivnitelné hůře. Viditelné léze je možno odstranit chirurgicky, ale u velké části pacientů s HR HPV není žádná zřetelná léze. Léčba žen přesahuje možnosti sdělení, u mužů doporučujeme minimálně šestiměsíční chráněný styk s vyloučením kontaktu sliznic. V případě perzistující infekce HR typem v uretře je možné eradikovat infekci instilacemi 5-fluorouracilu.

Léčba uretrálního syndromu, především v souvislosti s involučními a postiradiačními změnami, je svízelná. Pacientkám podáváme lokálně estrogenní přípravky, tam, kde umožní základní onemocnění systémovou aplikaci, ji realizujeme ve spolupráci s gynekologem. Bolestivé projevy tlumíme pomocí nesteroidních antirevmatik, např. indometacinu, diklofenaku a dalších. Dává se přednost aplikační formě v podobě čípků a masť před celkovým podáním. Iritální mikční obtíže

s úspěchem ovlivní aplikace α-blokátorů (alfuzosin, tamsulosin). Jejich podání ovlivní hladkou svalovinu a sníží dráždivost. Antimikrobiální léčba je indikována pouze v případě symptomatické ataky. Bakteriální kolonizace v terénu involuční i postiradiační uretritidy je sekundární. Její trvalá eradikace není obvykle možná a strategický přístup k léčbě je obdobou léčby asymptomatické bakteriurie. Obvykle vede náležitá léčba k rychlému ústupu obtíží. Problematikou je otázka perzistujících infekcí, především chlamydiových a HPV infekcí. Perzistence chlamydiové infekce dosahuje až 12 %.⁽³⁾ Kromě zdravotní je i otázkou ekonomickou, do jaké míry se pokoušet o opakovanou diagnostiku a léčbu u těchto nemocných. Sekundárním rizikem po proběhlé, nejčastěji gonokokové uretritidě bývá rozvoj striktury uretry. Pacient by měl být v tomto smyslu poučen a sledován. Infekce lidským papilomavirem zvyšuje



riziko vzniku zhoubných nádorů penisu a laryngu, u populace používající penoanální styk a homosexuální populace pak karcinomu rekta.

Nejlepší ochranou před sexuálně přenosnými infekcemi je vyloučení sexuální promiskuity nebo alespoň používání bariérové antikoncepce (kondomy) při náhodném pohlavním styku. Při endourologických výkonech pak náležitě dodržování pravidel sterility, používání jednorázových sterilních pomůcek a pokud možno atraumatická technika výkonu.

ZÁVĚR

Uretritidy jsou poměrně častým onemocněním mužů všech věkových kategorií.

Zatímco u mužů často bývají samostatné, u žen jsou příznaky zánětu močové trubice součástí sdružených zánětů dolních močových cest a obtíže zahrnují mnohem širší klinický nále. Antimikrobiální léčba často bývá nasazována empiricky, měla by vycházet z možného původce a tkáňové dostupnosti. Nejvhodnější jsou přípravky s předpokládaným intracelulárním průnikem, především doxycyklin. Pro snížení výskytu v populaci má zásadní význam dodržování preventivních opatření, především vyloučení promiskuity a používání kondomu. Prevence HPV je možná podáním profylaktických vakcín.

Literatura

- HAGGERTY, CL.** *Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease.* Curr Opin Infect Dis, 2008, 21, p. 65–69 .
- GRABE, M., BJERKLUND-JOHANSEN, TE., BOTTO, H., et al.** *Guidelines on Urological Infections European Association of Urology 2011.* Update March, 2011, p. 63–64.
- MATOUŠKOVÁ, M., HANUŠ, M., KRÁLOVÁ, V., et al.** *Průkaz Chlamydia trachomatis v moči a močové trubici.* Ces Urol, 2008, 12, s. 194–198.
- WORKOWSKI, KA., BERMAN, SM.** *CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines.* Clin Infect Dis, 2002, 35(Suppl. 2), S135–S137 .
- BURSTEIN, GR., WORKOWSKI, KA.** *Sexually transmitted diseases treatment guidelines.* Curr Opin Pediatr, 2003, 15, p. 391–397.



Komentář – Uretritidy z pohledu venerologa

Vaňousová D.

Autorka Michaela Matoušková předkládá článek o uretritidách z pohledu urologické praxe. Uretritidy z pohledu dermatovenerologa zahrnují problematiku převážně mužů, kteří přicházejí do venerologických ambulancí s akutním výtokem z močové trubice, dysurickými obtížemi a anamnézou nechráněného pohlavního styku. Většinou se jedná o uretritidy bakteriální, kdy infekčními agens jsou nejčastěji *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, dále streptokoky či stafylokoky, méně často se setkáváme s uretritidami způsobenými prvokem *Trichomonas vaginalis*, herpetickými viry nebo kvasinkami.

Uretritidy vzniklé sexuálním přenosem se často sdružují s dalšími sexuálně přenosnými chorobami či infekcemi, které mají různou inkubační dobu, podléhají ohlašovací povinnosti, depistážnímu šetření a dispenzarizaci pacientů.

Důsledná **anamnéza** s otázkami týkající se sexuálního života pacienta je proto velmi důležitá pro diferenciativní diagnostiku a také pro plán dalšího venerologického vyšetření. Zajímá nás sexuální orientace pacienta, sexuální chování a praktiky, používání ochrany. Řada pacientů je například přesvědčena, že náhodný orální styk je velmi bezpečný a neohrožuje zde žádné riziko pro přenos pohlavní choroby. Tyto údaje jsou důležité i z hlediska depistážního šetření, kdy vyhledáváme, vyšetřujeme a poté dle výsledků léčíme osoby, které jsou v riziku nákazy.

Klinicky se infekční uretritidy projevují výtokem z močové trubice, pacient si stěžuje nejčastěji na pálení a řezání v močové trubici při a po mikci. Výjimkou nejsou bolesti vystřelující do varlat či bolest v oblasti hráze nebo přítomnost krve v ejakulátu. Charakter výtoku je však i v akutním stadiu infekce různý, od malého množství sklovitého výtoku až po masivní žlutozelený hustý výtok, který způsobí sekundárně

balanopostitidu s fimózou. Při delším trvání výtoku dochází postupně ke zmírnění obtíží, výtok ustupuje a časem se může projevat jen jako tzv. ranní kapka, malé množství čirého výtoku po ránu. Infekce přechází do chronického stadia, pacient však zůstává infekční. Chlamydiové a ureaplazmové infekce mohou být však asymptomatické po celou dobu trvání – a to více u žen, proto ženy přicházejí do dermatovenerologické ambulance většinou na základě depistáže.

Důležitá je znalost inkubační doby infekcí. Nejkratší inkubační dobu má gonorea – 2–6 dní, dále chlamydiová infekce 10–20 dní, mykoplazmová infekce 1–3 týdny. Vzhledem k nemožnosti klinicky odlišit etiologické agens infekce je vhodné provést kompletní venerologické odběry.

Kompletní venerologické odběry z močové trubice zahrnují mikroskopické vyšetření fluoru, kultivaci fluoru na gonoreu, dále stěr ze stěny uretry nebo první porci moči k vyšetření PCR chlamydií, u žen stěr z čípku a uretry k vyšetření PCR *Neisseria gonorrhoeae* a dále vyšetření fluoru na mykoplazmové infekce. PCR *Neisseria gonorrhoeae* u mužů se provádí v případě, že není možné provést kultivaci nebo pokud obtíže jsou diskrétní. U žen se odběry na gonoreu, chlamydie a mykoplazmovou infekci provádí vždy z děložního čípku a z uretry. Dle anamnézy je však potřeba doplnit venerologické odběry k vyloučení STI v hltanu a rektu. Součástí venerologických odběrů je také sérologické vyšetření krve na syfilidu a se souhlasem pacienta vyšetření na HIV.

Mikroskopické vyšetření fluoru nás informuje o přítomnosti leukocytů a bakterií. Průkaz gramnegativních diplokoků s přítomností leukocytů svědčí pro gonoreu a je vhodné hned zahájit léčbu. Suspektní kapavka s negativním mikroskopickým průkazem gramnegativních

diplokoků však gonoreu nevyklučuje. Nález leukocytů bez přítomnosti bakterií v mikroskopickém obraze je typický pro chlamydiovou či mykoplazmovou infekci, zde je vhodné vyčkat výsledků vyšetření nebo zvolit antibiotika tetracyklinové řady. Přítomnost leukocytů a dalších grampozitivních nebo gramnegativních koků či tyčinek svědčí pro nespecifickou ureritidu smíšené etiologie. Léčbu volíme dle výsledku kultivace.

Pozitivní kultivace *Neisseria gonorrhoeae* nám potvrdí diagnózu gonorey a poskytne informace o citlivosti bakterie na antibiotika. V posledních letech výrazně vzrůstá **rezistence** *Neisserie gonorrhoeae* na antibiotika. Antibiotika penicilinové, tetracyklinové řady a chinolony se k léčbě gonorey nedoporučují.⁽¹⁾ Lékem volby je v současné době jednorázové podání ceftriaxonu či spectinomycinu parenterálně a dále cefalosporiny 3. generace.⁽²⁾ Na našem pracovišti preferujeme podání cefiximu v dávce 400 mg p. o. jednorázově, máme i dobré zkušenosti s jednorázovým podáním azitromycinu v dávce 1–1,5 g p. o. U azitromycinu nutno zmínit, že tuto léčbu volíme v akutním stadiu onemocnění. V případě asymptomatické chronické infekce volíme léčbu dlouhodobější. Byly však publikovány práce, které upozorňují na nárůst rezistence na makrolidy^(3, 5) a v nedávné době byly popsány případy selhání léčby cefiximem^(4, 5, 6) i ceftriaxonem⁽⁷⁾. Z těchto důvodů CDC doporučuje kombinovanou terapii kapavky, a to jednorázové podání ceftriaxonu 250 mg i. m. či cefiximu 400 mg p. o. v kombinaci s azitromycinem 1 g p. o.⁽³⁾

Při pozitivním průkazu chlamydií volíme jednorázové podání azitromycinu v dávce 1–1,5 g p. o. nebo doxycyklin v dávce 2krát 100 mg po dobu 7 dní.⁽²⁾

Při průkazu ureaplazmat či mykoplazmat se doporučuje léčba doxycyklinem v dávce 2krát 100 mg po dobu jednoho týdne.



Při kultivačním průkazu jiné bakterie ze stěry z uretry volíme antibiotika dle citlivosti.⁽⁸⁾

Kontrolní vyšetření po léčbě jsou nutná k vyloučení selhání léčby. U kapavky provádíme kontrolní stěry na kultivaci gonorey z uretry a dalších postižených sliznic dle zvoleného preparátu po ukončení antibiotické terapie za 24 h až za 5 dní (při použití azitromycinu) a dále jednou týdně celkem třikrát. U metod PCR se kontrolní vyšetření provádí jen 1krát s odstupem 5–6 týdnů. U ostatních kultivačních vyšetření provádíme kontrolní vyšetření 1 týden od ukončení antibiotické terapie. Neléčená či špatně léčená sexuálně přenosná infekce může mít vážné zdravotní následky, mezi které patří kromě chronické či diseminované infekce například neplodnost. Tyto infekce ohrožují průběh gravidity a při porodu mohou infikovat novorozence.

Sexuálně přenosné infekce se často vyskytují sdruženě. Vzhledem k inkubační době syfilidy 9–90 dní a HIV 3–8 týdnů je nutné s odstupem 3 měsíců provést kontrolní vyšetření na tyto choroby. Vyšetření je povinné u kapavky a chlamydií, u ostatních STI podle rizikového chování pacienta a zvážení lékaře. Promiskuitní chování a erozivní procesy (záněty a herpetické infekce) v oblasti genitálu riziko nákazy, zejména virem HIV a syfilidy, výrazně zvyšují.

Problematika sexuálně přenosných infekcí zahrnuje nejen diagnostiku a léčbu, ale také zamezení šíření sexuálně přenosných infekcí a vyšetření ohrožených osob. Tuto povinnost ukládá zákon č. 195/2005 Sb. Pacient s výtokem musí být poučen o zákazu pohlavního styku, poučení pacient podepisuje a je součástí zdravotnické dokumentace. Při průkazu *Neisseria gonorrhoeae* je povinností diagnostikujícího lékaře vyplnit Hlášení pohlavní nemoci, tiskopis O172, při průkazu infekce *Chlamydia trachomatis* je povinností vyplnit formulář Hlášení infekční nemoci (malá červená hlášenka). U gonorey trvá zákaz pohlavního styku po dobu léčby a kontrolních vyšetření až do negativního výsledku posledního vyšetření, u chlamydií po dobu léčby, při jednorázovém podání antibiotik po dobu jednoho týdne. Po léčbě se doporučují styky chráněné do výsledku kontrolního vyšetření.

Problematika sexuálně přenosných uretritid je složitá a patří do rukou venerologa. Zahrnuje diagnostiku infekčního agens, správnou léčbu, zákonné hlášení, vyloučení dalších sexuálně přenosných infekcí, kontrolní vyšetření a léčení všech sexuálních partnerů. Neléčení sexuálních partnerů vede k následné reinfekci pacienta. Problematika STI je velmi citlivá, chronické obtíže mohou vést k psychickým problémům a mohou mít vliv na partnerské vztahy.

Literatura

1. CDC. Fluoroquinolone-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, 1999, and decreased susceptibility to azithromycin in *N. gonorrhoeae*, Missouri, 1999. MMWR, 2000, 49, p. 833–837.
2. BIGNELL, C. 2009 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. International Journal of STD and AIDS, 2009, 20, p. 453–457.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to azithromycin – San Diego County, California, 2009. Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60, p. 579–581.
4. FORSYTH, S., PENNEY, P., ROONEY, G. Cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the UK: a time to reflect on practice and recommendations. Int J STD AIDS, 2011, 22, p. 296–297.
5. ISON, CA., HUSSEY, J., SANKAR, KN., EVANS, J., ALEXANDER, S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. Euro Surveill, 2011, 16(14).
6. UNEMO, M., GOLPARIAN, D., SYVERSEN, G., VESTRHEIM, DF., MOI, H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. Euro Surveill, 2010, 15(47).
7. UNEMO, M., GOLPARIAN, D., HESTNER, A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. Euro Surveill, 2011, 16(6).
8. VAŇOUSOVÁ, D., BERNARDOVÁ, J., SÝKOROVÁ, J. Uretritidy z pohledu dermatovenerologa. Postgraduální medicína, 2010, 12, s. 466–472.



Diagnostika vybraných sexuálně přenosných infekcí – pohled mikrobiologa

Sýkorová B.

SOUHRN

Kvalitní laboratorní zázemí je důležitým prvkem v cestě k rychlé a správné klinické diagnostice. Laboratorní vyšetření by měla být pro klinické pracoviště snadno dostupná a nabídka metod by měla zohledňovat zaměření pracoviště. Velmi přínosný je úzký kontakt, výměna informací a zpětná vazba mezi pracovníky laboratoře a klinikem. Problematika sexuálně přenosných infekcí v oblasti laboratorních metod zaznamenala v poslední době řadu změn, charakterizovaných především uplatněním moderních laboratorních postupů (molekulární genetika, rychlé imunochromatografické testy, ELISA testy a imunoblot pro stanovení protilátek apod.). Volba těchto vyšetření by měla vždy zohledňovat poměr mezi diagnostickým přínosem a ekonomickou náročností testů, klinik by měl vědět, co může od laboratoře požadovat a nakolik užitečné výsledky očekávat.

KLÍČOVÁ SLOVA

STI • laboratorní diagnostika • vyšetřovací postupy

SUMMARY

Sýkorová, B. Diagnostics of selected sexually transmitted infections – a view of a microbiologist

High quality laboratory facilities are important components on the path to rapid and accurate clinical diagnostics. Laboratory tests should be easily accessible for clinical departments and the offer of methods should reflect the specific focus of each department. Very close contact, exchange of information and feedback between laboratory workers and clinicians are beneficial. The issue of laboratory methods

for sexually transmitted infections has undergone many changes in recent years, mainly characterized by the application of modern laboratory techniques (molecular genetics, rapid immunochromatographic tests, ELISA and immunoblot test for detection of antibodies, etc.). The choice of these examinations should always take into account the ratio between the diagnostic benefits and economic burden of tests, clinicians should know what they can require from the lab and how much useful results to expect.

KEYWORDS

STI • laboratory diagnostics • examination procedures

Problematika infekcí přenášených pohlavní cestou je široká. Kromě klasických pohlavních chorob zahrnuje i celou řadu dalších sexuálně přenosných infekcí s různě vyjádřenou klinikou v oblasti urogenitálu, zařadit je třeba ovšem i infekční onemocnění, u kterých je nákaza sexuální cestou možná, třebaže nikoli převažující. Symptomatologie sexuálně přenosných infekcí (sexually transmitted infections – STI) je velmi různorodá, v rámci diferenciatní diagnostiky je třeba o nich uvažovat nejen u pacientů přicházejících s venerologickými obtížemi. Možnosti laboratorní diagnostiky STI by měly být k dispozici nejenom venerologickým pracovištím, ale celé medicínské veřejnosti (praktickým lékařům a specialistům z oblasti např. urologie, gynekologie, infektologie, revmatologie, oftalmologie, reprodukční medicíny apod.). Z hlediska komplexní diagnostiky je též třeba zohlednit fakt, že STI jsou velmi často sdružené, což samozřejmě ovlivňuje průběh onemocnění a terapeutické přístupy.

Laboratorní diagnostické možnosti v současné době zahrnují kromě klasických metod i řadu moderních postupů (molekulárněbiologické metody, přesné imunochemické testy, screeningové rychlotesty nebo vyšetření na laboratorních automatech). Pro správnou indikaci těchto testů je třeba znát jejich možnosti, výhody, ale též nedostatky. Následující přehled uvádí možnosti diagnostiky vybraných infekčních agens a obsahuje některé poznatky získané vyšetřováním v rutinní mikrobiologické laboratoři.

KLASICKÉ POHLAVNÍ CHOROBY

Jsou charakteristické výhradním nebo převažujícím sexuálním přenosem, patří mezi povinně hlášené choroby, jejich vyhledávání a léčba podléhají legislativě. Jejich seznam je taxativní.

SYPHILIS

Původcem syfilidy (příjice) je *Treponema pallidum*, spirálovitá gramnegativní tyčinka, kterou nelze kultivovat na umělých kultivačních médiích. Diagnostika se opírá o následující.

Nepřímý průkaz – sérologie

Postup vyšetřování je stanoven legislativně (rozsah povinného základního vyhledávacího vyšetření je specifikován ve vyhlášce č. 195/2005 Sb., §7, odst. 2.). V rutinní laboratoři je vyšetření povinně zajištěno jedním nespecifickým (reakce s VDRL antigenem) a jedním specifickým testem. Specifický test (např. TPHA, TPPA) objeví sérologickou stopu v případě léčené i neléčené syfilidy a je to test kvalitativní. Nespecifické testy (např. RPR, RRR) jsou kvantitativní (titr), lze je použít jako monitoring úspěchu terapie, po překonání akutních stadií choroby mizí. Pro jejich nespecifitu je nelze použít



ve screeningu samostatně, ale výhodou je, že je lze žádat na laboratoři v režimu STATIM. Konfirmaci vyhledávacích testů a další sérologická vyšetření dokladující stádium choroby provádí Národní referenční laboratoř.

