



PRIMÁRNY KONTAKT

ROČNÍK 2
04-05/2014

INFORMÁCIE NA JEDNOM MIESTE

Očkovanie
proti chrípke

Pertussis – staronový
medicínsky problém

Preventívne
prehliadky

Kolorektálny
karcinóm

Rakovina
krčka maternice

Infekcie dolných
dýchacích ciest

Hypertenzia
a diabetes mellitus

Nebivolol
a všeobecný lekár

Téma čísla: **Prevenencia a očkovanie**



Čas letných dovolení je nenávratne preč a už nám na dvere klope zlatistá jeseň. Mnohí z nás si v lete ani poriadne neoddychnuli, keďže zohnať za seba náhradu je ťažké a vzájomné zastupovanie často vyčerpávajúce.

Jeseň je hlavne obdobím očkovania v našich ambulanciách. V preočkovanosti populácie proti chrípke dosahuje Slovensko v rámci EÚ z dlhodobého hľadiska hlboko podpriemerné hodnoty, čo je žiaľ aj naša vizitka. O rezervách a chybách pri očkovaní väčšinou vieme, je to však základ našej práce. A hoci je vakcinácia po časovej a edukačnej stránke náročná činnosť (deje sa takpovediac „za pochodu“ popri ďalšej ambulantnej práci), je to činnosť honorovaná, prinášajúca v konečnom dôsledku do budúcnosti úšetriť prácu, času a nákladov s akútno chorým pacientom. Očkovanie možno aktívne realizovať aj návštevou pacienta doma. Tento rok v netradičnom predstihu všetky zdravotné poisťovne unisono vyhlásili úhradu vakcín proti chrípke pre všetkých poistencov, ako aj možnosť začať očkovať v septembri.

Rád pripomínam všetkým kolegom, že počas jesennej „očkovacej kampane“ proti chrípke je vhodné skontrolovať stav preočkovanosti pacientov proti tetanu. Odporúča sa zároveň vakcinácia proti pneumokokom u seniorov.

Narastajúca incidencia pertussis (čierneho kašľa) v posledných desiatich rokoch v skupine dospelých nás núti oprášiť si vedomosti o tomto závažnom ochorení, ohrozujúcom prostredníctvom infikovaných dospelých najmä malé deti a adolescentov. Toto staronové ochorenie vďaka vekom podmienenému „fyziologickému“ poklesu imunity zaznamenáva značnú renesanciu a v mnohých krajinách preto zavádzajú booster preočkovanie, nakoľko dospelí ľudia sú zdrojom nákazy predovšetkým pre dojatá. Hoci priebeh býva u dospelých často netypický, treba naň vždy myslieť pri intenzívnom dlhotrvajúcom kašli pacienta. Dozvieme sa aj o očkovaní proti HPV, ktoré sa skôr bude týkať našich detí, no aj tu treba byť „v obraze“.

Očkovanie však nie je jedinou formou predchádzania vzniku ochorení. Pokiaľ ide o preventívne prehliadky v našich ambulanciách, považujem za správne a dôležité, ak všeobecný lekár disponuje EKG prístrojom a zvládne popísať aspoň fyziologický záznam. Nezabúdajme na testy na okultné krvácanie (TOKS). Nové platby VŠZP s posunutím vekovej hranice nad 40 rokov sú skutočne zaujímavé aj motivujúce. Slovensko je v rámci EÚ na nelichotivých popredných priečkach vo výskyte karcinómu hrubého čreva! Práve my, všeobecní lekári, môžeme aktívne prispieť k zlepšeniu tohto stavu.

Prajem vám teda príjemné čítanie a entuziazmus do nasledujúcich, možno znova upršaných jesenných dní.

MUDr. Viliam Chromý
všeobecný lekár pre dospelých

PRIMÁRNÝ KONTAKT Primárny kontakt, ročník 2, 2014 / Číslo 4 – 5 / Vychádza 6-krát ročne / **Dátum vydania:** október 2014 / **Nepredajné** / Registrácia MK SR pod číslom EV 4892/13 / ISSN 1339-5009 / **Predsedníčka redakčnej rady:** MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA / **Redakčná rada:** MUDr. Andrea Černianska, MPH, MUDr. Patrícia Eftimová, MPH, MUDr. Martina Jandzиковá, MUDr. Kamil Száz / **Vydavateľ a sídlo vydavateľstva:** Health Strategies, s. r. o., IČO: 47 443 341, G. Bethlena 22, 940 76 Nové Zámky / **Zodpovedná redaktorka:** Mgr. Irena Lányiová, e-mail: redakcia@primarnykontakt.sk / **Marketing:** advertising manager: Ing. Judita Mészárosová, 0904 658 348, e-mail: inzercia@primarnykontakt.sk, marketing@primarnykontakt.sk / **Grafická úprava a sadzba:** Rastislav Malár / **Tlač:** Magenta, s. r. o. / **Foto:** archív vydavateľstva, autori, fotolia.com / **Foto na titulnej strane:** fotolia.com / Všetky publikované články prechádzajú recenziou. / Akákoľvek časť obsahu časopisu Primárny kontakt nesmie byť akýmkoľvek spôsobom kopírovaná alebo rozmnožovaná a v akejkoľvek forme (mechanickej, fotografickej, xerografickej či elektronickej) bez písomného súhlasu spoločnosti Health Strategies, s. r. o., ako vlastníka autorských práv. / O zhotovovanie a zasielanie kópií stránok či jednotlivých článkov publikovaných v časopise Primárny kontakt možno žiadať výlučne redakciu alebo vydavateľa časopisu. / Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov a inzerátov.



Rozhovor	6 - 8
WHO je lídrom v podpore rozvoja verejného zdravia	
MUDr. Darina Sedláková, MPH riaditeľka Kancelárie WHO na Slovensku	
Vakcinácia	9 - 14
Chríпка – základom prevencie je očkovanie	
MUDr. Světlana Hricová Dětské středisko Roztoky, Roztoky u Prahy	
Laboratórna prax	15 - 20
Pertussis – súčasné možnosti diagnostiky	
MUDr. Emília Miková, RNDr. Daniela Hučková Oddelenie sérológie, virológie a molekulárnej biológie HPL, spol. s r. o., Bratislava	
Epidemiológia	21 - 24
Poznáme odpovede na otázky týkajúce sa prevencie pertussis?	
MUDr. Mária Avdičová, PhD. Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Banská Bystrica	
Antibiotická terapia	26 - 30
Zásady správnej diagnostiky a liečby infekcií dolných dýchacích ciest	
Prof. MUDr. Anna Líšková, PhD. Ústav klinickej mikrobiológie, Fakultná nemocnica Nitra	
Odborné vzdelávanie	31
Pozvánka na krajské semináre pre všeobecných lekárov	
Profylaxia	32 - 38
Infekcia ľudskými papilomavírusmi a možnosti efektívnej prevencie jej skorých a neskorých následkov očkovaním	
Doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA ¹ , MUDr. Anna Šujanská ¹ , doc. MUDr. Oľga Červeňová, PhD. ² , prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc. ¹	
¹ Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin	
² I. detská klinika Lekárskej fakulty UK a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava	
Všeobecné lekárstvo	39 - 41
Preventívne prehliadky v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých	
MUDr. Peter Marko, MPH všeobecný lekár pre dospelých, Veľká Lomnica	
Kolorektálny karcinóm	42 - 46
Možnosti diagnostiky okultného krvácania v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých	
MUDr. Ján Hencel, MSc., MUDr. Lýdia Očipková Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Podolíneec	

Kazuistika	47 - 49
Karcinóm hrubého čreva – manifestácia s jedenapoločným odstupom od preventívnej prehliadky	
MUDr. Mária Francová Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, NATURDENT, s. r. o., Poprad	
Hypertenzia	50 - 54
Nebivolol – preskripčne uvoľnený betablokátor v ambulancii všeobecného lekára	
MUDr. Marta Filková, MUDr. Martina Kováčová, prof. MUDr. Ján Murín, CSc. I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitná nemocnica Bratislava	
Vnútorňé lekárstvo	55 - 59
Hypertenzia a diabetes mellitus – fatálne manželstvo	
Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc. I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitná nemocnica Bratislava	
Kongresy a konferencie	60 - 63
CME: Postgraduate School in Cardiology, 6. – 7. júna 2014, Praha	
MUDr. Iveta Vaverková, MPH všeobecná lekárka pre dospelých, Bratislava	
Vy sa pýtate, my odpovedáme	65
Nepřítomnosť v ambulancii musí lekár nahlásiť samosprávnemu kraju	
Na otázky odpovedá: MUDr. Monika Palušková, PhD, MBA, hlavná odborníčka MZ SR pre všeobecné lekárstvo	
Lekári a úvery	66
Skôr ako odovzdáte daňové priznanie	



© fotolia.com

WHO je lídrom v podpore rozvoja verejného zdravia

MUDr. Darina Sedláková, MPH
riaditeľka Kancelárie WHO na Slovensku

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) bola založená v roku 1948, aby pomáhala vládam pri podpore, ochrane a rozvoji zdravia svojich obyvateľov za aktívnej účasti širokej verejnosti. Svetová populácia v súčasnosti čelí mnohým medicínskym výzvam – šíreniu prenosných chorôb a potrebe vývoja nových očkovacích látok, epidémii neprenosných chorôb, ktorá súvisí so starnutím populácie v rozvinutých krajinách, či vysokej spotrebe liekov. O súčasných úlohách aj problémoch pri ochrane zdravia na Slovensku aj vo svete sme sa porozprávali s riaditeľkou Kancelárie WHO na Slovensku, MUDr. Darinou Sedlákovou, MPH.

WHO je celosvetovo akceptovaná organizácia, ktorá sa venuje globálnym medicínskym problémom. Koľko členov má v súčasnosti?

WHO je medzinárodná organizácia, ktorá patrí do systému agentúr OSN. Československo bolo v roku 1947 jedným zo siedmich iniciátorov jej vzniku, Slovensko sa stalo právoplatným členom 1. januára 1993. Hlavným poslaním WHO je riadiť a koordinovať ochranu, podporu a obnovu zdravia na globálnej a národných úrovniach. Monitoruje trendy v chorobnosti a úmrtnosti, stanovuje záväzné normy a štandardy za účelom dosiahnutia najvyššej možnej úrovne zdravia ľudí na celom svete. Vytvára podmienky pre spoluprácu v oblasti globálnych ohrození zdravia, formuluje odporúčania pre rozvoj zdravotných politík, investuje do zdravotníckej vedy a výskumu. Poskytuje finančnú a odbornú pomoc členským štátom pri budovaní zdravotníckych systémov a v boji proti ochoreniam. WHO združuje 194 štátov a vo väčšine z nich má zriadené kancelárie. Ich úlohou je zabezpečovať realizáciu zmluvných programov spolupráce, poskytovať odborné poradenstvo pri vytváraní a implementácii zdravotných politík, pri rozvoji zdravotníckych systémov, ochrane a podpore zdravia, a tak plniť strategické ciele WHO. V Slovenskej republike existuje takáto kancelária od roku 1994, ja som jej riaditeľkou od roku 2000.

Pani riaditeľka, ako vnímate súčasné postavenie WHO vo svete? Aké sú jej aktuálne priority a čomu venuje najviac pozornosti?

V týchto dňoch asi niet pochyb, že svetom hýbe vírusové ochorenie ebola. Aj keď najmä v Európe máme pocit, že s infekčnými ochoreniami sme sa vďaka očkovaniu a antibiotikám dokázali veľmi efektívne vyrovnáť, takéto „nové“ ochorenia nám vždy pripomenú, že vo svete stále číha veľa nebezpečenstiev. WHO stále plní úlohu svetového lídra pri sledovaní vývoja chorobnosti a úmrtnosti



vo svete a disponuje najväčším, a trúfam si povedať aj najlepším, objemom údajov o zdraví ľudí vo svete a systémom rýchleho varovania v prípade náhleho ohrozenia zdravia v ktoromkoľvek kúte sveta.

Zvládanie akútnych situácií je len zlomok práce WHO. Globálnemu programu práce momentálne dominujú tri najzávažnejšie infekčné ochorenia: HIV/AIDS, tuberkulóza a malária. Tu je ambíciou zabrániť ďalšiemu šíreniu ochorení hlavne investíciami do vývoja očkovacích látok a zabezpečenia dostatku účinných liekov pre postihnutých pacientov. Na Slovensku je v súvislosti s týmito ochoreniami situácia pomerne dobrá, aj keď po zrušení plošného očkovania proti tuberkulóze v roku 2012 už vlni stúpa incidencia nových nákaz. Potvrdila sa tak vhodnosť tohto očkovania pre definovanú skupinu, ktorého zachovanie odporúčali MZ SR odborníci z WHO. Druhou veľkou oblasťou práce WHO v súčasnosti sú chronické neprenosné ochorenia, pričom koncentrácia je najmä na srdcovo-cievne, onkologické, respiračné a metabolické ochorenia (najmä diabetes mellitus). To

neznamená, že ostatné chronické stavy ako muskulo-skeletové poruchy alebo duševné choroby sú mimo záujmu. Uvedené štyri skupiny však majú veľa spoločných menovateľov v prevencii a v činnostiach, ktoré vykonáva verejné zdravotníctvo, t. j. podpora zdravia, zabezpečenie celospoločenskej mobilizácie na zníženie rizikových faktorov a závažných sociálnych a ekonomických determinantov, ktoré vedú k predčasnému rozvoju týchto ochorení. Podľa WHO by nikto nemal zomrieť na srdcovo-cievne ochorenie pred 65. rokom života, pretože dnes je proti tomu k dispozícii dostatok nástrojov.

Aký je vo svete stav úmrtnosti na neprenosné ochorenia? Aké nástroje v boji proti nim implementuje WHO?

Neprenosné ochorenia sú vedúcou príčinou úmrtí na celom svete. Spôsobujú vyššiu mortalitu ako všetky ostatné príčiny spolu. Z celkového počtu 57 miliónov úmrtí na celom svete v roku 2008 bolo 36 miliónov (63 %) zapríčinených neprenosnými ochoreniami. So zvyšovaním dosahu neprenosných ochorení a starnutím populácie sa očakáva, že mortalita v dôsledku neprenosných ochorení bude na celom svete stúpať, pričom najvyšší nárast sa očakáva v regiónoch s nízkymi a strednými príjmami. Odhaduje sa, že v roku 2020 bude jej hladina až 73 %. V krajinách s nízkymi príjmami tvoria neprenosné ochorenia takmer 80 % všetkých úmrtí a sú najčastejšou príčinou smrti vo väčšine krajín okrem Afriky. Ale aj tu ich výskyt prudko rastie a predpokladá sa, že do roku 2030 sa budú ako príčina úmrtia vyskytovať častejšie ako prenosné ochorenia alebo ochorenia spojené s perinatálnym obdobím. Mnohým prípadom neprenosných ochorení sa dá predchádzať znížením štyroch hlavných rizikových faktorov, ktoré úzko súvisia so životným štýlom a správaním. Je to tabakizmus, fyzická inaktivita, škodlivá konzumácia alkoholu a nesprávna výživa. Členské štáty WHO už v roku 2008 prijali Akčný plán globálnej stratégie prevencie a kontroly neprenosných ochorení na roky 2008 – 2013, nasledovali Tallinská charta o zdravotníckych systémoch pre zdravie a blahobyt, Globálna správa o stave neprenosných ochorení (NCD) a profily jednotlivých krajín, Prvá globálna ministerská konferencia o NCD a zdravom životnom štýle (2011). Po druhom historickom Summit OSN so zdravotníckou tematikou bola prijatá Politická deklarácia OSN o prevencii a kontrole neprenosných ochorení, konkrétne kardio-vaskulárnych, onkologických, respiračných a metabolických – hlavne diabetes. V Európskom regióne WHO boli ako odpoveď na Summit OSN prijaté Globálna stratégia prevencie a kontroly neprenosných ochorení na roky 2013 – 2020 a Akčný plán na implementáciu Európskej stratégie na prevenciu a kontrolu neprenosných ochorení na roky 2012 – 2016, kde sa zdôrazňuje, že štáty musia zabezpečiť dostupné a kvalitné služby na prevenciu a liečbu neprenosných ochorení pre všetky vekové kategórie a sociálne skupiny. Najnovším a z politického hľadiska najdôležitejším dokumentom Európskeho regiónu WHO je Európsky politický rámec na podporu vládných a spoločenských aktivít pre zdravie a blahobyt „Zdravie 2020“. Zdôraz-

ňuje, že dobrý zdravotný stav obyvateľstva je možné dosiahnuť, ak sa do zdravia investuje počas celého životného cyklu a podporí sa posilňovanie zodpovednosti občanov za zdravie.

Tak, ako stúpa rozsah epidémie neprenosných ochorení v posledných rokoch, zvyšujú sa aj nároky na primerané opatrenia v troch zložkách národných programov neprenosných ochorení: surveillance, prevencii a zdravotnej starostlivosti. Na efektívnu kontrolu NCD sú mimoriadne dôležité presné údaje z jednotlivých štátov. Mnoho krajín má pre tento účel málo použiteľných údajov a ich systémy surveillance sú poddimenzované. Údaje o neprenosných ochoreniach často nie sú integrované do národných zdravotníckych systémov. Surveillance neprenosných ochorení má tri hlavné zložky: a) sledovanie rizikových faktorov; b) trend morbidity a mortality na jednotlivé ochorenia; a c) odpoveď zdravotníckych systémov, t. j. jeho štruktúra a kapacita na predchádzanie a kontrolu NCD (tvorba politiky a plánov, infraštruktúra, ľudské zdroje a prístup k primeranej zdravotnej starostlivosti).

Ako sa táto najnovšia stratégia prejavila v zdravotníctve na Slovensku?

Slovensko bolo jedno z prvých krajín, ktoré zakomponovalo Zdravie 2020 do svojej národnej zdravotnej politiky – do Strategického rámca starostlivosti o zdravie pre roky 2013 – 2030. Jeho súčasťou sú aj ciele a indikátory ich dosahovania, ktoré sa budú pravidelne vyhodnocovať:

1. [cieľ] znížiť predčasnú úmrtnosť medziročne o 1,5 % (štandardizované relatívne údaje)

- [indikátor] predčasné úmrtia osôb vo veku 30 až 70 rokov na diabetes mellitus, nádory, kardio-vaskulárne a chronické respiračné ochorenia,
- štandardizovaná prevalencia fajčenia tabaku vo veku 15 rokov a viac,
- percento detí očkovaných proti osýpkam, obrne a ru-beole,
- štandardizovaná úmrtnosť na vonkajšie príčiny smrti;

2. zvýšiť strednú dĺžku života

- predčasné úmrtia osôb vo veku 30 až 70 rokov na diabetes mellitus, nádory, kardio-vaskulárne a chronické respiračné ochorenia,
- pri narodení, v 1., 15., 45, 65. roku života,
- počet rokov prežitých v zdraví vo veku 65 rokov;

3. znížiť rozdiely v zdravotnom stave v európskej populácii (sociálne determinanty)

- detská úmrtnosť na 1 000 živonarodených detí,
- podiel detí školského veku, ktoré nie sú zapísané do 1. ročníka,
- nezamestnanosť,
- zdravotná politika,
- Giniho koeficient (rovnosť príjmov v EÚ);

4. zlepšiť pocit zdravia/blahobytu

- spokojnosť so životnými podmienkami;

5. verejné pokrytie a právo na zdravie

- výdavky domácností na zdravie, ako podiel z celkových výdavkov na zdravotníctvo,
- percento výdavkov na zdravotníctvo z HDP.

V posledných mesiacoch rezonuje vo svete téma šírenia vírusu eboly. Neobáva sa WHO pandémie niektorého z ďalších prenosných ochorení, napr. chrípky?

Vírusové ochorenie ebola znova potvrdilo, že infekčné ochorenia vždy budú pre svet hrozbou, na ktorú musí byť čo najlepšie pripravený. Nielen tak, že voči známym chorobám bude uplatňovať účinnú prevenciu a mať účinné lieky, ale aj schopnosťou adekvátne reagovať na objavenie sa nových ochorení, ktoré môžu byť spôsobené mutovanými kmeňmi známych patogénov, alebo objavením sa úplne nových. WHO aj v tejto oblasti zohráva poprednú úlohu, pretože presadila, že všetky štáty prijali tzv. Medzinárodné zdravotné predpisy, na základe ktorých vznikol celosvetový systém dohľadu a hlásenia závažných situácií ohrozujúcich verejné zdravie. Tak sa informácia o vzniku závažného infekčného ochorenia v jednom kúte sveta okamžite rozšíri a spustia sa mechanizmy na včasnú intervenciu a zabránenie jeho ďalšiemu šíreniu. Zároveň sa zintenzívni práca na vývoji príslušných očkovacích látok a liekov. Čo sa chrípky týka, z histórie vieme, že pandémie sa v určitých intervaloch opakujú podľa typu cirkulujúcich vírusov a existencie vnímavej populácie na ne. Tú ostatnú sme zažili v roku 2009. To, že nakoniec pomerne rýchlo a bez veľkých strát na životoch skončila, môžeme pripísať aj tomu, že celý svet rýchlo a jednotne zareagoval a dôsledne dodržiaval odporúčania z WHO, amerického aj európskeho Centra pre prevenciu a kontrolu chorôb.

Jednou zo základných úloh lekárov primárneho kontaktu sú preventívne aktivity, okrem preventívnych prehliadok najmä očkovanie. Ako hodnotí WHO situáciu v preočkovanosťi proti prenosným chorobám vo svete a na Slovensku?

Úroveň preočkovania je v rôznych krajinách rozdielna, ale platí, že všetky štáty sa snažia podľa odporúčaní WHO zabezpečiť čo najvyššiu mieru zaočkovanosťi proti ochoreniam, proti ktorým sú k dispozícii očkovacie látky a ktoré sú na ich území epidemiologicky závažné. Na Slovensku sa v súčasnosti plošne očkuje proti desiatim ochoreniam. Treba vyzdvihnúť, že stále patríme ku krajinám s najvyššou ochranou obyvateľstva vďaka precíznemu a zdravotnými poisťovňami plne uhrádzanému očkovaniu všetkých detí a vybraných skupín dospelých. Krajinám, ktoré nemajú možnosť samy si zabezpečiť očkovanie (najmä detí), pomáha WHO dodávaním vakcín aj personálu, ktorý túto službu obyvateľstvu poskytuje.

Na Slovensku sa stretávame s medializovanými aktivitami tzv. antivakcinátorov – jednotlivcov a skupín, ktoré tvrdia, že očkovanie nie je potrebné, pretože choroby, proti ktorým má chrániť, už z populácie vymizli. Ďalší odporcovia tvrdia, že vakcinácia má viac nežiaducich účinkov ako pozitív. Ako reaguje na tieto aktivity WHO?

Až do konca 18. storočia boli infekčné ochorenia najčastejšou zdravotnou príčinou úmrtia. Prevrat spôsobili dva obrovské objavy: očkovanie ako nástroj

prevencie vzniku infekčných ochorení, vírusových aj bakteriálnych, a neskôr antibiotiká, ktorými sa bakteriálne infekcie liečia. Bohužiaľ, je stále veľa infekčných ochorení, proti ktorým nemáme ani očkovacie látky, ani účinné antibiotiká. O to absurdnejšie vyznieva fakt, že v súčasnosti stále zomierajú milióny ľudí aj na ochorenia, ktorým sa očkovaním dá predchádzať. Celosvetovo každý rok zomrú až dva milióny detí mladších ako päť rokov, z toho 30 000 detí v Európe.

21. storočie sa niekedy nazýva storočím vakcín. Výsledkom plošného očkovania je zníženie výskytu až eradikácia daného infekčného ochorenia. Tak to bolo aj v prípade varioly – pravých kiahní, ktoré len v 18. storočí spôsobili smrť 60 miliónov obyvateľov Európy. Vďaka očkovaniu mohla WHO v roku 1979 vyhlásiť ochorenie za eradikované a odvtedy sa proti nemu neočkuje. V európskych krajinách sa detská mozgová obrna nevyskytuje od roku 2002, ale v očkovaní sa pokračuje, pretože na iných kontinentoch ešte eliminovaná nebola. V plošnom aj individuálnom očkovaní je dôležité pokračovať aj z dôvodu súčasného spôsobu života, keď ľudia cestujú z jedného konca sveta na druhý a môžu spôsobiť opätovný výskyt infekčných ochorení.

Aké sú plánované aktivity WHO na Slovensku v najbližšom období?

WHO spolupracuje so Slovenskou republikou viacerými spôsobmi. Najdôležitejším nástrojom sú Dohody o spolupráci, ktoré sa každé dva roky podpisujú medzi MZ SR a Regionálnym úradom WHO pre Európu. Cieľom je poskytnúť zo strany WHO odbornú a v niektorých prípadoch aj finančnú pomoc pri riešení takých problémov a úloh, ktoré korešponujú so strategickými cieľmi WHO. Momentálne sa plní dohoda na roky 2014 – 2015 a medzi prioritné oblasti patrí lepšie zvládanie chronických neprenosných ochorení, najmä v oblasti surveillancie a integrovanej zdravotnej starostlivosti, redukcia rizikových faktorov pre ich rozvoj, posilnenie systému rýchleho varovania a hlásenia neočakávaných ohrození zdravia vrátane infekčných ochorení, ale aj reforma verejného zdravotníctva alebo zlepšenie zdravotnej gramotnosti obyvateľstva.

MUDr. Darina Sedláková, MPH absolvovala Lekársku fakultu Univerzity Komenského v Bratislave (UK), odbor všeobecné lekárstvo. V r. 1988 vykonala atestačnú skúšku z odboru vnútorné lekárstvo. V r. 1994 ukončila postgraduálne štúdium na Inštitúte medzinárodných vzťahov Právnickej fakulty UK a v r. 2003 získala titul MPH na Škole verejného zdravotníctva SZU. V rokoch 1995 – 2000 pracovala ako zástupkyňa riaditeľa Informačnej kancelárie Rady Európy v SR, kde sa sústreďovala na realizáciu zdravotníckych a sociálno-ekonomických programov. Od roku 2000 je riaditeľkou Kancelárie WHO na Slovensku. Je členkou SLS, členkou Správnej rady UK, Generálnej rady Ligy proti rakovine, Správnej rady Slovenskej asociácie verejného zdravia a Výboru Slovenskej spoločnosti pre farmakoekonomiku. Prednáša o verejnom a medzinárodnom zdravotníctve študentom a na odborných podujatiach.

Chrípka – základom prevencie je očkovanie

MUDr. Světlana Hricová

Dětské středisko Roztoky, Roztoky u Prahy

Abstrakt: Chrípka je infekčné vírusové ochorenie, ktoré každý rok postihuje významnú časť svetovej populácie a zapríčiňuje mnohé úmrtia na celom svete. Očkovanie predstavuje účinnú prevenciu. Aj napriek týmto známym skutočnostiam je zaočkovanosť populácie v Slovenskej republike stále nízka.

Kľúčové slová: vírus, chrípka, očkovanie, vakcína

Summary: Influenza is an infectious viral disease that affects a significant proportion of the world's population each year and is responsible for many deaths worldwide. Vaccination is an effective means of prevention. Despite these known facts vaccination coverage of population in the Slovak Republic is still low.