Přímý průkaz

Přímý průkaz *Treponema pallidum* lze provést mikroskopickým vyšetřením v zástinu anebo pomocí PCR z erozí a vředů, likvoru, amniové tekutiny, ve tkáních a eventuálně v krvi pacienta.⁽¹⁾

GONORRHOEA

Gonorrhoea (kapavka) je onemocnění způsobené bakterií *Neisseria gonorrhoeae*. Gonokok je gramnegativní mikroaerofilní bakterie s charakteristickou morfologií diplokoků (tvar „kávových zrn“).

Přímá mikroskopie

Přímá mikroskopie je u kapavky velmi významnou vyšetřovací metodou. Charakteristická morfologie neiserií společně s masivní leukocytární odpovědí umožňují diagnostikovat nekomplikanou mužskou kapavku z uretry přímo z mikroskopického nátěru obarveného podle Grama. Nátěr na sklo při suspekci na kapavčitou faryngitidu nebo rektální kapavku má ovšem mnohem menší výpovědní hodnotu. Zvláště ve výtěru z krku lze očekávat množství nepatogenních neiserií, které nelze podle morfologie rozlišit.

Kultivace

Gonokoky jsou velmi náročné a vyžadují prodlouženou kultivaci na obohacených médiích a za zvýšené tenze CO₂. V laboratoři jsou využívány půdy založené na čokoládovém GC (glycin-cystein) agaru, který se obohacuje lyzovanou koňskou krví nebo čistým hemoglobinem a růstovým suplementem. S výhodou je využíván vedle této půdy ještě selektivní agar se směsí antibiotik, která potlačí růst doprovodné mikrobiální flóry. Příkladem je Thayer-Martin nebo GC-agar s přidávkou vankomycinu, kolistinu a nystatinu.⁽²⁾ Ke kultivačnímu vyšetření lze zaslat výtěr z uretry, cervix nebo vagíny, taktéž výtěr z krku nebo z rekta. Předpokladem úspěšné kultivace je ovšem zajištění preanalytické fáze vyšetření – gonokoky jsou velmi citlivé na vzdušný kyslík, změny teploty a vyschnutí. Ověřena praxí je přímá inokulace kultivačních půd ihned po odběru materiálu od pacienta. Nelze-li naočkovat půdy neprodleně doručit do laboratoře, je nutno výtěrový tampón zanořit do transportního média (např.

Amies, příp. půdy s aktivním uhlím), při transportu je třeba zabránit vyschnutí a především teplotnímu šoku. Vždy je při negativním výsledku kultivace nutno zvážit možnost úhynu mikroba při transportu. Je proto velmi důležité provést zároveň s odběrem nátěrů na sklíčko k mikroskopickému vyšetření.

Molekulárněbiologické metody

Mají výhodu ve vysoké senzitivitě metody. Z jednoho odběru lze provést zároveň vyšetření na GO i na *Chlamydia trachomatis*. Výsledek není modifikován citlivostí neiserií na podmínky transportu, neboť jsou detekovány i mrtvé formy, resp. pouze mikrobiální DNA. Tuto skutečnost je nutno zohlednit při použití PCR jako metody kontroly po terapii, indikovat kontrolní vyšetření je nutno s náležitým odstupem, podle naší zkušenosti nejméně 4 týdny po skončení terapie. Použitím molekulárněbiologických metod samozřejmě nelze získat informaci o citlivosti mikrobiálního agens na antibiotika. Nutno zohlednit též skutečnost, že používané soupravy ve velké většině nejsou validovány na vyšetření jiných materiálů než výtěrů z urogenitálu.⁽³⁾ V příbalovém letáku námi používaného setu stojí doslova, že „metoda je vhodná pro detekci gonokoků ve vzorcích vaginálních výtěrů, výtěrů z cervix, uretry mužské i ženské, dále ve specifických případech i ve výtěrech z rekta a hrtanu“.⁽⁴⁾ Nutno varovat před izolovaným použitím PCR z posledně jmenovaných lokalit, vyšetření mohou být falešně pozitivní v důsledku zkřížené reaktivity s *Neisseria meningitidis*. Souběžná klasická kultivace vzorků je velmi vhodná jako konfirmační metoda.

Rychlé metody

Na trhu jsou i rychlé testy typu imunochromatografie, jejichž pomocí lze získat do 20 minut informaci o přítomnosti specifického antigenu ve výtěru. Navíc většinou bez použití přístrojového vybavení přímo v ordinaci. Podle našich zkušeností jsou tyto testy značně specifické a u nekomplikaných případů dobře využitelné, je nutno počítat s nižší citlivostí. Podobně jako PCR nemohou poskytnout komplexní

informaci o kultivovaném kmeni a jeho citlivosti na antibiotika (Obr. 1).

Nepřímá diagnostika

Prodělaná kapavka nezanechává imunitu, průkaz protilátek se neprovádí.

ULCUS MOLLE (MĚKKÝ VŘED, CHANCROID)

Jedná se o projev infekce *Haemophilus ducreyi*. K podezření na diagnózu může vést nález množství gramnegativních kokobacilů typického uspořádání v mikroskopickém nátěru z vředu. Kultivace je obtížná, trvá několik dnů při 33 °C na speciálních půdách, při suspekci je nutno se s laboratoři domluvit. V současnosti není v ČR hlášen.

LYMPHOGRANULOMA VENEREUM (ČTVRTÁ POHLAVNÍ NEMOC, LGV)

Původcem onemocnění je *Chlamydia trachomatis* – sérotyp L1, L2, L3, v ČR v současné době zaznamenán první pacient, nicméně důvodem může být i absence diagnostiky, resp. indikace k ní. Při klinickém podezření lze vyšetřovat pomocí PCR metody. Při pozitivním výsledku PCR chlamydií je nutno pokračovat ve vyšetření a ve specializované laboratoři prokázat dotčené sérotypy. Sérologicky lze potvrdit metodou KFR (protilátky za 3–4 týdny po onemocnění) nebo imunofluorescencí.⁽⁵⁾

GRANULOMA INGUINALE (DONOVANOSIS) – PÁTÁ POHLAVNÍ NEMOC

Původcem chronického ulcerativního onemocnění je *Klebsiella granulomatis*, dříve *Calymatobacterium inguinale*. Je to velmi pleomorfní gramnegativní tyčinka, kterou nelze kultivovat na laboratorních médiích.⁽⁶⁾ Diagnostikuje se mikroskopicky podle přítomnosti Donovanových tělísek, která jsou detekovatelná v barvení podle Giemsy v makrofázích na nátěrech stěrů z ulcerací. Jde o tropickou nákazu, v ČR se nevyskytuje.

BAKTERIÁLNÍ SEXUÁLNĚ PŘENOSNÉ INFEKCE

CHLAMYDIOVÉ INFEKCE

Jde o infekce šířené převážně pohlavním stykem, jejichž původcem je *Chlamydia trachomatis*, sérotypy D až K. Chlamydie jsou gramnegativní bakterie s nekompletní buněčnou stěnou zcela přizpůsobené životu obligátního intracelulárního parazita. Jejich životní cyklus trvá 48–72 hodin



Obr. 1 Rychlý imunochromatografický test k průkazu *N. gonorrhoeae* z výtěru

a střídají se v něm dvě formy existence – extracelulární elementární tělíska (infekční, ale metabolicky němá) a intracelulární retikulární tělíska (neinfekční, metabolicky aktivní).

Odběr k vyšetření chlamydií

Z výše uvedeného vyplývá nutnost provést razantní odběr biologického materiálu k přímému průkazu chlamydií tak, aby byly získány buňky postižené sliznice. K vyšetření je vhodný výtěr z urogenitálu, z anální oblasti a z oční spojivky. Stěr se provádí razantně kartáčkem z cervix (po předchozím odstranění cervikálního hlenu) anebo dakronovým tampónem z močové trubice či spojivky.⁽⁷⁾ Do laboratoře lze odeslat v transportním médiu, ale i nasucho, uchovat ideálně při chladničkové teplotě. Výhodou PCR metody je možnost vyšetřit z jednoho odběru *Chlamydia trachomatis* a současně GO.

PCR vyšetření *Chlamydia trachomatis* lze provést i z moče, nutné je odebrat první porci ranní moče anebo první porci moče po min. 4hodinové mikční pauze. Diagnostický postup při podezření na chlamydiovou infekci, stejně jako povinnost hlášení a rozsah depistážního šetření popisuje nově vyhl. č. 275/2010 Sb. (září 2010), kterou se mění vyhl. č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce.⁽⁸⁾

Kultivace

Pro intracelulární parazitismus lze *in vitro* chlamydie kultivovat pouze na tkáňových kulturách. Vyšetření je dnes prováděno řídce na specializovaných pracovištích. Nicméně kultivace jako jediná metoda může poskytnout informace o citlivosti prevalujících kmenů na používaná antibiotika, proto je nutné ji alespoň pilotně zachovat.

Průkaz antigenu pomocí imunochemických metod

Lze provádět na rutinním pracovišti metodou ELISA nebo ELFA, metody jsou automatizovatelné, specifické, oproti molekulárněbiologickým metodám méně citlivé. Na některých pracovištích je zavedena metoda přímé imunofluorescence, která má senzitivitu obdobnou, její nevýhodou je subjektivita při odečtu, a tedy nutnost vyšetření zkušeným pracovníkem.

Molekulárněbiologické metody

Je možno vyšetřovat hybridizační metodou, která má nižší senzitivitu, anebo amplifikačními meto-

dami (PCR, RealTime PCR), které mají vysokou specifitu i senzitivitu, ovšem jsou ekonomicky více nákladné. Nutno mít na paměti, že detekují nikoli živého mikroba, ale bakteriální DNA, která může i při úspěšné terapii určitou dobu přetrvávat. Kontrolní vyšetření musí být indikováno s náležitým odstupem (za 6 týdnů) po skončení ATB léčby. Většina vyšetřovacích setů pro molekulárněbiologické metody je stavěna na záchyt *Chlamydia trachomatis* bez ohledu na sérotyp. Při podezření na LGV (lymphogranuloma venereum) je třeba použít další metody pro identifikaci sérovaru (genovou) L1, L2, L3 (provádí NRL pro chlamydie, SZÚ Praha).

Detekce protilátek

Je na místě spíše ve výjimečných případech déletrvajících infekcí, zvláště při podezření na systémovou nebo ascendentní nákazu a při současně negativním průkazu pomocí PCR nebo v reprodukční medicíně v rámci pátrání po chronické infekci v oblasti reprodukčních orgánů a v malé pánvi.⁽⁹⁾ Laboratoř provádí metodou ELISA vyšetření IgG protilátek proti proteinu tepelného šoku chlamydií (cHSP60), dále proti rodově specifickému antigenu LPS (lipopolysacharid), který je společný všem chlamydiím a k důkazu infekce *Chlamydia trachomatis* rozhodně nedostačuje. K tomu je nutný průkaz druhově specifických protilátek proti membránovému proteinu (MOMP). K zodpovědnému hodnocení je nutno mapovat jednotlivé třídy imunoglobulinů (IgG, IgA) a vyšetření konfirmovat imunoblotem, který umožňuje podrobný rozbor charakteru protilátek (udává se např. souvislost nálezu protilátek proti antigenu 57 kD *Chlamydia trachomatis* s reaktivní artritidou). Nález protilátek proti *Chlamydia trachomatis* ovšem nestačí ke stanovení diagnózy recentní chlamydiové infekce.

MYKOPLAZMATA

Pro člověka mají význam 3 druhy – *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, i když jsou jen podmí-

něně patogenní. I zdraví sexuálně aktivní jedinci jsou mykoplazmaty kolonizováni (*Mycoplasma hominis* v 15 %, *Ureaplasma urealyticum* v 45–70 %).⁽¹⁰⁾ Průkaz mykoplazmat je tedy nutno hodnotit opatrně.

Tyto mikroorganismy náležejí do třídy Mollicutes a jsou nejmenšími samostatně žijícími mikroorganismy. V Gramově barvení se nebarví, mají nekompletní stěnu. Velmi obtížně se kultivují na pevných půdách, rostou dlouho (3 týdny a kolonie jsou takřka neviditelné). V současnosti je v diagnostice nejčastěji využíván tzv. „enzymatický průkaz“ kultivace v tekutém médiu. Při odběru je výtěrový tampón vnořen do transportní tekutiny – speciální set pro vyšetření mykoplazmat – a odeslán do laboratoře. Zde je materiál inokulován do jamek destičky s tekutým médiem. Růst mykoplazmat se projeví změnou barvy kultivačního média v důsledku utilizace přítomného substrátu (štěpení argininu u *M. hominis* a urey u *Ureaplasma urealyticum*). Tímto vyšetřením lze zjistit i citlivost na antibiotika (v jamkách s účinným antibiotikem mikrob neroste). Sada použitých ATB není volitelná mikrobiologem – výběr antimikrobních látek je dán výrobcem setu (Obr. 2).

Na trhu jsou i sérologické testy pro vyšetření mykoplazmatových protilátek na bázi ELISA, RIA nebo KFR, praktický význam pozitivního nálezu je ovšem sporný.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

Beta-hemolytický streptokok skupiny B (*Str. agalactiae*) s afinitou k urogenitálnímu traktu je běžně identifikován při rutinním mikrobiologickém vyšetření. Lze též požadovat selektivní kultivaci např. při screeningu gravidních. Laboratoř pak může použít selektivní nebo chromogenní kultivační média a výsledek bude orientován pouze na přítomnost hledaného agens.⁽¹¹⁾

GRAMNEGATIVNÍ TYČINKY, STAFYLOKOKY, ENTEROKOKY, HEMOFILY

Kultivační nález je nutno vždy hodnotit v souvislosti jednak s klinickými projevy a jednak s mikroskopickým obrazem, který může poskytnout informaci o zánětlivé odpovědi. Někdy je obtížné odlišit patogenní mikroorganismy od komenzálního osídlení urogenitálních partií komunikujících s okolním prostředím. Význam má samozřejmě opakovaný nález totožného bakteriálního agens, klinické projevy a přítomnost zánětu.



Obr. 2 Průkaz mykoplazmat pomocí testu založeného na průkazu biochemické aktivity mikroorganismů, růst baktérií → utilizace substrátu → změna barvy



BAKTERIÁLNÍ VAGINÓZA

Vyvíjí se v důsledku vzniku nerovnováhy normálního bakteriálního osídlení vaginální sliznice. Za typickou klinickou symptomatologií je odpovědné přemnožení anaerobních a mikroaerofilních mikroorganismů při současném vymizení laktobacilů. Při rutinním kultivačním vyšetření lze nalézt jako typického zástupce této skupiny mikroorganismů *Gardnerella vaginalis*. Gardnerely vyrostou na čokoládovém neselektivním médiu ve zvýšené tenzi CO₂ s charakteristickou jemnou hemolýzou.⁽¹¹⁾ Pro bakteriální vaginózu je ovšem typický mikroskopický obraz nátěru vaginálního fluoru na sklíčku, kde je možno detekovat směs drobných bakterií, přítomnost klíčových buněk, chybění laktobacilů a zároveň nulovou leukocytární odpověď.⁽¹²⁾

PARAZITÁRNÍ SEXUÁLNĚ PŘENOSNÉ INFEKCE

Při sexuálním styku lze přenést mezi partnery i řadu parazitů – svrab, vši, muňky, rupy.

TRICHOMONIÁZA

Jedná se o nejvýznamnější parazitózu. Na přítomnost *Trichomonas vaginalis* (prvok bičenka poševní) lze vyšetřit vaginální fluor, exprimát z prostaty nebo ejakulát, výtěr z močové trubice, případně i moč (močový sediment).⁽¹¹⁾

Parazita lze prokázat v mikroskopickém nátěru barveném podle Giemsy (pro komplexní mikroskopickou diagnostiku nutno dodat 2 nátěry na sklíčku, jedno sklo je pro Gramovo barvení, druhé pro nabarvení podle Giemsy). Výsledek vyšetření z laboratoře by měl obsahovat informaci, zda byla přítomnost trichomonád v tomto barvení hodnocena. Vyšetřovat lze i nativní preparát z materiálu.

Kultivace předpokládá výtěrový tampón vnořit do speciální tekuté půdy a odeslat do laboratoře. Přítomnost parazitů je pak zjišťována opakovanou nativní mikroskopii tekutého média. Negativní výsledek je vydán až po 72 hodinách.

K přímému průkazu parazita lze použít i cílené vyšetření metodou PCR.

KVASINKY

Jako patogen se v urogenitální oblasti vyskytují poměrně často, především u žen. Jejich přítomnost lze diagnostikovat již z mikroskopického preparátu v Gramově barvení. Mikroskopie zároveň může podat informaci o leukocytární odpovědi makroorganismu a kvantitativně zhodnotit výskyt blastospor či kvasinkového pseudomy-

celia. Kultivace na kvasinky (Sabouroudův agar) je součástí běžného mikrobiologického vyšetření materiálů z urogenitálu, stejně tak jako orientační druhové určení kvasinek na chromogenních půdách. Mezi nejčastější nálezy patří *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*. Negativní výsledek kultivace kvasinek lze očekávat až po 48 hodinách.

VIRY

HPV (HUMAN PAPILLOMA VIRUS)

Pro přímou diagnostiku papilomavirů lze použít elektronovou mikroskopii, imunochemické metody stanovení časných nebo pozdních HPV proteinů (např. metodou ELISA).

Molekulárněbiologické metody

V poslední době jsou nejvíce využívány. Používá se buď hybridizace, nebo amplifikační metody typu PCR. Charakter a rozsah stanovení se napříč laboratořemi liší v závislosti na používaném komerčním setu, příp. in house metodě, a odvíjí se jistě také od požadavku a zaměření klientely. V naší laboratoři je používána PCR metoda s následnou reverzní hybridizací na membránovém proužku. Pro rutinní diagnostiku tak získáme výsledek negativní, případně pozitivní pro skupinu sérotypů z „high risk“ nebo „low risk“ skupiny HPV. Při „high risk“ pozitivitě ještě i informaci, zda jde o sérotyp 16 nebo 18.⁽¹³⁾ Vyšetřit lze stěry z cervix, ale i části tkání z bradavic; transportovat buď v médiu, nebo nasucho.

HERPES GENITALIS (HSV-2)

Je projevem primární nebo rekurentní infekce virem herpes simplex typ 2. Diagnosticky významnější je přímý průkaz viru z puchýřků (elektronová mikroskopie, izolace viru, imunofluorescence, ELISA, PCR). Hodnocení průkazu protilátek je obtížné, čtyřnásobný vzestup titru, sérokonverze nebo nálezy IgM protilátek lze očekávat spíše u primoinfekce.⁽¹¹⁾ Těžko lze rozlišit protilátkovou odpověď na typ 1 a 2, nutno použít typově specifické antigeny nejlépe ve Western blotu.

VIRUS MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Pox virus, jehož typ MCV-2 se vyskytuje u dospělých jedinců a je často přenesen pohlavně. Diagnózu lze potvrdit histologicky.

VIROVÉ HEPATITIDY

Sexuálně přenosná je hepatitida typu B, výjimečně hepatitida C, D. Diagnostika je

nepřímá – zakládá se na průkazu markerů hepatitidy v krevním séru.

CYTOMEGALOVIRUS

Během onemocnění se vyskytuje ve všech tělních tekutinách a přenáší se při blízkém styku, tedy i sexuálním stykem. Diagnostika se opírá o průkaz antigenu v biologickém materiálu a o stanovení protilátek v séru. Vysoce citlivá je metoda PCR, nejlépe v kvantitativní modifikaci RealTime PCR. Virus lze též izolovat na tkáňových kulturách.