Key words: virus, flu, vaccination, vaccine

Základné fakty

Sezónna chrípka je akútna vírusová infekcia, ktorá sa ľahko šíri z človeka na človeka. Vírus chrípky cirkuluje po celom svete a môže postihnúť kohokoľvek v akomkoľvek veku. Sezónna chrípka vyvolá každoročne počas zimy v našich zemepisných šírkach aspoň jednu epidémiu. Stáva sa tak vážnym problémom verejného zdravotníctva, pretože u vysoko rizikových skupín obyvateľstva môže spôsobiť závažné komplikácie a smrť. Epidémia chrípky má vplyv aj na sezónnu absenciu v školách a efektívnosť produktivity práce zamestnancov. Očkovanie proti chrípke je preto najúčinnější spôsob ochrany zdravia, ale aj udržania ekonomickej výkonnosti pracujúcich.¹⁻⁴

Etiológia chrípky

- Pôvodcami chrípky sú RNA vírusy, ktoré patria do rodu Influenzavirus z čeľade Orthomyxoviridae.
- Podľa antigénnych vlastností sa rozlišujú tri typy vírusov chrípky – typ A, B a C.
- Chrípkové vírusy typu A sa delia na podtypy podľa kombinácie ich povrchových proteínov. Medzi najčastejšie podtypy vírusu chrípky A patrí A (H1N1) a A (H3N2).
- Epidémie spôsobujú vírusy chrípky A a B.
- Pandémie vyvoláva obvykle vírus chrípky A. Vírus chrípky B spôsobuje menšie lokálne epidémie, napr. v domovoch dôchodcov, nemocniciach, sociálnych zariadeniach a školách.
- Prípady chrípky typu C sa vyskytujú oveľa zriedkavejšie, preto sú do prípravy vakcín pravidelne zahrnuté práve vírusy typu A a B.¹⁻⁵

Vírus chrípky

Vírus chrípky je guľatý alebo vláknitý ribonukleoproteín obklopený lipidovou membránou. Na jej povrchu sa nachádzajú dva hlavné antigény – glykoproteíny: hemagglutínín a neuraminidáza. Prostredníctvom hemagglutínínu sa vírus prichytáva na povrchové receptory vnímavej

bunky. Neuraminidáza umožňuje prienik vírusu do bunky, uvoľnenie novovytvorených vírusových častíc z infikovanej bunky a ich šírenie do ďalších vnímavých buniek v dýchacích cestách.¹⁻⁴

Epidemiológia

Zdrojom nákazy je infikovaný človek už koncom inkubačnej doby a v prvých dňoch ochorenia. Vírus sa prenáša kvapôčkami slín vznikajúcimi pri kašľaní. Môže sa šíriť aj rukami kontaminovanými vírusom. Inkubačná doba je približne 2 dni. Pri chrípke typu A môžu byť zriedkavým zdrojom nákazy zvieratá, hlavne vtáky alebo ošípané. V miernych klimatických oblastiach sa sezónne epidémie vyskytujú prevažne v zime, zatiaľ čo v tropických oblastiach môže dôjsť k hromadnému šíreniu chrípky v priebehu celého roka. V strednej Európe je maximum výskytu od decembra do marca.¹⁻⁵

Mutácie vírusu – drift verzus shift

Chrípka má segmentovaný genóm skladajúci sa zo 7 (typ C) alebo 8 (typy A a B) segmentov ribonukleovej kyseliny, sú teda možné bodové mutácie a zmeny sekvencie aminokyselín. Podľa rozsahu sa zmeny antigénov delia na drifty a shifts.⁵ Mutácie zaisťujú chrípkovému vírusu vyššiu úspešnosť pri napadnutí organizmu.

Drift (posun)

Drift je bodová mutácia vírusu, ktorá vzniká zámennou jednej aminokyseliny. Zmena antigénnych charakteristík vírusu nie je v tomto prípade výrazná. Nové subtypy sú príčinou opakujúcich sa malých epidémií v dvoj- až trojročných cykloch, čo umožňuje reinfekciu osôb, ktoré už ochorenie prekonali. Vyskytuje sa pri chrípke typov A aj B.

Shift (zlom)

Shift predstavuje výraznú zmenu v jednom alebo oboch vírusových antigénoch, čím vzniká prakticky nový typ vírusu, ktorý je zodpovedný za rozsiahle pandémie po-

Tabuľka 1 Komplikácie akútnych respiračných ochorení podľa vekových skupín na Slovensku v chrípkovej sezóne 2013/2014¹⁰

Druh komplikácie	Veková skupina										Spolu	
	0 – 5 r.		6 – 14 r.		15 – 19 r.		20 – 59 r.		≥ 60 r.		abs.	%
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
bronchopneumónie a pneumónie	1 463	23,3	1 114	17,7	506	8,1	2 279	36,3	917	14,6	6 279	20,6
otitídy	3 294	41,7	2 239	28,4	559	7,1	1 393	17,6	412	5,2	7 897	25,9
sinusitídy	2 096	12,8	3 985	24,4	2 553	15,6	6 390	39,1	1 314	8,0	16 338	53,5
Spolu	6 853	100	7 338	100	3 618	100	10 062	100	2 643	100	30 514	100
Podiel z celkového počtu komplikácií (%)	22,5		24,0		11,9		33,0		8,7			

stihujúce všetky vekové skupiny. Táto zmena nastáva po 10 a viac rokoch. K shiftu dochádza len pri vírusoch chrípky typu A. Rezervoárom nových antigénových typov sú najmä vtáky a ošipané. Nové kombinácie vírusu sú veľmi nebezpečné, zvyčajne vyvolávajú závažnejšie formy ochorenia a medzi vnímavými osobami sa rýchlo šíria (predovšetkým vo veľkých mestách s vysokou hustotou osídlenia).

Chrípka typu B spôsobuje ochorenie iba u ľudí, drift je pri nej zriedkavý, a preto nevyvoláva pandémie. Môže prebiehať aj s prevahou postihnutia gastrointestinálneho traktu (ako ľudovo nazývaná črevná chrípka).

Typ C spôsobuje ochorenia sporadicky. Je patogénny pre človeka aj zvieratá, ale nezapríčiňuje ani epidémie, ani pandémie. Vnímavou skupinou sú malé deti, priebeh je však veľmi mierny. Najčastejšie prebieha ako tzv. choroba z prechladnutia.

Klinický obraz

Chrípka je akútne respiračné ochorenie s charakteristickým náhlým a rýchlym začiatkom pri dovtedajšom pociťovaní zdravia. Vírus chrípky zasahuje horné a/alebo dolné dýchacie cesty. Medzi hlavné symptómy chrípky patria: vysoká horúčka (40 °C), triaška, bolesti hlavy, svalov a kĺbov, vyčerpanosť, suchý, dráždivý kašeľ, pocit upchatého nosa bez sekrécie (nádcha nie je typickým príznakom chrípky). Symptómy obyčajne vymiznú do týždňa, ale intenzívny pocit únavy môže pretrvávať oveľa dlhšie. Väčšina ľudí sa zotaví do jedného týždňa bez nutnosti vyhľadať lekársku pomoc. Chrípka však môže spôsobiť vážne komplikácie a smrť, najmä u vysoko rizikových osôb.^{2,6-8}

Komplikácie chrípky

Rizikovými skupinami sú deti mladšie ako 2 roky, dospelí starší ako 65 rokov, tehotné ženy, osoby s chronickými kardiovaskulárnymi, dýchacími, renálnymi, hepatálnymi, hematologickými alebo metabolickými ochoreniami (napr. diabetes mellitus) alebo s oslabeným imunitným systémom.

Komplikácie môžu byť primárne vyvolané vírusom chrípky alebo sekundárnou bakteriálnou superinfekciou. Medzi primárne komplikácie patrí veľmi závažná chrípková

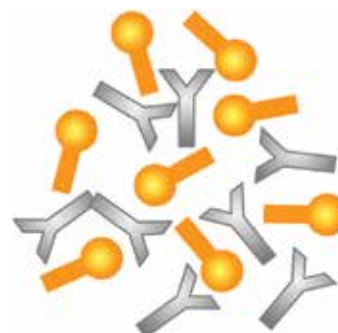
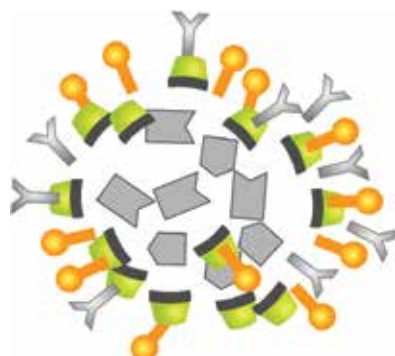
pneumónia. Rozvíja sa krátko po začiatku ochorenia, dochádza k rýchlemu zhoršovaniu kašľa i celkového stavu chorého. Aj pri včasnej intenzívnej starostlivosti zomiera až polovica pacientov. Primárna chrípková pneumónia je našťastie zriedkavou komplikáciou, ale môže sa vyskytnúť aj u dovtedy zdravého mladého človeka. Medzi ďalšie primárne chrípkové komplikácie patrí myokarditída, perikarditída, myozitída (často sprevádzaná myoglobínúriou), encefalitída alebo meningitída. Sekundárna bakteriálna infekcia vzniká v dôsledku rozsiahlej deštrukcie epitelu dýchacích ciest spôsobenej vírusom chrípky. Mikróby tak ľahko preniknú do dolných dýchacích ciest (ktoré sú sterilné), čo môže viesť k bakteriálnej pneumónii. Toto ochorenie vzniká neskôr, zvyčajne až pri ústupe chrípkových príznakov, keď dôjde znova k vzostupu teploty a zhoršeniu kašľa. Pneumónia býva častejšia u starších dospelých. U detí je rozšírenejšia otitída alebo sinusitída.⁵⁻⁹

V chrípkovej sezóne 2013/2014 bola na Slovensku najčastejšou komplikáciou sinusitída, ktorá z celkového počtu komplikácií tvorila 53,5 %. Podľa jednotlivých druhov sledovaných komplikácií a vekových skupín boli bronchopneumóniou a pneumóniou najčastejšie postihnutí 20- až 59-roční. V tejto vekovej skupine sa vyskytlo 36,3 % z celkového počtu bronchopneumónií a pneumónií. Na otitídu ochoreli najčastejšie 0- až 5-ročné deti, pričom v tejto skupine bolo zaznamenaných 41,7 % z celkového počtu otitíd. Sinusitídy boli najčastejšou komplikáciou u 20- – 59-ročných osôb, u ktorých sa vyskytli v 39,1 % z celkového počtu sinusitíd. Komplikácie akútnych respiračných ochorení podľa druhu a vekových skupín sú uvedené v tabuľke 1.¹⁰

Terapia

Nekomplikovaná chrípka vyžaduje symptomatickú liečbu. Pri febrilitách je potrebný telesný kľud s dostatkom tekutín a podávaním antipyretik, napr. ibuprofenu, paracetamolu. Antitusiká alebo expektoranciá sa používajú v závislosti od charakteru kašľa. Odporúča sa podávanie vitamínu C. V prípade nekomplikovanej chrípky nie je nutné užívanie antivirov. Antibiotiká sa v prípade nekomplikovanej chrípky nepodávajú.^{2,5-9}

Obrázok 1 Historický vývoj vakcíny proti chrípke¹²⁻¹⁴



a) 1945: celovirusová vakcína

b) 1964: splitová vakcína

c) 1976: subjednotková vakcína

Prevenia vzniku chrípky

Najúčinnejším spôsobom ako zabrániť ochoreniu a/alebo závažným komplikáciám je očkovanie. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odporúča každoročné očkovanie tehotným ženám v každom štádiu tehotenstva, deťom vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov, starším osobám (≥ 65 rokov), osobám s chronickými ochoreniami, zdravotníckym pracovníkom. Zdravotné poisťovne na Slovensku podľa platnej legislatívy uhrádzajú výkon očkovania aj očkovaciu látku proti chrípke týmto skupinám populácie:

- deťom od 6 mesiacov do 12 rokov veku,
- osobám 59-ročným a starším,
- osobám umiestneným v liečebniach pre dlhodobu chorobu, geriatrických centrách a zariadeniach sociálnej starostlivosti,
- osobám bez ohľadu na vek dispenzarizovaných so závažnými chronickými ochoreniami dýchacích ciest, srd-

covo-cievneho aparátu, metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami,

- zdravotníckym pracovníkom, ktorí prichádzajú do priameho kontaktu s pacientom alebo ohniskom nákazy,
- ohrozeným osobám, ak existuje riziko vzniku vtáčej chrípky.

ZP na Slovensku v posledných rokoch umožnili poskytnúť očkovanie uhrádzané z verejného zdravotného poistenia všetkým poistencom bez ohľadu na indikačné obmedzenia.^{1,5,10,16}

Vakcíny proti chrípke

V súčasnosti sa najviac používajú dva typy vakcín proti sezónnej chrípke:

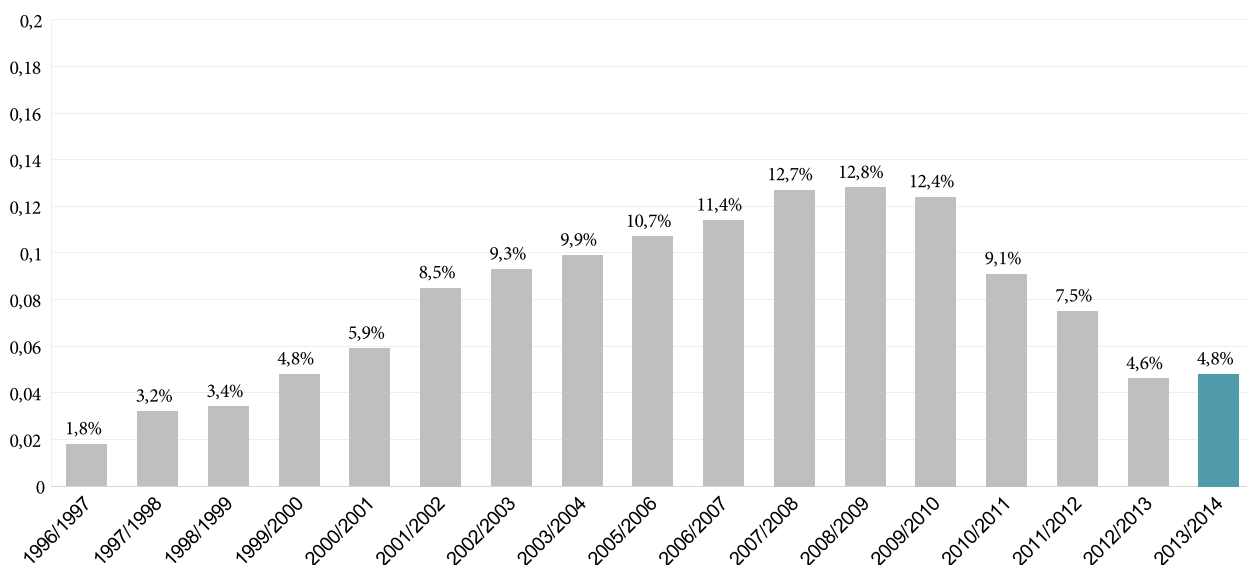
1. *Inaktivovaná štiepená (split) trivalentná vakcína* je vyrobená z inaktivovaných vírusových častíc, ktoré sú frakcionované, pričom reaktogénne lipidy vírusového obalu sú odstránené. Vakcína je dostatočne imunogén-

Tabuľka 2 Dávkovanie a aplikácia vakcín^{6-9,11,12,15}

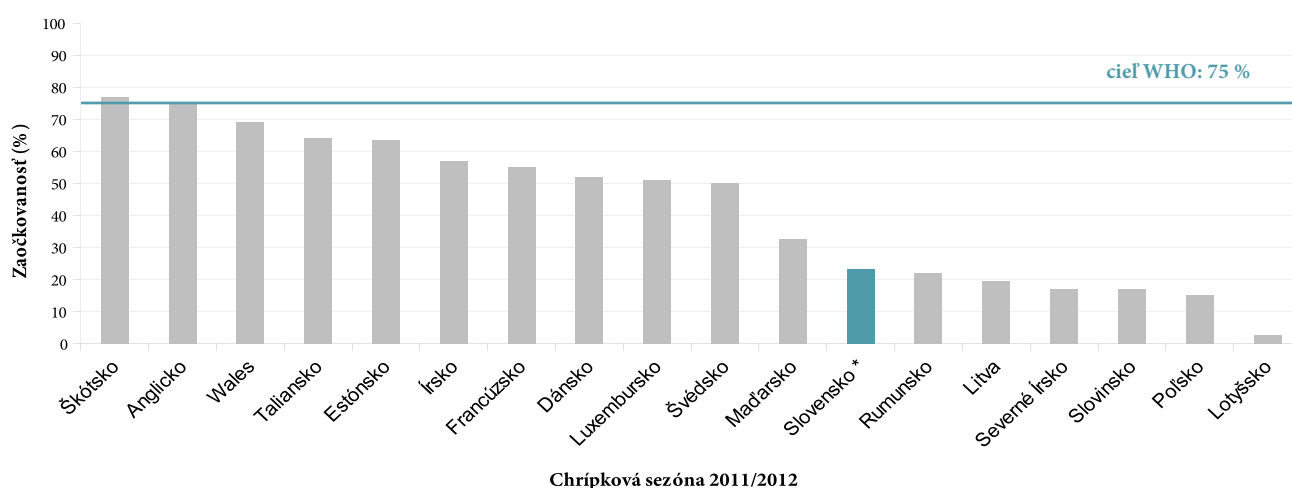
Veková skupina	Dávka	Aplikácia	Poznámka
Dospelí a deti staršie ako 3 roky	jedna dávka vakcíny (0,5 ml)	intramuskulárne do deltoidej oblasti	U pacientov s trombocytopéniou alebo s rizikom krvácania je možné vakcínu podať hlboko subkutánne. Vakcína proti chrípke sa môže podávať spolu s inými vakcínami, avšak do rôznych končatín. V takých prípadoch treba upozorniť na to, že vedľajšie účinky môžu byť intenzívnejšie.
Deti od 6 mesiacov do 3 rokov	dve polovičné dávky (0,25 ml) v odstupe 4 až 6 týždňov; deťom, ktoré boli už skôr očkované proti chrípke, sa podáva len jedna dávka	intramuskulárne do anterolaterálnej oblasti stehna prípadne do gluteálnej oblasti	

Preočkovávať je potrebné každoročne jednou dávkou vakcíny v období pred predpokladaným výskytom epidémie chrípky, t. j. **od septembra do polovice decembra**.

Graf 1 Zaočkovanosť celkovej populácie proti chrípke na Slovensku (chrípkové sezóny 1996/1997 až 2013/2014)¹⁰



Graf 2 Zaočkovanosť starších osôb (≥ 65 rokov) proti chrípke vo vybraných krajinách EÚ (chrípková sezóna 2011/2012)¹⁰



* Slovensko – veková skupina ≥ 59 rokov

na vďaka obsahu vnútorných antigénov pri zachovaní veľmi nízkej reaktogenity.

2. *Inaktivovaná subjednotková trivalentná vakcína* obsahuje iba vonkajšie antigény hemagglutínín a neuraminiidázu, ktoré sú oddelené od jadra vírusu (a tým i vnútorných antigénov) a obalu pôvodcu. Výsledkom je nízka reaktogenita, pretože tieto očkovacie látky neobsahujú antigény lipidovej vrstvy. Vakcína neobsahuje ani matrix (M1 proteín), ani vnútorné nukleoproteínové antigény. Oba typy vakcín obsahujú 3 × 15 µg antigénov troch aktuálnych kmeňov chrípky pre nasledujúcu chrípkovú sezónu adjustovaných do 0,5 ml. Vo vakcíne sú obsiahnuté dva kmene chrípky A a jeden kmeň chrípky B.^{11,12}

Zloženie očkovacích látok aktualizuje WHO pred každou chrípkovou sezónou na základe výsledkov sledovania cirkulácie vírusov chrípky v populácii a analýzy ich antigénnych vlastností v rámci Globálneho programu

surveillance chrípky, do ktorého je zapojené aj Slovensko.^{1,2,11}

Ochranný účinok vakcíny proti chrípke sa dosiahne za 2 až 3 týždne po aplikácii. Trvanie postvakcinačnej imunity proti homológny kmeňom alebo kmeňom blízkym tým, ktoré sú obsiahnuté vo vakcíne, je rôzne, zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 6 až 12 mesiacov. Osoby staršie ako 65 rokov vytvárajú po očkovaní nižšie hladiny protilátok.

Vakcína sa má pred použitím zahriať na izbovú teplotu. Pred aplikáciou je potrebné ju potrasením premiešať a pred samotným podaním vizuálne skontrolovať. Musí sa spotrebovať do 8 hodín po vybalení z vnútorného obalu. Nespotrebovaná vakcína sa po uplynutí tejto doby neskladuje ani neaplikuje a musí sa zlikvidovať. Vakcíny proti chrípke majú obvyklú dobu použiteľnosti 1 rok, pokiaľ sa uchovávajú v chladničke pri teplote

+2 °C až +8 °C. Skladujú sa v pôvodnom obale, musia byť chránené pred svetlom a mrazom.

Očkovanie vedie vo všetkých vekových skupinách k výraznému zníženiu výskytu chrípky. V skupine zdravých dospelých zabráni vzniku ochorenia v 70 – 90 % prípadov infekcií, u starších osôb znižuje potrebu hospitalizácie pre pneumóniu spôsobenú chrípkou o 30 až 70 % a riziko úmrtia až o 80 %. Očkovanie proti chrípke znižuje tiež výskyt otitíd u detí. Podľa európskeho hodnotenia kvality účinnosti chrípkových vakcín by očkovanie malo viesť k viac ako 4-násobnému nárastu hladín protilátok. U pacientov podrobujúcich sa imunosupresívnej liečbe môže byť imunologická odpoveď oslabená až nedostatočná. Simultánne s očkovaním proti chrípke sa odporúča podať očkovaciu látku proti pneumokokom ako prevenciu závažných pneumónií, najmä ľuďom s chronickými ochoreniami a seniorom.

Po očkovaní proti chrípke sa pozorovali falošne pozitívne výsledky pri sérologických testoch využívajúcich metódu ELISA na detekciu protilátok proti HIV-1, hepatitíde C a hlavne HTLV1.^{6-9,11,12,15}

Kontraindikácie očkovania proti chrípke

Osoby po prekonaní akútneho ochorenia s febrilitami môžu byť očkované proti chrípke po uplynutí aspoň 2 týždňov od vyliečenia. Očkovacia látka sa nesmie podávať osobám alergickým na ktorúkoľvek zložku vakcíny, ktorá v nej môže byť prítomná v stopových množstvách, ako sú vaječné proteíny, antibiotiká, stabilizátory a inaktivačné činidlá. Neočkovujú sa deti mladšie ako 6 mesiacov, pretože chýbajú dostatočné klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcíny v tomto veku.

Pokiaľ je pacient alergický na vaječné bielkoviny, odporúča sa podanie vakcíny pripravenej na inom než vaječnom substráte.^{6-9,11,12,15}

Zaočkovanosť proti chrípke na Slovensku – aktuálna situácia

V chrípkovej sezóne 2013/2014 bol podiel zaočkovanej populácie na približne rovnakej úrovni ako v predchádzajúcej sezóne. Od roku 2002 bol zaznamenaný každoročný nárast zaočkovanosti až na hodnotu 12,8 % (chrípková sezóna 2008/2009). V posledných štyroch chrípkových sezónach prišlo k výraznému poklesu zaočkovanosti celkovej populácie v Slovenskej republike.¹⁰

V sezóne 2013/2014 dosiahla zaočkovanosť populácie Slovenskej republiky 4,8 %, čo predstavuje nárast o 0,2 % v porovnaní s predchádzajúcou chrípkovou sezónou.

Vo vekovej skupine do 15 rokov bolo očkovaných 11 747 (1,3 % z počtu detí tejto vekovej skupiny). Vo vekovej skupine 16- až 58-ročných bolo zaočkovaných spolu 66 638 osôb (2 % populácie tejto vekovej skupiny). V skupine 59-ročných a starších bolo zaočkovaných 180 807 osôb (15,6 % populácie tejto vekovej skupiny). K miernemu nárastu zaočkovanosti oproti predchádzajúcej sezóne došlo vo vekových skupinách 16 – 58 rokov a nad 59 rokov.¹⁰

Zaočkovanosť proti chrípke vo vybraných krajinách Európy

WHO odporúča zaočkovať 75 % osôb vo veku 65 rokov

a starších. Najnovšie údaje o očkovaní proti chrípke vo vybraných krajinách Európskej únie sú z rokov 2011/2012. Väčšina európskych krajín sa zamerala na sledovanie zaočkovanosti starších osôb – v tejto skupine (≥ 65 rokov) sa pohybovala od 76,6 % v Škótsku po 1,7 % v Lotyšsku.⁵

Záver

Chrípka je závažným zdravotníckym, sociálnym aj ekonomickým problémom, napriek tomu je u nás neustále podceňovaná. Očkovanie predstavuje jedinou veľmi účinnú prevenciu. Chrániť treba nielen rizikové skupiny pacientov, ale i zdravé osoby, pre ktoré chrípka v čase epidémie znamená značné ekonomické straty spôsobené pracovnou neschopnosťou. Na trhu sú k dispozícii preventívne účinné a bezpečné vakcíny proti chrípke.^{1,15}

Literatúra:

1. WHO. 2014. Influenza (Seasonal). March 2014 [cit. 2014-09-30]. Dostupné na internete: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
2. VOJTÍŠKOVÁ, J. 2009. Existuje účinná prevencia chrípky? *Interní Med.* 2009; 11(11): 520–521.
3. WHO. 2009. *Comparing deaths from pandemic and seasonal influenza* : Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 20. Ženeva, 22. decembra 2009 [cit. 2014-09-30]. Dostupné na internete: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/en/index.html.
4. OTAVOVÁ, M. – KYNČL, J. 2002. Tajemný vírus chrípky. *Živa.* 2002, 1, s. 5–8.
5. Společnost všeobecného lékařství. 2013. *Doporučený postup SVL ČLS JEP: Očkování v ordinaci všeobecného praktického lékaře*, novelizace 2013 [cit. 2014-09-30]. Dostupné na internete: <http://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-2008-2012/ockovani-2009.pdf>.
6. HAVLÍK, J. et al. 2002. *Infekční nemoci*. 2. vydání. Praha : Galén, 2002.
7. DOSTÁL, V. et al. 2005. *Infektologie*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2005.
8. KLENER, P. et al. 2006. *Vnitřní lékařství*. 3. vydání. Praha : Galén, 2006.
9. PETRÁŠ, M. 2010. Očkování proti chrípce. In PETRÁŠ, M. – LESNÁ, I. K. *Manuál očkování*. Marek Petráš, 2010. Aktualizace 2013 [cit. 2014-09-30]. Dostupné na internete: http://www.vakciny.net/doporučene_ockovani/chrípka.html.
10. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky. 2014. Vyhodnotenie zaočkovanosti proti chrípke v chrípkovej sezóne 2013/2014. [cit. 2014-09-30]. Dostupné na: www.uvzsr.sk.
11. PETRÁŠ, M. 2007. Účinnosť chrípkových vakcín. *Praktické lékařství*. 2007, 3(6).
12. Abbott Laboratories. Data on file 2014.
13. WOOD, J. M. – WILLIAMS, M. S. 1998. History of inactivated influenza vaccines. In NICHOLSON, K. G. – WEBSTER, R. G. – HAY, A. J. (eds.). *Textbook of Influenza*. Blackwell Science, 1998:317–323.
14. WHO. 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2012; 87(47):461– 476. [cit. 2014-09-30]. Dostupné na internete: <http://www.who.int/wer/2012/en/>.
15. BERAN, J. 2010. Chrípka – očkování je základem prevence *Klin Farmakol Farm.* 2010; 24(1): 25–28.
16. DOSTÁL, V. et al. 2005. *Infektologie*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2005.