HIV/AIDS

Virus lidského imunodeficitu samozřejmě nelze ve výtěru sexuálně přenášených chorob opomenout. Nutno zdůraznit, že mnohočetná nákaza STI často oslabuje organismus pacienta a usnadňuje nákažu virem HIV. A naopak – HIV pozitivita výrazně modifikuje průběh jiných nákaz a s výskytem atypických – např. sérologických – reakcí znesnadňuje jejich diagnostiku.⁽¹⁴⁾

SCHÉMA MIKROBIOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ

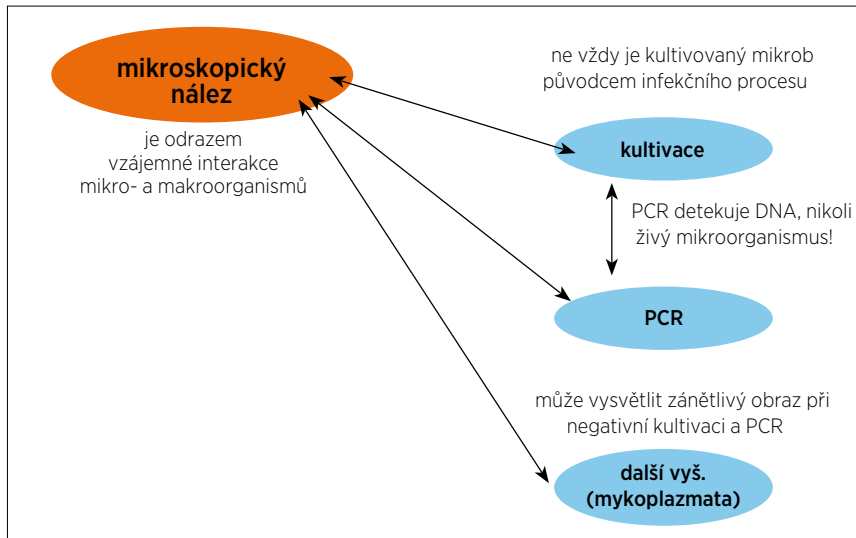
Požadavek na mikrobiologické vyšetření může být dvojího typu:

1. požadavek na vyšetření cílené na určité agens, které je na žádance specifikováno, odběr biologického materiálu je proveden s ohledem na tento konkrétní požadavek, např:

- vyšetření trichomonád
- rychlé imunochromatografické testy
- molekulárněbiologické metody
- vyšetření mykoplasmat
- sérologické vyšetření

2. požadavek je necílený, materiál je odeslán např. na kultivační vyšetření a od laboratoře je očekávána zpráva o přítomnosti obligátních anebo oportunně patogenních mikroorganismů.

Postup mikrobiologického vyšetření vzorku je ovlivněn celou řadou skutečností, které mohou konečný výsledek zkreslit. Jde jednak o preanalytickou fázi vyšetření, tzn. o podmínky odběru a transportu (viz např. výše zmíněná kultivace na *N. gonorrhoeae*). O budoucím výsledku vyšetření dále rozhoduje systém, který je k vyšetření zvolen (především sestava kultivačních půd, fyzikální podmínky a doba kultivace). Aby mikrobiolog splnil očekávání klinického lékaře, potřebuje od něj získat informace – pracovní diagnózu, epidemiologické souvislosti, případně anamnestické údaje a suspekci na STI. Zcela odlišné je očekávání u výtěru z cervix v rámci pravidelného screeningu v rizikové těhotenské poradně



Obr. 3 Diagnostické možnosti různých mikrobiologických metod, které se vzájemně doplňují, výhoda komplexního vyšetřování na jednom pracovišti

a zcela jiný u téhož materiálu při vyšetřování kontaktů pacienta pozitivního na *N. gonorrhoeae*. Mikrobiolog potřebuje například vědět, zda jde o kontrolní vyšetření léčeného pacienta, nebo zda byl odběr skutečně během ATB terapie. Průvodka musí obsahovat údaje o věku, pohlaví pacienta, protože ne vždy jsou tyto informace z identifikace vzorku zřejmé. Ideální je úzký kontakt mezi žadatelem a laboratorním pracovníkem, který jednak dovoluje konzultaci, pokud jí je v průběhu vyšetřovacího procesu potřeba, a jednak vytváří prostor pro laboratoř ke sdělování i dílčích nebo neúplných výsledků.

SOUSTŘEDĚNÍ METOD NA JEDNOM PRACOVIŠTI

V praxi se nám jeví jako velmi výhodná možnost vyšetření různými laboratorními postupy na jednom pracovišti. Obr. 3 dokresluje, jak se jednotlivé metody vyšetření doplňují. Zároveň zdůrazňuje význam přímé mikroskopie z materiálu. Mikroskopický preparát umožňuje kvantitativní zhodnocení přítomných struktur a především poskytuje důležitou informaci o zánětlivé reakci makroorganismu. Neocenitelný je při dg. bakteriální vaginózy, mykotických infekcí, trichomoníazy,

kapavčité uretritidy. Nález masivní leukocytární odpovědi bez přítomnosti bakterií vede k suspekci na chlamydiovou nebo mykoplazmovou etiologii.

Je třeba též zmínit význam hodnocení MOP (mikrobního obrazu poševního). K vyšetření je nutno zaslat dva nátěry na sklíčko (barvení podle Grama a podle Giemsa). Pokud bylo dodáno pouze jedno sklíčko, lze MOP taktéž popsat, ale laboratoř musí uvést, že bylo provedeno pouze barvení dle Grama (nelze tak vyhodnotit přítomnost trichomonád). Původní klasifikace MOP I až VI je rozhodně nedostačující⁽¹²⁾ a slouží pouze k hrubé orientaci. Např. obraz bakteriální vaginózy není v této klasifikaci vůbec zohledněn a kryje se s MOP IIa, což je obraz typický pro menopauzu. Při odečtu je třeba popsat a kvantitativně zhodnotit všechny barvitelné struktury v preparátu. Klasifikace MOP je do značné míry subjektivní a je jistě s výhodou, pokud jsou ošetřující lékař a laboratorní pracovník dlouhodobými pracovními partnery.

ZÁVĚR

Laboratorní diagnostika STI je komplexní proces, který vyžaduje úzkou spoluprá-

ci a užitečnou výměnu informací mezi ošetřujícím lékařem a laboratoř. Nabídka vyšetřovacích postupů by měla odrážet současnou úroveň a možnosti moderní diagnostiky, zároveň však zohledňovat potřeby dané klientely. Výběr poskytovaných metod by měl být racionální i z hlediska poměru mezi ekonomickou náročností a diagnostickým přínosem. Nespornou výhodou je místní dostupnost laboratorních vyšetření anebo alespoň spolehlivě fungující transport vzorků.

Literatura

1. WOZNICOVÁ, V., VOTAVA, M., FLASAROVÁ, M. *Klinický materiál pro průkaz syfilis metodou polymerázové řetězové reakce*. Epidemiol Mikrobiol, 2007, 56, 2, s. 66–71.
2. VOTAVA, M. *Kultivační půdy v lékařské mikrobiologii*. Brno : Hortus, 2000.
3. ZÁKOUČKÁ H. *Kapavka – stručné připomenutí problému*. Zprávy EM (SZÚ, Praha), 2009, 18, s. 371–374.
4. **GeneProof Neisseria gonorrhoeae PCR kit**. Příbalový leták soupravy, verze 03, 1. 1. 2010
5. KUKLOVÁ, I. *Aktuální pohled na problematiku sexuální přenosných infekcí*. Dermatol praxi, 2011, 5, s. 20–22.
6. MURRAY, PR. *Clinical Microbiology*. 9th ed, Washington DC : ASM Press, 2007.
7. JANEČKOVÁ, L. *Chlamydiové infekce v kostce*. In *Sexuálně přenosné nemoci* [online]. Praha : SZÚ, 2006. www.szu.cz/tema/prevence/chlamydiove-infekce-v-kostce
8. **Vyhláška č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce (ve znění vyhl. č. 275/2010 Sb.)**
9. ŠVAJDOVÁ, M., RASZKA, J., JANUŠKA, J., ZELENÁ, H. *Western Blot protiláték IgG a IgA Chlamydia trachomatis a Chlamydia pneumoniae*. ZUOVA, www.zuova.cz/informace/cmp/ompo-vavir002.pdfw
10. KŘEMENOVÁ, S., KŘEMEN, J. *Mykoplazmové infekce – bakteriální záhada*. Postgraduální medicína, 2007, 5, s. 515–520.
11. VOTAVA, M., a kol. *Lékařská mikrobiologie vyšetřovací metody*. Brno : Neptun, 2010.
12. KOLETA, F. *Infekce a zánět v gynekologii a porodnictví*. Praha : Grada Publishing, 1995.
13. ŠTORK, J. *Laboratorní diagnostika v dermatovenerologii*. In *ZIMA, T. Laboratorní diagnostika*. 2. vyd, Praha : Galén, 2007, s. 651–658.
14. SALAVEC, M., BOŠTIKOVÁ, V., BOŠTIK, P. *HIV infekce – historie, patogeneze, klinické manifestace*. Čes-slov Derm, 2011, 86, 2, s. 67–81.



Psychické poruchy u venerických pacientů

Pánková R.

SOUHRN

Rizikové sexuální chování se významně podílí na šíření sexuálně přenosných infekcí i na rozvoji psychických poruch – venerofobií – úzkostně depresivních a obsedantně kompulzivních poruch a bludů. Léčba zahrnuje farmakoterapii a psychoterapii. Nervový, endokrinní a imunitní systém spolupracují na udržení integrity organismu při infekci a psychosociálním stresu. Zhodnotili jsme klinická, epidemiologická a demografická data pacientů hospitalizovaných na Dermatovenerologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze s diagnózou získané syfilis v průběhu roku 2008 a porovnali statisticky významné rozdíly mezi pohlavími. Psychosomatický přístup lékaře k venerickému pacientovi je nejučinnější prevencí rozvoje psychických poruch. Psychodermatologická sekce České dermatologické společnosti ČLS JEP byla ustavená v září 2004.

KLÍČOVÁ SLOVA

biopsychosociální jednota člověka • rizikové sexuální chování • venerofobie • hospitalizovaní pacienti se syfilis 2008 • psychosomatický přístup k nemocnému • Psychodermatologická sekce České dermatologické společnosti ČLS JEP

SUMMARY

Pánková, R. Mental disorders in venereal patients

High-risk sexual behaviour plays a major role in both the spreading of sexually transmitted infections and the development of psychological disorders – venereophobias – depressive, anxiety, obsessive-compulsive and body dysmorphic disorders. Treatment involves pharmacotherapy and psychotherapy. The nervous, endocrine and immune systems work as a team in maintaining the organism's integrity in times of infection and

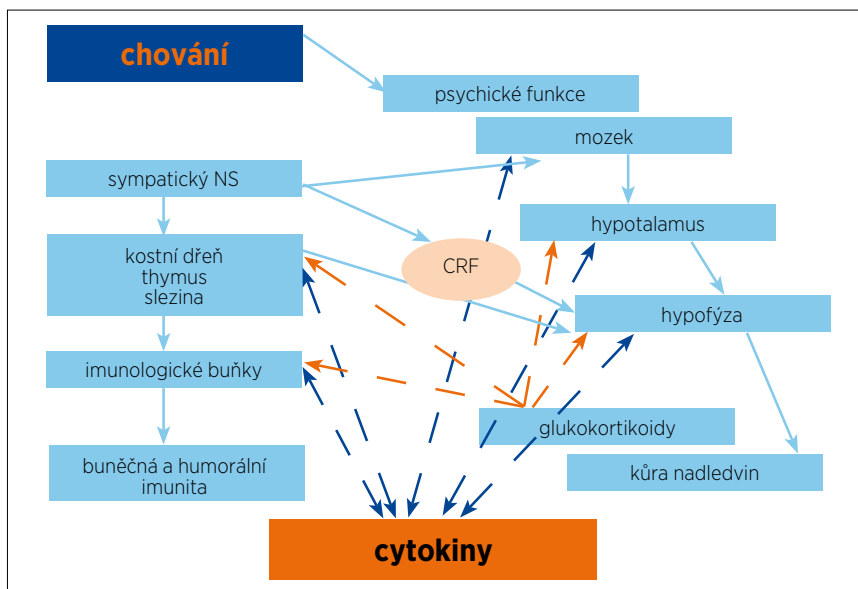
psychosocial stress. We have evaluated the clinical, epidemiological and demographic data of patients hospitalized at the Dermatovenerology Clinic of the 1st Faculty of Medicine in Prague with the diagnosis of acquired syphilis during 2008 and compared statistically significant gender differences. The development of mental disorders is best prevented by the physician's psychosomatic approach to a venereal patient. The Psychodermatology Section of the Czech Society of Dermatology and Venereology of the Czech Medical Society of Jan Evangelista Purkyně (ČLS JEP) was founded in September 2004.

KEYWORDS

human biopsychosocial unity • high-risk sexual behaviour • venereophobia • syphilis patients hospitalized in 2008 • psychosomatic approach to the sick • The Psychodermatology Section of the Czech Society of Dermatology and Venereology of the ČLS JEP

Sexuálně přenosné infekce (STI) stejně jako jiná onemocnění mají svůj vývoj a jsou závažnou osobní i společenskou skutečností. Biopsychosociální jednota člověka ve zdraví i nemoci je určována několika rovinami: **biologickou, psychologickou, sociální a duchovní**. Křížovatkou i spojnicí systémů nervového, endokrinního a imunitního je hypotalamo-pituito-adrenální osa (HPA). Komunikačním prostorem v biologické rovině jsou synapse. Na nich dochází k intercelulární výměně informací pomocí mediátorů a receptorů. Cytokiny představují heterogenní skupiny polypeptidů s funkcí imunomodulační, neuromodulační a neurotransmitterovou. Aktivace cytokinů sehrává významnou roli v neurogenní modulaci kožního zánětu i vývoji psychosomatických poruch (Obr. 1). Psychická rovina představuje zpracovávání informací a regulaci funkcí kognitivních a afektivních – vnímání, myšlení, paměť, emoce, nálady. U poruch afektivních při-

spívá k biologickým změnám endokrinního systému. Nervový, endokrinní a imunitní systém spolupracují na udržení integrity organismu při infekci, tkáňovém poškození a stresu. Psychosociální stres a psychické poruchy mohou narušit imunitní funkce. Experimentální i klinické studie potvrzují vliv chování na imunitní systém. Imunitní poruchy ovlivňují chování člověka. Receptory lymfocytů přijímají signály z nervového a endokrinního systému a centrální nervový systém zachycuje signály vysílané systémem imunitním. **Mezilidské vztahy** a jejich kvalita jsou zásadním komunikačním prostorem v psychosociální rovině. Člověk jako bytost sociální si postupně vytváří bohatou sociální síť – rodinné a přátelské vztahy, pracovní kolektivy, zájmové a umělecké činnosti, etická a morální pravidla, emoční a sexuální vztahy. Neřešené obtíže v oblasti mezilidských vztahů bývají zdrojem a spouštěčem psychosociální zátěže, která aktivuje stresovou osu a navozuje psychosomatické poruchy. Psychosomatiku lze chápat na základě psycho-neuro-endokrino-imunologických interakcí.^(1, 2, 3, 4, 5, 6) Dotýká se všech somatických onemocnění, tedy i sexuálně přenosných infekcí (Obr. 2, 3, 4). **Sexuálně rizikové chování**, které vede k předčasnému zahájení pohlavního života, střídání náhodných sexuálních partnerů, často bez ochrany při vaginálním, análním a orálním pohlavním styku, drogové závislosti, abúzu alkoholu a různým typům prostituce – pouliční, bytové či klubové, se významně podílí na poruchách sociálního chování a šíření sexuálně přenosných infekcí.^(7, 8) V průmyslově vyspělých zemích Evropy a USA se objevují sporadické epidemie (outbreaks) v komunitách homosexuálních mužů, které bývají přisuzovány rizikovému chování souvisejícímu se zlepšením zdravotního stavu HIV infikovaných mužů, vysoce aktivní antiretrovirové terapií a její lepší dostupností, užívání metamfetaminu a Viagry, nechráněným orálním a análním stykem. Výskyt pohlavních chorob je do značné míry indikátorem společenských a výchov-



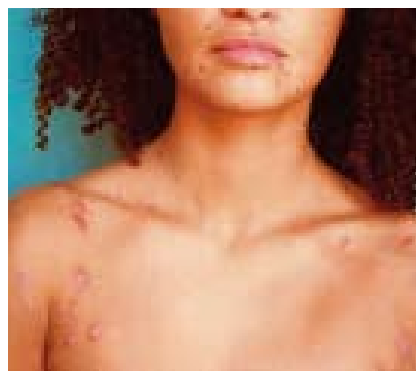
Obr. 1 Informační a regulační úloha cytokinů

ných jevů.⁽⁹⁾ **V prevenci** je nutno vycházet z epidemiologie STI a HIV infekce v dané geografické oblasti a z kulturního a so-

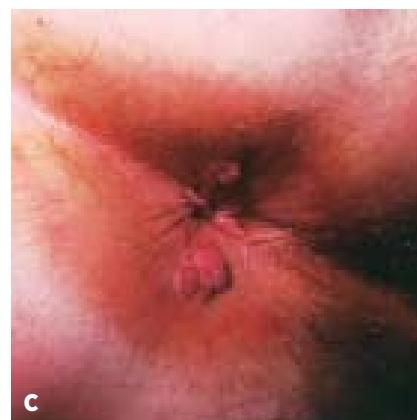
ciálního prostředí cílové skupiny. Otázek, na které je těžké najít správné odpovědi s účinným legislativním řešením, je ve



Obr. 2 Gonorrhoea acuta



Obr. 4 Syphilis secundaria



Obr. 3 Syphilis secundaria. A - luetické postižení na dlani, B - roseola, C - condylomata lata

venerologii více (sexuální výchova ve školách, prostituce, dispenzarizace pacientů). Ukazuje se, že současná dospívající mládež je méně poučena o klinickém průběhu infekce HIV a vzrůstajícím nebezpečí souběžné infekce *Treponema pallidum* a virem HIV než generace předchozí. V zemích západní Evropy pokračuje nárůst HIV infekce mezi muži majícími sex s muži (MSM), vrozenou syfilis označila organizace WHO za znovu se navracející nemoc.⁽¹⁰⁾ Skutečnost, že se STI kombinují a mění se dynamika sérologických reakcí, klinický průběh - syphilis maligna - i odpověď na léčbu - častější relapsy syfilitické infekce, není ojedinělá.^(11, 12) Neobvyklá nejsou sérologicky pozitivní vyšetření na syfilis u těhotných žen, méně často i HIV pozitivní testy. Manželské nebo partnerské páry, které se obracují o pomoc na lékaře klinik asistované reprodukce, bývají překvapeně sdílenou informací o zjištěné chronické gonokokové nebo chlamydiální infekci, které mohou být hlavní příčinou neplodnosti. Setkáváme se i s náhodnými záchyty sérologické positivity u předoperačních vyšetření pacientů nebo při sérologickém vyšetření dárců krve.^(13, 14, 15, 16) Na Dermatovenerologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze jsme zhodnotili **klinická, epidemiologická a demografická data** pacientů hospitalizovaných s diagnózou získané syfilis a porovnali statisticky významné rozdíly mezi pohlavími.⁽¹⁶⁾ Zdrojem dat jsou chorobopisy pacientů s diagnózou získané syfilis hospitalizovaných v období od 1. 1. do 31. 12. 2008. Diagnóza byla stanovena na základě klinických projevů, sérologického vyšetření VDRL mikro (Immutrep), TP-PA (Fujirebio), FTA-ABS IgG, IgM (Imuna Šarišské Michalany), Elisa *Treponema pallidum* IgM Diesse (Enzywell), Western blot *Treponema pallidum* IgM Marblott sys-



tem (Marx) a mikroskopického vyšetření v zástinovém mikroskopu. Podobně jako v minulých letech byly zaznamenány následující **znaky souboru**: věk, státní příslušnost, rodinný stav, zaměstnání, stadium onemocnění, způsob zjištění infekce, klinické příznaky, sexuální orientace, počty sexuálních partnerů v době zjištění infekce, užívání drog, koincidence s ostatními STD, terapie, Jarish-Herxheimerova reakce. Hospitalizační záznamy, na rozdíl od celorepublikového registru pohlavních nemocí, zahrnují údaje o rizikovém sexuálním chování, počtu sexuálních partnerů a dalších behaviorálních charakteristikách; navíc některá demografická data, jako jsou rodinný stav, vzdělání či ekonomická aktivita, jsou v hospitalizačních záznamech přesnější. Určité zkruslení může být podmíněno skutečností, že ne všichni pacienti hospitalizovaní v daném roce jsou přijati k léčbě poprvé (jsou započítáni i pacienti přijatí pro sérologický relaps, z důvodu reinfekce a pro opakovanou léčbu v graviditě), ale i po odečtení těchto případů lze náš soubor považovat za dostatečně reprezentativní pro pražskou populaci. Např. v roce 2007, kdy bylo na území hl. m. Prahy hlášeno celkem 190 nových případů, se naše pracoviště podílelo na celkovém počtu nových hlášení 57 % (hlásilo 109 nových případů). V průběhu roku **2008 bylo hospitalizováno** na Dermatovenerologické klinice 1. LF UK a VFN **174 pacientů se syfilis**, 104 mužů (59,8 %) a 70 žen (40,2 %). Primární syfilis mělo 20,7 % pacientů, sekundární syfilis 24,1 % pacientů. Nejčastějším způsobem přenosu zůstává heterosexuální přenos infekce. V souboru mužů stoupl počet pacientů s homo/bisexuální orientací (tvořili 47,1 % všech hospitalizovaných mužů). V souboru mužů byla častější primární a sekundární syfilis ($p < 0,001$), byli častěji svobodní ($p < 0,001$) a měli častěji gonoreu v anamnéze, čtyři muži byli HIV pozitivní. Mezi ženami převažovaly pacientky přijaté k terapii v graviditě (62,8 %), 24,3 % gravidních žen bylo přijato poprvé v rámci prenatalního screeningu, 37,1 % opakovaně k zajišťovací léčbě. Věkové složení se s dlouhodobě hlediska nemění, nejvíce pacientů bylo z věkové skupiny 30–40letých. Podíl cizinců je přibližně stejný jako v minulých letech (23 %), převažují cizinci z Ukrajiny. Četnost cizinců je vyšší ve skupině žen ($p < 0,001$). Z epidemiologického hlediska je významný vzestup manifestních forem onemocnění, zvláště u mužů (65,4 %). Lékaři by se měli u sexuálně aktivních mužů i žen soustředit na klinické příznaky, k nimž patří výtok, dysurie,

genitální a perianální vředy, regionální lymfadenopatie, exantém. Neměli by na syfilis zapomínat v rámci diferenciálnědiagnostické rozvahy.⁽¹⁶⁾ Vzhledem k výskytu lymphogranuloma venereum u mužů v některých západoevropských velkoměstech by měli sledovat i anorektální symptomy spojené s proktitidou.⁽¹⁷⁾ Rutinní laboratorní screening na běžné STI je podle doporučení CDC (Centers for Disease Control) indikován u všech sexuálně žijících homosexuálních mužů, a to nejméně jedenkrát ročně.^(18, 19) Rozhovor lékaře s nemocným je hlavním nástrojem v psychosomatickém přístupu – cílem je pozorně naslouchat nemocnému, získat rozšířenou psychosomatickou anamnézu, přesunout aktivní úlohu v rozhovoru na pacienta a po navázání vzájemné důvěry se pokusit o psychotherapeutický rozhovor. **Psychosomatický přístup lékaře k nemocnému** pomáhá při stanovení diagnózy psychických poruch, rozpoznání zpětného účinku sexuálně přenosné infekce v psychosociálních postojích a chování venerických pacientů. Komplexní léčba často vyžaduje **mezioborovou spolupráci** lékařů a často i klinických psychologů.⁽²⁰⁾ Rizikové sexuální chování, pocity viny, obavy z výsledků vyšetření, léčby či ohrožení zdraví ostatních členů rodiny bývají příčinou rozvoje úzkostných stavů, **venerofobií**, psychosomatických poruch, úzkostně depresivních a obsedantně kompulzivních poruch i rozvoje bludů. U venerických pacientů pozorujeme: snížené sebehodnocení, pocity viny a zklamání, vážnoucí slovní a oční kontakt, alexithymii – neschopnost vyjádřit emoce, intenzivní pocity hněvu – hostilitu, zvýšené sebezporování a nadměrnou péči o kůži, skin picking – obsedantně kompulzivní chování, narušené vnímání těla – dysmorfobii, úzkostně depresivní poruchy, bludy. V důsledku venerického onemocnění bývají narušené mezilidské vztahy v rodině, na pracovišti a snížená sociální aktivita pacienta se může podílet i na ztrátě zaměstnání. **Úzkostně depresivní poruchy** jsou velmi rozšířené, pacienti často o svých emočních a úzkostných prožitcích nemluví – ze studu, nejistoty nebo nevědomosti. Často žádají opakované sérologické testy na syfilis a HIV, protože se obávají skrytě probíhající infekce. Z nedostatku informací považují pacienti často příznaky virózy nebo únavu za rozvoj lékářem nepoznané venerické nemoci. Pacienti, u nichž byla infekce zachycená náhodně např. v období latence sekundárního stadia syfilis, se obtížně smiřují se skutečností, že i po úspěšné léčbě po určité období přetrvává poziti-

vita některých sérologických testů (sérologická jizva). Důležité je s pacientem mluvit o okolnostech infekce, vysvětlit plán léčby a postup kontrolních vyšetření. Nepřístupovat na opakované žádosti o další sérologická vyšetření tzv. pro jistotu, která nejsou z lékařského hlediska indikována. Výsledek sám o sobě úzkost pacienta nesníží. Rozhovor s lékařem přináší nemocnému úlevu od tísně a obav, zbavuje pacienta pocitu viny, přináší mu vysvětlení, že pacientovy psychické reakce jsou pro venerologa pochopitelné a rozhovor se tak stává neúčinnější **prevencí rozvoje psychických poruch u venerických pacientů**. Diagnóza deprese bývá opomíjena i u venerických pacientů. Vůlí se zvládnout nedá, je však dobře léčitelná antidepressivy a psychoterapií. **Depresivní porucha** je provázena strukturálními a funkčními změnami mozkovými – v hipokampu, bazálních gangliích a prefrontálním kortexu, endokrinními a imunitními. Klinické příznaky úzkostně depresivních poruch: smutný výraz obličeje, poruchy spánku, změněná chuť k jídlu, nespecifické srdeční a oběhové nebo gastrointestinální potíže, psychická podrážděnost, obtíže se soustředěním, sexuální dysfunkce, únava, denní kolísání nálady, pocit úbytku sil, zpomalená řeč a myšlení, latence v odpovědích, snížená mimika a řeč těla, někdy naopak agitace, ztráta zájmu o denní aktivity, strach z očekávání, pocity nejistoty, anhedonie, nerozhodnost, depersonalizace, derealizace, sebevražedné myšlenky. Snížení výkonnosti a sociálního uplatnění je u deprese vyšší než u hypertenze, cukrovky či artritidy. Komorbidita sexuálně přenosné infekce a deprese zhoršuje prognózu léčby. Depresivní nemocné je nutné léčit pro sníženou kvalitu jejich života, pro zvýšené riziko sebevražedného jednání, pro riziko recidiv a rozvoje chronicity poruchy. Nejlépe po konzultaci s psychiatrem konziliářem. **Antidepressiva** první volby v současnosti představují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (**SSRI** – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) – pro svou účinnost, jednoduchost podávání a dobrou snášenlivost. Sertralín a citalopram se vyznačují nejnižším inhibičním působením na cytochrom CYP 450 a jsou proto zatíženy nejmenším rizikem lékových interakcí. SSRI nepůsobí sedativně a nevyvolávají závislost. Farmakoterapie vytvoří metabolicky příznivé podmínky pro působení **psychoterapie**. V psychoterapii se klienti učí prožívání a ovládání těla, vědomí toho, kdo jsou a co se jim stalo a učí se sledovat, co se s nimi děje nyní v reakci



na aktuální podněty – místo znovuprožívání minulosti. Podporuje se jazykové vyjádření, seberegulace a rozlišování – anticipace a sledování, jak přijímají a zpracovávají informace (Van der Kolk, 2002). U obsedantně kompulzivních poruch je indikována kognitivně behaviorální psychoterapie – KBT. **Účinnost kombinace farmakoterapie a psychoterapie je potvrzena v recentních studiích.** Časový prostor, bodové ohodnocení zdravotními pojišťovkami a postgraduální vzdělávání lékařů v psychosomatické medicíně se v České republice stále nedaří vytvořit. Nadbytečná a často zbytečně opakovaná laboratorní vyšetření nepřinášejí nemocným úlevu, vedou k vyhledávání dalších odborných vyšetření a představují nadměrnou ekonomickou zátěž. **Psychodermatologická sekce** České dermatologické společnosti ČLS JEP ustanovená v září 2004 v Novém Jičíně si zvolila za jeden ze svých cílů změnit současné nevhodné ambulantní podmínky pro psychosomaticky orientované dermatovenerology. Psychosomatický přístup lékařů k nemocným by měl být podpořen doceněním odborného, ekonomického a etického významu psychosomatické medicíny.

Literatura

1. VEČEŘOVÁ-PROCHÁZKOVÁ, A. *Stres, deprese a somatická onemocnění z pohledu psychoneuroimuno-endokrinologie.* Psych@Som IV, 2006, 6, s. 142-144.
2. SALOMON, GF., KEMENY, ME., TEMESHOK, LT. Psychoneuroimmunologic aspects of human immunodeficiency virus infection. In ADER, R., et al. (Ed.). *Psychoneuroimmunology.* San Diego : Academic Press, 1991, p. 1081-1114.
3. TARABA, P. *Pohled psychiatra na psychosomaticku.* Abstrakta a přednášky I. Moravskoslezské sympozium o atopické dermatitidě a psychodermatologii s mezinárodní účastí, 2004, s. 35-36.
4. LOTTI, T., HAUTMANN, G., PANCONESI, E. *Neuropeptides in skin.* J Am Acad Dermatol, 1995, 33, p. 482-496.
5. NIEMEIR, V., KUPFER, J., AI ALBESIE, S., et al. *Hautkränkungen zwischen psychoneuroimmunologischer Forschung und psychosomatischer Therapie.* Zeitschrift f. Dermatologie, 1999, 185, S. 62-66.
6. BOSSE, KA., GIELER, U. *Seelische Faktoren bei Hautkrankheiten.* Toronto : H. Huber, 1997, 88 p.
7. KUKLOVÁ, I., PÁNKOVÁ, R., MAK, R. *Placené sexuální služby u žen a prevence sexuální přenosných infekcí. Česko-vlámský projekt ESO.* Čes-slov Derm, 2004, 70, s. 218-220.
8. KUKLOVÁ, I., KOJANOVÁ, M., ZÁKOUČKÁ, H., et al. *Dermatovenerology in the Post-Communist Era: Syphilis in Prague During 1999 to 2005.* Dermatol Clin, 2008, 26, p. 231-237 (IF 1,18).
9. KUKLOVÁ, I. *Sexuálně přenosná onemocnění.* In WEISS, P., et al. (Ed.). *Sexuologie.* Praha : Grada Publishing, 2010, s. 579-612.
10. SASSE, A., DEFRAJE, A. *HIV infections and STI co-infections in men who have sex with men in Belgium: sustained increase in HIV diagnoses.* Euro Surveill, 2009, 14, 47, 1942 p.
11. LYNN, WA., LIGHTMAN, S. *Syphilis and HIV: a dangerous combination.* Lancet Inf Diseases, 2004, 4, p. 456-466.
12. **Pohlavní nemoci 2007.** Praha : ÚZIS, 2008, s. 2-10.
13. PETERMAN, TA., HEFFELFINGER, JD., SWINT, EB. et al. *The changing epidemiology of syphilis.* Sex Transm Dis, 2005, 32, p. S4-S10.
14. RESL, V. *Neúplné ohlédnutí za vývojem venerologie uplynulých 18 let.* Referátový výběr z dermatovenerologie, 2009, 51, s. 48-52.
15. KŘEMENOVÁ, S. *Sexuálně přenosné choroby – historie a současné problémy.* In BENAKOVÁ, N., (Ed.). *Dermatovenerologie, dětská dermatologie a korektivní dermatologie.* Praha : Triton, 2006, s. 149-165.
16. KUKLOVÁ, I., VELČEVSKÝ, P., KOJANOVÁ, M., et al. *Analýza příčin stoupající incidence syfilidy v pražské populaci.* Čes-slov Derm, 2009, 84, 6. s. 350-355.
17. ZÁKOUČKÁ, H. *Lymphogranuloma venereum.* Referátový výběr z dermatovenerologie, 2009, 51, s. 32-35.
18. **Centers for disease control.** *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006.* MMWR Recomm Rep, 2006, 55, p. 1-94.
19. GIULIANI, M., PALAMARA, G., LATINI, A. *Evidence of an Outbreak of Syphilis Among Men Who Have Sex With Men in Rome.* Arch Dermatol, 2005, 141, p. 47100-8101.
20. PÁNKOVÁ, R. *Psychosomatické přístupy v dermatovenerologii.* Čas Lék čes, 2006, 145, s. 112-115.



Antimykotika

Skořepová M.

SOUHRN

Hlavní třídy antimykotik jsou polyeny, azoly a alylaminy. Polyeny jsou fungicidní, ale ty, které jsou dostupné pro dermatology, mají většinou úzké spektrum. Azoly jsou širokospektrá fungistatická chemoterapeutika. Alylaminy mají fungicidní účinek na dermatofyta, fungistatický na kvasinky a oportunní hyfomycety. Vedle těchto hlavních tříd existuje ještě různorodá skupina lokálních preparátů, kam patří především ciklopiroxolamin a amorolfín.

KLÍČOVÁ SLOVA

antimykotika • polyeny • azoly • alylaminy

SUMMARY

Skořepová, M. Antifungals

The three main classes of antifungals are polyenes, azoles and allylamines. Polyenes are fungicidal but those used in dermatology have usually a narrow spectrum. Azoles are broad spectrum fungistatic chemotherapeutics. Allylamines are fungicidal against dermatophytes, fungistatic against yeasts and molds. Besides these main classes there is a miscellaneous group of topical antifungal preparations, especially ciclopiroxolamine and amorolfine.

KEYWORDS

antifungals • polyenes • azoles • allylamines

Antimykotika jsou látky se specifickým účinkem proti mikroskopickým houbám. Některá mají úzké spektrum, to znamená, že jsou účinná jen proti určité skupině hub – např. účinkují jenom na kvasinky, nikoli na vláknité houby (plísňe). Jiná jsou širokospektrá, to znamená, že je můžeme použít proti většině patogenních hub. U antimykotik rozlišujeme účinek fungistatický a fungicidní. Fungistatické antimykotikum pouze zastavuje růst a množení mikroskopických hub, ale neusmrcuje je. Organismus se takto ochromených hub

musí zbavit vlastními silami, v případě kožních infekcí většinou deskvamací pokožky či odrůstáním nehtů. Fungistatická antimykotika proto musíme podávat až do úplného klinického zhojení. Fungicidní antimykotika mikroskopické houby skutečně usmrcují.

Antimykotika můžeme třídít podle způsobu podání na lokální a systémová, nebo podle chemického složení na polyeny, azoly, alylaminy a ostatní.

POLYENY

Polyeny jsou vlastně antifungální antibiotika. Jsou to tedy přírodní produkty. Mají fungicidní účinek, často však úzké spektrum.

Nystatin je antibiotikum účinné pouze proti kvasinkám. Je určený pro lokální použití, při perorálním podání se nevstřebává. Perorální formy při spolknutí působí jako dezinficiens trávicího ústrojí, hubí kvasinky na povrchu sliznic a ve střevním lumen. Na druhé straně nevstřebatelnost nystatinu znamená minimální riziko nežádoucích účinků. Nystatin je bezpečný i u těhotných žen a kojenců. V současné době je na trhu nystatinová mast a čistý nystatin jako farmaceutická surovina pro přípravu suspenze, gelu či pasty. Pro gynekologické použití je k dispozici kombinovaný preparát – globule – s obsahem nystatinu a neomycinu.

Natamycin má podobné vlastnosti jako nystatin, ale poněkud širší spektrum, které vedle kvasinek zahrnuje i některé vláknité houby, např. *Aspergillus*. Vyrábí se jako krém a vaginální globule, též jako kombinovaný preparát s obsahem natamycinu, neomycinu a hydrokortizonu.

Amfotericin B je polyen určený především k léčbě systémových mykóz.⁽⁴⁾ Používá se ve formě intravenózní infúze u hospitalizovaných pacientů. Je silně nefrotoxický, má ale fungicidní účinek se širokým spektrem. Při lokální aplikaci se však nevstřebává a může být použit i k místní léčbě. Na našem trhu hotová externa s amfotericinem nejsou. Existuje však prášková forma pro přípravu roztoku k instilaci do dutin či k náplni nebulizátorů pro inhalaci. Tento roztok je možno použít i k lokální aplikaci

na léze vyvolané rezistentními oportunními mikromycetami.

Griseofulvin byl první antimykotikum určené k perorální léčbě dermatofytických infekcí. Jeho spektrum je úzké, omezené pouze na dermatofyta, neúčinkuje na kvasinky ani na oportunní hyfomycety. Účinek je pouze fungistatický. Riziko hepatotoxicity je při jeho podávání značné. Vzhledem k nevýhodnému poměru rizika ku prospěchu byla jeho registrace již zrušena.

AZOLY

Imidazoly představují nejpočetnější skupinu lokálních antimykotik.^(2, 3, 4) Všechny jsou širokospektré a všechny mají fungistatický účinek. Nejširší paletu galenických forem má **klotrimazol**, který je k dispozici jako krém, roztok, sprej, pasta, zásyp, vaginální globule, vaginální krém a kombinovaný preparát (krém s obsahem klotrimazolu a hydrokortizonu). Má jen minimální schopnost penetrace do epidermis, takže se z povrchu rychle setře. Proto je potřeba aplikovat ho minimálně 2krát, lépe 3krát denně. Na druhé straně lze klotrimazol bezpečně aplikovat i u těhotných.⁽⁵⁾

Ekonazol a **bifonazol** se vyznačují vyšší účinností a lepší penetrační schopností, takže u mykóz hladké kůže stačí aplikace 1krát denně. Bifonazol proniká i do nehtové ploténky a je proto vhodný i k léčbě onychomykóz. Na trhu je i kombinovaný preparát, mast s obsahem bifonazolu a 40 % urey, která urychluje odstraňování infikovaných částí nehtu. **Flutrimazol** se vyznačuje výrazným účinkem zejména na *Malassezia furfur* (dříve *Pityrosporum ovale*). Jako krém, mycí gel a sprej se proto uplatňuje zejména v léčbě pityriasis versicolor a seboroické dermatitidy.⁽⁶⁾

Diazol ketokonazol vstoupil na trh jako univerzální širokospektré perorální antimykotikum. V léčbě mykóz sliznic a hladké kůže krátkými kúrami se osvědčil, ale léčba onychomykóz vyžadovala stejně jako u griseofulvinu nepřetržitě podávání až do úplného klinického zhojení. Množící se případy toxických hepatitid otrásly důvěrou v toto antimykotikum a dnes je ketokonazol považován za nevhodný pro dlouhodobou perorální léčbu či profylaxi.