Pertussis

– súčasné možnosti diagnostiky

MUDr. Emília Miková, RNDr. Daniela Hučková

Oddelenie sérológie, virológie a molekulárnej biológie HPL, spol. s r. o., Bratislava

Abstrakt: *Pertussis, nazývaná aj čierny kašeľ, je vysoko kontagiózne respiračné ochorenie spôsobené gram-negatívnym kokobacilom *Bordetella pertussis*. Človek je jediným zdrojom infekcie, ktorá sa prenáša kvapôčkovou cestou. Okrem *Bordetella pertussis* dokážu u ľudí vyvolať ochorenie podobné čiernemu kašľu, resp. ochorenie respiračného systému, aj ďalšie druhy bordetel: *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* a *B. hinzii*. Klinický priebeh je však miernejší.*

Kľúčové slová: *Bordetella pertussis, čierny kašeľ, diagnostika*

Summary: *Pertussis, also known as whooping cough, is a highly contagious respiratory illness. It is caused by the gram-negative bacterium *Bordetella pertussis*. Humans are the only known source of infection and the disease is transmitted by droplets. Other species of *Bordetella*, e. g. *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* and *B. hinzii*, may also be associated with pertussis-like human disease, generally causing milder respiratory symptoms.*

Key words: *Bordetella pertussis, whooping cough, diagnostics*

Bordetella pertussis spôsobuje čierny kašeľ. Človek je jediným zdrojom infekcie a patogénny mikroorganizmus sa prenáša vzdušnou cestou (kvapôčkami). Napriek vysokej preočkovanosťi výskyt ochorenia nie je zanedbateľný. Atypický priebeh ochorenia môže byť ovplyvnený pôsobením vakcinácie. Práve atypický priebeh u dospelých a adolescentov stojí za zvýšeným nebezpečenstvom náklady pre najrizikovejšiu skupinu, ktorou sú novorodenci a neočkované dojčatá. K dispozícii sú vakcíny na preočkovanie dospelých a adolescentov. Preočkovanie je vhodné v rodinách očakávajúcich narodenie dieťaťa. Takto je novorodenec účinne chránený pred infekciou najmä od príslušníkov vlastnej rodiny.

Patogenéza a imunita

Bordetella pertussis disponuje mnohými faktormi virulencie. Baktéria sa prichytí na riasinky buniek epitelu trachey a bronchov. Následne sa rozmnoží, lokálne poškodí napadnuté tkanivo a vyvolá systémové prejavy. Infekcia zostáva lokalizovaná v dýchacom systéme a nediseminuje. Kašeľ je výsledkom lokálneho poškodenia tkaniva a interferencie s čistiacou funkciou bronchiálneho stromu.¹

Imunita nie je celoživotná. Čoraz viac sa do popredia dostávajú teórie o poklese, takzvanom „vyvanutí“ imunity získanej po očkovaní alebo po prekonaní infekcie. Je to zrejme následkom zriedkavej expozície infekcii, teda absencie opakovaných imunizácií.¹ Pokles imunity prebieha v niekoľkých štádiách: najskôr je jedinec úplne chránený proti nákaze, postupne sa stáva vnímavým a môže u neho dôjsť najprv k asymptomatickej, následne k symptomatickej infekcii. Presná dĺžka postinfekčnej ochrany nie je známa. Bunkami sprostredkovaná imunita pretrváva dlhšie v porovnaní s protilátkovou. Ani jedna však nie je trvalá. Po prekonanej infekcii je človek chránený pred novým ochorením 4 – 20 rokov a po očkovaní dochádza k poklesu hladiny protilátok po 3 – 5 rokoch a za 9 – 12 rokov po očkovaní už ochrana zaistená nie je.²

Epidemiológia

V aktuálnej správe Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) sa uvádza 16 897 potvrdených prípadov pertussis za rok 2011 v 27 štátoch EÚ/EHP, z toho v SR bolo potvrdených 936 prípadov. Incidencia v EÚ za rok 2011 bola 5,57/100 000, čo predstavuje nárast oproti roku 2010, hodnota je však porovnateľná s rokmi 2007 až 2009. V SR bola incidencia za rok 2011 17,36/100 000 prípadov, čo je viac ako európsky priemer, ale oproti roku 2010 došlo k jej zníženiu (z 25,41/100 000 prípadov). Incidencia ochorenia klesá so stúpajúcim vekom. Najviac postihnutá je skupina 0- až 4-ročných, pričom vo všetkých vekových kategóriách mierne dominujú ženy oproti mužom.³ V roku 2012 bolo v SR hlásených 950 a v roku 2013 907 prípadov pertussis,⁴ ako je uvedené v grafe 1.

Klinický obraz

Incubačná doba je obvykle 7 – 10 dní. Typický klinický obraz pozostáva z troch štádií:

1. **Katarálne štádium** (1 – 2 týždne) sa prejavuje nádchou, subfebrilitami a pokašliavaním. Kašeľ sa postupne zhoršuje a prechádza do ďalšieho štádia.⁵

2. **Paroxyzmálne štádium** (1 – 6 týždňov) je charakterizované záchvatmi kašľa a vykašliavaním hustého hlienu. Záchvat končí úsilným inšpiriom s typickým „hĺkavým“ zvukom. Počas ataku sa môže objaviť cyanóza, vracanie, vyčerpanie, opuch tváre a subkonjunktívne krvácanie. Za 24 hodín sa môže objaviť až 15 paroxyzmov. Ich frekvencia sa stupňuje počas prvých 2 týždňov, potom zostáva stabilná počas 2 – 3 týždňov, následne sa znižuje a prechádza do štádia rekonvalescencie.^{5,6}

3. **Štádium rekonvalescencie** (2 – 3 týždne) je typické znižovaním intenzity a frekvencie záchvatov a postupným ústupom kašľa. Prediktívne faktory pre nekomplikovaný priebeh pertussis sú uvedené v tabuľke 1. Najzávažnejšie prebieha pertussis u neimúnnych kojencov. Záchvat

apnoe s cyanózou a hypoxiou nemusí sprevádzať typický kašeľ. Častými komplikáciami sú krče, encefalopatia a pneumónia. Ochorenie adolescentov a dospelých má charakter nešpecifického zápalu horných dýchacích ciest či bronchitídy, čo môže spôsobiť mylnú diagnostiku. Pri atypickom priebehu by sa malo na pertussis myslieť pri dráždivom kašli trvajúcom viac než 2 – 3 týždne, pričom tento môže byť jediným príznakom ochorenia. Komplikáciami u adolescentov a dospelých sú pneumónia, synkopa, inkontinencia a fraktúry rebier.⁶

Tabuľka 1 Prediktívne faktory nekomplikovanej pertussis upravené podľa LONG, S. et al.⁷

Pozitívne faktory	Negatívne faktory
kontakt s chorým	horúčka
nekompletná vakcinácia	hnačka
dlhší časový interval od imunizácie	exantém
kašeľ ako jediný alebo dominujúci príznak	enantém
záchvatovitý kašeľ	tachypnoe
žiadne ťažkosti medzi záchvatmi	stridor
zvracanie po kašli, „híkavý“ kašeľ	šelest
dyspnoe, prípadne dusenie pri kašli	lymfadenopatia
apnoe, bradykardia (dojčatá)	neutrofilia
subklavikulárne petechie	neutropénia
lymfocytóza (normálne bunky)	lymfocytóza (atypické bunky)

Diagnostika

V diagnostike sa využíva kombinácia klinických, laboratórných a epidemiologických kritérií. Možný prípad pertussis musí spĺňať klinické kritéria. Pravdepodobný

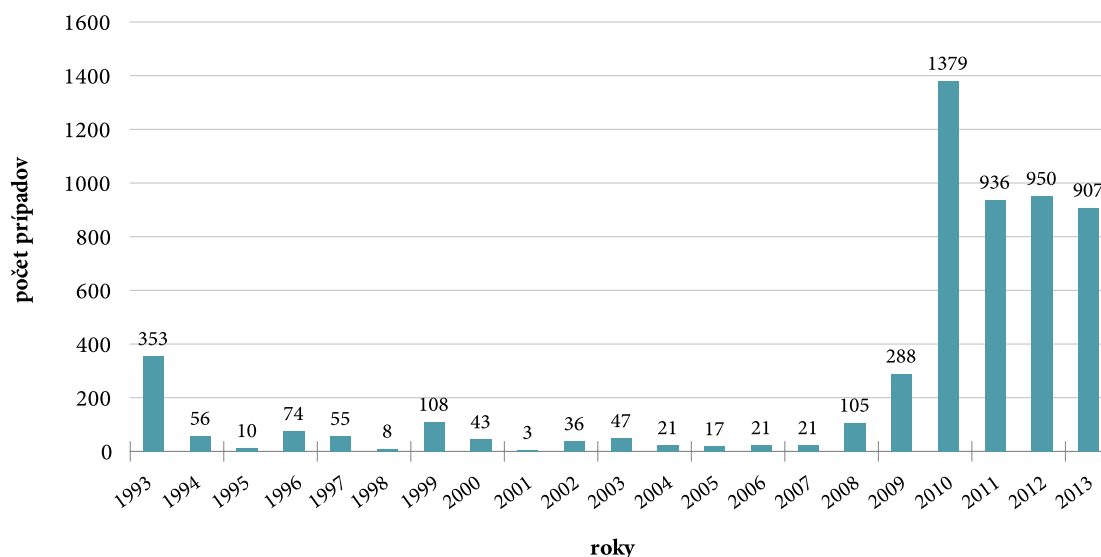
prípád je kombináciou klinického obrazu a epidemiologickej súvislosti s potvrdeným prípadom. Potvrdený prípad vyžaduje laboratórnu konfirmáciu.⁸

Na laboratórnu diagnostiku pertussis sú k dispozícii priame aj nepriame metódy. Z priamych metód sa používa kultivácia a molekulárno-biologické metódy, konkrétne polymerázová reťazová reakcia (PCR). Optimálne sa odber materiálu na priamy dôkaz patogénu má vykonať 2 až 3 týždne od začiatku kašľa. Neskôr význam priamych metód v diagnostike prudko klesá, preto sa využívajú nepriame metódy, ktoré stanovujú protilátkovú odpoveď na infekciu B. pertussis. Z nepriamych metód je odporúčaná ELISA, ktorá deteguje protilátky voči toxínu B. pertussis. Dostupné sú aj iné metódy, ale podľa odporúčanií Perstrain group z roku 2011 nie sú vhodné na diagnostiku pertussis.⁹

Kultivácia je zlatým štandardom v diagnostike pertussis, problémom je však vysoká náročnosť mikroorganizmu na kultivačné podmienky. Vzorky na kultivačné vyšetrenie – výter z nosohltana – je najvhodnejšie odobrať do 2 týždňov od začiatku kašľa. Na výter sa používa dakrónový tampón a transportuje sa do laboratória pri izbovej teplote do 24 hodín, ideálne do 4 hodín od odberu v médiu AMIES s aktívnym uhlím. Materiál na kultiváciu je optimálne zaslať po predchádzajúcej dohode s laboratóriom kvôli potrebe špeciálneho kultivačného média a na žiadanku je potrebné uviesť požiadavku na kultivačné vyšetrenie Bordetella pertussis. Výhodou kultivácie je vysoká špecifickosť, možnosť ďalšieho testovania izolovaného mikroorganizmu, napr. stanovenie citlivosti na antibiotiká, PFGE (gélková elektroforéza v pulznom poli – typizácia využívaná pre epidemiologické účely). Nevýhodou je nižšia senzitivita a nutnosť kultivácie 7 dní (rast baktérií sa hodnotí denne).

PCR je metódou voľby pri vyšetrovaní pacientov so suspektou pertussis. Vzorky je vhodné odobrať 2 – 3 týždne od začatia kašľa, u detí a nezaočkovaných osôb do 4 týždňov. Výhodami metódy sú rýchlosť a schopnosť detegovať i neživé baktérie. Nevýhodou je možný mylny pozitívny (kontaminácia vzorky pri odbere alebo spracovaní),

Graf 1 Výskyt pertussis v SR za posledných 20 rokov – upravené podľa výročnej správy RÚVZ so sídlom v Banskej Bystrici⁴



Tabuľka 2 Odporúčaná farmakoterapia infekcie *Bordetella pertussis*

Liek	Doba podávania	Vek	Dávkovanie
Azitromycín	5 dní	dospelí	1. deň 1 x 500 mg/deň p. o., od 2. do 5. dňa 1 x 250 mg p. o.
		deti	1. deň 10 mg/kg/deň p. o., neskôr 5 mg/kg/deň p. o. v jednej dávke
Klaritromycín	7 dní	dospelí	1 g/deň v dvoch dávkach p. o.
		deti	15 mg/kg/deň v dvoch dávkach p. o.
Kotrimoxazol	14 dní	deti staršie ako 2 mes. a dospelí	trimetoprim 8 mg/kg/deň a sulfametoxazol 40 mg/kg/deň v dvoch dávkach

resp. mylne negatívny výsledok (odber po 3. až 4. týždni od začiatku kašľa). Optimálny materiál pre PCR je výter, aspirát alebo výplach nosohltanu. Na výter sa používa dakrónový tampón (bavlna je pre bordetely toxická). Tampón sa vloží do prázdnej skúmavky bez transportného média, aspirát a výplachy sa transportujú v sterilnej nádobe. Odobratý materiál treba doručiť do laboratória pri teplote 4 °C do 24 hodín.

ELISA je enzýmová imunoanalýza, ktorá deteguje protilátky voči antigénom *B. pertussis*. Pri hodnotení výsledkov stanovených protilátok voči *B. pertussis* je rozhodujúca hladina IgG protilátok. V diagnostike pertussis je odporúčaná ELISA detegujúca protilátky len voči pertusickému toxínu špecifickému pre *B. pertussis*. Výsledky sú uvedené v medzinárodných jednotkách na mililiter, IU/ml. Väčšina vzoriek vyžaduje druhý odber s odstupom 2 až 4 týždňov, niektoré však možno interpretovať už z prvého odberu. Informácie potrebné pre hodnotenie jednovzorkovej a dvojevzorkovej sérológie sú uvedené v Odbornom usmernení Ministerstva zdravotníctva SR na zabezpečenie surveillance pertussis v Slovenskej republike z februára 2013.⁸

Diferenciálna diagnostika

Podobné príznaky ako pertussis môžu vyvolať vírusy (respiračný syncytiálny vírus, adenovírusy) a iné baktérie (*B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*, *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* a *H. influenzae*). Z neinfekčných príčin treba myslieť na aspiráciu cudzieho telesa či mukoviscidózu.

Liečba

U detí do troch mesiacov, prípadne pri komplikovanom priebehu je vhodná hospitalizácia. Antibiotickú liečbu treba podať čo najskôr od nástupu prvých príznakov s cieľom eradikovať mikroorganizmus a zamedziť ďalšiemu šíreniu ochorenia. Osoby s pertussis sú infekčné počas celého katarálneho štádia a prvé 3 týždne výskytu paroxysmov kašľa. V prípade antibiotickej liečby je pacient infekčný ešte 5 dní od začatia podávania antibiotík. Antibiotická liečba má význam v priebehu prvých 3 týždňov od začiatku ochorenia. U *novorodencov* je preferovaný klaritromycín. U *starších detí a dospelých* sa odporúča podanie azitromycínu alebo klaritromycínu. U *osôb s kontraindikáciou alebo intoleranciou makrolidových antibiotík* možno podať kotrimoxazol. Erytromycín je preferovaný u *gravidných žien najmä v poslednom mesiaci tehotenstva*.^{10,11} Azitromycín sa podáva 5 dní

(u dospelých 1. deň 1 x 500 mg/deň p. o. a od 2. do 5. dňa 1 x 250 mg p. o., u detí 1. deň 10 mg/kg/deň p. o. a potom 5 mg/kg/deň p. o. v jednej dávke). Klaritromycín treba podávať 7 dní (u dospelých 1 g/deň v dvoch dávkach, u detí 15 mg/kg/deň v dvoch dávkach p. o.). Kotrimoxazol u detí starších ako 2 mesiace a dospelým (trimetoprim 8 mg/kg/deň a sulfametoxazol 40 mg/kg/deň v dvoch dávkach počas 14 dní).^{8,11}

Výsledky vyšetrení vzoriek v HPL, spol. s r. o. na *B. pertussis* a *B. parapertussis* za obdobie 2012 – 2013

Materiál a metódy

Na oddelení virológie, sérológie a molekulárnej biológie HPL, spol. s r. o. v Bratislave sa stanovuje prítomnosť DNA *B. pertussis*, resp. *B. parapertussis* (PCR) v biologických vzorkách, ktorými sú najčastejšie výter nosohltana, v menšej miere bronchoalveolárna laváž a sputum. Sérologická diagnostika je zameraná na dôkaz protilátok triedy IgG a IgA proti pertusickému toxínu metódou ELISA. Súbor tvorilo 1 490 vzoriek pacientov odobraných v období od januára 2012 do decembra 2013. Vzorky pochádzali prevažne z bratislavského kraja a väčšinou z ambulancií všeobecných lekárov a pediatrov. Na izoláciu a amplifikáciu nukleových kyselín bola použitá komerčná diagnostická súprava, ktorá deteguje súčasne DNA *B. pertussis* i *B. parapertussis*. Reakcia je založená na amplifikácii a detekcii 130 bp fragmentu z oblasti IS 481 pre *B. pertussis* a 97 bp fragmentu z oblasti IS 1001 pre *B. parapertussis*. U časti pacientov (n = 571) vyšetrených pomocou PCR bolo na žiadosť ošetrojúceho lekára vyšetrené i sérum na prítomnosť protilátok triedy IgG a IgA metódou ELISA. V roku 2012 bola použitá diagnostická súprava, ktorá obsahovala okrem pertusického toxínu i filamentózne hemaglutinín. V roku 2013 sa začala používať diagnostická súprava detegujúca protilátky len proti pertusickému toxínu s hodnotením v medzinárodných jednotkách.

Výsledky

V súbore bolo zastúpených 1 410 detí a adolescentov do 18 rokov a 80 dospelých. Vekové rozpätie bolo od 10 dní do 90 rokov. Metódou PCR bolo vyšetrených 1 441 výterov nosohltana a nosa, 66 bronchoalveolárnych laváží a 14 sput. Zastúpenie nemocničných a ambulantných pacientov podľa miesta odberu a výskyt pozitívnych náleзов *B. pertussis* a *B. parapertussis* je znázornené v tabuľkách 3 a 4. DNA *B. pertussis* bola zistená u 27 pacientov a *B. parapertussis* u 7 pacientov. Všetky pozitívne nálezy

pochádzali z výterov nosohltana a nosa. U 7 pacientov s pozitívnym nálezom DNA *B. pertussis* z výteru boli vyšetrené i protilátky. Štyria z nich mali paralelne urobený odber materiálu na PCR a ELISA, kde protilátky neboli ešte prítomné v detegovateľnej hladine. U 3 zvyšných pacientov bol najskôr vykonaný odber na PCR a s časovým odstupom 2 týždňov odber séra na stanovenie špecifických protilátok. U týchto 3 pacientov už bola zistená aj protilátková odpoveď. Pri sérologickej analýze vzoriek 571 pacientov bol časový odstup od odberu medzi priamymi a nepriamymi metódami do 2 týždňov u 10 pacientov, viac ako 2 týždne u 52 pacientov a u 509 pacientov boli odbery na PCR a ELISA paralelné. Infekcia *B. pertussis* bola sérologicky potvrdená celkovo v 45 prípadoch, z toho v 37 prípadoch bola potvrdená pozitívita z jednej vzorky a vo zvyšných 8 prípadoch až po analýze 2. vzorky. U 52 detí nebolo možné hodnotiť sérologický nález z dôvodu odberu vzorky do jedného roka od očkovania. Výskyt infekcie *B. pertussis* a *B. parapertussis* v závislosti od veku je zobrazený v grafoch 2, 3 a 4. Pacientov sme rozdelili podľa veku do skupín v 5-ročných intervaloch. Pacienti do prvého roku veku tvoria samostatnú skupinu 0-0.

Diskusia

Od roku 2010, kedy bol v SR zaznamenaný najvyšší výskyt prípadov *B. pertussis* (1 379) za posledných 10 rokov, sa počet potvrdených prípadov pertussis udržiava na relatívne stabilnej úrovni. V roku 2011 bolo v SR hlásených

936, v roku 2012 950 a v roku 2013 907 prípadov pertussis.^{4,12} V porovnaní s obdobím pred rokom 2010, kedy bola významne nižšia chorobnosť na čierny kašeľ, je tento vzostup výsledkom skvalitnenia diagnostiky a častejšieho zasielania vzoriek na vyšetrenie prítomnosti pôvodcu pertussis.

V období od januára 2012 do decembra 2013 bola v našom laboratóriu použitím PCR potvrdená prítomnosť DNA *B. pertussis* v 27 vzorkách. V roku 2012 to bolo 14 vzoriek a v roku 2013 13 vzoriek. Všetky pozitívne nálezy boli zistené z výterov nosohltana a nosa. Pomocou sérologických metód bolo laboratórne diagnostikovaných ďalších 42 prípadov infekcie *B. pertussis* zo skupiny pacientov, u ktorých bol požadovaný i priamy dôkaz DNA *B. pertussis*. Celkovo sme v sledovanej skupine pacientov stanovili pozitívitu v 69 prípadoch (pozitívita: len PCR – 24; PCR a protilátok – 3; len protilátok – 42). Najvyšší výskyt pozitívnych vzoriek bol vo vekovej kategórii do 1 roka života a v kategórii 15 až 19 rokov. Tieto dáta korelujú aj s výročnými správami analýz epidemiologickej situácie v SR za rok 2012 a 2013, kde bola zaznamenaná najvyššia incidencia práve v týchto vekových kategóriách.^{4,12}

Za rok 2012 bolo v SR hlásených 49 prípadov *B. parapertussis*.¹² V roku 2012 sme stanovili prítomnosť DNA *B. parapertussis* v dvoch vzorkách. V roku 2013 bolo hlásených 16 prípadov *B. parapertussis*, z toho v našom laboratóriu sme zistili DNA pôvodcu infekcie v piatich vzorkách.³ Väčšina zaslaných vzoriek na dôkaz DNA *B. pertussis* a stanovenie protilátok voči *B. pertussis* bola

Tabuľka 3 Počet vyšetrených vzoriek na prítomnosť DNA *B. pertussis* a *B. parapertussis* a prítomnosť pozitívnych nálezov v HPL spol. s r. o. od januára 2012 do decembra 2013 pochádzajúcich od nemocničných pacientov podľa miesta odberu

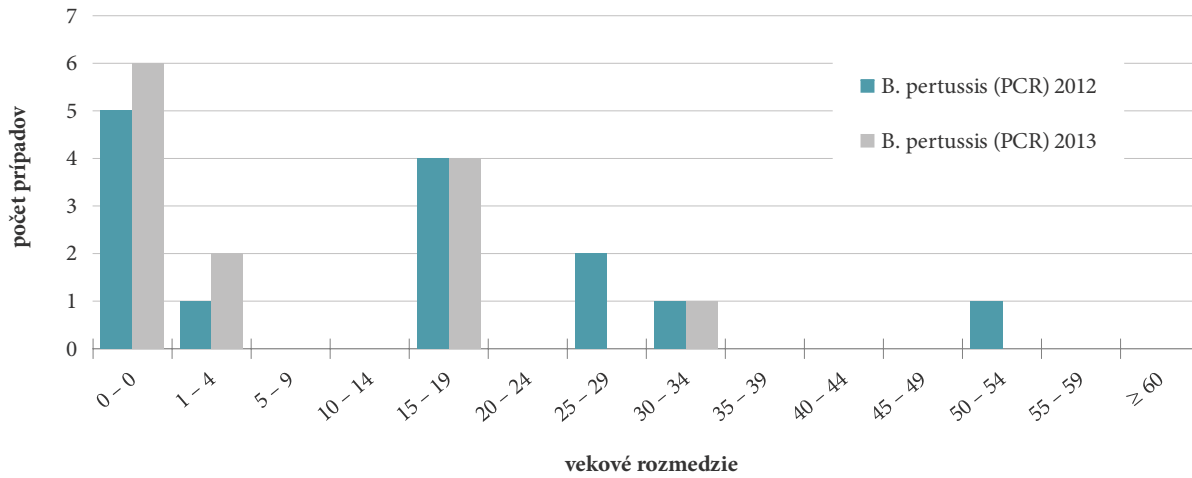
nemocnica	celkový počet pacientov	pozitívna DNA <i>B. pertussis</i>	pozitívna sérológia <i>B. pertussis</i>	pozitívna DNA <i>B. parapertussis</i>
UNB	224	2	9	1
DFNsP Bratislava	120	3	2	1
NOU Bratislava	42	0	0	0
NÚSCH Bratislava	18	0	0	2
NsP Dunajská Streda	19	1	0	0
NsP Levice	3	0	0	0

Legenda: UNB – Univerzitná nemocnica Bratislava, DFNsP – Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, NOU – Národný onkologický ústav, NÚSCH – Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, NsP – Nemocnica s poliklinikou

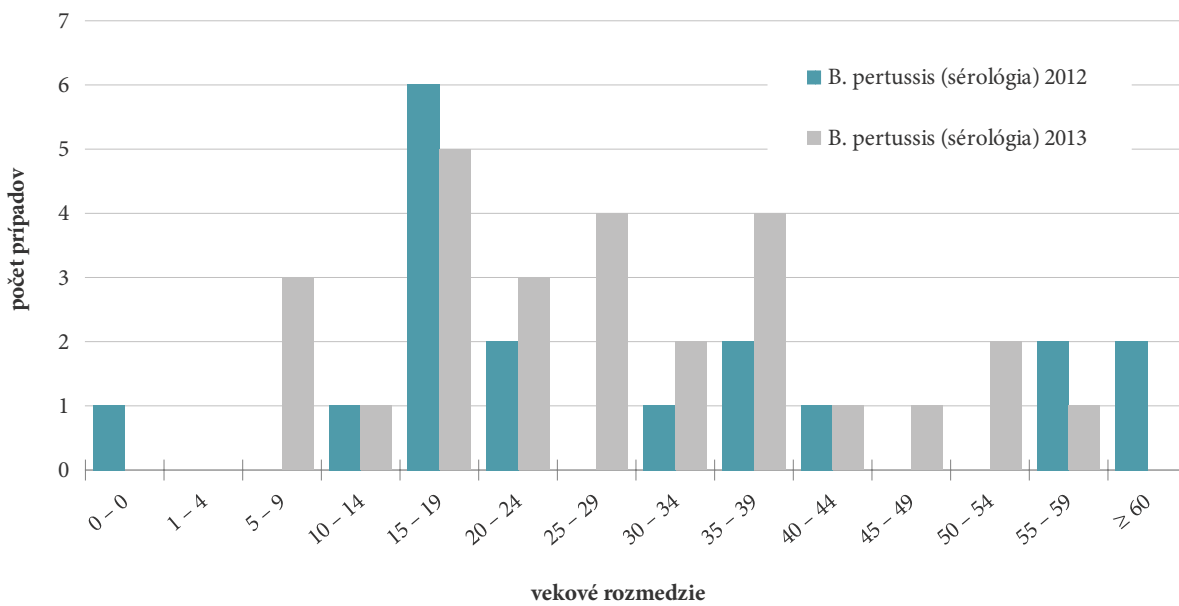
Tabuľka 4 Počet vyšetrených vzoriek na prítomnosť DNA *B. pertussis* a *B. parapertussis* a prítomnosť pozitívnych nálezov v HPL, spol. s r. o. od januára 2012 do decembra 2013 pochádzajúcich od ambulatných pacientov podľa miesta odberu

ambulancia	celkový počet pacientov	pozitívna DNA <i>B. pertussis</i>	pozitívna sérológia <i>B. pertussis</i>	pozitívna DNA <i>B. parapertussis</i>
APL Bratislavský kraj	976	16	32	3
APL Dunajská Streda	48	4	1	0
APL Prešov	18	0	0	0
APL Košic	6	0	0	0
APL Lučenec	12	1	0	0
APL Trnava	4	0	1	0

Graf 2 Znárodnenie pozitívnych nálezov DNA *B. pertussis* v závislosti od veku pacientov za obdobie január 2012 až december 2013 vyšetrených v HPL, spol. s r. o.