Zato se dočkal širokého lokálního použití jako krém a zejména jako šampón určený k léčbě seboroické dermatitidy či k doplňkovému ošetřování u tinea capitis.^(3, 7, 8)

Triazoly představují novou generaci perorálních antimykotik s vylepšeným bezpečnostním profilem. **Flukonazol** je ze všech systémových antimykotik nejméně toxický. Výborně se rozpouští ve vodě a proto se také dokonale vstřebává z trávicího ústrojí bez ohledu na příjem potravy. Udrží dlohou vysokou plazmatickou koncentraci a působí všude, kam se dostane tkáňový mok či jiné tělesné tekutiny. Je proto ideální k léčbě kandidózy i k jejich dlouhodobé profylaxi u rizikových pacientů. Postupem času však přibývá rezistentních kmenů kvasinek. V léčbě dermatofytóz se neprosadil, protože keratinové struktury jsou prostředí bezvodé a silně lipofilní. K dosažení účinných koncentrací v keratinu jsou potřeba vysoké dávky a stejně jako v případě griseofulvinu a ketokonazolu je nutné, zejména u onychomýkóz, podávat lék až do úplného klinického zhojení. **Itrakonazol** je naopak extrémně lipofilní, prakticky nerozpustný ve vodě, zato má velmi vysokou afinitu ke keratinu, na který se ireverzibilně váže. Vytváří tak v rohové vrstvě depot o fungistatické koncentraci a vymizí teprve po deskvamaci příslušné partie keratinu. Tato skutečnost vedla v prvé řadě k výraznému zkrácení doby perorálního podávání preparátu, v dalším sledu pak k vypracování pulsních režimů. Pulsní podávání itraconazolu se osvědčuje zejména v léčbě onychomýkóz a kandidových paronychíí. Odvrácenou stranu silné lipofilie itraconazolu představuje skutečnost, že se špatně vstřebává z trávicího ústrojí. Biologická dostupnost se zvýší v kyselém prostředí. Proto je nezbytné poučit pacienta, že má lék užívat vždy bezprostředně po jídle. Itraconazol je širokospektrý, účinkuje na dermatofyty, kvasinky i na oportunní hifomycety, zejména na *Aspergillus*. Stejně jako všechny azoly však působí pouze fungistaticky.^(9, 10)

Novější vysoce účinné azolové deriváty, **vorikonazol** a **posakonazol**, jsou rezervovány pro léčbu systémových mykóz na onkologických a transplantologických pracovištích a pro dermatologickou praxi nejsou dostupné. Totéž platí i pro další třídu vysoce účinných nových antimykotik, **echinokandiny**.

Všechny perorální azoly se metabolizují přes cytochrom P-450 a vykazují tudíž řadu interakcí s dalšími léky, které jsou rovněž metabolizovány touto cestou. Lékové interakce jsou zmiňovány nejčastěji v souvislosti s itraconazolem, ale je třeba s nimi počítat i u ostatních azolů.⁽⁴⁾

ALYLAMINY

Alylaminy jsou skupina chemoterapeutik s fungicidním účinkem na dermatofyty a fungistatickým na ostatní mikroskopické houby. Jako první byl vyvinut **naftifin**, alylamin pro lokální použití, s výbornou penetrací do epidermis i do nehtů. Díky vazbě na keratin ho stačí aplikovat jedenkrát denně.⁽⁴⁾ Dalším derivátem je **terbinafin**, vyvinutý nejprve jako systémové antimykotikum. Je to jediné perorální antimykotikum s fungicidním účinkem na dermatofyty. Ireverzibilně se váže na keratin, není však tak extrémně lipofilní jako itraconazol. Dobře se proto vstřebává z trávicího traktu nezávisle na příjmu potravy. V nehtech vytváří terbinafin po delším podávání depot, které přetrvává v účinné koncentraci až 6 měsíců po ukončení perorálního podávání. To umožnilo zkrátit léčebnou kúru u nehtů na nohou z 12 měsíců (griseofulvin a ketokonazol) nejprve na 6 měsíců a posléze na 3 měsíce kontinuálního podávání, aniž by se zhoršily konečné výsledky léčby.^(9, 10) V současné době různé vědecké týmy shromažďují zkušenosti s intermitentním podáváním, na rozdíl od itraconazolu však zatím neexistuje jednotné doporučené schéma.^(11, 12) Kontinuální podávání s sebou nese určité riziko hepatotoxicity, proto při léčběné kúře delší než 6 týdnů se doporučuje jedenkrát měsíčně zkontrolovat jaterní testy. Terbinafin je povolen k léčbě i u dětí od 3 let (v principu by ho mohly užívat i děti mladší, ale věkový limit je dán tím, že zatím není vyráběn v tekuté formě – děti do 3 let nesmějí dostávat tablety). U dětí je jeho hlavní indikací tinea capitis. Zde je nutno upozornit na skutečnost, že zatímco na infekce vyvolané dermatofyty z rodu *Trichophyton* stačí krátká léčebná kúra 2–4 týdny, k vyléčení infekce vyvolané dermatofytem z rodu *Microrporum* je potřeba podávat terbinafin mnohem déle – zpravidla 6 týdnů, ale někdy i 8 až 12 týdnů.⁽⁷⁾ Terbinafin je použitelný i jako lokální přípravek. I zde je díky silné vazbě na keratin doba aplikace mnohem kratší než u jiných přípravků. Lokální terbinafin je vyráběn jako krém, roztok a „jednorázový“ roztok. Tento poslední preparát vytvoří po zaschnutí na povrchu kůže film, který vydrží několik dní. Tím se stratum corneum intenzivně prosytí terbinafinem a tato forma tedy nahradí jeden týden každodenní aplikace krému.⁽¹³⁾ „Jednorázový“ přípravek je určen k léčbě akutní ataky nekomplikované interdigitální mykózy, v jiných případech se neosvědčil.

OSTATNÍ

K antimykotikům patří ještě chemicky různorodá skupina terapeutik určených k lokální léčbě. Patří sem například **kyseřlina undecylenová** a **tolnaftát**,⁽¹⁴⁾ které se vzhledem k relativně nízké účinnosti pozvolna přesouvají z oblasti léčiv do oblasti kosmetiky (oba deriváty jsou obsaženy v některých volně prodejných deodoracích sprejích na nohy). Dále je to morfolinový derivát **amorolfin**, který došel uplatnění zejména jako antimykotický lak na nehty. Léky ve formě krému a roztoků se totiž z povrchu nehtu rychle setrou a difúze do keratinu není dostatečná. Proto je nutné takové preparáty nanášet nejméně dvakrát za den. Uvážíme-li, že lokální léčba se musí důsledně aplikovat až do úplného odhojení, tj. půl roku až rok, představuje to pro pacienta dost nepříjemnou zátěž. To vede ke zhoršené compliance, zanedbávání léčby, a tím k jejímu častému selhání. Nehtový lak s amorolfinem naproti tomu stačí nanášet jedenkrát až dvakrát týdně, takže pacient spíše dodrží doporučenou délku léčby. Pokud je po vyléčení nutná dlouhodobá profylaxe k zábraně recidiv, je amorolfinový lak ideální – k prevenci ho stačí nanášet dvakrát do měsíce.⁽¹⁵⁾ Nevýhodou amorolfinu je, že účinkuje sice na dermatofyty a kvasinky, ale ne např. na *Scopulariopsis brevicaulis*. Velmi rozšířeným terapeutikem je **ciklopiroxolamin**, lék se širokým spektrem, používaný v dermatologii i v gynekologii. Existuje ve formě krému, roztoku, vaginálních globulí a nově i ve formě nehtového laku. Má ze všech lokálních antimykotik nejlepší penetrační schopnosti, po nanesení na kůži či sliznici je možné zjistit i měřitelné koncentrace v plazmě. Nehtový lak s ciklopiroxolaminem je nutné nanášet častěji než lak s amorolfinem – dvakrát týdně u laků se syntetickými rozpouštědly, jedenkrát denně u laku smývateľného vodou.^(2, 9) Méně komfortní aplikace je však vyvážena vyšší účinností a širším spektrem. U ciklopiroxolaminu je cenné zejména to, že hubí nejen vegetující mycelium, ale i odolné spóry, které jsou vůči ostatním typům antimykotik rezistentní.⁽¹⁶⁾ Právě přežívající spóry bývají příčinou časných relapsů onychomýkózy (do 1–2 roků po skončení kúry).

DALŠÍ ÚČINKY LOKÁLNÍCH ANTIMYKOTIK

Vedle nežádoucích vedlejších účinků, které jsou podrobně vylíčeny v každé příbalové informaci, existují u některých lokálních antimykotik i vedlejší účinky



„žádoucí“, kterých můžeme v určitých situacích využít. Je to například účinek antibakteriální, který je výhodou tam, kde předpokládáme smíšenou infekci. V terapii akné a periorální dermatitidy se již delší dobu využívá účinku klotrimazolu na grampozitivní bakterie, zejména stafylokoky.⁽¹⁷⁾ Ciklopiroxolamin účinkuje jak na grampozitivní, tak i na některé gramnegativní bakterie, takže je zvláště výhodný k léčbě mezprstních mykóz náchylných k bakteriální superinfekci.⁽⁴⁾ U naftifinu, bifonazolu a ciklopiroxolaminu byl dále prokázán slabý účinek protizánětlivý, srovnatelný s diklofenakem nebo s lokálním 1% hydrokortizonem.^(18, 19, 20) Použití těchto léků u iritovaných mykóz umožňuje vyhnout se kombinovaným preparátům antimykotikum + kortikoid, které sice vedou k rychlému útlumu příznaků, ale infekce po nich často přetrvává.⁽²¹⁾

Literatura

1. CHEN, SC., SORRELL, TC. *Antifungal agents*. Med J Aust, 2007, 187, p. 404–409.
2. GUPTA, AK., COOPER, EA. *Update in antifungal therapy of dermatophytosis*. Mycopathologia, 2008, 166, p. 353–367.
3. HAINER, BL. *Dermatophyte infections*. Am Fam Physician, 2003, 67, p. 101–108.
4. WEINSTEIN, A., BERMAN, B. *Topical treatment of common superficial tinea infections*. Am Fam Physician, 2002, 65, p. 2095–2102.
5. CZEIZEL, AE., TOT, M., ROCKENBAUER, M. *No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy*. Epidemiology, 1999, 10, p. 437–440.
6. RIGOPOULOS, D., GREGORIOU, S., KONTOCHRISTOPOULOS, G., IFANTIDES, A., KATSAMBAS, A. *Flutrimazole shampoo 1% versus ketoconazole shampoo 2% in the treatment of pityriasis versicolor. A randomised double-blind comparative trial*. Mycoses, 2007, 50, p. 193–195.
7. KAKOIROU, T., UKSAL, U.; **European Society for Pediatric Dermatology**. *Guidelines for the management of tinea capitis in children*. Pediatr Dermatol, 2010, 27, p. 226–228.
8. SCHWARTZ, RA., JANUSZ, CA., JANNIGER, CK. *Seborrheic Dermatitis: An Overview*. Am Fam Physician, 2006, 74, p. 125–130.
9. BARAN, R., HAY, RJ., GARDUNO, JI. *Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I*. J Dermatolog Treat, 2008, 19, p. 72–81.
10. KAUR, R., KASHYAP, B., BHALLA, P. *Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management*. Indian J Med Microbiol, 2008, 26, p. 108–116.
11. GUPTA, AK., LYNCH, LE., KOGAN, N., COOPER, EA. *The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23, p. 256–262.
12. TAKAHATA, Y., HIRUMA, M., SHIRAKI, Y., TOKUHISA, Y., SUGITA, T., MUTO, M. *Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500 mg day for a week)*. Mycoses, 2009, 52, p. 72–76.
13. KORTING, HC., KIENCKE, P., NELLES, S., RYCHLIK, R. *Comparable efficacy and safety of various topical formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a meta-analysis*. Am J Clin Dermatol, 2007, 8, p. 357–364.
14. HART, R., BELL-SYER, SE., CRAWFORD, F., TORGERSON, DJ., YOUNG, P., RUSSELL, I. *Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet*. BMJ, 1999, 319, p. 79–82.
15. SIGURGEIRSSON, B., OLAFSSON, JH., STEINSSON, JT., KERROUCHE, N., SIDOU, F. *Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24, p. 910–915.
16. GUPTA, AK., BLUHM, R. *Ciclopirox (Loprox) gel for superficial fungal infections*. Skin Therapy Lett, 2004, 9, p. 4–5.
17. ALSTERHOLM, M., KARAMI, M., FAERGEMANN, J. *Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals - an in vitro study*. Acta Derm Venereol, 2010, 90, p. 239–245.
18. EVANS, EG., JAMES, IG., SEAMAN, RA., RICHARDSON, MD. *Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin*. Br J Dermatol, 1993, 129, p. 437–442.
19. FAERGEMANN, J. *Treatment of seborrheic dermatitis with bifonazole*. Mycoses, 1989, 32, p. 309–311.
20. NADA, M., HANAFI, S., AI-OMARI, H., MOKHTAR, M., EI-SHAMY, S., MUHLBACHER, J. *Naftifine versus miconazole/hydrocortisone in inflammatory dermatofyte infections*. Int J Dermatol, 1994, 33, p. 570–572.
21. ALSTON, SJ., COHEN, BA., BRAUN, M. *Persistent and recurrent tinea corporis in children treated with combination antifungal/corticosteroid agents*. Pediatrics, 2003, 111, p. 201–203.

MUDr. Magdalena Skořepová, CSc.

e-mail: magdalena.skorepova@lf1.cuni.cz

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Dermatovenerologická klinika, Centrum pro dermatomykózy



HIV pacient s kožními projevy

Strnadel R.

SOUHRN

Kožní projevy u pacientů s HIV infekcí bývají odrazem stadia základního onemocnění, ve kterém se pacient nachází.

Při klasifikaci pacienta s HIV mu přidělujeme kategorii, jejíž součástí je jednak známka laboratorní podle počtu CD4 lymfocytů, a dále známka klinická (A – bezpříznakové období, akutní symptomy či perzistující generalizovaná lymfadenopatie, B – především malé oportunní infekce, prekancerózy, C – velké oportunní infekce, nádory). V kazuistice pacienta je prezentován případ, kdy se nepomýšlelo na dg. HIV a pacient se postupně dostal do hlubokého imunodeficitu s oportunními infekcemi v rámci plně rozvinutého AIDS. Vyšetření protilátek anti HIV 1, 2 by mělo být součástí širšího laboratorního screeningu ve všech specializacích, nejen ve venerologii a infekto-logii.

Ve strategii léčby Kaposiho sarkomu u pacientů s HIV hraje významnou roli nastavení vhodné celkové (antiretrovirové) terapie. Používá se k tomu kombinovaná antiretrovirová terapie (cART) či vysoce aktivovaná antiretrovirová terapie (HAART). I po jejím samotném zavedení nastává u většiny pacientů výrazná regrese tumoru. K dalším léčebným možnostem patří např. chirurgická excize a radioterapie. Postup se volí u každého pacienta individuálně s ohledem na jeho celkový stav.

KLÍČOVÁ SLOVA

HIV • Kaposiho sarkom • disseminovaná kryptokokóza • kombinovaná antiretrovirová terapie • vysoce aktivovaná antiretrovirová terapie • virová nálož • CD4 lymfocyty

SUMMARY

Strnadel, R. HIV patients with cutaneous manifestations

Cutaneous manifestations in patients with HIV infection tend to reflect the specific patient's disease stage.

When classifying a patient with HIV we assign him/her to a category, which includes both a laboratory sign (1, 2, 3) according to the number of CD4 lymphocytes and a clinical sign (A - asymptomatic period, acute symptoms or persistent generalized lymphadenopathy, B - especially small opportunistic infections, precanceroses, C - major opportunistic infections, tumors). In this article we present a patient's case, in which HIV diagnosis was not considered and the patient gradually progressed into deep immunodeficiency with opportunistic infections in a frame of fully developed AIDS. Examination of anti-HIV 1, 2 antibodies should be a part of a larger laboratory screening in all specialties, not only in venereology and infectology.

Implementation of appropriate total (antiretroviral) therapy plays an important role in the strategy of Kaposi's sarcoma treatment in patients with HIV. Combination antiretroviral therapy (cART) or highly activated antiretroviral therapy (HAART) is used. Even after mere therapy's actual implementation significant tumor regression occurs in most patients. Other treatment options include e.g. surgical excision and radiotherapy. We select an individual approach to each patient according to his/her overall condition.

KEYWORDS

HIV • Kaposi's sarcoma • disseminated cryptococcosis • combination antiretroviral therapy • highly activated antiretroviral therapy • viral load • CD4 lymphocytes

Kazuistika se týká případu 46letého muže, bez trvalé medikace, u kterého byla v osobní anamnéze prodělaná hepatitida typu A. Další údaje bez pozoruhodností. V pracovní anamnéze udával zaměstnání u bezpečnostní služby. V epidemiologické anamnéze zjištěno, že žije bisexuálně, trvalou partnerku či partnera však neudával.

Před 4 měsíci začal pozorovat zduření dásní, měl virózu. Na levé straně krku mu postupně narůstal ulcerující nebolestivý tumor. Byl vyšetřen na hematologii se závěrem reaktivní lymfocytóza, dále vyšetřen na stomatologii a poté na dermatologii, kde proveden odběr anti-HIV 1, 2. Byla zjištěna HIV 1 pozitivita (konfirmováno Národní referenční laboratoří v Praze). Poté byl vyšetřen na Klinice infekčních chorob FN Brno, kde zjištěn extrémně hluboký imunodeficit (CD4: 4bb/mm³ krve, virová nálož: 270 000) a byla nasazena kombinovaná antiretrovirová terapie (cART) – tenofovir, lopinevir, ritonavir, emtricitabin a profylaxe pneumocystové pneumonie kotrimoxazolem.

Po 2 měsících terapie došlo k navýšení CD4 na 66 bb/mm³ krve. Obě ložiska kožních tumorů se však zvětšovala. Dále byla zjištěna mnohočetná ložiska na plicích rtg snímkem i CT vyšetřením – v diferenciální diagnóze byla zvažována mnohočetná ložiska Kaposiho sarkomu či ložiska při disseminované systémové mykóze. Invazivní výkony t. č. nebylo možno provádět pro extrémně hluboký imunodeficit a předpokládané špatné hojení po výkonu. V séru byla zjištěna pozitivita kryptokokového antigenu.

Pacient byl přijat k terapii celkovými antimykotiky na kliniku infekčních chorob. Zde byla zahájena léčba disseminované kryptokokózy flukonazolem i. v. v iničiální dávce 1200 mg/den s postupným snížením dávky na 800 mg/den. Vyšetření antigenu kryptokokózy v likvoru bylo negativní.

Dále bylo provedeno dermatologické konzilium se závěry:

1. V dutině ústní na patře vpravo tumor nepravidelného tvaru prorůstající až pod zubní oblouk (Obr. 1), promínující nad niveau sliznice, povrch místy s fibrinovými nálety, místy rozbrázděný – vs. Kaposiho sarkom. Doporučena biopsie z tumoru a histologické vyšetření. Provedeny stěry z povrchu na PCR HPV, STD (výsledky byly negativní). Pro potíže s příjmem potravy doporučeno podávat



Obr. 1 Tumor na patře v dutině ústní

nutridrinky. V terapii kombinovaná antiretrovirová terapie již zavedena, event. zvážit radioterapii.

2. Na kůži v oblasti pod úhlem mandibuly tumor průměru cca 2 cm, 1 cm prominující nad povrch, který mírně erodovaný

(Obr. 2). Nelze vyloučit variantu Kaposiho sarkomu. Doporučena totální excize a histologické vyšetření.

3. Dále u pacienta zjištěna onychomykóza na dolních končetinách, mírné seboroické projevy v obličejí a odhojující



Obr. 2 Tumor na kůži krku vlevo pod úhlem mandibuly



Obr. 3 Odhojující se projevy herpes zoster v oblasti levé hýždě

se projevy herpes zoster na levé hýždě (Obr. 3).

V provedeném kontrolním rtg hrudníku po 2 měsících popisovány oboustranně v plicních křídlech vícečetné ložiskové stíny do velikosti 15 mm, počet ložisek i jejich velikost byly menší. Hodnoceno jako parciální regrese diseminovaného plicního procesu.

Po předoperačním vyšetření provedena v celkové anestézii exstirpace tumoru pod úhlem mandibuly na ORL.

Histologie: vzhledem k převažujícím regresivním změnám interpretace nálezu obtížná, v korelaci s klinickými údaji lze připustit dg. Kaposiho sarkomu (doc. MUDr. Josef Fait, CSc., Ústav patologie FN Brno).

Ložisko tumoru na gingivě po zavedení terapii cART výrazně regredovalo, byla provedena biopsie s histologickým závěrem: nález konzistentní s dg. Kaposiho sarkomu (doc. MUDr. Josef Fait, CSc., Ústav patologie FN Brno).

Pacient byl propuštěn do ambulantní péče s terapií: tenofovir, lopinevir a ritonavir, emtricitabin, efavirenz, trimethoprim a sulfamethoxazol, flukonazol.

Virová nálož byla snížena z 270 000 na 37, CD4 dosáhly hodnoty 114 bb/mm³ krve.

Je plánována biopsie z ložisek na plicích.

Literatura u autora.

MUDr. Radim Strnadel
e-mail: rstrnadel@fnbrno.cz

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika

Nepoznaná hypertrichóza

Slavíková Š.

Fialová J., Pock L., Hercogová J.

SOUHRN

Kazuistika popisuje vyšetřovací postup u pacientky s hypertrichózou tváře a polymorfními projevy na dorzech rukou. Během vývoje jednotlivých klinických příznaků postupně došlo k odhalení správné diagnózy, na kterou se mělo diferenciálně-diagnosticky myslet již na počátku. Později provedené interní vyšetření ozřejmilo těžkou formu porphyria cutanea tarda. Porfyrie patří do skupiny poruch biosyntézy hemu, které se projevují charakteristickým klinickým obrazem. Ačkoli se jedná o onemocnění relativně vzácná, je jejich poznání významné pro zahájení účinné léčby a zabránění možným závažným důsledkům porfyrické choroby. Vzhledem k tomu, že problematika této skupiny onemocnění není dostatečně známá a často se na ni nepomýšlí, je tato kazuistika určena k připomenutí významu diagnostiky a léčby porfyrií pro klinickou medicínu.

KLÍČOVÁ SLOVA

puchýře • hyperpigmentace • hypertrichóza • tmavá moč • pruritus

SUMMARY

Slavíková, Š., Fialová, J., Pock, L., Hercogová, J. *Unrecognized hypertrichosis*

This case report presents the examining process in a patient with hypertrichosis on the face and polymorphic lesions on her hands. The diagnosing process took the physicians some time and for sure this diagnosis was not considered during the beginning of examining procedures. Precisely, internal examination of the patient helped to reveal a serious form of porphyria cutanea tarda. Porphyria belongs to the group of diseases with the failure in hem synthesis. The clinical picture of porphyria is quite typical. It is important to remember that this disease is not very common but its early diagnosing and treatment is of significant importance especially to avoid the late complications. According to the fact that this group of diseases is not very common, it could be very easily forgotten during the process of examining and diagnosing. This case

report as a main aim should remind about this disease, its diagnostic methods and the treatment.

KEYWORDS

blisters • hyperpigmentation • hypertrichosis • dark urine • pruritus

POPIS PŘÍPADU

46letá pacientka udávala tvorbu puchýřků na obličeji při pobytu na slunci. V rodinné anamnéze pacientky se kožní onemocnění nevyskytovalo. Matka pacientky zemřela v 56 letech na komplikace ischemické choroby srdeční, otec pak v 55 letech na cirhózu jater. Pacientka v dětství vážněji nestonala, od 13 let trpí poudrazovou epilepsií. Trvale užívá anti-epileptickou terapii karbamazepin, valproát sodný, primidon, piracetam. Pět let užívá perorální hormonální antikoncepci, je bezdětná. Kožní potíže nikdy neměla, první nastaly před rokem, kdy u ní vzniklo zarudnutí a otok ušního boltce se šupinami. Lokální nález se zlepšil po léčbě klotrimazolem.

Při první návštěvě v listopadu 2006 udávala, že asi před měsícem užívala chinolonové chemoterapeutikum na infekci močových cest a až několik dní poté došlo ke tvorbě puchýřků na obličeji v souvislosti s osluněním. Ve stejné době měla i opar rtu. Objektivně byl na obličeji, především na tvářích a nose, červený makulopapulózní exantém s šupinami a místy exkoriacemi, pravé ucho bylo zarudlé a olupovalo se. Pro podezření na spoluúčast mykotické infekce jsme provedli mykologické vyšetření z deskvamovaných projevů obličeje a ucha a předepsali terbinafin krém. Mykologické vyšetření (louhový preparát a kultivační vyšetření) bylo negativní.

Na kontrolní návštěvě v lednu 2007 pacientka udává částečné zhojení projevů v obličeji, nově však vznikly výrazné pigmentace, dále si pacientka stěžuje na přibývající ochlupení v obličeji. Objektivně jsou přítomny jemné světlé chloupky v dolní části obličeje (Obr. 1), na bradě, horním rtu a tvářích světle hnědé splývající ostře ohraničené makuly a zvýšené ochlupení hřbetů rukou. Pacientce bylo provedeno

hormonální vyšetření k vyloučení androgeně navozené hypertrichózy (tyreotropin, trijódtyronin, tyroxin, testosteron, progesteron, estradiol), které nevykazovaly abnormality. Při další návštěvě naší kliniky v červenci 2007 uvádí pacientka vznik puchýřů na hřbetech rukou po oslunění na dovolené, v úvahách o možných příčinách si vzpomíná, že jednou utrhla oleandr. Udává výrazný pruritus kůže a dále si také všimla tmavší moči. Objektivně byly na hřbetech rukou vezikuly a byly s čirým obsahem, místy krusty, a dále jizvy po zhojených projevech (Obr. 2). Na základě tohoto nálezu byla pacientka indikována k provedení biopsie s fluorescenčním vyšetřením z jednoho puchýřnatého projevu. Bylo provedeno základní laboratorní vyšetření krve (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, iontogram, jaterní a ledvinné parametry) a vyšetření autoprotilátek – ANA (antinukleární protilátky), ENA (protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům), anti-dsDNA (protilátky proti dvouspirálové DNA), anti-desmoglein 1, 3, anti-BP 180 a 230 (protilátky proti pemfigu a pemfigoidu) a vyšetření moči včetně porfyrinů. Po provedení biopsie se místo odběru vzorku hojilo *per secundam*, pacientka byla opakovaně ošetřena na chirurgii a léčena celkovou antibiotickou terapií (amoxicilin 1 g tbl. 2krát denně 7 dní).

ZÁVĚRY VYŠETŘENÍ

HISTOLOGICKÝ NÁLEZ

Mohutný subepidermální edém přecházející téměř v bulu s neostrou dermální hranicí a řídkým obsahem erytrocytů a lymfocytů, v horním koriu jsou perivaskulární malé infiltráty lymfocytů. Přímá imuno-fluorescence: nespecifický obraz vaskulární reakce. Závěr: polymorfní světlá erupce, erythema multiforme a jiné, klíčové znaky symptomatické světlé porfyrie nejsou přítomny (doc. Pock, Obr. 3). Laboratoř: krevní obraz a diferenciál, urea, kreatinin v normě, GMT (gamaglutamyltransferáza): 1,66 μ kat/l, AST (aspartátaminotransferáza): 0,54 μ kat/l, ANA, ENA autoprotilátky silně pozitivní, v moči pozitivní koproporfyrin (biochemie FNB stanovuje pouze pozitivitu či negativitu).



Obr. 1 Zygomatická hypertrichóza



Obr. 2 Dorzum ruky s puchýři, krustami a jizvením

Na základě výsledků laboratorních vyšetření byla pacientka vyšetřena internistou (doc. Kaláb), který stanovil konečnou diagnózu. Chromatografické vyšetření moči potvrdilo přítomnost porfyrinů – uroporfyrin: 74 (norma: do 0,05 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$) a heptakarboxyporfyrin: 26 (norma: do 0,014 $\mu\text{mol}/\text{l}$).

ZÁVĚR

Dg. Porphyria cutanea tarda

Pacientka začala být léčena perorálním chlorochinem 125 mg 2krát týdně a jaterní dietou. Vysadila perorální hormonální antikoncepci. Zároveň byla neurologem upravena medikace epilepsie (valproát změněn za lamotrigin). Při další dermatologické kontrole v říjnu 2007 byly přítomny pouze drobné exkoriace na dorzech rukou, pacientka pokračuje v užívání chlorochinu v dávce 125 mg zkrát týdně za pravidelných kontrol. S epilepsií je pacientka nadále dispenzarizována na neurologickém oddělení. V říjnu roku 2007 byla hospitalizována pro rozvoj psychotické poruchy v psychiatrické léčebně Bohnice. Od května 2008 již nastoupila do práce, malé záchvaty má denně, velké zřídka, CT mozku a EEG byly v normě.

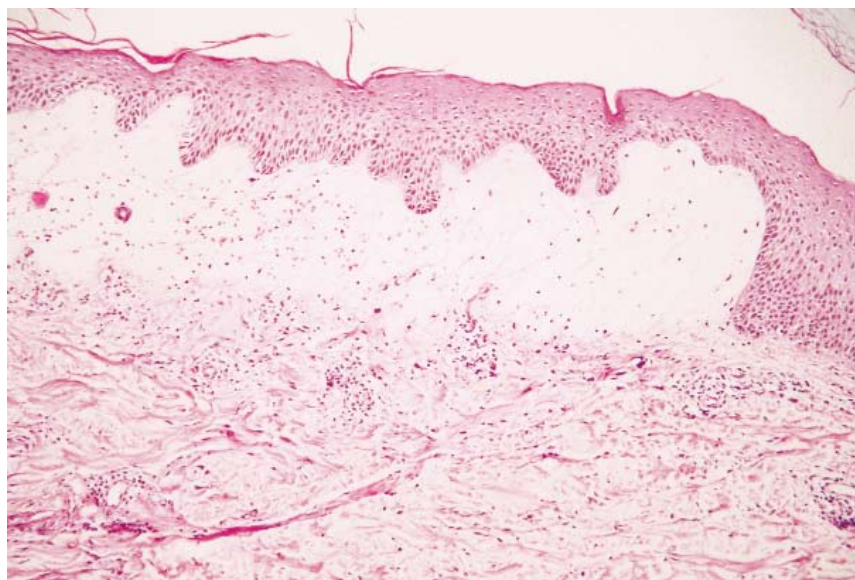
DISKUSE

U pacientky byla, vzhledem k vývoji příznaků, diferenciálnědiagnosticky zvažována superficiální tinea, lékový exantém (chinolon), fytofotodermatóza, bulózní dermatóza, hypertrichóza a až v závěru byla laboratorním vyšetřením odhalena porphyria cutanea tarda (Tab.).

Porfýrie patří mezi endogenní fotodermatózy. Představují skupinu onemocnění

vznikajících z důvodu poruchy syntézy hemu na různých úrovních metabolismu. Jsou charakterizovány hromaděním porfyrinů nebo jejich prekurzorů v některých tkáních, zvýšenou hladinou v plazmě či v erythrocytech a zvýšeným vylučováním porfyrinů nebo jejich prekurzorů stolicí nebo močí. Porfyriny jsou významným fotodynamickým faktorem, proto je kožní symptomatologie podmíněna především fotosenzitivitou. Podle převažujícího místa enzymové poruchy rozlišujeme porfýrie hepatální a porfýrie erythropoetické s poruchou v kostní dřeni. Podle klinického průběhu rozlišujeme porfýrie akutní (s neurologickou symptomatologií) a chronické (s kožní symptomatologií). U akutní ataky jsou

hlavními klinickými symptomy křečovitě bolesti břicha, ale i celá řada dalších příznaků, např. tachykardie, zvracení, úporná zácpa, křeče aj. Diagnostika je laboratorní. Pravidelným nálezem je moč barvy burgundského vína. Porphyria cutanea tarda (PCT) je nejčastější porfýrií v České republice s výskytem 1 : 5000 obyvatel. Synonymem je fotosenzitivní jaterní porfýrie. Je způsobena vrozeným či získaným defektem enzymu uroporfyrinogen dekarboxylázy. Nemoc je častější u mužů, hlavně nad 40 let věku.⁽¹⁾ Klinická manifestace PCT je často iniciována současným jaterním postižením – nadměrná konzumace alkoholu, léky (nejčastěji barbituráty a sulfonamidy), dále stresem, hormonálními vlivy, infekcí virem hep-



Obr. 3 Mohutný subepidermální edém přecházející téměř v bulu s neostrou dermální hranicí a řídkým obsahem erythrocytů a lymfocytů

Diferenciální diagnostika porphyria cutanea tarda	
Ostatní typy porfyrií	Kongenitální erythropoetická porfyrie
pseudoporfyrie	hepatoerythropoetická porfyrie
epidermolysis bullosa acquisita	porphyria variegata
polymorfní světelná erupce	hereditární koproporfyrie
fototoxické a bulózní lékové reakce	
hydroa vacciniforme	
fototoxická či fotoalergická	
kontaktní dermatitida	

atitidy C, ale např. i drastickou redukční dietou.⁽²⁾ V klinickém obraze dominuje pálení a svědění kůže po oslunění, výrazná vulnerabilita kůže (stržení kůže při utírání ručníkem, zasunutí rukou do kapes), spontánní tvorba puchýřů, hyperpigmentací, mlíží, jizev a zvýšeného ochlupení, především na slunci exponovaných částech kůže. Dále jsou přítomny sklerodermiformní změny kůže obličej a krku (pseudosklerodermie).⁽³⁾ Vulnerabilita kůže a tvorba bul na dorzech rukou jsou vůbec nejčastější klinickou manifestací choroby. U žen se více než u mužů vyskytuje hypetrichóza tváře a pruritus.⁽⁴⁾ To odpovídá i popisu našeho klinického případu. Kožní eroze se často sekundárně infikují a špatně hojí, což vysvětluje komplikované hojení odběrového místa kožní biopsie u naší pacientky. Dále se vyskytuje postižení jaterní tkáně ve formě chronické hepatopatie, která přechází asi v jedné třetině v cirhózu jater.⁽⁵⁾ Významnou komplikací onemocnění je rozvoj hepatocelulárního karcinomu s popisovanou incidencí 4-47 %.

Výše popsané symptomy mají iniciovat doporučený diagnostický postup daný biochemickým potvrzením onemocnění. Diagnostický postup zahrnuje anamnestické vyšetření včetně rozboru rodinné anamnézy pro zjištění případné familiární formy choroby, fyzikální vyšetření stavu kůže, základní hematologické a biochemické vyšetření včetně siderémie a ELFO bílkovin, speciální biochemické vyšetření porfyriinů vylučovaných močí a stolicí, vyšetření protilátek proti hepatitidě B a C, základní hepatologické vy-

šetření (včetně sonografie). Histologické vyšetření kůže je nespecifické a neumožňuje stanovit diagnózu PCT nebo vyloučit pseudoporfyrii. Je důležité odlišit tyto jednotky laboratorním vyšetřením před zahájením léčby.⁽⁶⁾ V laboratorních výsledcích je charakteristická zvýšená koncentrace porfyriinů v moči za 24 hodin, chromatografický průkaz uroporfyriu v moči, event. v játrech, vysoká hladina železa v séru, v 50 % případů bývají zvýšené hodnoty jaterních enzymů.

Terapie porphyria cutanea tarda v současné době spočívá na dvou pilířích – opakovaném provádění venepunkcí a podávání malých dávek antimalarik. Při venepunkci se odebírá 300–500 ml krve ve 2–4týdenních intervalech, čímž se snižuje hladina plazmatických porfyriinů a železa, které je považováno za precipitující faktor. Technicky méně náročnou terapií je podávání nízkých dávek antimalarik (125–250 mg chlorochinu zkrát týdně), zejména u nemocných s normálními parametry metabolismu železa. Bylo prokázáno, že chlorochin tvoří s porfyriin komplex, zvyšuje propustnost membrány hepatocytů pro porfyryny, a tím umožňuje jejich vyplavování do plazmy a následné vyloučení močí.⁽⁷⁾ Dále se uplatňuje jaterní dieta, zákaz alkoholu, hepatotoxických léků a perorálních kontraceptiv a důsledná fotoprotekce. Průběh a prognóza závisí na tíži jaterního postižení. Nemocný by měl být trvale dispenzarizován s pravidelnými kontrolami porfyriurie, krevního obrazu a jaterních testů v intervalu 3 měsíců. Při relapsu (i jen laboratorním)

by měla být opět nasazena terapie. Asi u 5 % nemocných jde o familiární formu, proto by měly být vyšetřeni všichni příímí rodinní příslušníci. Po skončení léčby by měl být přítomen normální stav kůže a její reaktivity na fyzikální vlivy, jaterní testy v hodnotách odpovídajících afekci v remisi.

Cílem této kazuistiky bylo prezentovat klinickou symptomatologii porfyrické nemoci a poukázat na nutnost široké diferenciální diagnostiky jejích klinických projevů. Výstupem je potvrzení pouček starých kliniků, že lékař nemusí o vzácné nemoci příliš vědět, musí však na její možnost pomyslet. Pro laboratorní diagnostiku pak lze dobře využít fluorometrických a fotometrických vlastností porfyriinů v moči, plazmě, erythrocytech a stolicí.⁽⁸⁾

Zvláštní poděkování patří doc. MUDr. Milanu Kalábovi, CSc., ze IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Literatura

- 1. PIZINGER, K.** Kožní projevy nemocí metabolismu a výživy. In **CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J.** *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 2010, s. 65–87.
- 2. FRANK, J., POBLETE-GUTIÉRREZ, P.** *Porphyria cutanea tarda – when skin meets liver*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24, p. 735–745.
- 3. PIZINGER, K., VOKOUNOVÁ, H.** *Porphyria cutanea tarda se sklerodermiformními změnami*. Čs Derm, 1998, 73, s. 89–91.
- 4. MUNOS-SANTOS, C., GUILBERT, A., MORENO, N., et al.** *Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients*. Medicine (Baltimore), 2010, 89, p. 69–74.
- 5. LEE, KG., HYUN, JJ., SEO, YS., et al.** *Liver cirrhosis induced by porphyria cutanea tarda: a case report and review*. Gut Liver, 2010, 4, p. 551–555.
- 6. FERNANDES, J., SAUDUBRAY, JM., BERGHE, G., WALTER, J.** *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vydání, Praha: Triton 2008, 607 s.
- 7. KALÁB, M.** Porfyrie. In **KLENER, P., et al.** *Vnitřní lékařství*. 2. vydání, Praha: Galén a Karolinum, 1999, 2001, s. 671–678.
- 8. MURRAY, RK.** Porfyryny a žlučová barviva. In **MURRAY, RK., GRANNER, D., MAYES, P., et al.** *Harperova biochemie*. 4. vyd., Praha: Nakladatelství H+H, 2002, s. 354–368.