Graf 3 Znárodnenie pozitívnych nálezov protilátok voči *B. pertussis* v závislosti od veku pacientov za obdobie január 2012 až december 2013 vyšetrených v HPL, spol. s r. o.



Graf 4 Znárodnenie pozitívnych nálezov DNA *B. parapertussis* v závislosti od veku pacientov za obdobie január 2012 až december 2013



odobratá paralelne v jeden deň a iba jednorazovo. V prípade prebiehajúcej pertussis takýto postup nie je dostatočný. *Odber na priamy dôkaz DNA B. pertussis má význam prvé 2 – 3 týždne a u detí a neočkovaných jedincov maximálne 4 týždne od začiatku kašľa. Odber na dôkaz protilátok voči B. pertussis má význam po uplynutí tohto intervalu. V prípade nejednoznačného sérologického nálezu a pri pretrvávajúcom podozrení na infekciu B. pertussis je potrebný druhý odber s odstupom 2 – 4 týždňov.*

Záver

Pertussis nie je v súčasnosti iba problémom detí. Jej výskyt stúpa aj u adolescentov a dospelých. Postupné „vyvanutie“ imunity po vakcinácii a absencia opakovaných expozícií infekcii B. pertussis vedie k poklesu hladiny protektívnych protilátok. Napriek predchádzajúcej vakcinácii sa preto populácia stáva vnímavou voči infekcii B. pertussis. Ochorenie adolescentov a dospelých predstavuje potenciálny zdroj infekcie novorodencov a dojčiat, ktorí neboli očkovaní, resp. neboli kompletne zaočkovaní. Priebeh pertussis môže byť atypický, často pod klinickým obrazom nešpecifického zápalu horných dýchacích ciest. Treba na ňu myslieť pri dráždivom kašli trvajúcom viac ako 2 – 3 týždne. Včasnou diagnostikou, liečbou a preventívnymi opatreniami možno obmedziť ďalšie šírenie ochorenia.

Literatúra:

1. HALPERIN, S. A. – DE SERRES, G. 2009. Pertussis. In: BRANCHMAN, P. S. – ABRUTYN, E. *Bacterial infections of humans: Epidemiology and Control*. Fourth Edition. Springer, 2009. ISBN 978-0-387-09842-5. Chapter 27 Pertussis. p. 577 – 595.
2. RUMLAROVÁ, Š. 2012. Očkování proti černému kašli – současný stav a výhledy do budoucna. *Remedia*. 2012;22, s. 82 – 85.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013. *Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on surveillance data and 2012 epidemiologic intelligence data*. Stockholm : ECDC, 2013. ISBN 978-92-9193-543-7. P. 183–186.
4. Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici. 2013. *Analýza epidemiologickej situácie a činnosti odborov epidemiológie v Slovenskej republike za rok 2013*. Dostupné na internete: www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/VyroczneSpravy/Files/VS_SR_2013.aspx.
5. ATKINSON, W. et al. 2012. *Epidemiology and Prevention of vaccine Preventable Diseases The Pink book*. 12th Edition. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2012. Chapter 15 Pertussis, p. 215–232.
6. BLECHOVÁ, Z. 2008. Opomíjená infekce – Pertuse. *Pediatr. pro Praxi*, 2008;9 (4). S. 223 – 226.
7. LONG, S. S. – EDWARDS, K. M. – MERTSOLA, J. 2012. *Bordetella pertussis* (Pertussis) and other Bordetella species. In LONG, S. S. – PICKERING, L. K. – PROBER, CH. G. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Fourth edition. Churchill Livingstone, 2012. ISBN 9781437720594 Chapter 162, p. 865 – 873.
8. *Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky*. Ročník 61, 22. 2. 2013, čiastka 1 – 3.
9. GUIISO, N. et al. 2011. EU Pertstrain group: What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30 p. 307 – 312.
10. AMIRTHALINGAM, G. et al. 2012. *HPA guidelines for the public health management of pertussis*. HPA, 2012, p. 1–46.
11. FAULKNER, A. et al. 2011. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. 5th edition. CDC, 2011. Chapter 10, p. 1–12.
12. Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici. 2012. *Analýza epidemiologickej situácie a činnosti odborov epidemiológie v Slovenskej republike za rok 2012*. Dostupné na internete: www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/VyroczneSpravy/Files/VS_SR_2012.aspx.

Poznáme odpovede na otázky týkajúce sa prevencie pertussis?

MUDr. Mária Avdičová, PhD.

Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Banská Bystrica

Abstrakt: V ostatných rokoch sme svedkami stúpajúceho výskytu chorobnosti na čierny kašeľ, a to najmä vo vekovej skupine adolescentov, mladých dospelých a detí do 1 roku veku. Tento nárast sa pripisuje predovšetkým poklesu postvaccinačnej imunity a vyžaduje si otvorenie diskusie o zmenách v súčasných očkovacích stratégiách.

Kľúčové slová: pertussis, rizikové skupiny, prevencia, stratégie očkovania

Summary: Nowadays, occurrence of whooping cough is rising especially in age groups of adolescents, young adults and infants younger than 1 year. Waning of post-vaccination immunity is one of the most important reasons for increasing pertussis occurrence, thus appropriate changes in vaccination programme should be discussed and implemented.

Key words: pertussis, population at risk, prevention, vaccination strategies

Pertussis (synonymum divý kašeľ, čierny kašeľ) je vysoko infekčné akútne respiračné ochorenie spôsobené malými gram-negatívnymi kokobacilmi *Bordetella pertussis*. Inkubačný čas ochorenia je 9 – 10 dní, ale môže sa pohybovať v rozsahu 6 – 20 dní.¹ V klinickom obraze typického divého kašľa možno rozlíšiť tri štádiá. Na začiatku ochorenia (*katarálne štádium*) sú prítomné nešpecifické príznaky poukazujúce na bežnú respiračnú infekciu. V tom období podanie antibiotík zabráni progresii ochorenia alebo aspoň zníži závažnosť záchvatov. Suchý dráždivý kašeľ ďalej progreduje a ochorenie prechádza do štádia paroxyzmálneho, keď už podanie antibiotík klinický priebeh ochorenia nezmení. Klinické príznaky *paroxyzmálneho štádia* sú dôsledkom produkcie pertusického toxínu. Kašeľ je typicky záchvatovitý, veľmi vyčerpávajúci, sprevádzaný piskotom a hvízdavým nádychom. Podanie antibiotickej terapie má však v tomto štádiu opodstatnenie z hľadiska epidemiologického, nakoľko znižuje pravdepodobnosť prenosu na iné osoby v okolí. V poslednom štádiu – *rekonvalescencii* – postupne slabnú záchvaty kašľa, pacient však ostáva slabý. Rekonvalescencia je pomerne dlhá a trvá rádovo týždne.¹⁻³ U dospelých a pacientov v adolescencii je priebeh pertussis veľmi často atypický a v klinickom obraze nie je zjavné striedanie vyššie opísaných štádií. Menej závažný kašeľ bez typických záchvatov môže pretrvávať aj dlhú dobu, keď je chorý zdrojom infekcie, ktorú nevedomky šíri vo svojom okolí.

Epidemiológia

Napriek výraznému celosvetovému poklesu chorobnosti po zavedení očkovania zostáva výskyt čierneho kašľa endemický s 20 – 40 miliónmi prípadov ročne.^{1,4} Na našom území sa v roku 2013 podľa údajov zo systému EPIS vyskytlo spolu 907 prípadov, čo predstavuje chorobnosť 16,8 prípadov na 100 000 obyvateľov. Tak ako inde vo svete, aj u nás sme svedkami narastajúcej chorobnosti na pertussis, a to najmä v ostatných 5 rokoch. Kým v rokoch 2009 – 2013 bola priemerná chorobnosť 16,5/100 000, v období rokov 2004 – 2007 to bolo len 0,7/100 000 (graf 1), čo

predstavuje viac než 20-násobný nárast.⁵ Najviac postihnutou vekovou skupinou sú adolescenti vo veku 15 – 19 rokov, nasledovaní najmenšími deťmi (0-roční). V týchto vekových skupinách chorobnosť niekoľkonásobne prevyšuje priemer: v skupine 15- až 19-ročných dosiahla v minulom roku hodnotu 46,7/100 000 a u 0-ročných 36,3/100 000, zatiaľ čo celková chorobnosť sa pohybovala na spomínanej úrovni – 16,8/100 000.⁵

Pokiaľ ide o narastajúci trend výskytu, situácia je rovnaká aj v krajinách Severnej Ameriky, Austrálie a celej Európy.⁶ V roku 2011 dokonca prišlo prvýkrát k nárastu počtu prípadov pertussis v Európe, keď podľa Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) bolo zaznamenaných 19 743 prípadov s incidenciou 5,6/100 000.⁷ Celkový výskyt pertussis je v krajinách EÚ rôzny – od 0,03/100 000 do 89,5/100 000. Za pozornosť stojí vysoký výskyt tohto ochorenia v krajinách, ako sú Nórsko (incidencia 89,5/100 000), Estónsko (35,7/100 000), Holandsko (32,7/100 000). Slovensko je v tomto rebríčku na 4. mieste. Treba však brať do úvahy rozdiely v definícii ochorenia, diagnostike a hlásení pertussis medzi jednotlivými krajinami.

Vakcinácia

Po objavení a izolácii pôvodcu čierneho kašľa v roku 1906 sa začalo s rozvojom stratégie na tvorbu účinnej očkovacej látky. Najskôr bola vyvinutá celobunková vakcína (wP), pripravená teplotnou inaktiváciou vybraných cirkulujúcich kmeňov *B. pertussis*. Vzhľadom na vysoký počet antigénov bola spojená s výraznejšou reaktogenitou. V neskoršom období boli identifikované presné faktory virulencie zodpovedné za patogenézu ochorenia, čo prispelo k vývoju subjednotkovej – acelulárnej vakcíny (aP), ktorá obsahuje len vybrané detoxifikované antigény *B. pertussis*.

Primárnym cieľom plošného očkovania proti pertussis je prevencia ochorenia v skupine dojcíat a najmladších detí, ktoré sú najzraniteľnejšie a najviac ohrozené závažným priebehom, či komplikáciami. Plošné očkovanie proti čiernemu kašľu, ktoré bolo na našom území zavedené

v roku 1951, viedlo k signifikantnej redukcii výskytu tohto ochorenia u detí.^{4,8} V súčasnosti sa na Slovensku uskutocňuje očkovanie dočiat v prvom roku života hexavalentnou vakcínou v 3-dávkovej schéme (v 3. a 6. mesiaci, 3. dávka v 11. – 12. mesiaci). Opätovne sú preočkované 5- a 12-ročné deti (súčasť očkovania proti diftérii, tetanu, pertussis a poliomyelitíde – DTaP-IPV, resp. dTaP).⁹ Podobne sú nastavené očkovacie schémy aj v ostatných krajinách Európskej únie.¹⁰

Očkovanie dospelých proti pertussis nie je súčasťou platného slovenského očkovacieho kalendára.⁹ Vzhľadom na meniacu sa epidemiologickú situáciu je však potreba očkovania v populácii dospelých čoraz diskutovanejšou témou, takisto ako aj prípadné zmeny v aktuálnom pediatrickom očkovaní.

Dôvody epidemiologických zmien

Problém čierneho kašľa zostáva stále vysoko aktuálny, a to aj napriek veľmi dobrej zaočkovanosťi v našej krajine. Nemožno zabúdať ani na skutočnosť, že mnohé z ochorení nie sú hlásené, takže dostupné dáta sú zrejme značne limitované. Dôvody, ktoré viedli k súčasným epidemiologickým zmenám, môžu byť viaceré. Dnes je všeobecne prijatým konsenzom, že imunita nadobudnutá po očkovaní alebo po prekonanej prirodzenej infekcii nie je doživotná.

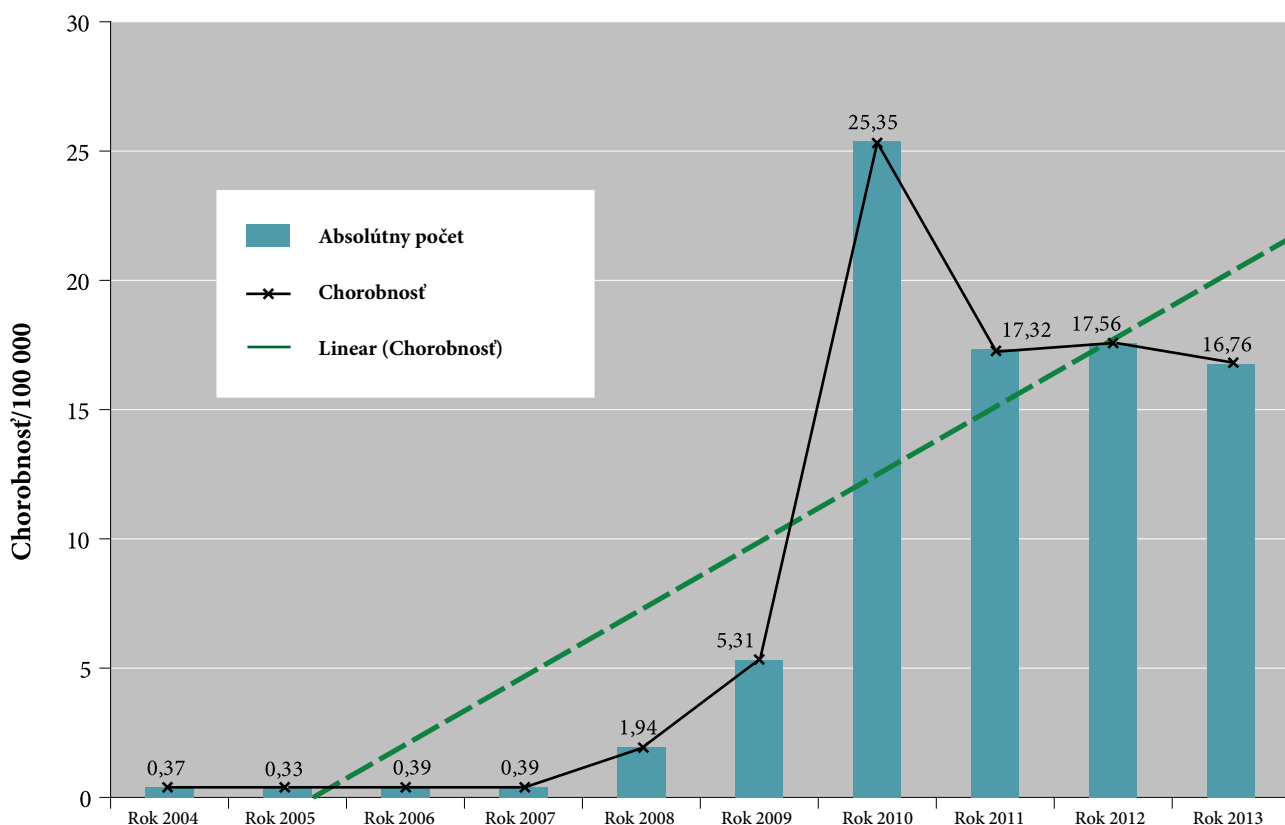
Ako jeden z najdôležitejších faktorov pre šírenie pertussis bol identifikovaný pokles (úbytok) imunity v adolescentnom a skorom dospelom veku,^{6,11} t. j. sekundárne zlyhanie očkovania. Štúdie preukázali, že postvakcinačná imunita

pretrváva kratšie, ako sa pôvodne predpokladalo, pričom vysoká účinnosť vakcíny je zachovaná asi dva roky po očkovaní.⁶ Asi 3 – 5 rokov po očkovaní acelulárnou vakcínou je pretrvávanie imunity na uspokojivej úrovni, avšak po tomto čase výraznejšie klesá a človek je voči infekcii opäť vnímavý. O niečo dlhšie je zrejme pretrvávanie imunity po očkovaní celobunkovou vakcínou, ktoré sa odhaduje na 5, maximálne 10 rokov.¹² Ani po prekonaní prirodzenej infekcie nie je imunita doživotná, ale trvá dlhšie ako po očkovaní – 7 až 20 rokov.¹³ Jedinci vo veku tesne pred dvadsiatkou, ktorí boli preočkovani naposledy v adolescentnom veku (u nás v 13. roku života), sú opätovne ohrození infekciou. To korešponduje s vekovo špecifickou incidenciou pertussis, ktorá je v krajinách s dobrou preočkovanosťou detí, kam patrí aj Slovensko, najvyššia práve v tejto vekovej skupine. Chorobnosť je, logicky, taktiež vysoká v skupine dočiat, ktoré ešte nemôžu byť očkované vzhľadom na vek, alebo im ešte nemohla byť poskytnutá plná očkovacia schéma.

Okrem toho sa predpokladajú aj ďalšie možné vplyvy vedúce k zvýšenému výskytu čierneho kašľa, ako sú:

- zmena cirkulujúcich kmeňov *B. pertussis*, teda antigénny shift,
- znížená imunogenita vakcín používaných u detí,
- zníženie zaočkovanosťi detí,
- nedostatočné pokrytie dospelaj populácie,
- suboptimálna imunitná odpoveď Th buniek po acelulárnej vakcíne,
- tiež zlepšenie hlásenia po vydaní odborného usmerenia MZ na posilnenie surveillance pertussis v SR.^{6,14,15,23}

Graf 1 Vývoj chorobnosti a absolútny počet prípadov pertussis od roku 2004 do roku 2013. Spracované podľa údajov databázy EPIS k 4. 8. 2014



Tabuľka 1 Stratégie očkovania vybraných subpopulácií dospelých

Očkovanie vybranej skupiny	Dôvod a dosah	Schéma a načasovanie
Dospelí	Zníženie prenosu na deti a zníženie chorobnosti dospelých	Aspoň jedna dávka v dospelosti
Matky (v 3. trimestri gravidity * alebo krátko po pôrode)	Zníženie prenosu na novorodencov	Jedna dávka v 3. trimestri gravidity alebo krátko po pôrode
Zdravotníci	Zníženie prenosu na novorodencov a vnímavých jedincov	Aspoň jedna dávka pri nástupe do zamestnania, alebo podľa posledného očkovania
Rodinní príslušníci a osoby starajúce sa o deti do jedného roka	Zníženie prenosu na novorodencov	Aspoň jedna dávka, ak budú v blízkom kontakte s dieťaťom mladším ako 12 mesiacov

* Vďaka transplacentárnemu prenosu protilátok je očkovanie účinnejšie v gravidite ako po pôrode

Vplyv epidemiologických zmien na vakcinačné stratégie

Evidentné zmeny v distribúcii ochorenia, najmä však jeho zvýšený výskyt, sú podnetom na zlepšenie imunizačnej stratégie s cieľom zastaviť jeho šírenie. V dôsledku úbytku imunity došlo k zvýšenému výskytu čierneho kašľa u mladých dospelých, druhou najviac postihnutou skupinou sú najmladšie deti. Adolescenti a mladí dospelí sú zároveň aj významným zdrojom infekcie, ktorú môžu prenášať na dočatá. Napriek atypickému a menej závažnému priebehu ochorenia u dospelých v porovnaní s deťmi v ranom veku môže toto ochorenie výrazne zhoršiť a skomplikovať zdravotný stav osôb trpiacich iným ochorením, napr. chronickým ochorením dýchacích ciest a pod.

Jedným z krokov je zavedenie preočkovania dospelých acelulárnou vakcínou v dobe, keď sú revakcinovaní proti diftérii a tetanu, čo je u nás v súčasnosti vo veku 30 rokov. Preočkovanie by sa mohlo aplikovať buď plošne, alebo vo vybraných patientskych subpopuláciách. Očkovanie dospelých sa v rôznych modalitách uskutočňuje v týchto 9 krajinách Európy: Rakúsko, Česko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Írsko, Taliansko, Lichtenštajnsko a Veľká Británia.¹⁰ Benefit očkovania dospelých spočíva nielen v priamej ochrane pred ochorením, ale je významný aj pre ich potenciálne potomstvo a malé deti v okolí, na ktoré môžu toto nebezpečné ochorenie preniesť.

Globálna iniciatíva pre pertussis (The Global Pertussis Initiative – GPI) identifikovala v roku 2005 tzv. selektívnu rodinnú stratégiu – „cocooning strategy“ (z anglického cocoon – ochranný obal, zámotok) a odporúčala ju zaviesť v krajinách, kde to bolo ekonomicky realizovateľné. Podstatou je imunizácia blízkych kontaktov malých detí (mladších ako 6 mesiacov), ktoré ešte nemohli byť plne zaočkované a sú najzraniteľnejšie. Rodičia a iné osoby domácnosti sú v týchto prípadoch totiž najčastejším zdrojom infekcie, a to až v 76 – 83 % prípadov.³ Medzi osoby, ktoré by mali byť pokryté očkovaním v rámci cocoon stratégie, patria nielen rodičia, ale aj starí rodičia, ošetrovatelia, opatrovatelia a pod.⁸ Aplikácia tohto postupu však môže byť komplikovaná. Rôzne verzie stratégie boli odporúčané napr. v Austrálii, Francúzsku a Nemecku.^{16,17} Významnú rolu v prenose ochorenia môžu zohrávať aj zdravotnícki pracovníci v rámci nozokomiálnych infekcií. Najrizikovejšími sú najmä zamestnanci novorodenenckých oddelení, preto je preočkovanie odporúčané Svetovou zdravotnic-

kou organizáciou (WHO) aj zdravotníkom na týchto oddeleniach v krajinách, kde je vysoká prevalencia nozokomiálnych nákaz.³

Obdobie zvýšenej vulnerability novorodenca pred začatím očkovania (3. až 4. mesiac veku) môže byť preklopené vďaka očkovaniu matky. V súčasnosti je preferovanou stratégiou očkovanie v 3. trimestri gravidity, ktoré vedie k dostatočnej tvorbe a transplacentárnemu prenosu protilátok. Klinické skúšanie preukázalo, že takáto vakcinácia je bezpečná, bez negatívnych vplyvov na matku či dieťa. Navyše v skupine očkovaných matiek, ako aj ich detí boli preukázané signifikantne vyššie koncentrácie protilátok.¹⁸ V inej štúdií nebol preukázaný negatívny vplyv na matku ani dieťa (sledovala sa dĺžka tehotenstva, mŕtvonarodené dieťa, eklampsia a preeklampsia, placenta praevia, pôrod sekciou, nízka pôrodná hmotnosť).¹⁹ Očkovanie tehotných žien je v rôznych formách zavedené v USA, Veľkej Británii, Írsku, Austrálii a na Novom Zélande. Nedávna štúdia potvrdila pozitívny dopad tejto intervencie (očkovanie medzi 28. a 38. týždňom gravidity) v Anglicku, kde bol zaznamenaný výrazne zvýšený výskyt čierneho kašľa v rokoch 2011 – 2012. Autori porovnávali v septembri roku 2012 prevalenciu ochorenia pred a po zavedení intervenčného opatrenia. V rámci očkovacieho programu bolo zabezpečené pokrytie asi 60 % tehotných žien, ktoré boli očkované štvorvalentnou vakcínou DtaP-IPV. Najvýraznejší bol dosah očkovania v skupine detí do 3 mesiacov, u ktorých bol zaznamenaný medziročný pokles prevalence laboratórne potvrdených prípadov pertussis o 78 %, ako aj pokles hospitalizácií o 68 %, pričom klesajúci trend bol zaznamenaný aj v ostatných vekových kategóriách.²⁰

Záver

Čierny kašeľ aj napriek dobrej preočkovanosti ostáva hrozbou pre verejné zdravie. Jeho zvýšený výskyt vo vekových skupinách najmladších dočiat, adolescentov a mladých dospelých je dôsledkom zmien v epidemiológii pertussis. Táto situácia si vyžaduje prijatie vhodných opatrení. Znovuzavedenie celobunkovej vakcíny, pri použití ktorej sa predpokladá o niečo lepšia imunogenita, resp. vývoj nového typu celobunkových vakcín nie je v blízkom časovom horizonte reálny. Zmena antigénneho zloženia súčasných vakcín, prípadne ich adjuvantov sú zásahmi, ktoré vyžadujú dlhodobé klinické skúšania.



© fotolia.com

Za vhodné intervencie možno považovať zmeny nastavenia imunizačného programu, a to aspoň jedno preočkovanie všetkých dospelých (optimálne vo veku okolo 25 rokov), ako aj očkovanie vybraných subpopulácií, ktorými sú predovšetkým tehotné ženy v 3. trimestri gravidity a zdravotníci na novorodeneckých a detských oddeleniach.

V súčasnosti nie sú u nás ani v okolitých krajinách vytvorené podmienky na eradikáciu tohto ochorenia, a preto je potrebné v očkovaní pokračovať. Napriek existencii infekcií u očkovaných osôb vakcinácia u nich významne redukuje trvanie a závažnosť ochorenia.²¹ Pri prehodnocovaní očkovacej stratégie netreba zabúdať, že očkovanie proti pertussis je stále najlepšou formou prevencie. Pomohlo znížiť incidencia ochorenia, ktorá pred zavedením očkovania dosahovala úroveň 260 – 460 prípadov/100 000 obyvateľov,²² kým dnes je na úrovni menej než 20 prípadov/100 000,⁵ teda desať- až dvadsaťnásobne nižšia.

Literatúra:

- MURRAY, P. – ROSENTHAL, K. – PFALLER, M. *Medical Microbiology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:888.
- RUMLAROVÁ, Š. Očkování proti černému kašli – současný stav a výhledy do budoucna. In *Remedia*. 2012;22:82-85.
- World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. In *Weekly Epidemiol Rec*. 2010;40(85):385-400. Dostupné online: <http://www.who.int/wer>.
- MARZOUQI, I. et al. Development of improved vaccines against whooping cough: current status. In *Hum Vaccin*. 2010;6(7):543-53.
- Úrad verejného zdravotníctva SR. *Epidemiologický informačný systém*. 2014.
- PLOTKIN, S. The pertussis problem. In *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):830-3. doi:10.1093/cid/cit934.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report 2013*. Stockholm; 2013:180. ISBN 978-92-9193-543-7.
- ZEPP, F. et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. In *Lancet Infect Dis*. 2011;11(7):557-70. doi:10.1016/S1473-3099(11)70007-X.
- Úrad verejného zdravotníctva SR. *Očkovací kalendár na rok 2014*. Bratislava; 2014:1.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Vaccine Scheduler*. 2014. Dostupné on-line: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx#>. Navštívené 12.08.2014.
- WENDELBOE, A. M. et al. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. In *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24 (Supplement):S58-S61. doi:10.1097/01.inf.0000160914.59160.41.
- AGUAS, R. – GONCALVES, G. – GOMES, M. G. M. Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission. In *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):112-7. doi:10.1016/S1473-3099(06)70384-X.
- NITCH-OSUCH, A. et al. Epidemiological and immunological reasons for pertussis vaccination in adolescents and adults. In *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(1):99-103. doi:10.1016/j.resp.2013.02.007.
- POLAND, G. Pertussis outbreaks and pertussis vaccines: new insights, new concerns, new recommendations? In *Vaccine*. 2012;30(49):6957-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.084.
- WITT, M. A. – KATZ, P. H. – WITT, D. J. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. In *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1730-5. doi:10.1093/cid/cis287.
- Australian Government, Department of Health and Ageing; Office of Health Protection. *The Australian Immunisation Handbook*. 10th ed. Canberra: Commonwealth of Australia; 2013.
- BLANGIARDI, F. – FERRERA, G. Reducing the risk of pertussis in newborn infants. In *J Prev Med Hyg*. 2009;50(4):206-16.
- MUNOZ, F. M. et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. In *JAMA*. 2014;311(17):1760-9. doi:10.1001/jama.2014.3633.
- DONEGAN, K. – KING, B. – BRYAN, P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. In *BMJ*. 2014;349:g4219.
- AMIRTHALINGAM, G. et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. In *Lancet*. 2014;6736(14):1-8. doi:10.1016/S0140-6736(14)60686-3.
- BARLOW, R. S. et al. Vaccinated children and adolescents with pertussis infections experience reduced illness severity and duration, Oregon, 2010–2012. In *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1523-9. doi:10.1093/cid/ciu156.
- Úrad verejného zdravotníctva SR. Čierny kašeľ (Pertussis). 2009. Dostupné on-line: http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=2095:ierny-kae-pertussis&catid=68:epidemiologia&Itemid=76. Navštívené 13.08.2014.
- Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na zabezpečenie surveillance pertussis v Slovenskej republike. In *Vestník Ministerstva zdravotníctva SR*. Ročník 61, čiastka 1–3. Normatívna časť, bod 1. s. 2 – 10.

Zásady správnej diagnostiky a liečby infekcií dolných dýchacích ciest

Prof. MUDr. Anna Líšková, PhD.

Ústav klinickej mikrobiológie, Fakultná nemocnica Nitra

Abstrakt: Infekcie dolných dýchacích orgánov sú často vírusovej etiológie. V období epidémie chrípky je dominujúcim agensom vírus chrípky. Spomedzi bakteriálnych infekcií sú najzávažnejšie pneumokokové infekcie. Z gram-negatívnych baktérií patria k etiologickým agensom *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*. Chlamýdie sa uplatňujú častejšie pri exacerbácii chronických infekcií. Zriedkavejšie sú diagnostikované pneumónie spôsobené legionelami a mykoplazmami. Lepšia dostupnosť virologických vyšetrení, rýchle stanovenie antigénov vírusov a vybraných baktérií pomáhajú pri diagnostike a výbere liečby.

Kľúčové slová: infekcie dýchacích orgánov, mikrobiologická diagnostika

Summary: Infections of the lower respiratory organs are often of viral etiology. The influenza virus is the dominant agent during the influenza epidemic. Of bacterial infections the pneumococcal infections are the most serious. Causative agents of Gram-negative bacteria include *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*. Chlamydiae are more prominent in exacerbation of chronic infections. Pneumonia caused by legionella and mycoplasma is diagnosed less frequently. Better availability of virological tests, rapid determination of viral- and selected bacterial antigen facilitate the diagnosis and the correct choice of treatment.

Keywords: respiratory infections, microbiological diagnosis

Väčšina respiračných infekcií postihuje horné dýchacie cesty a má ľahký priebeh, len asi 5 % ochorení zasahuje dolné dýchacie cesty. Z hľadiska priebehu a možných následkov sú najzávažnejšie infekcie dolných dýchacích orgánov. Patria medzi ne tracheitídy, bronchitídy, bronchiolitídy a pneumónie. Tracheitídy a bronchitídy u detí sú v prevažnej väčšine (až 90 %) vírusového pôvodu. Vírusové infekcie podliehajú sezónnym výkyvom. Spektrum pôvodcov je pomerne široké a väčšina infekcií nie je mikrobiologicky diagnostikovaná. Zastúpenie jednotlivých vírusov je závislé od lokálnej epidemiologickej situácie a mení sa v priebehu roka.¹

Najčastejší pôvodcovia respiračných infekcií

Častým pôvodcom sú vírusy *influenzy A* a *B*, vírusy *parainfluenzy*, *RS vírus*, *koronavírusy*, u menších detí aj *rinovírusy* a niektoré *enterovírusy* (*Coxsackie*, *ECHO*). Väčšina laboratórií vyšetruje antigén vírusu *influenzy*, *adenovírusov* a *RS vírusov*. Diagnostika ostatných agensov je obmedzená len na epidemiologické štúdie. Vírusové pneumónie tvoria asi 10 % pneumónií u dospelých. Veľmi závažné sú primárne chrípkové pneumónie. Epidemické kmene vyvolávajú pneumónie pomerne vzácné. Vyššie riziko primárnych pneumónií bolo pozorované v súvislosti s veľkou antigénnou zmenou vírusu chrípky *A*. Diagnostika vírusových infekcií je založená na dôkaze antigénov predovšetkým z výterov z nosohltana.

Z bakteriálnych infekcií je najzávažnejšia a zároveň najčastejšia pneumónia vyvolaná *Streptococcus pneumoniae*. Je pôvodcom 30 – 50 % pneumónií. Pneumokoková infekcia máva veľmi rýchly priebeh s vysokou horúčkou, celkovou alteráciou a dyspnoe. *Streptococcus pneumoniae* možno dokázať v bronchiálnom sekréte alebo v he-

mokultúre. Ako doplnkovú metódu možno použiť dôkaz antigénu pneumokoka v moči. Tento diagnostický test odporúča aj americký Úrad pre kontrolu potravín a liekov (FDA).² Umožňuje detegovať stenový polysacharidový antigén *C. Dominquez* a kol. zistili u pacientov s pneumokokovou pneumóniou antigén v moči v 82 percentách prípadov s pozitívnou bakteriémiou. Autori uvádzajú vysokú špecifitu a 80 % senzitivitu. Vyšetrovanie antigénu v moči je využívané pri diagnostike pneumokokových a legionelových pneumónií.

Staphylococcus aureus je pomerne vzácnou príčinou pneumónie. Častejšie sa objavuje ako komplikácia vírusového zápalu pľúc, najmä chrípky. Len niektoré kmene sú schopné vyvolať primárnu pneumóniu. *Stafylokokové pneumónie* majú veľmi závažný priebeh a vysokú úmrtnosť. Z gram-negatívnych baktérií patria k etiologickým agensom *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*.³

V poslednej dobe stojí v popredí záujmu *pertussis*. Objavuje sa obvykle u detí s poklesom imunity po očkovaní proti *pertussis* približne do 10. roku veku a u starších osôb. Prejavuje sa dlhodobým dráždivým záchvatovitým kašľom bez expektorácie. Vzhľadom na to, že ochorenie začína pozvoľna, je priamy dôkaz pôvodcu (kultiváciou alebo PCR) možný len zriedkavejšie. Diagnostika je založená na dôkaze protilátok proti *Bordetella pertussis*, poprípade aj toxínov.

U mladších dospelých sa môže objaviť pneumónia spôsobená *Mycoplasma pneumoniae*. *Chlamýdie* sa podieľajú častejšie na exacerbácii chronických infekcií. *Chlamydia pneumoniae* je schopná perzistovať predovšetkým v makrofágoch a k aktivácii infekcie môže dôjsť pri záťaži organizmu. Epidemický výskyt chlamýdiových infekcií je



popisovaný v kolektívach mladých dospelých. V ostatných prípadoch ide skôr o sporadický výskyt. Diagnostika u dospelých je náročnejšia ako u detí. Protilátky môžu u dospelých pretrvávajúť mesiace a len vyšetrenie metódou imunoblott pomôže v odlíšení aktívnej infekcie. Detegujú sa IgM, IgA a IgG protilátky. Výsledky sérologických testov nie sú pri začatí liečby antibiotikami k dispozícii a väčšinou sa uplatňujú až pri prehodnocovaní už prebiehajúcej terapie alebo v epidemiologických prevalečných štúdiách. PCR testy zatiaľ nie sú pre bežnú prax odporúčané. Interpretácia sérologických testov na základe vzostupu titrov býva problematická. Elevácia titrov môže byť nešpecifická. Sérologické vyšetrenie, dôkaz antigénov, metódy PCR a ciele mikrobiologické odbery sa používajú pri hospitalizácii a pri komplikovaných stavoch. Chlamýdiová pneumónia sa väčšinou diagnostikuje na základe hladín IgA a IgM. Imunoglobulíny triedy IgM sú identifikované najmä v prípadoch akútnej primoinfekcie, môžu pretrvávajúť aj pri chronických infekciách. Protilátky triedy IgA sú typické skôr pre chronické zápaly, reaktívacie a reinfekcie. Hlavným problémom je, že väčšina reakcií dokazuje len rodovo špecifický antigén, ktorý má skříženú reaktivitu medzi jednotlivými druhmi chlamýdií. V praxi sa preto viac osvedčuje imunofluorescenčná metóda (MIF). Jej hlavnou nevýhodou je, že je práca, nedá sa automatizovať a mikrobiologická diagnostika s odčítaním výsledku si vyžaduje skúsenosti. V prípade *Mycoplasma pneumoniae* je možné stanovenie protilátok triedy IgM.

Z ďalších pôvodcov bakteriálnych pneumónií je potrebné sa zmieniť o legionelách. *Legionelové infekcie* sú najčastejšie spôsobené vdychovaním aerosolu vlažnej vody z klimatizácie, zvlhčovačov, sprch a víriviek. Baktérie bežne prežívajú vo vodných rezervoároch teplej úžitkovej vody a v rozvodoch vodovodných systémov pri 20 – 45 °C. Na miestach, kde voda stagnuje, v slepých koncoch a na gumových a silikónových tesneniach starých cirkulačných systémov sa tvoria biofilmy. Legionely tu prežívajú spolu s inými mikroorganizmami, prvokmi či riasami a množia sa vo vodných amébach, čo ovplyvňuje ich virulenciu a rezistenciu. V nich odolávajú nepriaznivým podmienkam, napr. dezinfekcii a represívnym tepelným opatreniam. V priamej diagnostike sa využíva kultivácia, dôkaz legionelového antigénu v moči, dôkaz antigénu v priamom imunofluorescenčnom teste (PIF) a dôkaz nukleovej kyseliny v PCR. Dôkaz legionelového antigénu v moči pacientov je vysokošpecifický, rýchly a senzitívny test najmä na dôkaz infekcií vyvolaných *Legionella pneumophila* sk. 1, hlavne kmeňmi zo skupiny Pontiac. Asi 80 % osôb vylučuje antigén v niektorej fáze ochorenia, niekedy už na jeho začiatku, pričom vylučovanie môže skončiť hneď po ukončení terapie. U 50 % pacientov môže pretrvávajúť ešte 1 – 2 mesiace. Dlhšie vylučovanie môže súvisieť s pomalšou elimináciou intracelulárnych baktérií napriek liečbe alebo s imunosupresiou pacientov. Keďže vylučovanie antigénu je intermitentné, treba vyšetriť viac vzoriek moču, negatívny výsledok legionelózu nevylučuje. Detekcia nukleových

Tabuľka 1 Odporúčaný manažment liečby infekcií dolných dýchacích ciest

Typ infekcie	Dĺžka liečby	Odporúčané liečivá a dávkovanie
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	14 – 28 dní	klaritromycín SR 500 mg každých 24 hodín per os, azitromycín 500 mg každých 24 hodín
<i>Legionella pneumophila</i>	10 – 21 dní	klaritromycín SR 500 mg každých 24 hodín per os, azitromycín 500 mg každých 24 hodín, prípadne v kombinácii s rifampicínom
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	14 – 21 dní	klaritromycín SR 500 mg každých 24 hodín per os, prípadne doxycyklín 100 – 200 mg každých 12 hodín per os
<i>Bordetella pertussis</i>	7 – 10 dní	klaritromycín SR 500 mg každých 24 hodín per os, azitromycín 500 mg každých 24 hodín

kyselín pomocou DNA sondy a PCR v klinickom materiáli sú moderné metódy vhodné na diagnostiku v akútnej fáze infekcie pre voľbu správnej liečby. Pomocou PCR sa dokázala DNA legionel v BAL, pľúcnom tkanive a v sekrétoch dýchacích ciest, moči a sére. V praxi sa PCR metóda využíva málo. Nepriama diagnostika legionelózy využíva na dôkaz protilátok v sére najčastejšie test nepriamej imunofluorescencie (NIF) a aglutinačnú reakciu. Senzitivitu vyšetrenia ovplyvňuje individuálny nástup tvorby protilátok a ich pretrvávanie. Treba vyšetriť aspoň 2 vzorky séra v rôznom období ochorenia. Za diagnostický titer sa považuje *štvornásobný vzostup protilátok* pri zodpovedajúcom klinickom obraze a epidemiologických súvislostiach. Vznik legionelového ochorenia závisí od viacerých faktorov, jednak na strane pacientov (stav obranyschopnosti, vek, chronické ochorenia), ale aj na strane kolonizujúcich legionel vo vodnom prostredí (typy a virulencia legionel, ich asociácia s amébami), spôsob a dĺžka expozície vodného aerosólu.⁴

Pre klinickú prax má najväčší význam klasifikácia epidemiologická, ktorá je v súčasnosti uprednostňovaná pred klasifikáciou podľa etiologického agensa. Problematiká zostáva iniciálna antibiotická liečba. Na základe viacerých multicentrických štúdií boli ako pôvodcovia komunitných pneumónií vyžadujúci hospitalizáciu identifikované atypické baktérie (chlamýdie, mykoplazmy) a typické baktérie (*Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*).

Komunitná pneumónia (community-acquired pneumonia, CAP) je pneumónia, ktorá vzniká u chorých mimo nemocničného zariadenia, ktorí v posledných 14 dňoch neboli hospitalizovaní a neboli umiestnení v zariadení sociálnej starostlivosti.⁵ Komunitné pneumónie môžu byť terapeutickým problémom z dôvodu náročnosti stanovenia etiologického agensa len na základe priebehu ochorenia. Na základe klinických prejavov sa nedá jednoznačne stanoviť, či je etiologickým agensom typická alebo atypická baktéria. K stanoveniu etiológie môže prispieť mikrobiologické vyšetrenie, ktoré potvrdí správnosť použitia antibiotickej terapie alebo pri zlyhaní liečby umožní presnejšiu orientáciu v ďalšom terapeutickom postupe. Poznanie jednotlivých baktériových pôvodcov a ich rezistencie voči antibiotikám je dôležitou súčasťou pri tvorbe štandardných algoritmov liečby.

Odbery biologického materiálu na kultivačné vyšetrenie

K relevantným materiálom pri diagnostike infekcií dolných dýchacích orgánov patria materiály z dolných dýchacích ciest. Pre diagnostiku je najdôležitejší správny odber validného materiálu. Odber vzoriek na mikrobiologické vyšetrenie má byť uskutočnený pred začiatkom antibiotickej liečby. Vyšetrenie materiálu v priebehu liečby neodhalí skutočného pôvodcu infekcie, jeho výsledok v tomto prípade môže byť zavádzajúci, niekedy môže viesť k mylnej indikácii antibiotík s negatívnymi dôsledkami pre zdravotný stav chorého.

Spútum je najdostupnejší biologický materiál, jeho klinická výťažnosť je nižšia. Výsledky môžu zavádzať a nesplnia vždy očakávania klinika. Vykašlané spútum je obvykle kontaminované baktériami z horných dýchacích ciest a výsledok treba opatrne interpretovať. Spútum pri ranej expektorácii sa zachytí do sterilných umelohmotných kontajnerov so širokým hrdlom. Spútum je potrebné v mikrobiologickom laboratóriu spracovať kvantitatívnou technikou. *Za významnú je považovaná koncentrácia 10⁵/ml.* Všeobecne sa odporúča *doručiť vzorku do laboratória do 2 hodín.* Význam má mikroskopické spracovanie s vylúčením nekvalitných vzoriek a možným nálezom klasických patogénov farbením podľa Grama. Z homogenizovaného spúta sa zhotovia preparáty za účelom posúdenia prítomnosti bunkových a nebunkových elementov, mikroorganizmov a kvality odberu materiálu. Podľa aktuálnych štúdií sa však etiologický agens v spúte nepodarí dokázať asi u 50 % chorých s pneumóniou. V súčasnosti je možné v materiáloch z dolných dýchacích ciest dokázať aj antigény kvasiniek a aspergilový antigén. *Kultivácia* je nespoľahlivá pre obtiažnosť odlíšenia kontaminácie alebo kolonizácie. Význam kultivačného vyšetrenia sa zvyšuje pri zlyhaní iniciálnej antibiotickej liečby. Interpretácia mikrobiologických výsledkov závisí od skúseností laboratórneho pracovníka, ale predovšetkým od klinického obrazu ochorenia.

Z pomocných laboratórných metód je významné vyšetrenie hladiny *CRP (C-reaktívneho proteínu)*, ktorá v prípade baktériových infekcií dosahuje vysoké hodnoty. Lepšia dostupnosť virologických vyšetrení, rýchle stanovenie niektorých antigénov vírusov z výterov z nosohltana (RSV, adenovírusy, vírusy chrípky) a bakteriálnych antigénov (pneumokoky, legionely) pomáha urýchľovať diagnostiku respiračných infekcií.

Výber antibiotickej terapie

Akútna tracheobronchitída je etiologicky prevažne vírusové ochorenie. Použitie antibiotík u imunokompetentných pacientov bez významných respiračných komorbídít nie je indikované, ochorenie ustúpi aj bez terapie, resp. stačí podávať len podpornú liečbu. Sprievodná horúčka by u pacienta nemala byť vysoká, pokiaľ nie je vyvolávaním vírusu chrípky.

Iná situácia je u pacientov s chronickou bronchitídou, najmä u fajčiarov. Ak sa zmení množstvo a vzhľad expektorácie, sputum je hnisavé, je pravdepodobná bakteriálna infekcia alebo bakteriálna superinfekcia vírusovej bronchitídy. Etiológia býva rôznorodá, vo väčšej miere ide o gram-negatívne paličky. Preto je empirická terapia antibiotikami náročná a pred začatím liečby sa odporúča odobrať materiál na bakteriologické vyšetrenie. Cielená liečba podľa kultivačného nálezu a antibiogramu je obvykle účinnejšia.

Pneumónie u dospelých sú závažnejšie a často život ohrozujúce infekcie dýchacích orgánov. Podľa dostupných štúdií býva významná časť (až 50 %) pôvodcov neidentifikovaná. Hlavnou zásadou je *cieľiť liečbu na najpravdepodobnejší patogénny mikroorganizmus*, začať podávanie antibiotickej liečby čo najskôr. Diagnostika vychádza z rizikovosti pacienta a závažnosti jeho stavu. Odporúčania pre empirickú terapiu ambulantne liečených pacientov berú do úvahy komorbiditu a riziko infekcie rezistentnými pneumokokmi. Diagnostika je možná zo sputa, z bronchiálneho sekrétu a hemokultúry. Orientačne možno využiť dôkaz antigénu pneumokoka v moči pacienta. *Liekom voľby pri pneumokokových infekciách sú stále aminopenicilíny*, vývoj rezistencie je potrebné sledovať. U osôb so zvýšeným rizikom a seniorov je možné preventívne očkovanie polyvalentnou vakcínou proti pneumokokom. Amoxicilín/klavulanát je v dostatočnej dávke dobrým liekom aj pri liečbe infekcií spôsobených hemofilami a moraxelami. Perorálne cefalosporíny 2. generácie (cefuroxim, cefprozil) sú podľa najnovších noriem EUCAST na liečbu infekcií spôsobených hemofilami a moraxelami nevhodné, dosahujú len intermediárnu citlivosť.⁶ *Rezistencia voči potencionálnym aminopenicilínom, cefalosporínom 3. generácie a fluorochinolónovým antibiotikám je minimálna*. Cefalosporíny 3. generácie majú vysokú stabilitu voči beta-laktámázam gram-negatívnych baktérií. Ich použitie v praxi patrí skôr do rúk lekárov-špecialistov. Treba mať však na pamäti neúčinnosť beta-laktámových antibiotík pri atypickej pneumónii spôsobenej chlamýdiami, mykoplazmami alebo legionelami.

S antimikrobiálnou liečbou pneumónie treba začať čo najskôr po stanovení diagnózy. *Dĺžka liečby komunitnej pneumónie je individuálna, pri nekomplikovanom priebehu u imunokompetentného pacienta stačí 7 – 10 dní*.⁵ Ďalšie príklady manažmentu liečby uvádza tabuľka 1.

Ambulantne liečení imunodeficientní pacienti, pacienti so závažnými komorbiditami a pacienti užívajúci v posledných troch mesiacoch antibiotiká by mali byť liečení kombináciou beta-laktámového antibiotika (amoxicilín/klavulanát) a nového makrolidu (klaritromycín, azitromycín). Alternatívne sa v liečbe môže použiť aj tzv. respiračný fluorochinolón (levofloxacin, moxifloxacin), hlavne

v prípadoch, keď pacient mal v predchádzajúcej terapii beta-laktámové antibiotikum bez liečebného efektu, prípadne je alergický na beta-laktámové antibiotiká.

Záver

Narastajúca rezistencia mikrobiálnych agensov voči antibiotikám je v centre pozornosti súčasnej medicíny. Z klinického pohľadu je však nutné si uvedomiť, že rezistentnejšie kmene nie sú vždy klinicky závažnejšie. Súčasná klinická prax by mala rešpektovať čo najväčšiu kontrolu rezistentných mikrobiálnych kmeňov a medziodborovú spoluprácu v racionálnom a zdržanlivom podávaní antibiotík. Princípy modernej antibiotickej terapie sa opierajú o množstvo nových poznatkov v oblasti patofyziológie bakteriálnych patogénov a o stále viac prebádanú farmakodynamiku a farmakokinetiku antibiotických liečiv. Racionálna (cieľená) antibiotická liečba umožňuje používanie menej nákladných antibiotík užšieho spektra s minimálnym rizikom nárastu rezistencie. Opiera sa o predchádzajúcu úspešnú izoláciu a laboratorne vyšetrenie citlivosti pôvodcu ochorenia. Pre efektívne využitie týchto informácií má rozhodujúci význam spôsob vykonania a najmä forma interpretácie laboratorneho vyšetrenia citlivosti.

Interpretácia výsledku mikrobiologického vyšetrenia je komplikovaná a sťažená tým, že sledované baktérie bývajú aj súčasťou bežnej bakteriálnej flóry dýchacích orgánov. Preto zhodnotiť nález a dať informáciu klinickému pracovníkovi, či ide o kmeň nosičský alebo o kmeň podieľajúci sa na bakteriálnej superinfekcii, alebo ide o vyvolávanie bakteriálnej infekcie je možné len vďaka spolupráci mikrobiológa a klinického pracovníka. Na potvrdenie infekcie bakteriovej etiológie je potrebné odobrať ďalšie laboratorne parametre pre vylúčenie vírusového pôvodcu (CRP, prokalcitonín, leukocyty a iné).

Literatúra:

1. CORNAGLIA, G. – COURCOL, R. – HERMANN, J. L. et al. 2012. *European manual of Clinical Microbiology*. 1st Edition. 2012. ISBN 978-2-87805-026-4.
2. LISMOND, A. – CARBONELLE, S. et al. 2012. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from vaccinated and non-vaccinated patients with a clinically confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia in Belgium. In *International J Antimicrob Agents*. 2012, 39: 208-216.
3. LADHANI, S. et al. 2010. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease Europe, 1996-2006. In *Emerg Infect Dis*: 2010, 19, 3, 95-98.
4. ŠPALEKOVÁ, M. 2010. Legionelózy – klinický obraz, epidemiológia, diagnostika a liečba. In *Via practica* (4): 155-158.
5. BÁRTŮ, V. 2009. Antibiotická liečba respiračných infekcií. In *Med Pro Praxi* 6 (1): 34-37.
6. MARCHESE, A. – ESPOSITO, S. et al. 2012. Does the adoption of EUCAST susceptibility breakpoints affect the selection of antimicrobials to treat acute community acquired respiratory tract infections? In *BMC Infectious Diseases*. 2012, 12: 181.

Hlavný odborník MZ SR pre všeobecné lekárstvo
Všeobecná zdravotná poisťovňa, a. s.
Slovenská spoločnosť všeobecného praktického lekárstva (SSVPL)
Slovenská spoločnosť všeobecného lekárstva pre dospelých SLS (SSVLD SLS)

pozývajú všeobecných lekárov pre dospelých
na vzdelávacie semináre k odborným usmerneniam MZ SR

PROGRAM

1. Delegované odbery v ambulancii všeobecného lekára – správna prax
2. „Predoperačné vyšetrenia“ a všeobecný lekár – manažment pacienta
3. Aktuálne informácie pre VLD v pôsobnosti príslušnej pobočky VšZP, a. s.
4. Diskusia k odborným usmerneniam MZ SR a spolupráci s VšZP, a. s.

Čas konania seminárov: 15:00 – 18:00 hod.