¹MUDr. Šárka Slavíková, ²MUDr. Jorga Fialová, ³doc. MUDr. Lumír Pock, ⁴prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: sarka.slavikova@fnb.cz

¹Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika
²Dermatohistopatologická laboratoř s. r. o., Praha 8



Původ a léčba syfilis – „metly novověku“

Kružicová Z.

Počátky české dermatologie, výrazněji se formující od konce 18. století, spadají až k objevu a šíření syfilis v českých krajích. Na základě léčby stěžejní nemoci – syfilis – se postupně začala vyvíjet i česká dermatovenerologie jako samostatný obor.

Syfilis se objevila jako nová nemoc na konci 15. století ve formě zhoubné pandemie. Zpočátku se nevědělo, že jde o nemoc pohlavní, ale považovala se za „bič boží“, v níž se spatřoval trest za všeobecnou bezbožnost. Teorii o vzniku syfilis a jejím propuknutí v Evropě je velké množství. Jedna ze známých hypotéz předpokládá zavlečení syfilis do Evropy Kolumbovými námořníky z nově objevené Ameriky roku 1493, další například udává, že venerická syfilis se vyvinula z podobné endemické formy existující po staletí v oblastech Skandinávie, Středozeří a Mezopotámie.

Ať je již kterákoliv z možných hypotéz pravdivá, její propuknutí v Evropě představuje nástup silně virulentní epidemie v letech 1494–1496. Velká pravděpodobnost spočívá v tom, že původce syfilis – *Treponema* – se během let či staletí pozměnil, postupně se měnila virulence i specifická původce a tím docházelo ke vzniku různé závažnosti onemocnění i velké pestrosti klinických obrazů.

Syfilitici byli v Evropě nejdříve litováni, později izolováni v tzv. leprosáriích, ale počet nemocných se prudce zvyšoval, čímž se na jejich vydržování nedostávalo dostatečného množství peněz. Proto si nemocní museli vyprošovat almužnu, ale později byli z důvodu obav ze šíření a možné nákazy syfilis vystěhováváni za hranice měst a ponecháni vlastnímu osudu.

Postupně, v průběhu šíření syfilis, docházelo i k rozvoji různých názvů obávané nemoci. Z doby kolem roku 1500 pocházejí názvy *Morbus gallicus*, *Pestis*, *Mala frances*, *Malum francicum* nebo jednoduše francouzská nemoc. Francouzi naopak tuto nemoc nazývali *Mal de Naples* – nemoc neapolská, Poláci nemoc německá, Rusové polská nemoc. V našich krajinách se nejvíce ujal název nemoc francouzská nebo uherská. Novodobý název pro syfilis

pochází z roku 1521 od italského básníka a lékaře Girolama Fracastora (1478–1553), který je autorem básně vydané ve Veroně pod názvem *Syphilis sive morbus gallicus*, ve které opěvuje pastevce Syphila potrestaného touto nemocí samotným Apollónem za to, že nestavěl oltáře bohům, ale svému králi.⁽¹⁾ Fracastoro se kromě pojmenování syfilis zasloužil i o popis skvrnitého tyfu a byl původcem tzv. kontagiózní teorie, že za šíření nemocí mohou malá tělíska – „contagia“, která se mohou přenášet z člověka na člověka. Dnes nejběžnější název nemoci, syfilis, však zdomácněl mnohem později, až kolem 18. století. Předtím byla tato nemoc rovněž označována jako *morbus venereus*, *lues venerea* (venerický mor) či *Venušina nemoc*. Český název nemoci příjice pocházel od A. Jugmanna, profesora porodnictví v Praze, který název odvodil od slovanské bohyně lásky *Prije*.

První zmínky o syfilis v českých krajinách spadají do 15. století a s největší pravděpodobností souvisí s vojskem Karla VIII., v jehož neapolském tažení byli mezi žoldněmi také Slované a i Češi. Krátce poté propukla epidemie syfilis, která v mnohých případech končila smrtí, a narůstající množství nemocných bylo vážným společenským problémem. Z 15. století se ale nenalezla na českém území ani jedna kostra se syfilitickými změnami, z čehož můžeme



Obr. 1 *Treponema pallidum*

usuzovat, že se pravděpodobně jednalo o velmi virulentní kmen, který člověka usmrtil dříve, než se nemoc mohla rozvíjet do terciárního stadia s následnými kosterními změnami. Ale z této doby máme první záznam o výskytu vrozené syfilis pocházející z roku 1503 z okolí současného Ústí nad Labem. V 16. a 17. století se nemoc nadále šířila hlavně vojenskými akcemi a pohyby velkých armád, ve kterých se míchaly různé národnosti žoldněřů (včetně Čechů) a v nichž nechyběly ani velké počty vojáků, kurtizán a prostitutek stěhujících se s armádami. Po ukončení vojenských tažení se vojáci vraceli domů ke svým ženám či přijali žold v jiné armádě a tak infekci šířili dále. Z tohoto období už byly na našem území nalezeny kostry s paleopatologickými znaky svědčícími pro terciární stadium syfilis (např. paprscité jizvy v kosti lebeční, *caries sicca* či osteonekrotické ohraničené defekty, povrchové léze, dutiny či přehojení původního defektu remodelovanou kostí na dlouhých kostech, monoostitická syfilitická periostitida atd.). Tato nemoc se šířila nejenom mezi běžnými obyvateli, ale i mezi šlechtickými rody, kdy na přelomu 16. a 17. století docházelo v důsledku úmrtí na syfilis i k ubývání starých českých šlechtických rodů (z celkových původně 69 poklesl jejich počet na 15). U císaře a krále Rudolfa II. (1552–1612) jsou velmi suspektní projevy terciární organové syfilis patrné na lebce i na dlouhých kostech, kde byla horní čelist v místě předních zubů zničena gummatózní destrukcí. Další osobností z českých dějin, které se stala syfilis osudem, byl vévoda Albrecht z Valdštejna (1583–1634), u něhož nemoc vedla k rozvoji *tabes dorsalis*, čemu rovněž odpovídají i patologické nálezy na kostře.⁽²⁾ První známky o léčbě syfilis spadají do konce 15. století do míst již zmiňovaných leprosárií, kde lazebníci používali k léčbě syfilis rtuť, následkem čehož byly časté otravy a úmrtí způsobené rtuť. Rtuť se nejčastěji aplikovala v masti – tērce, kdy se jí postižená místa natírala a pevně ovinovala plátnem. Postupně se objevily i rtuťové tablety. Léčba se postupně dopl-



Obr. 2 Albrecht z Valdštejna

ňovala hladem a pocením, kdy byli nemocní zavřeni na 8–30 dní v horké, utěsněné místnosti. Další možností léčby bylo quajakové dřevo přivezené do Evropy Španěly

ze Santa Dominga. Později se místo rtuti používal i cinobr (rumělká). Léčba rtutí se dala prokázat na kosterních nálezech, kde byly hlavně na podélných řezech dlouhých kostí patrné kouřově fialové proužky, přítomné i na kostrách Rudolfa II. i Albrechta z Valdštejna.

Samotný původce syfilis, bakterie *Treponema pallidum*, byl objeven až roku 1905 německými lékaři F. R. Schaudinnem a E. Hoffmannem. Hned o rok později, v roce 1906, byla popsána Bordet-Wassermannova komplement fixační reakce. Při studiu původních prací českých dermatologů, zejména prof. Vítězslava Janovského (1847–1925), je zřejmé, že i dermatologové na pražské lékařské fakultě sledovali nové objevy a léčebné metody, které rychle zaváděli do praxe. Jedním z nejdůležitějších objevů v léčbě syfilis byl objev preparátu 606 s patentním názvem Salvarsan německým chemikem a lékařem Paulem Ehrlichem (1854–1915) v roce 1909. Janovský ve svých dílech publikuje doporučené léčebné postupy syfilis založené hlavně na použití Salvarsanu, rtuti, jódu a bismutu. V Janovského pracích je možné nalézt různé možnosti aplikace Salvarsanu od intramuskulární, podkožní až k nejčastěji používané intravenózní aplikaci, kdy spe-

cifikuje, v jakých případech si zvolit konkrétní způsob aplikace a upozorňuje i na možné komplikace. Salvarsan se postupně vyvíjel, kdy Starosalvarsan obsahoval 34 % arsenu, Novosalvarsan 20–22 % arsenu, Salvarsan sodnatý 20 % arsenu, Neo Ag Salvarsan stříbrem aktivovaný 20 % arsenu a 6 % stříbra a sulfoxylátový salvarsan – preparát arsenobenzolový.

Sám nestor české dermatologie, prof. Vítězslav Janovský, píše ve svém díle Dnešní léčba pohlavních nemocí, že „přeočkování syfilis na opice Mečnikovem a Rouxem, nález spirochet Schaudinem, Bordet-Wassermannova reakce a doporučení Salvarsanu Ehrlichem jsou mezníky nejen moderních výzkumů syfidiologických, nýbrž také vědecky založené moderní léčby příjice, takže dnes můžeme právem říci, že syfilis včas a řádně léčena je ve veliké většině případů vyhojitelná.“⁽³⁾

1. Prof. Dr. Vítězslav Janovský: *Nauka o nemocech venerických a příjicných, část II*, Česká grafická unie a. s., 1920, s. 455–462.

2. Prof. MUDr. Emanuel Viček, DrSc.: *Syfilis v Čechách*, časopis Vesmír, 1996, s. 78–87.

3. Prof. Dr. V. Janovský: *Dnešní léčba pohlavních nemocí*, Dr. Ed. Grégr a syn v Praze, 1924, s. 74–128.



Psychodermatologie je jednou ze specializací kožního lékařství

Jiráková A.

Každoročně Evropská akademie dermatovenerologie organizuje mnoho vzdělávacích fostering kurzů pro rezidenty z celé Evropy. Jejich hlavním cílem je vylepšit vzdělávání mladých dermatologů s důrazem na praktické využití získaných informací a také podpořit přátelství mladých dermatologů v rámci celé Evropy. Na těchto kurzech získávají mladí lékaři komplexní teoretické i praktické vědecké poznatky na určené téma. Měla jsem příležitost zúčastnit se kurzu psychodermatologie, který se konal v Bruselu ve dnech 18.–22. 7. 2011.

V první řadě bych chtěla zdůraznit, že celý kurz byl velmi dobře zorganizován. Všichni rezidenti bydleli ve stejném hotelu, který byl umístěn nedaleko budovy EADV, kde každý den kurz probíhal. Hlavními organizátory kurzu byli prof. Françoise Poot z ULB Krasme Hospital z Bruselu, prof. John de Korte z Department of Dermatology, Academic Medical Centre University of Amsterdam, Dr. Uwe Gielert z Clinic for Psychosomatic and Psychotherapy, University Clinic of Giessen and Marburg a prof. Jacek Szepietowski z Department of Dermatology, Allergology & Venerology University of Wrocław.

Kurz byl velmi intenzivní a bohatý na interaktivní cvičení. Hned v průběhu prvního dne kurzu jsme se seznámili s podrobnou fyziologií neuro-imuno-endokrino-kožního systému. Dále jsme prodiskutovali podrobně psychofyzikální aspekty některých kožních chorob, např.: hidradenitis suppurativa, alopecie, akné, atopické dermatitidy a psoriasis vulgaris. V průběhu dalších dnů byla velmi pečlivě analyzována skupina nemocí s názvem „factitious disorder“.

Factitious disorder je definována jako porucha projevující se sebepoškozováním, které přímo nebo nepřímo může vést ke klinicky významnému poškození

organismu bez přímého úmyslu sebevraždy. Sebeпоškozování nejčastěji probíhá v tajnosti před okolím. Současné odhady prevalence jsou mezi 0,05 a 2 %.

Dalším velmi zajímavým a široce diskutovaným tématem byl vliv mnoha kožních onemocnění na kvalitu života pacientů. Seznámili jsme se s různými dotazníky kvality života, např.: SF-36, Skindex-29, GHQ-12, Beck Depression Inventory questionnaire, Modified Mini Screen questionnaire. Profesor Szepietowski zdůraznil, jak důležité je kontrolovat vliv kožních onemocnění na kvalitu života pacientů u nemocí, u kterých se kvalita života sleduje již dlouhodobě, jako jsou atopická

dermatitida, psoriáza, ale i u pacientů s např. onychomykózou či bécrovými vředy.

Prof. Pootová měla velmi zajímavou přednášku týkající se komunikace s pacientem. Zdůraznila, jak důležitá je verbální, ale i neverbální komunikace. Metody kalibrace, synchronizace a reformulace nám mohou pomoci navázat s pacientem bližší kontakt, který je základem úspěchu diagnostiky, ale i terapie všech kožních onemocnění s důrazem na psychosomatické nemoci.

Dále prof. Pootová vysvětlovala podstatu podrobné analýzy okolí pacienta a hlavně jeho rodiny. Tvorba grafických rodinných



Obr. Účastníci kurzu psychodermatologie, který v Bruselu uspořádala Evropská akademie dermatovenerologie



anamnéz pacienta ve formě genogramů může pomoci v podrobné analýze vztahů mezi jednotlivými členy rodiny. Další velmi praktickou prezentací o hlavních kožních indikacích použití psychotropních léků měl prof. Gieler.

Velmi zajímavou částí kurzu byly přednášky ve formě kazuistik, které měl připravené každý z rezidentů. Tyto kazuistiky ukázaly různorodost kožních diagnóz a také odlišnosti v terapeutických možnostech a preferencích v různých evropských zemích. Myslím si, že účast na „Fostering EADV kurzech“ je velmi přínosná. Dává nám, mladým lidem, možnost učit se od těch nejlepších, kteří jsou velmi inspirující jak v profesionálním, tak často i osobním

rozvoji. Účast v kurzu umožňuje seznámit se s mnoha rezidenty z ostatních evropských zemí, navázat nová přátelství. Tímto článkem bych velmi ráda ještě jednou poděkovala EADV organizátorům za přípravu tohoto kurzu. Účast v těchto EADV pořádaných kurzech doporučuji všem mladým dermatologům.

O aktivitách Evropské akademie dermatologie a venerologie se můžete informovat na webových stránkách www.eadv.org. Je na nich část věnována pacientům a médiím. Navíc, prof. Jana Hercogová, CSc., je nově zvolenou prezidentkou této vedoucí evropské dermatologické odborné společnosti (svoji funkci převezme za rok v Říze a bude ji vykonávat do roku 2014).

MUDr. Anna Jiráková
e: anna.piechna@fnb.cz

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika



Ze života České akademie dermatovenerologie

V letošním roce uspořádala Česká akademie dermatovenerologie (ČADV) tři vzdělávací akce, každá byla zaměřena na jinou cílovou skupinu lékařů.

V červnu (3.-4. 6. 2011) jsme se setkali v Praze v hotelu Clarion, kde za účasti představitelů našeho oboru a dalších specialistů proběhla konference cílená na novinky v dermatologické terapii „Akademie ambulantních a klinických dermatologů“ s podtitulem „Konsenzus v dermatologické terapii“. Během dvou dnů zaznělo 26 vyzvaných přednášek, 6 kazuistik a 2 sympozia farmaceutických firem. Program nezahrnoval volná sdělení. Autoři přednášek přislíbili svá sdělení v podobě článků, kterými jsme zahájili tento náš nový časopis a doufáme, že je postupně otiskneme všechna. Hlavním tématem byla terapeutická sdělení sexuálně přenášené infekce, na sympoziu byl představen nový topický lak s cyklopiroxem a nové schéma místní léčby psoriázy kalcipotriolem. V rámci programu zazněla poprvé též přednáška právníka věnovaná spolupráci lékařů a farmaceutických firem. Přátelskou atmosférou konference, kterou navštívilo 186 dermatologů a sester, dokreslilo divadelní představení Sestřičky v divadle Na Fidlovačce, na které jsme jeli z hotelu Clarion historickou tramvají. Děkujeme všem 6 sponzorům a 20 vystavovatelům za jejich podporu (seznam je na www.dermasympozium.cz).

Na jaře (18.-20. 3. 2011) a následně v létě (15.-16. 8. 2011) se konala dvě sympozia rezidentů z dermatohistopatologie v Plzni pro 31 spolupozorovatelů, a to díky Bioptické laboratoři s. r. o., která má největší mnohohlavý mikroskop na světě. Během celkem 10 dnů jsme spolu s rezidenty probrali všechny diagnózy, které jsou požadovány ke složení atestační části z histopatologie (tj. 70 diagnóz) – a to z pohledu klinického i histopatologického. Přednášejícími byli doc. Dmitry Kazakov, as. Denisa Kacerovská a prof. Jana Hercogová. Věříme, že stáž u mnohohlavého mikroskopu prolomila bariéru obav z dermatohistopatologie, možná se některý z dermatologů bude této subspecializaci i později věnovat. V každém případě hodláme v případě zájmu rezidentů s letní školou pokračovat i za rok. Děkujeme za podporu firmě Medonet a Bioptické laboratoři s. r. o.

V polovině září (14.-17. 9. 2011) se konala další letní škola, tentokrát evropská: „DERMATOLOGY CEEDVA Summer School for Residents“. Pořadatelé byly CEEDVA (Central Eastern European Dermatovenerology Association) a ČADV. Místem letní školy byla Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce (FNB) a záštitu nad tímto setkáním převzal pan MUDr. Petr Zajíc, MBA, ředitel FNB. Setkalo se zde 30 rezidentů z 8 států Evropy (ČR, SR, Uk, Sr,

Hu, Bu, Ro, Po) s celkem 11 učiteli – profesory z 6 států (ČR, It, Hu, Bu, Ro, Sr, Po), aby diskutovali nejen vyzvaná témata, ale sami se aktivně zapojili do přednášení. Optimálně po přednášce následovala kazuistika rezidenta, celkem bylo předneseno 32 sdělení. Součástí programu byla praktická část – základy dermatochirurgie (pig-foot-training) a lymfologie. Vzorem pro nás byl týden vzdělávání rezidentů pořádaný Evropským dermatologickým fórem a sponzorovaný firmou Galderma v Římě. Nicméně tuto letní školu financovala pouze ČADV. V plánu máme vydání publikace zahrnující celá odborná sdělení. A hlavně, na základě velmi pozitivního ohlasu účastníků již uvažujeme o ročníkách dalších – v červnu 2012 v Sofii a v září 2012 v Burgasu. Naše akademie jistě své členy – české rezidenty, finančně podpoří.

Co nás čeká v tomto roce, najdete v kalendáři na straně 62.

O aktivitách Akademie se můžete informovat na webových stránkách www.dermanet.cz, www.czadv.cz. Informace o kongresech a odborných setkáních jsou dále na www.dermasympozium.cz.

her



Obr. Summer School 2011

POZVÁNKA

Vitiligo Research Foundation pořádá **Master Class „Vitiligo and Pigmentary Disorders“** v Barceloně od 2.-5. listopadu 2011 pro 50 evropských rezidentů. Registrace, ubytování a stravování jsou zdarma, cestovné je hrazeno do výše 250 eur. Více informací a přihlášky na www.vrf.org nebo www.vitinomics.org. Místo pro ČR je zatím neobsazeno – žadatel musí zaslat do 15. 10. 2011 na známou adresu: dermatology@fnb.cz abstrakt kazuistiky s tématem poruch pigmentace (včetně melanomu), svůj životopis a mít zájem o aktivní zapojení do výzkumu vitiliga.