Miesta konania: **sídla pobočiek Všeobecnej zdravotnej poisťovne, a. s.**

Termíny, miesta konania, moderátori a prednášatelia:

24. 10. 2014 (streda) Banská Bystrica

moderuje MUDr. Peter Marko, MPH, KO pre VL za PSK
MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA a MUDr. Patrícia Eftimová, MPH

28. 10. 2014 (utorok) Bratislava, Ondavská 3

moderuje MUDr. Iveta Vaverková, MPH
MUDr. Jana Striško Senčáková, MPH a MUDr. Michal Kovár

28. 10. 2014 (utorok) Poprad

moderuje MUDr. Eva Bérešová
MUDr. Martina Jandzíková a MUDr. Peter Marko, MPH

12. 11. 2014 (streda) Košice

moderuje MUDr. Diana Ganajová, KO pre VL za KSK
MUDr. Eva Jurgová, PhD. a MUDr. Peter Bakič

12. 11. 2014 (streda) Žilina

moderuje MUDr. Peter Marko, MPH, KO pre VL za PSK
MUDr. Martina Jandzíková a MUDr. Viliam Chromý

12. 11. 2014 (streda) Nitra

moderuje MUDr. Božena Uherová, KO pre VL za NSK
MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA a MUDr. Jana Striško Senčáková, MPH

12. 11. 2014 (streda) Trenčín

moderuje MUDr. Miriam Holendová, KO pre VL za TSK
MUDr. Iveta Vaverková, MPH a MUDr. Michal Kovár

26. 11. 2014 (streda) Prešov

moderuje MUDr. Diana Ganajová, KO pre VL za KSK
MUDr. Eva Bérešová a MUDr. Peter Marko, MPH

26. 11. 2014 (streda) Trnava, sídlo VÚC, Starohájska 10

moderuje MUDr. Eva Jurgová, PhD.
MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA a MUDr. Peter Bakič

Infekcia ľudskými papilomavírusmi a možnosti efektívnej prevencie jej skorých a neskorých následkov očkovaním

Doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA¹, MUDr. Anna Šujanská¹, doc. MUDr. Oľga Červeňová, PhD.², prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.¹

¹ Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine a Univerzitná nemocnica Martin

² I. detská klinika Lekárskej fakulty UK a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

Abstrakt: Infekcia ľudskými papilomavírusmi (HPV) je asociovaná s rozvojom viacerých benígnych, ako aj malígnych stavov a chorôb. Vzhľadom na dokázaný onkogénny potenciál patrí HPV medzi významné ľudské patogény. V súčasnosti existujú účinné možnosti prevencie HPV infekcie a jej následkov – očkovanie, ktoré je určené nielen pre ženy, ale aj pre mužov. Cieľom práce bolo vyhodnotenie údajov týkajúcich sa informovanosti o možnosti očkovania proti infekcii HPV získaných dotazníkovou metódou na vzorke 432 adolescentiek (16,21 ± 1,7 roka). Štúdia bola realizovaná v rokoch 2010 a 2011 na ôsmich stredných školách na Slovensku. Respondentky odpovedali na tri základné otázky týkajúce sa HPV infekcie a možnosti jej prevencie očkovaním. Väčšina respondentiek (93,98 %) bola oboznámená s problematikou možnosti očkovania proti HPV, pričom najčastejším zdrojom informácií boli médiá a lekár-gynekológ (spolu 81 %). Aj napriek dobrej informovanosti o tejto problematike bolo zaočkovaných len 5,79 % dievčat. Vzhľadom na najlepšiu účinnosť očkovania pri jeho realizácii v prepupertálnom období, kľúčovú úlohu v jeho odporúčaní zohrávajú všeobecní lekári pre deti a dorast. Nemenej dôležití sú aj všeobecní lekári pre dospelých a lekári-špecialisti, ktorí sa stretávajú s HPV-asociovanými ochoreniami.

Kľúčové slová: ľudské papilomavírusy, nádorové ochorenia, očkovanie, onkogénny potenciál, premalígne lézie anogenitálnej oblasti, prevencia

Summary: Human papillomavirus (HPV) infection is associated with the development of various benign and also malign conditions and diseases. Regarding the proven oncogenic potential of HPV, this pathogen belongs to the important human pathogens. Nowadays, there are effective tools for the prevention of HPV infections and its consequences – vaccination, which is for both men and women. The aim of our research was to evaluate the data about the knowledge of the HPV vaccination possibility through the questionnaires in the population of 432 adolescent girls (16.21±1.7 years). The study was performed in period of 2010 – 2011 in eight high schools in Slovakia. Respondents responded to the three basic questions about the HPV infection and its prevention by vaccination. The majority of the participants (93.98 %) were already familiar with the topic of HPV vaccination and the most frequent source of information was media and physiciangynaecologist (all together 81 %). Despite good awareness about this topic, only 5.79 % of the participating girls have been already vaccinated against HPV. Based on the better efficacy of the vaccination through its performance during the prepubertal period, the key role in its recommendation play paediatricians. Other important players are the general practitioners for adults and physiciansspecialists, which are dealing with the issue of HPV-associated diseases and conditions.

Key words: human papillomavirus, oncologic diseases, vaccination, oncogenic potential, premalignant lesions in anogenital region, prevention

Medzi vírusy s dokázaným onkogénnym potenciálom patria ľudské papilomavírusy (*human papillomavirus*, HPV). Infekcia HPV patrí medzi najčastejšie pohlavne prenosné ochorenia, hoci existujú aj iné možnosti prenosu. Okolo 5 – 10 % detí sa nakazí týmto onkogénnym vírusom ešte pred začatím sexuálnych aktivít, najmä od matky počas pôrodu.¹¹ S počiatkom sexuálneho života rýchlo stúpa podiel infikovaných jedincov. Celkovo poznáme 120 známych genotypov HPV, spomedzi ktorých má okolo 30 vysokú afinitu k anogenitálnej oblasti. Časť z nich vyvoláva genitálne bradavice (condylomata accu-

minata) a časť má naopak potenciú vyvolať vznik premalígnych a neskôr malígnych lézií, a to najmä v anogenitálnej oblasti (okolo 18 tzv. onkogénnych HPV). Z onkogénnych HPV typov sa v populácii najčastejšie vyskytujú HPV-16, 18, 31, 33 a 45. Z nich typy 16 a 18 sú zodpovedné za približne 70 % prípadov rakoviny krčka maternice, ako aj iné extragenitálne formy rakoviny, predovšetkým análny karcinóm, tonzilárny karcinóm či niektoré iné zhubné nádory v oblasti ústnej dutiny, orofaryngu a laryngu (obrázok 1).^{37,39,43,45} V prípade extragenitálnych nádorových ochorení je ich výskyt me-

nej často asociovaný s HPV v porovnaní s rakovinou krčka maternice (najvýraznejšia asociácia je pri análnom a tonzilárnom karcinóme) a tieto nádory sú aj zriedkavejšie. Efekt HPV očkovania je pri prevencii týchto ochorení o niečo menší a výsledky možno očakávať ešte v dlhšom horizonte než v prípade prevencie rakoviny krčka maternice.

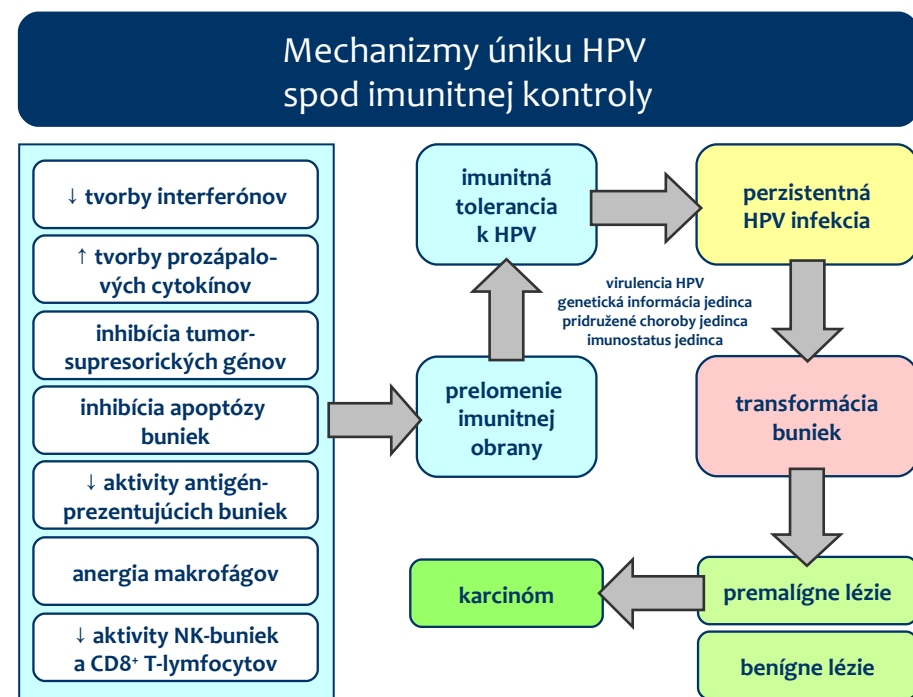
V priebehu života dochádza k infekcii u väčšiny jedincov, avšak nie je možné predvídať, s ktorým konkrétnym typom HPV sa stretnú a u koho sa infekcia vyvinie do malígnej transformácie.^{23,31} Vzhľadom na onkogénny potenciál patrí HPV medzi závažné ľudské patogény. Približne 15 % všetkých nádorových ochorení je spojených s rôznou vírusovou infekciou. Z tohto počtu je asi 50 % priamo zapríčinených HPV, pričom okolo 95 % z toho predstavuje karcinóm krčka maternice. Väčšina infekcií HPV prebieha asymptomaticky a imunitný systém hostiteľa dokáže infekciu účinne eliminovať a zničiť (tzv. *spontánnym clearance*). V istých prípadoch (10 – 30 % infikovaných jedincov) však dochádza k prelomeniu obranných línií organizmu s následnou perzistentnou infekciou a neskorším rozvojom malígnej premeny postihnutých buniek.^{24,36} Príčiny vzniku perzistujúcej HPV infekcie sú rôzne a závisia jednak od virulence konkrétneho HPV typu, jednak od genetických faktorov, pridružených ochorení, ako aj stavu imunity daného jedinca (obrázok 1).^{10,24}

Objav onkogénneho potenciálu HPV vírusov a identifikácia konkrétnych typov zodpovedných za vznik prekanceróz a následne malígnych ochorení viedol k snahe vyvinúť účinný preventívny spôsob – očkovanie. Súčasnú vakcínu sú preventívne, nie terapeutické. Vo viacerých krajinách bola HPV vakcína začlenená do národných imunizačných schém či medzi odporúčané očkovania. V súčasnosti sú na Slovensku registrované dve vakcíny proti HPV: kvadrivalentná Silgard® (Merck Sharp & Dohme) a bivalentná vakcína Cervarix® (GlaxoSmithKline). (obrázok 3). V klinickom skúšaní je aj deväťvalent-

Obrázok 1 HPV-asociované choroby a vyvolávajúce HPV genotypy (voľne podľa DE JOSE, et al., 2011)⁹

HPV-asociované choroby	
choroba	HPV typ
rakovina krčka maternice	16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35
rakovina pošvy a vulvy	16, 18, 31, 33
rakovina konečníka	16, 18, 31, 33
rakovina penisu	16, 18
rakovina orofaryngu a tonzíl	16, 18
rakovina ústnej dutiny a hrtana	16, 18
genitálne bradavice	6, 11
respiračná papilomatóza	6, 11
orálne papilómy	6, 11
kožné bradavice	1, 2, 3, 4, 27, 57

Obrázok 2 Mechanizmy úniku HPV vírusu spod imunitnej kontroly a dôsledky infekcie



ná vakcína obsahujúca genotypy HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58.¹² Obe dostupné vakcíny sú vysoko účinné v prevencii rakoviny krčka maternice a premalígnych genitálnych lézií (cervikálnych, vulvárnych, vaginálnych) vyvolaných HPV-16 a 18. Na základe tzv. skríženej ochrany je efektívnosť vakcín rozšírená aj o niektoré príbuzné, vo vakcíne neobsiahnuté HPV typy, ako napr. HPV-31, 33 či 45. Pri kvadrivalentnej vakcíne je účinok rozšírený o preventívny efekt proti vzniku premalígnych análnych lézií, análneho karcinómu (HPV-16, 18, 31,

33) i genitálnych bradavíc vyvolaných typmi HPV-6 a 11, ktoré sú v tejto vakcíne obsiahnuté.^{7,21,41}

Materiál a metódy prieskumu

Cieľom práce bolo štatistické spracovanie a vyhodnotenie údajov týkajúcich sa informovanosti o možnosti očkovania proti infekcii HPV získaných dotazníkovou metódou na vzorke adolescentiek vo veku 14 až 18 rokov. Štúdia bola realizovaná v rokoch 2010 a 2011 na ôsmich stredných školách na Slovensku, šiestich gymnáziách, obchodnej akadémii a strednom odbornom učilišti (Bratislava, Dolný Kubín, Nováky, Levice, Želiezovce, Žiar nad Hronom, Žilina). V sledovanej vzorke študentiek (n = 432) bol priemerný vek $16,21 \pm 1,7$

roka. Opýtané respondentky uvádzali len vek. V dotazníku boli použité otvorené aj zatvorené otázky, na ktoré mali žiačky odpovedať zvolením jednej alebo viacerých odpovedí po vysvetlení, ako majú s dotazníkom pracovať a na čo je dotazník určený. Dotazník bol rozdáný náhodným výberom dievčatám v triedach vybraných stredných škôl. Písomné vypracovanie dotazníka trvalo približne päť minút. Dotazníkom s 3 otázkami sa zisťovalo, aká je informovanosť dievčat o možnostiach očkovania proti rakovine krčka maternice a koľko dievčat v súbore je zaočkovaných.

Výsledky prieskumu

Ako prvú dostali študentky otázku, či už počuli o možnosti očkovania proti infekcii HPV. Spomedzi opýtaných až 93,98 % dievčat bolo oboznámených s touto problematikou (graf 1).

Študentky mali ďalej uviesť, odkiaľ získali informácie o možnosti zaočkovania. Mladých ľudí v súčasnosti najviac ovplyvňujú masmédiá, čo sa odzrkadlilo vo výsledkoch prieskumu: takmer polovica z nich uviedla médiá ako základný zdroj znalostí o tejto problematike. Druhou najčastejšou odpoveďou bol lekár-gynekológ, ktorého uviedlo až 28,94 % dievčat. Rodina tu tiež zohráva dôležitú úlohu, 9,26 % opýtaných uviedlo svoju rodinu ako miesto, kde sa o tejto problematike dozvedeli. Kamarátov ako zdroj informácií uviedlo 3,7 % dievčat. V najmenšej miere to boli študentky v škole (graf 2). Spomedzi všetkých dievčat bolo proti HPV zaočkovaných len 25 dievčat, t. j. 5,79 % (graf 3).

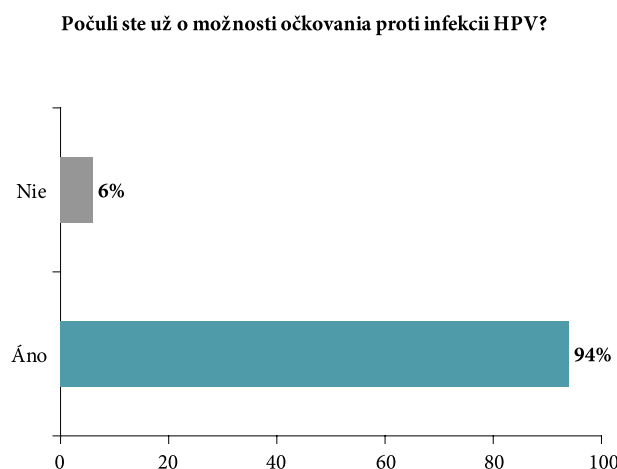
Diskusia

Očkovanie proti HPV predstavuje unikátny spôsob prevencie perzistujúcej HPV infekcie a jej skorých či neskorých následkov. Napriek jasne dokázanému preventívnemu potenciálu a bezpečnosti registrovaných vakcín, preočkovanosť v skúmanej kohorte bola nízka, a to aj pri

Obrázok 3 Vybrané charakteristiky registrovaných vakcín proti HPV

Registrované vakcíny proti HPV		
prípravok	SILGARD. [Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]	Cervarix. Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant
cieľové ochorenie	premalígne genitálne lézie (cervikálne, vulvárne, vaginálne), CA krčka maternice, genitálne bradavice, premalígne análne lézie, análny karcinóm	premalígne genitálne lézie (cervikálne, vulvárne, vaginálne), CA krčka maternice
schéma očkovania	3 dávky (0., 2., 6. mesiac) 9-13-roční: 2 dávky (0. a 6. mesiac)	3 dávky (0., 1., 6. mesiac) 9-14-roční: 2 dávky (0. a 6. mesiac)
cieľové HPV typy	HPV-6, 11, 16, 18	HPV-16, 18
tvorba protilátok	≈ 100 %	≈ 100 %
cross-protektivita	ÁNO	ÁNO
cieľová skupina	od 9. roku života (ženské aj mužské pohlavie)	od 9. roku života (ženské pohlavie)

Graf 1 Informovanosť o možnosti očkovania proti infekcii HPV infekcii



pomerne vysokej informovanosti respondentiek o tejto problematike. Podľa štatistických údajov IMS Data-view bol celkový počet zaočkovaných proti HPV v období 2007 – júl 2014 na Slovensku 61 925 jedincov, čo predstavuje preočkovanosť v populácii 9- až 57-ročných približne 1,67 % (graf 4). Nedávny prieskum ukázal, že reálne znalosti adolescentov o tejto problematike sú nedostatočné a na špecifické otázky týkajúce sa jednotlivých aspektov HPV infekcie, jej následkov a možnosti prevencie odpovedalo správne menej ako polovica respondentov.⁴⁴ Mladá generácia často čerpá informácie predovšetkým z rôznych internetových zdrojov, ktoré nemusia byť validné.³⁵ Nevyhnutné sú preto cieleňé informačné kampane prinášajúce potrebné poznatky prezentované so zreteľom na cieľovú vekovú kategóriu.^{3,34} Takéto kampane zvyšujúce objektívnu informovanosť laickej (a do istej miery aj odbornej) verejnosti vedú k významnému nárastu zaočkovanosti proti HPV.^{16,43}

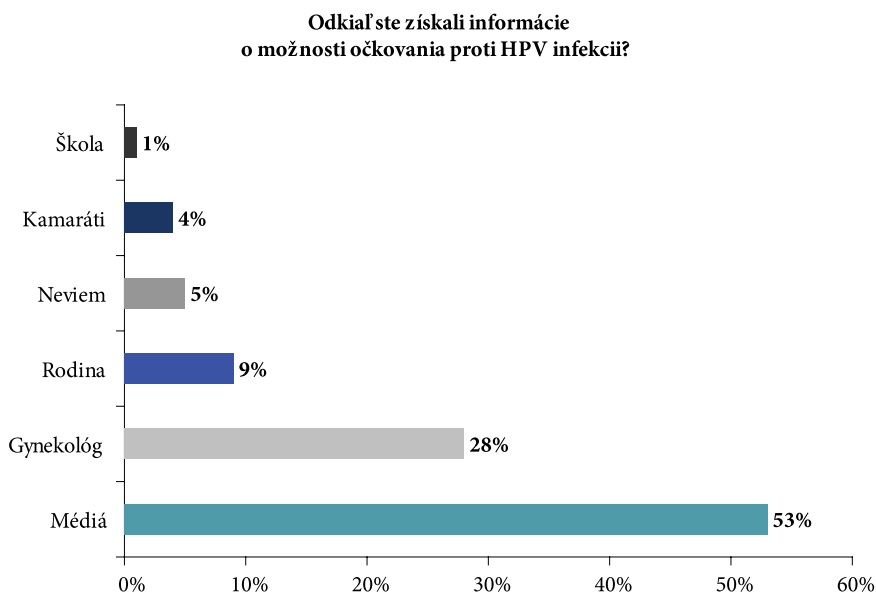
Vzhľadom na najlepšiu imunogenitu a účinnosť očkovania pri jeho realizácii pred začatím pohlavného života, majú kľúčovú úlohu v jeho odporúčaní a pri odbornom poradenstve všeobecní lekári pre deti a dorast. Vakcíny proti HPV možno aplikovať súčasne s inými vakcínami, napr. v rámci národného imunizačného programu.²⁴ Navyše, u prepubertálnych jedincov je možné použiť aj dvoj dávkovú schému poskytujúcu dostatočnú ochranu.¹⁰ Vzhľadom na fakt, že s HPV infekciou sa môže človek stretnúť kedykoľvek v priebehu života a čas kontaktu s onkogénnym rizikovým HPV typom je nepredpovedateľný, nemalý význam pri odporúčaní očkovania proti HPV majú aj všeobecní lekári pre dospelých, gynekológovia ako aj iní špecialisti stretávajúci sa s HPV infekciou a jej následkami.^{38,44}

Očkovanie proti HPV má definované krátko-, stredno- ako aj dlhodobé ciele (obrázok 4). Štúdie priniesli jasné dôkazy o naplnení ako krátkodobých, tak aj strednodobých cieľov, pričom nové dáta potvrdzujú aj dosahovanie dlhodobých cieľov, ktoré sú pri očkovaní proti HPV najvýznamnejšie.^{1,4,8,17,29,32,41}

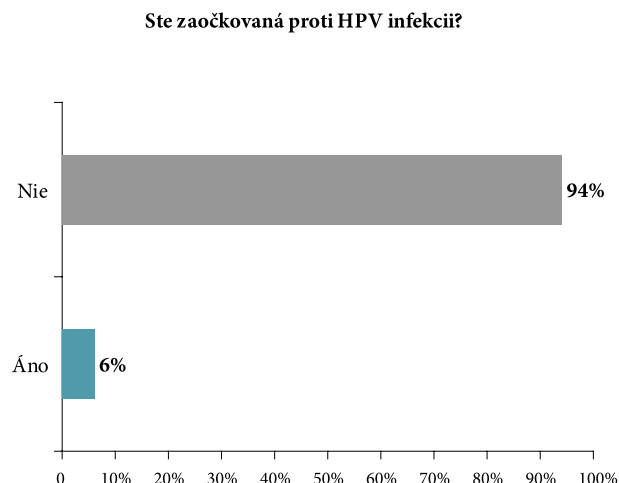
Okrem ekonomického aspektu očkovania proti HPV sa na nízkej preočkovanosti a nedostatočnej informovanosti ľudí môžu podieľať viaceré faktory. V súvislosti s očkovaním proti HPV vznikli diskusie ohľadom možného negatívneho vplyvu na absolvovanie preventívnych prehliadok či na sexuálne správanie očkovaných jedincov.¹⁹ Štúdie dokázali, že očkovanie neohrozuje skrining a nevedie k jeho zanedbávaniu,³⁰ ani k zvýšeniu počtu sexuálnych partnerov či k vzniku rizikového sexuálneho správania.^{14,26,30} Naopak, niektorí autori zaznamenali po očkovaní zodpovednejšie sexuálne správanie u očkovaných žien.²⁷

Ďalšou diskutovanou témou je výskyt možných vedľajších príhod v súvislosti s očkovaním proti HPV. Na základe jednotlivých štúdií, ako aj ich meta-analýz možno konštatovať, že obe dostupné vakcíny sú bezpečné a dobre tolerované.^{3,6,28} Tak ako pri každom inom lieku či vakcíne, pri HPV vakcínach sa tiež môžu vyskytnúť očakávané i neočakávané lokálne aj systémové reakcie. Najčastejšie boli pozorované lokálne reakcie v mieste aplikácie (bolestivosť, začervenanie, opuch). Zo systémových reakcií sú najfrekvencovanejšie hyperpyrexia, bolesti hlavy, únava a myalgie. Ojedinele a veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť aj závažnejšie nežiaduce účinky ako anafylaktická reakcia (1,6 – 2,6 prípadov na 100 000 dávok), či niektoré demyelinizačné ochorenia. Popísané boli aj synkopy, čo treba zohľadniť v čase po aplikácii vakcíny (pacient by mal byť sledovaný v ambulancii aspoň 30 minút po podaní). Vzťah k novej indukcii autoimunitných ochorení bol v recentných štúdiách vylúčený.^{18,22} Aj napriek tomu u veľmi malého počtu

Graf 2 Zdroj informácií o možnosti očkovania proti HPV infekcii



Graf 3 Zaočkovanosť dievčat v súbore proti HPV infekcii



vysoko predisponovaných jedincov sa môže pravdepodobne očkovanie proti HPV spolupodieľať na indukcii autoimunity v kontexte s inými environmentálnymi činiteľmi či vnútornými faktormi jedinca, a preto je potrebné pokračovať v monitoringu výskytu vedľajších príhod po aplikácii vakcín.^{15,33} Naopak, HPV očkovanie je pre pacientky so systémovým lupusom odporúčané, a to vzhľadom na zvýšené riziko perzistujúcej HPV infekcie a jej negatívnych následkov v tejto skupine pacientov.⁴² Ideálne je očkovanie ešte v prepubertálnom veku.²⁵ Štúdie tiež vylúčili súvis medzi očkovaním proti HPV a zvýšením rizika venózneho trombembolizmu. Pacientky, u ktorých došlo v trombotickej príhode, mali kombináciu viacerých rizikových faktorov pre hlbokú venózu trombózu (fajčenie, nadváha, užívanie antikoncepcie, diagnostikovaný trombofilný stav, dlhodobá hospitalizácia a imobilizácia).^{2,40} V štúdiách sa dokázalo, že HPV očkovanie nemá negatívny vplyv na kvalitu života očkovaných jedincov.¹³

Pri HPV očkovaní sa začína venovať pozornosť aj mužské-

mu pohlaviu. Okrem prevencie vzniku niektorých typov rakoviny (konečníka, orofaryngu) je pozornosť upriamená aj na prevenciu vzniku genitálnych bradavíc, ako aj karcinómu penisu.²⁰ Viaceré štúdie dokázali účinnosť HPV očkovania u mužov vo vzťahu k významnému poklesu výskytu genitálnych bradavíc.³² Okrem toho očkovanie mužov sprostredkuje prenesenú ochranu aj pre ich partnerky.

Záver

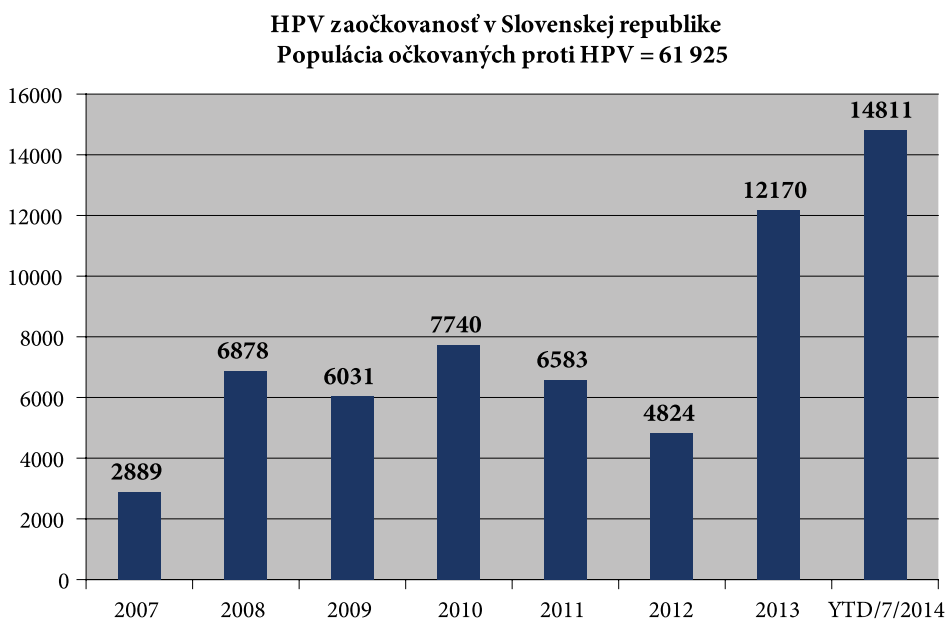
Očkovanie proti HPV predstavuje významný nástroj modernej preventívnej medicíny proti vzniku HPV infekcie, ako aj jej skorých či neskorých následkov. Po očkovaní dochádza k výraznejším a silnejším imunitným reakciám ako pri prirodzenej infekcii a k rozvoju efektívnej a dlhotrvajúcej imunitnej ochrany. Štúdie ukázali jasné naplnenie krátkodobých aj strednodobých cieľov očkovania, a to jednak prevenciu pred vznikom samotnej infekcie či jej perzistujúceho priebehu, ako aj profylaktický účinok pred vznikom anogenitálnych premalígnych lézií (cervikálnych, vaginálnych, vulvárnych, análnych). V súčasnosti štúdie prinášajú dôkazy aj o naplnení dlhodobých cieľov – prevencie HPV-asociovaných nádorových ochorení, predovšetkým rakoviny krčka maternice a konečníka. Očkovanie je efektívne

bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu HPV, pričom najvýhodnejšie je jeho načasovanie do obdobia pred začatím pohlavného života. U prepubertálnych jedincov je možné použiť aj dvoj dávkovú schému, ktorej účinnosť bola dokázaná štúdiami. Vakcíny proti HPV majú výborný bezpečnostný profil a výskyt závažných vedľajších príhod je veľmi zriedkavý. V súčasnosti sa pozornosť zameriava aj na očkovanie mužského pohlavia a prevenciu extragenitálnych nádorových ochorení.