Kalendář akcí

Rok 2011

7.–8. 10. 2011; 17. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno, hotel International**

DÉLKA TRVÁNÍ: 2 dny

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika MU a FN u sv. Anny a FN Brno, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce

ODBORNÝ GARANT: prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
www.dermasympozium.cz

13.–16. 10. 2011; SEMINÁŘ DERMATOPATOLOGIE NÁDORŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

MÍSTO KONÁNÍ: **Frymburk**

DÉLKA TRVÁNÍ: 2 dny

POŘADATEL: Biopstická laboratoř s. r. o.

ODBORNÝ GARANT: prof. MUDr. Michal Michal, CSc.
www.patologie.cz

29. 10. 2011; SVĚTOVÝ DEN PSORIÁZY

MÍSTO KONÁNÍ: bude upřesněno

POŘADATEL: International Federation of Psoriatic Associations (včetně SPAE)

25.–26. 11. 2011; LASERY V MEDICÍNĚ

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, hotel Corinthia**

DÉLKA TRVÁNÍ: 2 dny

POŘADATEL: Společnost pro využití laserů v medicíně ČLS JEP

ODBORNÝ GARANT: doc. MUDr. Ladislav Horák, CSc.
www.guarant.cz

30. 11. 2011; PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, FN Na Bulovce, kožní pavilon – knihovna**

DÉLKA TRVÁNÍ: 2 hodiny

POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce

ODBORNÝ GARANT: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., prim. MUDr. Naděžda Vojáčková
dermatology@fnb.cz

Rok 2012

19.–21. 4. 2012; COSMODERM XVIII – KONGRES EVROPSKÉ SPOLEČNOSTI ESTETICKÉ MEDICÍNY (ESCAD)

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**

DÉLKA TRVÁNÍ: 3 dny

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, ESCAD

JEDNACÍ JAZYK: angličtina

Odborný garant: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
www.dermasympozium.cz

Portál moderní dermatologie
pro laickou veřejnost:
www.dermaet.cz

Portál pro odbornou veřejnost:
www.dermaet.eu



Představujeme redakční radu České dermatovenerologie

Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE a. s. a 1. LF UK

- 1978–1984 studium na 1. LF UK v Praze
- 1984–1992 sekundární lékař – II. interní klinika VFN v Praze
- 1993–1997 odborný asistent – II. interní klinika VFN v Praze
- 1997–2007 IV. interní klinika VFN: vedoucí gastroenterologického oddělení VFN v Praze
- 1997 – habilitace
- 2007 – jmenování profesorem
- 2007 – dosud přednosta Klinického centra ISCARE Lighthouse v Praze
- publikace: 250, z toho 40 v časopisech s IF
- členství: ECCO Governing Board, šéfredaktor časopisu Gastroenterologie a hepatologie, člen výboru České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, předseda Pracovní skupiny pro střevní záněty



ČTENÁŘSKÝ VÝSLECH

Který odborný časopis rád čtete?

Z domácích periodik čtu rád (a opakovaně) časopis Gastroenterologie a hepatologie, a to nejen proto, že to mám v popisu práce šéfredaktora; líbí se mi také časopis Remedia. Ze zahraničních odborných gastroenterologicky zaměřených časopisů je v současné době asi nejlepší GUT. Ten je pro mne velkým vzorem, jak by měl moderní a dynamický časopis vypadat. Ale je to vzor nedostížitelný. Na pravidelné a soustavné sledování ostatních časopisů nemám už moc čas ani sílu.

Který nemedicínský časopis rád čtete?

Úžasný časopis z oblasti literatury faktu, který je pro mne zdrojem poučení o historických událostech, je periodikum „Přísně tajné“. Tento časopis mám ze všech nejraději a ve volných chvílích a někdy před spaním si jej s radostí čtu.

Který odborný časopis byste měl – chtěl číst, ale nemáte na to čas?

Ideální by bylo pravidelně a soustavně sledovat ještě dva až tři zahraniční časopisy, především Inflammatory Bowel Diseases, Alimentary Pharmacology and Therapeutics a Crohn's Colitis Journal. Bohužel toho nejsem schopen a omezují se pouze na přečtení několika vybraných článků.

Co si myslíte o elektronických verzích časopisů?

Myslím si, že je to budoucnost a (patrně) s výhledem několika let to bude hlavní médium komunikace. Strašně ulehčí a zvětší možnosti, jak získávat okamžitě obrovské množství informací o daném problému. Na druhou stranu pro mne samotného je papírová podoba časopisu daleko bližší a navíc prohlížení a listování v časopisu je pro mne také i určitou relaxací. Je to nepochybně dané věkem a zvyklostmi. Mladé kolegy to asi moc neosloví.



Otázky k tématu Psoriáza

V testu si můžete ověřit, zda jste hlavnímu tématu časopisu věnovali dostatečnou pozornost.

1. Psoriáza je:

- a) onemocnění epidermis, dermis, hypodermis a cév,
- b) porucha keratinizace má charakter retenční hyperkeratózy,
- c) autoimunitní nemoc, kde autoantigenem jsou Th₁-lymfocyty,
- d) polygenní choroba.

2. Prevalence HLA-B27 je typická pro:

- a) psoriatickou erythrodermii,
- b) psoriázu u dětí
- c) II. typ psoriázy,
- d) pustulózní psoriázu.

3. Koebnerův fenomén:

- a) je vznik psoriatických lézí po expozici UV záření,
- b) je pozorován za 28 dnů v místě poranění kůže,
- c) je pozorován za 2-6 týdnů v místě po poranění kůže,
- d) je pozorován za 1-2 týdny po expozici UV záření.

4. Psoriáza se považuje za nemoc mediovanou:

- a) Th₁-lymfocyty,
- b) Th₂-lymfocyty,
- c) Th₇-lymfocyty,
- d) Th₁₇-lymfocyty.

5. Psoriatický plak je primární eflorescencí:

- a) psoriasis capillitii,
- b) psoriasis oris,
- c) psoriasis vulgaris,
- d) psoriasis guttata.

6. Tinea amiantacea postihuje:

- a) nehty,
- b) kštici,
- c) tváře,
- d) trup.

7. Dolíčkování nehtové ploténky je u psoriázy následek:

- a) postižení hyponychia,
- b) přítomnosti hyperkeratózy ve střední části matrix,
- c) postižení kloubů prstů,
- d) přítomnosti parakeratózy v proximální části nehtové ploténky.

8. U psoriasis inversa chybí:

- a) plaky,
- b) šupiny,
- c) pustuly,
- d) ragády.

9. SAPHO syndrom mj. zahrnuje:

- a) sacroiliitidu,
- b) adnexitidu,
- c) periostitidu,
- d) hyperostosis.

10. Anulus migrans je:

- a) forma numulární psoriázy,
- b) diseminace psoriázy v podobě numulárních plaků,
- c) postižení dutiny ústní,
- d) postižení perianální oblasti při inverzní psoriáze.

11. Generalizovaná pustulózní psoriáza se může manifestovat jako:

- a) folikulárně vázané pustuly na dlaních, ploskách a na trupu,
- b) telogenní efluvium,
- c) nefolikulárně vázané pustuly,
- d) olupující se jazyk.

12. V histopatologickém obraze psoriázy jsou:

- a) akantóza, papilomatóza, splývající hyperkeratóza, hypergranulóza,
- b) akantóza, papilomatóza, ložisková hyperkeratóza, hypogranulóza,
- c) akantóza, papilomatóza, splývající hyperparakeratóza, hypogranulóza,

- d) akantolýza, papilomatóza, ložisková hyperparakeratóza, agranulóza.

13. Základem léčby psoriázy je:

- a) léčba topická,
- b) fototerapie,
- c) celková léčba,
- d) biologika.

14. Keratolytika se používají při léčbě psoriázy:

- a) k odstranění šupin před použitím antipsoriatik,
- b) k odstranění šupin před zahájením léčby celkové,
- c) společně s kortikosteroidy trvale u chronických forem lupénky,
- d) společně s analogy vitamínu D₃.

15. Kortikosteroidy jsou u lupénky:

- a) indikovány jako první volba v monoterapii těžké psoriázy omezené na max. 5 % BSA,
- b) indikovány jako první volba v kombinaci s analogy vitamínu D₃ u těžké psoriázy,
- c) indikovány jako první volba v kombinaci s dehtem a fototerapií u těžké psoriázy,
- d) je povoleno nejvíce 50 g velmi silného kortikoidu za měsíc.

16. Kontraindikace analogů vitamínu D₃ zahrnují:

- a) větší rozsah postižení, než je možné ošetřit maximálně 100 g kalcipotriolu týdně,
- b) jaterní selhání,
- c) poruchu metabolismu kalcia,
- d) plicní fibrózu.

17. PUVA terapie:

- a) u pacientů léčených kumulativní dávkou 1000 J/cm² může 25krát častěji vzniknout melanom,



- b) u pacientů s více než 200 ošetřeními může vzniknout nemelanomový kožní karcinom,
- c) doporučuje se kombinovat s retinoidy,
- d) doporučuje se kombinovat s cyklosporinem.

18. Koncepce je zakázána v těchto případech:

- a) žena je léčena acitretinem, otěhotnět smí až za 3 měsíce po skončení léčby,
- b) muž je léčen acitretinem, může počít dítě až za 3 měsíce po skončení léčby,
- c) žena je léčena acitretinem, otěhotnět smí až za 3 roky po skončení léčby,
- d) muž je léčen metotrexátem, může počít dítě až za 3 měsíce po skončení léčby.

19. Biologická léčba psoriázy je vhodná u pacientů se:

- a) středně těžkou a těžkou vulgární psoriázou,
- b) těžkou pustulózní psoriázou,
- c) těžkou vulgární psoriázou postihující více než 10 % BSA,
- d) těžkou psoriázou erythrodermickou.

20. Kontraindikace biologické léčby psoriázy jsou:

- a) bércový vřed,
- b) očkování živou vakcínou,
- c) kožní maligní tumor,
- d) sarkoidóza.

Vážení kolegové,

Vaše odpovědi zašlete nejdéle do 15. 11. 2011 na adresu: dermatology@fnb.cz
Tři z Vás, kteří odpoví jako první, dostanou zdarma registraci na 18. COSMODERM, kongres ESCAD, který se koná v Praze ve dnech 19.-21. dubna 2012.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

Vydavatelství Mladá fronta a. s.

Česká
dermato-
venerologie

PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY
Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.



Časopisy

Bydlení Stavby Reality • Computer • Dieta • DIGIfoto • F.O.O.D.
• ForMen • Jak na počítač • Lidé a Země • Maminka • Materiďouška
• Mobility • Moje psychologie • Moje zdraví • Sluníčko
Developer • Domus Aurea • Lékařské listy • Obchod & Finance
• Postgraduální medicína • Právo&Byznys • Realit • S Gastro
• S Retail • Sestra • Strategie • Zdravotnické noviny



Noviny

Mladá fronta E15

Deník Mladá fronta E15 je aktuálním zdrojem zpráv z domácí a světové ekonomiky, politiky, byznysu a financí. Jednou měsíčně vychází společně s lifestylovým magazínem ZEN. Deník Mladá fronta E15 je ve volném prodeji na vybraných obchodních místech celé České republiky. Dále je k dispozici zdarma ve stojanech v byznys centrech, v bankách, ve významných společnostech a institucích apod. v Praze, Brně a Ostravě.

Mladá fronta Sedmička

V současné době má týdeník Mladá fronta Sedmička kombinovanou distribuci. Celostátní Mladá fronta Sedmička je titul určený pro muže i ženy, který přináší kompletní společenské čtení na víkend s nejaktuálnějším 23stránkovým TV programem na trhu a je k zakoupení na novinových stáncích. Ve vybraných městech jsou zdarma k dispozici regionálně zaměřené mutace časopisu Mladá fronta Sedmička, umístěné ve stojanech.



Knihy divize Medical Services

Kardiostimulační technika • Bariatrická a metabolická chirurgie • Léčba pooperačních bolestí • Trendy v profylaxi žilní tromboembolické nemoci • Léčba diabetu inzulínovou pumpou



On-line

Abeceda zahrady.cz • AutoRevue.cz • AVmania.cz • Dáma.cz • Digiaréna.cz
• Doupe.cz • E15.cz • F1sport.cz • FinExpert.cz • Fitweb.cz • Kdesportovat.cz
• Kniha.cz • Lidéazemě.cz • Maminka.cz • MobilMania.cz • MotoGPSport.cz •
Ovčičení.cz • Orbion.cz • Realit.cz • Recepty.cz • Sedmička.cz • Strategie.cz •
VTM.cz • ZDN.cz • Ženy.cz • Živě.cz



REDAKCE MUDr. Michaela Lizlerová, PhDr. Edita Vitoušová

REDAKČNÍ RADA

MUDr. Jan Ernest, Ph.D., prof. MUDr. Jan Janda, CSc., MUDr. Aleš Herman, Ph.D.,
doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof.
MUDr. Milan Lukáš, CSc., prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., doc. MUDr. Jan
Měšťák, CSc., prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

GRAFICKÁ ÚPRAVA Petra Tejnická

INZERCE

Roman Polma, Group Sales Manager
Tel. 225 276 427, 724 875 897, e-mail: polma@mf.cz



GENERÁLNÍ ŘEDITEL

David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES
MUDr. Martin Hofman

KREATIVNÍ ŘEDITEL
René Decastelo

ART DIRECTOR Petr Honzátko

VÝROBA

RETUŠÉŘI Michal Žák (vedoucí), Daniel Procházka,
Milan Kubička, Libor Horyna, Lenka Horáková
TECHNICKÉ ZPRACOVÁNÍ Pavel Měchura

MARKETING

ŘEDITELKA MARKETINGU Hana Holková
BRAND MANAGER Hana Matejčíková

DISTRIBUCE

VEDOUcí VÝROBY A DISTRIBUCE Soňa Štarhová
DISTRIBUČNÍ ZPRACOVÁNÍ DAT Martina Židlická
MANAŽERKA PŘEDPLATNĚHO Zuzana Hrušková

Vydává Mladá fronta a. s.

www.mf.cz

ADRESA REDAKCE

Česká dermatovenerologie, Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, tel. 225 276 378, 225 276 379
sekretariát: 225 276 111, fax 225 276 222
e-mail: lizlerova@mf.cz, vitousova@mf.cz, pm@mf.cz

DISTRIBUCE

V ČR společností holdingu PNS, a. s.,
v SR Mediaprint & Kapa Bratislava.
Předplatné pro Českou republiku vyřizuje:
Postservis-předplatné, Poděbradská 39, 190 00 Praha 9,
tel. 800 300 302, e-mail: predplatne.mf@cpost.cz,
www.periodik.cz

Objednávky do zahraničí:

Mediaservis s. r. o., Zákaznické Centrum
Václavská 995/63, 639 63 Brno
Tel. +420 532 165 165, e-mail: export@mediaservis.cz

Objednávky do SR:

Mediaprint Kapa Pressegross, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, P. O. Box 183,
Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/444 588 21, 16,
fax 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk
Vydavateľ a redakčná rada nenesou zodpovednosť za obsah inzerátov
ani iných materiálov komerčnej povahy.
Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se řídí
všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele.
Předplatné se automaticky prodlužuje.

TISK EUROPRINT a. s.

Časopis vychází 5. 10. 2011
časopis 1/2011, ročník 1, vychází čtyřikrát ročně
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.
© Mladá fronta a. s., 2011

CÍLENÁ LÉČBA ATOPICKÉHO EKZÉMU



PROTOPIC® – CÍLENÁ LÉČBA ATOPICKÉHO EKZÉMU



- Protopic® cíleně brání rozvoji zánětlivé reakce atopického ekzému blokadí kalcineurinu.
- Protopic® cíleně ovlivňuje atopický ekzém: prevencí aktivity T-lymfocytů. To má přímý dopad na základní příčinu atopického ekzému.¹

REFERENCIE: 1. Akman A et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. Br J Dermatol, 2004; 151 (7): 3-27.

PLÁZEY PŘÍPOMĚNKA Protopic® 0,1% mast a Protopic® 0,03% mast. **SLOŽENÍ** 1g Protopic® 0,1% mast obsahuje 1 mg tacrolimusu monohydrátu (0,1%) a 1g Protopic® 0,03% mast obsahuje 0,3 mg tacrolimusu monohydrátu (0,03%). **INDIKACE** Léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid dospělých a dětí (ve věku 2 let a starších), kteří nedokáží odpovědět na konvenční léčbu jako jsou lokální kortikoidy, nebo kteří tuto léčbu netolerují. Léží ve věku od 2 do 16 let by měli používat pouze mast Protopic® 0,03%. **Ukázková léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid k prevenci a podpoření účinné léčby u pacientů s frekvencí exacerbací 4 a ročně a více, kteří reagují do 6 týdnů na léčbu Protopic® 2 a dříve. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB POUŽITÍ** Protopic® lze používat ke krátkodobé nebo intermitentní dlouhodobé léčbě. Léčba má být přerušena. **Paměť se na používání ošetřené kůže v teple, světlé oblečení by neměly být přehřívány. Léčba by měla být zahájena při prvních příznacích do jejich vzniku. Počít je vhodné masírovat ošetřovanou kůži, při které se mast aplikuje 1-2krát denně 2-3x v týdnu na postihovou oblast. Při prvních příznacích vzhledu by měla být léčba znovu zahájena. **KONTRAINDIKACE:** Přecitlivělost na některý složek, na tacrolimus a na kteroukoli jinou složku přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZVĚŘENÍ** Protopic® by se neměl používat pacientům s onemocněním srdce způsobeným imunitním defektem nebo podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi. Protopic® by neměl být aplikován na léze, patrně způsobené maligní nebo paraneoplast. Před zahájením léčby by měla být lokální infekce vyloučena. Potenciál pro lokální imunosupresi, který by mohl mít za následek infekce orálního nebo genitálního traktu, není při dlouhodobé léčbě znám. Protopic® se nemá dostávat do kontaktu se sliznicemi a očima. **BEHŘETNOST A KŮLEPNÉ MĚST** by neměly být aplikovány těhotným ženám a kojícím matkám. **MEZÁNOCUCI ÚČINNÝ** Pacitry přilep, puritán a cyklofenitáfen v průběhu svého účinku mohou vyvolat. Zvláštní opatrnost může a počty monocyty, neutrofilů a eosinofilů. Uchovávat při teplotě do 25°C. **DRŽITEL ROZVOJNÍ A REGISTRACE** Astellas Pharma Europe B.V., Eindhoven 19, 2353 EW Leidschendam, Nizozemsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO** EU/1/02/021/001, 002, 003. **DATUM REVIZE TEXTU** čer 2011. **Výběr přípravku je určen na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného ZP. Předtím než lék předepíšete, přečtěte si SPČ. Úplný seznam údajů a lék lze získat na vyžádání na adrese: Astellas Pharma a.s., Schůdkova 100/94, Praha 8, tel.: +420 236 000 311.******





- bez kortikoidů!!!
- bez nežádoucích účinků
- bez věkového omezení



PRODUKTOVÁ ŘADA BLUE CAP®

URČENÁ PRO PÉČI O POKOŽKU

- S LUPĚNKOU
- S ATOPICKÝM EKZÉMEM
- SE SEBOROICKOU DERMATITIDOU

k dostání pouze v lékárnách nebo v e-shopu

WWW.BLUE-CAP.CZ

Výhradní distribuce pro ČR
Pharmalink s.r.o., Čechyřská 19, 602 00 Brno
www.pharmalink.cz, info@pharmalink.cz

PHARMALINK