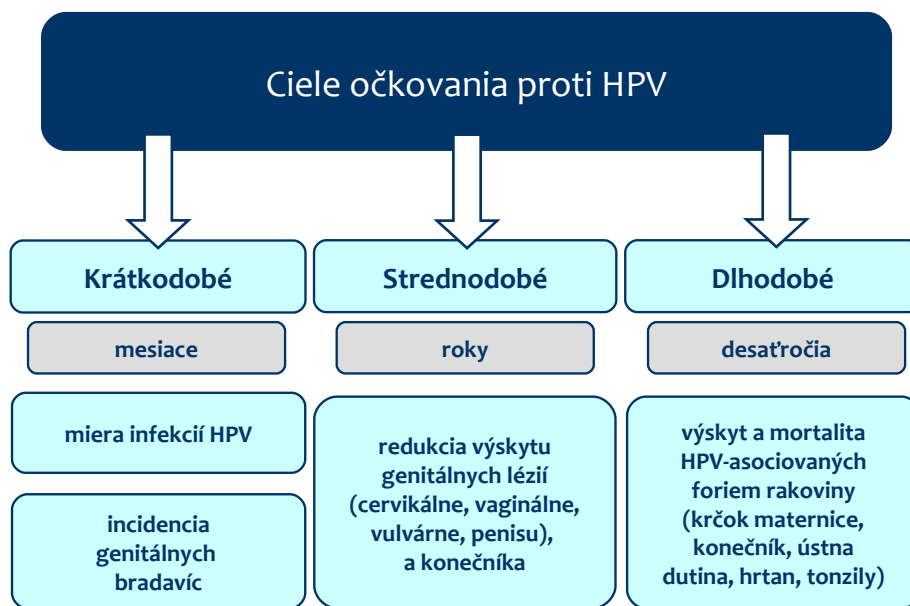
Literatúra:

1. ALI, H. et al. 2013. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *Brit Med J*, 346, 2013, pp. F2032.
2. ARNHEIM-DAHLSTROM, L. et al. 2013. Autoimmune,

Graf 4 Celková zaočkovanosť proti HPV kompletnou schémou dostupnými registrovanými vakcínami na Slovensku. Zdroj: IMS Dataview 2014



Obrázok 4 Definované ciele očkovania proti HPV



neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *Brit Med J*, 347, 2013, p. f5906.

3. ARULKUMARAN, S. – DENNY, L. – CHAIN, J. 2013. Safety of HPV vaccination: A FIGO statement. International Federation of Gynecology Obstetrics. *Int J Gynekol Obstetrics*, 123, 2013, pp. 187-188.
4. BONANNI, P. et al. 2010. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine*, 28, 2010, pp. 4719-4730.
5. BYNUM, S. A. et al. 2011. HPV vaccine information-seeking behaviors among US physicians: government, media, or colleagues? *Vaccine*, 29, 2011, pp. 5090-5093.
6. CASKEY, R. 2014. No association of HPV vaccination with serious adverse events. *J Pediatr*, 164, 2014, p. 1240.
7. CASTELLSAGUÉ, X. et al. 2011. End-of-study safety, immu-

- nogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 105, 2011, pp. 28-37.
8. CROWE, E. et al. 2014. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *Brit Med J*, 348, 2014, p. g1458.
 9. DE JOSÉ, R. – VAN ESSO, D. – MESZNER, Z. 2011. Position paper – HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr*, 170, 2011, pp. 309-321.
 10. DOBSON, S. R. M. et al. 2013. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 dose in young women. *J Am Med Assoc*, 309, 2013, pp. 1793-1802.
 11. DOERFLER, D. et al. 2009. Human papillomavirus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, pp. 487.e1-487.e5.
 12. DROLET, M. et al. 2014. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer*, 134, 2014, p. 2264-2268.
 13. ERIKSSON, T., TORVINEN, S., WOODHALL, S.C., et al. Impact of HPV16/18 vaccination on quality of life: a pilot study. *Eur J Contracep Reprod Health Care*, 18, 2013, pp. 364-371.
 14. FORSTER, A. S. et al. 2012. Human papillomavirus vaccination and sexual behaviours: Cross-sectional and longitudinal surveys conducted in England. *Vaccine*, 30, 2012, pp. 4939-4944.
 15. GATTO, M. et al. 2013. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 32, 2013, pp. 1301-1307.
 16. GEREND, M. A. – SHEPHERD, M. A. – LUSTRIA, M. L. A. 2013. Increasing human papillomavirus vaccine acceptability by tailoring messages to young adult women's perceived barriers. *Sex Trans Dis*, 40, 2013, pp. 401-405.
 17. GERTIG, D. M. et al. 2013. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Medicine*, 11, 2013, pp. 227.
 18. GRIMALDI-BENSOUA, L. et al. 2014. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 275, 2014, pp. 398-408.
 19. GRIMES, R. M. – BENJAMINS, L. J. – WILLIAMS, K. L. 2013. Counselling about the HPV vaccine: desexualize, educate, and advocate. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 26, 2013, pp. 243-248.
 20. GIULIANO, A. R. et al. 2011. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*, 364, 2011, pp. 401-411.
 21. HARPER, D. M. et al. 2006. HPV Vaccine Study Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from randomized control trial. *Lancet*, 367, 2006, pp. 1247-1255.
 22. HARRIS, T. et al. 2014. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*, 32, 2014, pp. 1061-1066.
 23. CHLÍBEK, R. – SMETANA, J. – BOŠŤÍKOVÁ, V. 2011. Současnost registrovaných HPV vakcín. *Pediatr Praxi*, 12, 2011, pp. 17-22.
 24. JESEŇÁK, M. et al. 2013. Praktický pohľad na očkovanie proti ľudskému papilomavírusu. *Pediatrics (Bratisl.)*, 8, 2013, ss. 7-11.
 25. JESEŇÁK, M. et al. 2013. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá Fronta, 2013. 1. vydanie. 240 s.
 26. KOWALCZYK MULLINS, T. L. et al. 2012. Adolescent perceptions of risk and need for safer sexual behaviour after first human papillomavirus vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166, 2012, pp. 82-88.
 27. LIDDON, N. C. – LEICHLITER, J. S. – MARKOWITZ, L. E. 2012. Human papillomavirus vaccine and sexual behaviour among adolescent and young women. *Am J Prev Med*, 42, 2012, pp. 44-52.
 28. MACARTNEY, K. K. et al. 2013. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*, 36, 2013, pp. 393-412.
 29. MARKOWITZ, L. E. et al. 2013. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2010. *J Infect Dis*, 208, 2013, pp. 385-393.
 30. MATHER, T. – McCAFFERY, K. – JURASKOVA, I. 2012. Does HPV vaccination affect women's attitudes to cervical cancer screening and safe sexual behaviour? *Vaccine*, 30, 2012, pp. 3196-3201.
 31. MOCOVÁ, E. 2010. Nepodceňujeme rozsah a riziká HPV infekcií? *Pediatrics (Bratisl.)*, 2010, 5, s. 95 – 99.
 32. MUNK, C. et al. 2012. Genital warts in men: a large, population-based cross-sectional survey of Danish men. *Sex Trans Infect*, 88, 2012, pp. 640-644.
 33. PELLEGRINO, P. et al. 2014. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev*, 13, 2014, pp. 736-741.
 34. PERKINS, R. B. et al. 2014. Missed opportunities for HPV vaccination in adolescent girls: a qualitative study. *Pediatrics*, 2014, doi:10.1542/peds.2014-0442.
 35. PIAS-PELETEIRO, L. – CORTES-BORDOY, J. – MARTINON-TORRES, F. 2013. Dr. Google: What about the human papillomavirus vaccine? *Hum Vaccines Immunother*, 9, 2013, pp. 1712-1719.
 36. PIERNGELI, A. et al. 2011. Interferon-induced gene expression in cervical mucosa during human papillomavirus infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 24, 2011, pp. 217-223.
 37. RIBEIRO, K. B. et al. 2011. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: result from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol*, 40, 2011, pp. 489-502.
 38. ROLAND, K. B. et al. 2014. Primary care providers human papillomavirus vaccine recommendations for the medically underserved: a pilot study in U.S. federally qualified health centers. *Vaccine*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.098>.
 39. ROTNÁGLOVÁ, E. et al. 2011. HPV involvement in tonsillar cancer: prognostic significance and clinical relevant markers. *Int J Cancer*, 129, 2011, pp. 101-110.
 40. SCHELLER, N. M. et al. 2014. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *J Am Med Assoc*, 312, 2014, p. 187-188.
 41. SCHILLER, J. T. – CASTELLSAGUÉ, X. – GARLAND, S. M. 2012. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 30S, 2012, pp. F123-138.
 42. SOYBILGIC, A. et al. 2013. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic lupus erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol*, 11, 2013, pp. 29.
 43. SUKEGAWA, A. et al. 2014. Three-year questionnaire survey on human papillomavirus vaccination targeting new female college students. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, doi:10.1111/jog.12500.
 44. ŠVIHROVÁ, M. et al. 2013. Projekt AURORA – znalosti adolescentov o prevencii rakoviny krčka maternice. *Pediatrics (Bratisl.)*, 8, 2013, ss. 251-256.
 45. WAKEHAM, K. – KAVANAGH, K. 2014. The burden of HPV-associated anogenital cancers. *Curr Oncol Rep*, 16, 2014, pp. 402.

Preventívne prehliadky v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých

MUDr. Peter Marko, MPH

všeobecný lekár pre dospelých, Veľká Lomnica

Abstrakt: V praxi všeobecného lekára pre dospelých (ďalej VLD) predstavuje periodická preventívna prehliadka základ preventívne orientovanej starostlivosti v primárnom kontakte. Najčastejším rizikovým faktorom kardiovaskulárnych a onkologických ochorení je možné vďaka intervencii VLD predísť. V širokej verejnosti je význam preventívnej prehliadky stále podceňovaný; tomuto faktoru zodpovedá 15 % dospelých populácie, ktorá pravidelne preventívne prehliadky u všeobecného lekára absolvuje.

Kľúčové slová: prevencia, primárny kontakt, význam všeobecného lekára, rozšírené kompetencie, potreba širšej osvetly

Summary: In the practice of a general practitioner for adults (GP) the periodic preventive examination represents the basis of prevention-oriented primary care. The most common risk factors of cardiovascular and cancer diseases can be prevented through the GP's intervention. The importance of preventive examinations is still underestimated by the broad public; this fact corresponds to a mere 15 % of adults who regularly go through preventive examinations with a GP.

Key words: prevention, primary care, meaning of a GP, advanced competencies, need for wider education

Postoj verejnosti k vlastnému zdraviu

Význam preventívnej starostlivosti v modernej medicíne si uvedomujú nielen zdravotnícki pracovníci, ale i zdravotné poisťovne. S prichádzajúcim rozširovaním kompetencií všeobecných lekárov pre dospelých sa zlepšujú možnosti včasnej diagnostiky najzávažnejších kardiovaskulárnych a onkologických ochorení. Identifikácia zdravotných rizík a zachytenie ochorení v skorom štádiu uľahčujú terapiu a zlepšujú celkovú prognózu pacienta. Dôvodom slabého záujmu dospelých populácie o prevenciu je nízke povedomie o preventabilite závažných ochorení, pocit nepotrebnosti absolvovať akékoľvek vyšetrenie a návštevu lekára, „keď nemám žiadne ťažkosti a cítim sa zdravo“. Ignorácia stavu vlastného zdravia je taktiež podmienená pracovnou vyťaženosťou, časovým stresom pracujúcich a netrpezlivosťou časti našich pacientov.

Frekvencia preventívnych prehliadok dospelých

Náplň a periodicitu preventívnych prehliadok (ďalej PP) legislatívne upravuje príloha č. 2 zákona č. 577/2004 Z. z. v súlade s jeho najnovšou novelou – predpisom č. 41/2013 Z. z. – platnou od 1. 4. 2013. Štandardný interval PP u VLD je každé 2 roky, v prípade darcov krvi, orgánov alebo tkanív je to 12 mesiacov. Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti môže vykonať PP po uplynutí najmenej 731 dní od predchádzajúcej prehliadky. Pri skoršej realizácii nebude zo strany zdravotných poisťovní (ďalej ZP) uhradená. Na túto skutočnosť treba myslieť hlavne vtedy, ak VLD vykonáva preventívnu prehliadku u nového pacienta, prichádzajúceho od pediatra alebo iného VLD.

Príprava pacienta na preventívnu prehliadku sestrou

Plánovanie a realizácia odberu krvi, vykonanie EKG zá-

znamu pacientom nad 40 rokov, antropometrické merania (výška, hmotnosť, BMI, obvod pásu), meranie TK a pulzu, vyšetrenie moču chemicky a sedimentu, TOKS pacientom nad 50 rokov, kontrola očkovania sú predpísanou náplňou prehliadky, vyžadujúcou zručnú a komunikatívnu sestru. Rozhovor s pacientom pri aktualizácii anamnestických údajov za ostatné 2 roky zefektívňuje výkon PP v praxi. Angažovanosť zdravotníckeho personálu v prevencii pozitívne vplýva na spoluprácu pacientov pri nasledujúcich PP a na ich ochotu rešpektovať odporúčania týkajúce sa prevencie a životného štýlu. Súčasťou PP je vykonanie elektrokardiografického záznamu 12-zvodovým prístrojom a jeho príprava na popis všeobecným lekárom. Ak ambulancia nedisponuje EKG prístrojom, predlžuje sa realizácia a zhrnutie výsledku preventívnej prehliadky, čo často ovplyvňuje pohľad pacienta na lekárovu odbornosť.

Laboratórne vyšetrenia

Legislatívne určené parametre nezodpovedajú reálnym potrebám komplexného skriningu ani očakávaniam pacienta. Sú to: sedimentácia, krvný obraz vrátane diferenciálneho rozpočtu, glykémia, kreatinín, moč chemicky a močový sediment, hladina cholesterolu a triacylglycerolov (posledné uvedené sa realizuje vo veku 17 – 18 a nad 40 rokov, neskôr každé 2 roky). Od 1. 4. 2013 nepatria do rozsahu vyšetrení ALT, AST a GMT.

Kvalitná anamnéza a vyšetrenie – základ pre budúcnosť

Starostlivý odber anamnézy, najmä pri prvej PP u nového pacienta, tvorí základ komplexného prehľadu o pacientovi a jeho príbuzných. Rodinná anamnéza sa zameriava na kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, endokrinopatie, nádorové ochorenia, trombózy, poruchy hemostázy, náhle úmrtia mužov do 55. roku života

a žien do 65. roku života. V osobnej anamnéze je potrebné sa cielene pýtať na údaje o absolvovaných operáciách, hospitalizáciách, úrazoch, alergické prejavy, u žien aj počet pôrodov, aborty, menštruačný cyklus, menopauzu, klimakterické ťažkosti. Veľmi dôležitý je monitoring aktuálne užívaných liekov, ktoré majú pacienti neraz duplicitne ordinované viacerými lekármi bez vzájomnej koordinácie. V procese zosúladenia preskripcie liekov má všeobecný lekár kľúčové miesto. Z abúзов sa treba zamerať na fajčenie, konzumáciu kávy, alkoholu, prípadne drog. Sociálna a pracovná anamnéza sa využíva na komplexné posúdenie rizík u pacienta. Zisťujú sa aj ďalšie dôležité informácie, ako sú zmena telesnej hmotnosti, pravidelnosť moču a stolice, ťažkosti s vyprázdňovaním, prípadný únik moču a stolice, kvalita spánku a celkový pocit zdravia/choroby.

Nasleduje podrobné fyzikálne vyšetrenie, auskultácia, palpácia, základné vyšetrenie venózneho systému. Dôležité je zisťovanie deformít chrbtice a dolných končatín. Popis záznamu EKG vyšetrenia 12-zvodovým prístrojom sa vykonáva u pacientov po 40. roku života; zdravotné poisťovne vyžadujú pre zazmluvnenie výkonu a úhradu doklad o vzdelaní lekára na vyhodnocovanie EKG záznamu, doklad o nadobudnutí a certifikát o zhode EKG prístroja. Po splnení predpísaných podmienok a zazmluvnení ZP akceptujú a preplácajú tento výkon nad rámec kapitácie. Pri kontrolnej činnosti vykonanej PP revízní lekári vyžadujú EKG vyšetrenie VLD, prípadne internistom s časovým odstupom maximálne 1 mesiac. Prehľad vykazovania prehliadky a EKG je uvedený v tabuľke 1.

Kontrola vykonaného očkovania u dospelého

Jediné povinné očkovanie u dospelých plne hrazené ZP je proti tetanu (a diftérii). Preočkovanie sa vykonáva každých 15 rokov, mladí pacienti sú preočkovávaní až vo veku 30 rokov, nakoľko očkovanie touto vakcínou vykonáva pediater u detí vo veku 13 rokov. Pacientom je možné odporučiť aj očkovanie trivalentnou vakcínou s doplatkom, pokrývajúcou profylaxiu proti tetanu, diftérii a pertussis. U diabetikov je potrebné kontrolovať očkovanie proti hepatitíde typu B, u rizikovaných indikovaných pacientov aj vakcináciu proti chrípke a pneumokokom. Spôsob vykazovania a úhrada očkovaní k 1. 9. 2014 sa uvádzajú v tabuľke 2.

Test na okultné krvácanie v stolici (TOKS)

Poistenci ZP Union a VŠZP nad 40 rokov majú nárok na TOKS periodicky každé 2 roky. Poistenci Dôvera majú takéto vyšetrenie uhrádzané vo veku nad 50 rokov. Časový odstup medzi ukončenou PP a TOKS je maximálne 8 týždňov. V prípade pozitívneho testu je nevyhnutné pacienta odoslať na kolonoskopické vyšetrenie, nakoľko nezanedbateľná časť pacientov s hemoroidmi môže mať súčasne v hrubom čreve adenomatózny polyp alebo karcinóm. Najčastejšie používané imunochemické testy iFOB poskytujú dostatočnú senzitivitu a špecificitu pre potreby skríningu v národnom rozsahu. Od 1. 7. 2014 VŠZP zvýšila úhradu za zrealizovaný výkon TOKS na 12 EUR (pozitívny i negatívny). Novšie iFOB testy zlepšili komfort odberu stolice pre pacienta tým, že obsahujú pribalené papierové podložky, ktoré umožňujú zachytenie

Tabuľka 1 Preventívne výkony, spôsob vykazovania a úhrady zdravotnými poisťovňami

	Dg	Výkon	Počet bodov k 1.8.2014	Úhrada ZP
Periodická preventívna prehliadka periodicita á 2 roky	Z00.0	160	Dôvera: 350 x 0,039 € Union: 350 x 0,040 € VŠZP: 390 x 0,040 €	13,65 € 14,00 € 15,60 €
Preventívna prehliadka u darcov krvi periodicita á 12 mesiacov	Z52.00	160	detto	detto
EKG vyšetrenie 12-zvodovým prístrojom vrátane popisu záznamu	Z00.0	5702	Dôvera: 550 x 0,0078 €	4,29 €
	Z00.0	5702	Union: 550 x 0,0076 €	4,18 €
	Z00.0	5702p	VŠZP: 550 x 0,007635 €	4,20 €
	Z00.0	15p	VŠZP: 100 x 0,039833 €	3,98 €

Tabuľka č. 2 Vykazovanie preventívneho očkovania od 01. 10. 2014

Druh očkovania	Dg.	Výkon	ZP	Počet bodov	Úhrada ZP
diftéria - tetanus (povinné)	Z00.0	252b	Dôvera	70 x 0,0398 €	2,79 €
	Z00.0	252b	Union	0 x 0,0266 €	1,86 €
	Z00.0	252b	VŠZP	70 x 0,0266 €	1,86 €
chrípka	Z25.1	252b	Dôvera	70 x 0,0398 €	2,79 €
			Union	70 x 0,0482 €	3,37 €
			VŠZP	70 x 0,0266 €	1,86 €
vírusová hepatitída A vírusová hepatitída A/B kliešťová encefalitída pneumokokové infekcie	Z20.5	252b	Dôvera	70 x 0,0398 €	2,79 €
	Z24.6		Union	70 x 0,0266 €	1,86 €
	Z24.1		VŠZP	70 x 0,0266 €	1,86 €
	Z23.8				
diftéria - tetanus - pertussis (voliteľné)	Z.27.8	252b	Dôvera	70 x 0,0398 €	2,79 €
			Union	70 x 0,0266 €	1,86 €
			VŠZP	70 x 0,0266 €	1,86 €

Tabuľka 3 Spôsob vykazovania štandardizovaného testu na okultné krvácanie v stolici (TOKS)

	Dg	Frekvencia	Bodovaný výkon podľa výsledku testu	Vek pacienta	Úhrada ZP
Dôvera	Z12.1	1 x za 2 roky viazané na výkon 160	cena za výkon zahŕňa aj náklady na kúpu štandardizovaného TOKS 159z – negatívny 159a – pozitívny 159x – nevrátený test	nad 50 rokov	159z – 7,02 € 159a – 7,02 € 159x – 7,02 €
Union	Z00.0	1 x za 2 roky bez väzby na výkon 160		nad 40 rokov *	159z – 6,04 € 159a – 6,04 € 159x – 2,01 €
VšZP	Z12.1	1 x za 2 roky viazané na výkon 160 +/- 2 mesiace		nad 40 rokov **	159z – 12,0 € 159a – 12,0 € 159x – 3,02 €

* Periodickú preventívnu prehliadku (výkon 160) u poistencov vo veku 40 – 50 rokov je možné akceptovať aj ako samostatný výkon, bez súčasne poskytnutých výkonov 159z alebo 159a.

** Interval medzi výkonom 160 a 159 môže byť maximálne dva mesiace.

nie stolice a presnejší odber vzorky. Spôsob vykazovania a úhrada TOKS k 1. 9. 2014 je uvedený v tabuľke 3.

Odporúčanie gynekologickej preventívnej prehliadky

Mnoho žien, najmä v menopauze a po skončení aktívneho pohlavného života odmieta absolvovať periodické prehliadky u gynekológa a mamografické vyšetrenie. Karcinóm prsníka je najčastejší nádor v ženskej populácii a karcinóm krčka maternice patrí k najlepšie preventabilným tumorom, preto je osveta pri prehliadke u VLD nezastupiteľná. Pacientku je vhodné vyzvať, aby na dohodnutý termín PP priniesla lekárske záznam od gynekológa o výsledku preventívnej prehliadky a mamografie. Tento postup sa v praxi osvedčil ako efektívny a systematický.

Odporúčanie urologickej preventívnej prehliadky

Pri PP u mužov je vhodné anamnesticky sa zamerať na mikčné ťažkosti, nyktúriu, polakizúriu, pocit nedostatočného vyprázdnenia, prípadne na erektilnú dysfunkciu. Mnohí muži očakávajú túto otázku od svojho lekára, proaktívny prístup lekára uľahčí komunikáciu o citlivých problémoch. Niekedy si priamo vyžadujú výmenný lístok na urologické vyšetrenie a svoje problémy komunikujú s urológom.

Preventívne prehliadky pacientov s onkologickým ochorením

So zlepšujúcou sa liečbou nádorových ochorení sa predlžuje prežívanie pacientov liečených pre onkologické ochorenia, zlepšuje sa počet dosiahnutých remisií. Pacienti sú dispenzarizovaní u onkológa, absolvujú periodicky predpísaný rozsah vyšetrení, zameraných na tumorom zasiahnutý orgán a výskyt prípadných metastáz. Okrem spolupráce s onkológom je vhodné zamerať sa v starostlivosti o spoločného pacienta na možnú existenciu ďalšieho nádorového ochorenia, ktoré sa, bohužiaľ, vyskytuje pomerne často.

Akceptácia preventívnej prehliadky pacientom

Účasť dospelých pacientov na PP v roku 2013 dosahovala

podľa údajov ZP maximálne 15 %. Jasne prevažovali ženy vo veku 35 – 45 rokov. Muži absolvovali PP najmä po 45. roku života. Zvýšenú účasť na PP vykazovala najmä časť populácie so zdravým životným štýlom. Naopak, prehliadkam sa často vyhýbajú osoby s rizikovými faktormi, ako sú obezita, fajčenie, dyslipidémia, metabolický syndróm a hyperurikémia. Adherencia pacientov k účasti na PP značne závisí od komplexnosti prehliadky, časového manažmentu či napr. nutnosti cestovať do vzdialenej internej ambulancie na EKG vyšetrenie. Spokojný pacient častejšie rešpektuje odporúčania lekára a akceptuje jeho autoritu pri opakovanej pozvánke na PP.

Elektronická komunikácia v preventívnej starostlivosti

Pacientom je vhodné odporučiť, aby si v ZP aktivovali bezplatnú službu „preventívna pripomienka“ s voľbou spôsobu zasielania pozvánok na PP. Pozvánku je možné dostať formou SMS do mobilu, elektronicky e-mailom, prípadne poštou.

Autorita lekára a rešpektovanie odporúčaní pacientom

Zodpovední a precízni lekári to v súčasnosti nemajú ľahké, pretože vo väčšine prípadov realizujú defenzívnu medicínu. Postupujú tak často z obavy pred sťažnosťami (mnohokrát nepodloženými) svojich pacientov. Pacienti nerešpektujúci lekárske odporúčania, napr. na diétne stravovanie, zmenu životného štýlu, redukciu telesnej hmotnosti a pohybovú aktivitu sú paradoxne lekármi a zdravotnou poisťovňou nepostihnuteľní. Nevyvážená pozícia vo vzťahu lekár – pacient a možnosť slobodnej zmeny lekára a zdravotnej poisťovne znižujú efektívnosť preventívnych aktivít VLD. Dlhoročná informovanosť všeobecného lekára o pacientovom zdravotnom a psychickom stave aj jeho životnom štýle mu dávajú najväčšiu šancu pozitívne motivovať jeho zodpovednosť za vlastné zdravie. V komunikácii s pacientom treba rešpektovať jeho schopnosť pochopiť rady lekára, stupeň vzdelania i povahové črty. Individuálny prístup k pacientovi je umením, ktorému sa lekári učia po celý profesionálny život.

Literatúra: u autora

Možnosti diagnostiky okultného krvácania v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých

MUDr. Ján Hencel, MSc., MUDr. Lýdia Očipková
Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Podolíneč

Abstrakt: Autori prezentujú výsledky vyhodnotenia testov na vyšetrenie okultného krvácania v stolici (TOKS) počas troch rokov v dvoch ambulanciách všeobecných lekárov pre dospelých (VLD). Výsledky porovnávajú s publikovanými údajmi iných autorov a na základe vlastných zistení navrhujú úpravy v manažmente vykonávania tohto ambulantného vyšetrenia. Pri svojej práci aktuálne využívajú kvantitatívny imunochemický TOKS, ktorý pre jeho efektivitu a spoľahlivosť odporúčajú na širšie využitie.

Kľúčová slová: prevencia, kolorektálny karcinóm, test na okultné krvácanie

Summary: The authors present the results of three-year follow-up examinations of faecal occult blood tests (FOBT) at two general practitioners' offices. The results are compared with other published data and modifications to the examination to the examination management are suggested based on own research. The authors currently utilise the quantitative immunochemical FOBT, which they also recommend for wider use given its efficiency.

Key words: prevention, colorectal carcinoma, faecal occult blood test

Aktuálne tretie obdobie v skríningu kolorektálneho karcinómu (KRCa) na Slovensku trvá od roku 2012, keď bolo vydané Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva SR, ktoré usmerňuje jeho realizáciu v praxi. Zavedením primárnej kolonoskopie vznikli špeciálne endoskopické pracoviská zaradené do programu skríningu KRCa. Začalo sa používať nové označenie vykazovaných výkonov pre zdravotné poisťovne. Súčasne bol sprístupnený elektronický formulár na spracovanie skríningových a primárnych skríningových kolonoskopií.¹⁻³ KRCa je prakticky jediné nádorové ochorenie, pri ktorom majú všeobecní lekári pre dospelých (VLD) v rukách nástroj na aktívne včasné vyhľadávanie tohto ochorenia – test na okultné krvácanie v stolici (TOKS). Ak je test pozitívny, pacient je odoslaný na kolonoskopické vyšetrenie za účelom stanovenia presnej diagnózy. Zvýšením kvality testov používaných v ambulanciách VLD a počtu vyšetrených pacientov môžu VLD optimalizovať počet kolonoskopických vyšetrení a súčasne znížiť výskyt a úmrtnosť na KRCa.⁴ Viac informácií možno získať aj na webových stránkach, ktoré sa venujú zabezpečeniu starostlivosti o pacientov

s hereditárne podmieneným ochorením využitím dotazníkov v zmysle Barcelonskej deklarácie: <http://www.krca.sk/files/e3/publikacie/2013-01-21-Burda-vyzva-sumar.pdf>, <http://www.krca.sk/files/e3/publikacie/2013-01-06-dotaznik-barcelona.pdf>.

Epidemiológia

V Európe zomrie ročne na KRCa 230 000 pacientov a pribudne 440 000 novodiagnostikovaných ochorení.¹ V priemere každý európsky všeobecný lekár zistí každý rok 1 – 2 nové prípady KRCa.⁵ Podľa posledných publikovaných údajov bolo v roku 2012 na Slovensku 3 963 novodiagnostikovaných pacientov s touto diagnózou.⁶ Vo výskyte KRCa na 100 000 obyvateľov u oboch pohlaví je Slovensko na prvom mieste v Európe, od roku 2008 je však KRCa na vzostupe nielen na Slovensku, ale v celej Európe.⁶ Primárna prevencia má zásadný význam hlavne u väčšiny populácie. Pri geneticky podmienenom ochorení úprava stravy či iné preventívne opatrenia nie sú účinné.⁷

Tabuľka 1 Rizikové faktory KRCa. Zdroj: spracované podľa HRČKA, R. Prevencia kolorektálneho karcinómu⁷

Stravovanie				
Vysokoenergetická strava	Vysoký príjem cukru	Príjem červeného mäsa	Nízky príjem ovocia a zeleniny	Vyprážené mäso a vajcia
Fajčenie				
Telesná inaktivita				
Nedostatok telesného pohybu sa podieľa na vzniku KRCa asi 15%				
Obezita				

Spolupráca na skríningu v populácii

Konečným cieľom každého skrínungu v populácii by malo byť zásadné zníženie počtu pokročilých a neliečiteľných stavov alebo – ako je to aj v prípade KRCa – významné zníženie incidencie a mortality ochorenia. Prvým predpokladom na dosiahnutie cieľa je zabezpečiť čo najvyššiu účasť cieľovej skupiny na odporúčaných vyšetreniach. Vyžaduje si to hľadanie metód, ktorými by bolo možné v populácii navodiť adekvátne preventívne správanie sa. Aby bolo úspešné, je potrebné poznať príčiny, ktoré ľuďom bránia správať sa preventívne.⁷ Účasť na skríningu KRCa pomocou TOKS sa v literatúre uvádza od 30 do 90 % z celej cieľovej skupiny. Ide však o štúdie vykonávané regionálne a na menších súboroch. Zatiaľ nikto nepublikoval percentuálnu mieru účasti na celonárodnom programe.

Ktoré typy KRCa možno skrínin- gom zistiť?

a) Včasný typ karcinómu

TOKS je na vyhľadávanie včasného typu KRCa vhodnejší než na zisťovanie adenómov, pretože tieto krvácajú menej často a menej intenzívne. Zachytiť tento typ karcinómu je pre prognózu vývoja ochorenia zásadné, pretože až 90 % pacientov po včasnom chirurgickom zákroku prežije viac než 5 rokov a touto metódou je možné znížiť mortalitu na KRCa v populácii. Ideálne by bolo, keby sa skríning robil raz ročne alebo

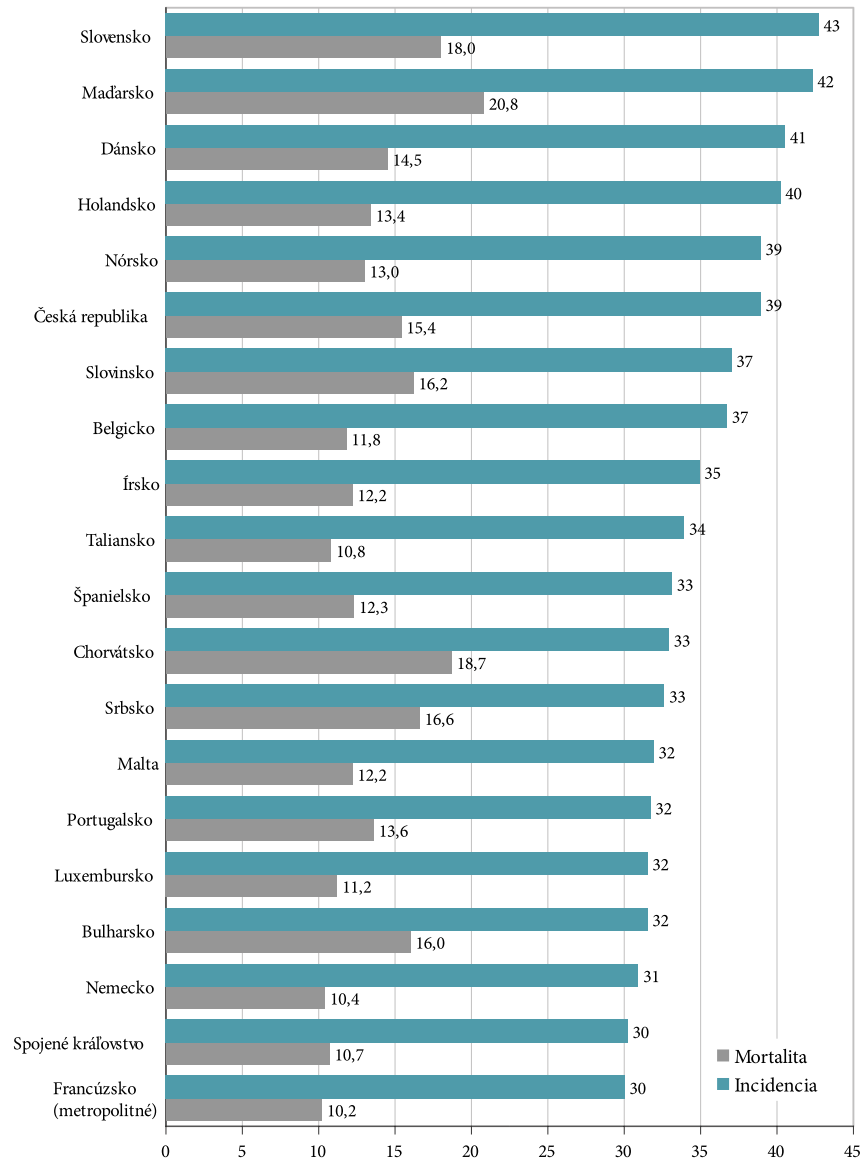
najmenej raz za dva roky. Treba počítať s tým, že temer každý včasný typ karcinómu musí byť riešený chirurgicky, čo zvyšuje finančné náklady na zdravotnú starostlivosť v lôžkových zdravotníckych zariadeniach.

b) Adenómový polyp

Hlavnou skríninovou metódou na zisťovanie adenómových polypov je endoskopia. Prevalencia adenómov je asi 30-krát vyššia než včasných typov karcinómov. Adenómy je možné pri endoskopickom vyšetrení vidieť, hoci zhruba 25 % adenómov menších než 5 mm unikne pozornosti lekára.⁸ Miera nerozpoznania je pravdepodobne ešte vyššia pri malých léziách nepolypoidného charakteru. Endoskopický skríning zachytením premalých lézií, ktoré nie je potrebné odstraňovať chirurgicky, dokáže znížiť incidenciu KRCa a stáva sa tak aj finančne efektívnym. Keďže vývoj adenóm – karcinóm trvá minimálne 10 rokov, nemusí sa endoskopický skríning robiť tak často ako TOKS, čo tiež znižuje finančné náklady. Pravdou však je, že až 90 % adenómov sa netransformuje na kar-

Graf 1 Incidencia a mortalita kolorektálneho karcinómu v Európe na 100 000.

Zdroj: www.europacoln.com



Štandardizovaná incidenciu na svetovú populáciu

cinóm, takže ich odstraňovaním je populácia zrejme nadbytočne endoskopovaná. Ak by však bolo možné vopred určiť, ktorý adenóm sa vyvinie do karcinómu a ktorý nie, stratégia diagnostiky by bola iná. V prípade skrínungu adenómov sú jedinými metódami sigmoidoskopia a kolonoskopia. Skrývajú však v sebe riziko perforácie a krvácania, hoci nie je štatisticky významné. Kompromisom by mohla byť stratégia skrínungu výlučne veľkých adenómov, pretože tieto majú veľký potenciál prechodu do malignity. TOKS lepšie odhalí veľké adenómy v porovnaní s menšími. Odhalením a odstránením veľkých polypov je možné dosiahnuť redukciiu incidencie KRCa až o 20 %, čo podporuje túto stratégiu.⁷

Ciele práce

1. Zistiť počet potenciálne uskutočniteľných vyšetrení TOKS za posledné 3 roky.
2. Zistiť podiel, počet a trendy vyšetrení TOKS za posledné 3 roky.

3. Zistiť počet odoslaných/odmietnutých/vykonaných kolonoskopií v pomere k pozitívnym TOKS testom.
4. Porovnať prácu ambulancie s dostupnými štatistickými údajmi v SR a EÚ. Zistiť slabé miesta a navrhnúť zlepšenia.

Metodika práce

Na meranie autori zvolili retrospektívnu štúdiu a sledovali 2 obdobia:

1) rok 2012: bez možnosti použitia g-TOKS (guajakolový test, ktorý zistí prítomnosť akéhokoľvek hemoglobínu v stolici) a kvalitatívneho i-TOKS (test špecifický na zistenie prítomnosti ľudského hemoglobínu alebo jeho časti) bez známeho cut-off („odstrihnutie“, arbitrárne stanovená úroveň hladiny hemoglobínu v stolici, nad ktorú sa výsledok testu hodnotí ako pozitívny; pri použití i-TOKS je to 75 ng/ml),

2) roky 2013 – 2014: s možnosťou použitia kvantitatívneho i-TOKS (qi-TOKS, test s najvyššou senzitivitou a špecifitou) s cut-off 75 ng/ml v ambulancii.

Medzi uvedenými typmi TOKS testov existuje rozdiel v senzitivite a špecifite (obrázok 1).

V roku 2014 boli spracované a aproximáciou dopočítané údaje za prvých 9 mesiacov, aby bolo možné výsledky porovnávať.

Kritériá pre zaradenie do štúdie boli:

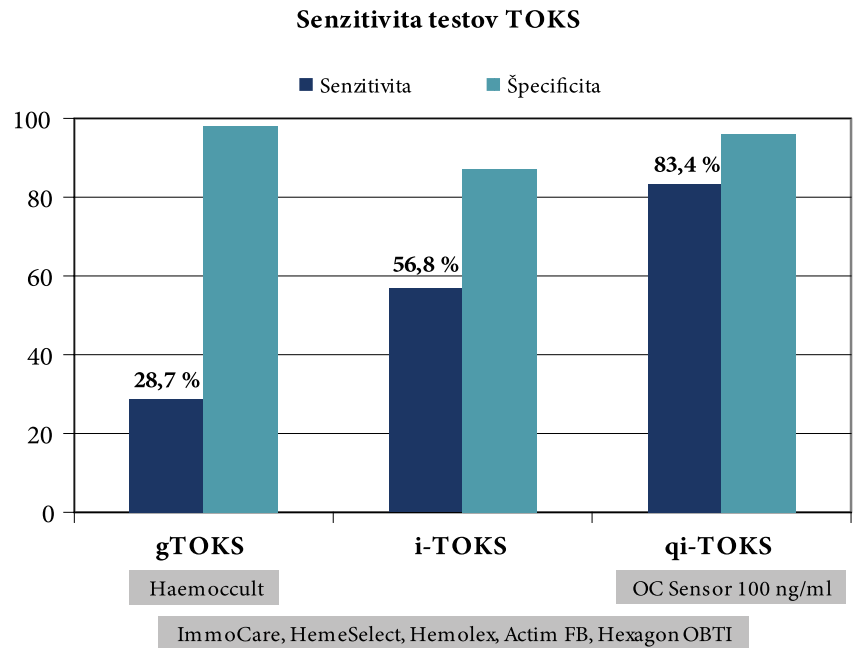
1. všetci pacienti registrovaní v ambulancii VLD,
2. použitie filtra v softvérovom vybavení ambulancie pre: a) počet pozitívnych, negatívnych a pacientmi znehodnotených testov, b) vek pacienta verifikovaný z dokumentácie, c) výsledok TOKS testu zistený zo záznamu v softvéri, ak bol urobený, d) softvérový filter pre obdobie rokov 2012 – 2014.

Do štúdie boli zaradení všetci pacienti v sledovaných obdobiach.

Tabuľka 2 Počet vyšetrených pacientov

Počet indikovaných pacientov na vyšetrenie TOKS v našich ambulanciách (2 ambulancie VLD – každá á 1 765 pacientov)					
muži		ženy		spolu	
736		914		1 650	
Počet indikovaných pacientov na vyšetrenie TOKS/rok (indikovaní/2=)					
368		457		825	
Počet vyšetrených pacientov					
190	51,63 %	299	65,42 %	489 (59,66 %)	2012
301	81,79 %	348	76,15 %	649 (80,24 %)	2013
179	48,46 %	257	56,24 %	436 (52,85 %)	2014 (9 mes.)
239	64,95 %	342	74,84 %	581 (70,46 %)	2014 uprav.
270	73,37 %	345	75,49 %	615 (74,55 %)	Priemerne ročne za roky 2013 – 2014

Obrázok 1 Senzitivita a špecifita TOKS⁹



Výsledky

Počet pacientov indikovaných na vyšetrenie i-TOKS bol 1 650, z toho bolo 736 mužov a 914 žien. Vzhľadom na interval vyšetrenia TOKS testu raz za 2 roky bol stanovený počet 825 pacientov ročne.

V roku 2013 sa bolo vykonaných 80,24 % vyšetrení i-TOKS a za obdobie rokov 2013 – 2014 spolu takmer 75 %, čo je v literatúre považované za vysokú úroveň skríningu, ktorá má jednoznačný dosah na zníženie počtu ochorení KRCa. Nezanedbateľný bol aj finančný prínos pre ambulanciu. Za vykonané vyšetrenia bol príjem od zdravotných poisťovní takmer 4 900 € za 3 roky, t. j. asi 140 €/mesačne/ambulancia. Pri súčasnom zvýšení úhrady za výkon TOKS je možné dosiahnuť príjem asi 245 €/mesačne/ambulancia. Od 1. 7. 2014 totiž došlo k zmene úhrady za výkon TOKS zo strany VŠZP, ktorá je aktuálne za vyšetrenie pod kódmi 159a a 159z 12 €/1 vyšetrenie. Autori uvádzajú celkové počty nimi vykonaných vyšetrení

Tabuľka 3 Počet vyšetrení TOKS, kolonoskopií a diagnóz stanovených na základe kolonoskopie

Počet indikovaných pacientov na vyšetrenie TOKS v ambulancii (2 ambulancie VLD – každá à 1 765 pacientov)		
muži	ženy	spolu
736	914	1650
Počet indikovaných pacientov na vyšetrenie TOKS/rok (indikovaní/2=)		
368	457	825
Počet a % pacientov k počtu vyšetrení		
Vyšetrených	1 719	Za 3 r.
Vyšetrených (%)	573 (69,45 %)	Priemer/rok
Pozitívnych vyšetrení	213	Za 3 r.
Pozitívnych vyšetrení (%)	71 (12,39 %)	Priemer/rok
Kolonoskopií	77	Za 3 r.
Kolonoskopií	25,67 (4,48 %)	Priemer/rok
Počet nevyšetrených indikovaných	136	Za 3 r.
Počet nevyšetrených indikovaných (%)	45,33 (7,91 %)	Priemer/rok
KRCa	3	Za 3 r.
KRCa (%)	1 (0,17 %)	Priemer/rok
Polypy	16	Za 3 r.
Polypy (%)	5,33 (0,94 %)	Priemer/rok
Iné nálezy	58	Za 3 r.
Iné nálezy (%)	19,33 (3,37 %)	Priemer/rok
Úmrtie	1	Za 3 r.
Úmrtie (%)	0,33 (0,058 %)	Priemer/rok

ni TOKS za 3 roky, priemer vyšetrení za rok, ďalej počty kolonoskopií a ich diagnostické výsledky (tabuľka 3).
Vo výsledkoch bol vysoký podiel pozitívnych vyšetrení –

12,39 %, pričom v literatúre je uvádzaný počet cca 4 – 8 %. Z uvedených výsledkov je dôležitý vysoký podiel pacientov, ktorí napriek pozitívnemu výsledku TOKS neab-



© fotolia.com

solvovali kolonoskopické vyšetrenie (136 za 3 roky). Na základe predbežných výsledkov takmer 2/3 z týchto pacientov boli poučení a objednaní na kolonoskopické vyšetrenie, ale neabsolvovali ho.

Záver

V ambulanciách VLD je potrebné nielen vykonávať TOKS, ale aj osvetu medzi pacientmi. Najdôležitejšie je:

1. Vykonávať skrining TOKS v čo najvyššej miere (optimálne nad 50 – 60 %).
2. Sledovať a kontrolovať absolvovanie odporúčaného kolonoskopického vyšetrenia u pacientov s pozitívnym TOKS. Zvýšiť adhérenciu k vyšetreniu u pacientov zlepšením vlastného prístupu.
3. Uprednostniť vyšetrenie i-TOKS na POCT analyzátoch (POCT – point of care testing, testovanie v mieste poskytovania zdravotnej starostlivosti, mimo laboratórneho zázemia) s nastaveným správnym cut-off za účelom najvyššej senzitivity a špecificity vyšetrenia a vyššej zachytnosti polypov oproti kvalitatívnym i-TOKS.
4. Sledovať výsledky TOKS na celoslovenskej úrovni aj prostredníctvom aktivizácie pracovnej skupiny zloženej zo všeobecných lekárov a gastroenterológov. Po pravidelnej analýze dát navrhovať a vykonávať zmeny, aby boli zabezpečené čo najlepšie výsledky – zvýšiť rozsah a kvalitu skriningu s následným znížením morbiditu a mortalitu na KRCa v SR.

Literatúra:

1. HRČKA, R. 2009. Realizácia skriningu kolorektálneho karcinómu v SR. 2009. *Via practica*, zv. 6, 5: 223.
2. Ministerstvo zdravotníctva SR. 2011. *Vestník Ministerstva zdravotníctva SR*. Bratislava : Obzor, 2011. Čiastka 19 – 31, s. 217 – 226.
3. HRČKA, R. 2012. Skrining kolorektálneho karcinómu. Október 2012. [cit. 25. 9. 2014] s. 10 – 14. Dostupné na internete: www.krca.sk.
4. BENDOVIÁ, J. – KAŇUCH, J. 2011. Všeobecné preventívne a vyhľadávacie postupy pri nádorových ochoreniach. *Odporučené postupy pre všeobecných praktických lekárov*. 2011. S. 1 – 20.
5. SEIFERT, B. 2012. *Screening kolorektálneho karcinómu*. Praha : Maxdorf, 2012. s. 112. ISBN 978-80-7345-306-0.
6. International Agency for Research on Cancer. 2014. [cit. 30. 9. 2014] Dostupné na internete: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
7. HRČKA, R. 2010. *Prevenia kolorektálneho karcinómu*. [cit. 30. 9. 2014] Dostupné na internete: <http://www.onkologia.infoma.sk/prevenia-kolorektalnego-karcinomu/>.
8. Rex, D. et al. 1997. Colonoscopic miss rates and adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. 1997; 112: 24 – 28. Zdroj: HRČKA, R. 2010. *Prevenia kolorektálneho karcinómu*. [cit. 30. 9. 2014] Dostupné na internete: <http://www.onkologia.infoma.sk/prevenia-kolorektalnego-karcinomu/>.
9. KOCNA, P. a kol. 2010. *Průkaz okultního krvácení ve stolici – FOBT – screening KRCA*. [cit. 25. 9. 2014] Dostupné na internete: <http://dec53.lf1.cuni.cz/Kocna/elearning/ocult1.htm>.

Karcinóm hrubého čreva – manifestácia s jedenapolročným odstupom od preventívnej prehliadky

MUDr. Mária Francová

Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, NATURDENT, s. r. o., Poprad

Karcinóm hrubého čreva a konečníka (KRCA) je vo svete najrozšírenejšou gastrointestinálnou malignitou. Každý rok postihne viac ako 940 000 nových pacientov, pričom u viac ako polovice z nich je diagnostikovaný už v pokročilom štádiu ochorenia. Ročne na KRCA zomrie pol milióna pacientov.² Celosvetovo patrí Slovensko medzi krajiny s najvyšším výskytom rakoviny hrubého čreva (15 % mužov a 12 % žien), čo predstavuje asi 2 800 nových prípadov ročne.³ Najčastejšie vzniká malignou transformáciou slizničných polypov rekta a hrubého čreva. Tieto zmeny môžu byť zapríčinené genetickými aj environmentálnymi faktormi. Premena polypu na karcinóm trvá 10 až 15 rokov. Zväčša je až do svojho pokročilého štádia asymptomatický. Ak je KRCA diagnostikovaný včas, je úspešnosť vyliečenia približne 93 %, v prípade metastáz do iných orgánov klesá možnosť prežitia len na 8 %. Vzniku KRCA možno predísť včasným identifikovaním a odstránením polypov hrubého čreva a konečníka skôr, než sa z nich vyvinie karcinóm. KRCA patrí k onkologickým ochoreniam, ktoré je možné skriningovými metódami (test na okultné krvácanie v stolici – TOKS) včas zachytiť, odstrániť, a tým znížiť incidenciu a mortalitu na toto ochorenie v celej populácii.³ Vyšetrenie TOKS je zo zákona uhrádzané z verejného zdravotného poistenia v rámci preventívnej prehliadky raz za 2 roky⁴ pacientom nad 40 rokov (Union, VŠZP), resp. 50 rokov (Dôvera). V súčasnosti sa najviac používa kvalitatívny i kvantitatívny imunochemický test, ktorý vykazuje 77 % citlivosť na prítomnosť KRCA, 48 % citlivosť na zistenie polypov hrubého čreva a 89 % špecifitu.⁵ Jeho realizácia je pre pacienta i lekára podstatne jednoduchšia než pri guajakovom teste. Okrem dočasného prerušenia užívania kyseliny acetylsalicylovej a antikoagulačnej terapie nie je počas testovania potrebná žiadna diéta.

Na Slovensku je diagnostikovaných približne 1 700 prípadov KRCA ročne už v štádiu metastáz do pľúc, pečene, mozgu, obličiek a močového mechúra.² Pri stágingu ochorenia sa okrem histologizácie tumoru, resp. jeho metastáz, využívajú pri vyšetrovaní zobrazovacie metódy (RTG, USG, CT, MRI), pretože od ich výsledkov závisí ďalší postup liečby. Zvolený spôsob terapie je ovplyvnený veľkosťou a lokalizáciou tumoru, štádiom ochorenia i celkovým stavom pacienta a prítomnosťou pridružených ochorení. Chirurgický zákrok, chemoterapia a rádioterapia sa využívajú osobitne alebo v kombinácii na odstránenie tumoru a metastáz, na ich

zmenšenie alebo paliatívnu liečbu. Pacienti následne v predpísaných intervaloch absolvujú pravidelné lekárske prehliadky. Kontrola pozostáva z klinického a laboratórneho vyšetrenia, USG brucha, kolonoskopie, RTG hrudníka, CT brucha a malej panvy.

Niektoré organizácie, napr. Nadácia na pomoc onkologickým pacientom (NPOP) a špecificky proti KRCA aj občianske združenie Europacolon, už dlhší čas podporujú propagačnou a osvetovou činnosťou boj proti nádorovým ochoreniam. Europacolon, o. z., vzniklo v máji 2007 ako súčasť paneurópskeho združenia. Cieľom tejto organizácie je informovať o diagnóze KRCA, propagovať účasť na skriningových vyšetreniach, učiť širokú verejnosť rozpoznávať prvé príznaky choroby a vysvetľovať spôsoby prevencie. Podporuje chorých a ich príbuzných – poskytuje



© fotolia.com

infoservis a elektronické online poradenstvo. Spája pacientov, lekárov, politikov, médiá a širokú verejnosť v boji proti tejto zákernej chorobe.³ Napriek zvýšenej propagácii v ostatných rokoch iba malé percento občanov využíva možnosť absolvovať skriningové vyšetrenie na prítomnosť KRCa. Jednoduché testy na skryté krvácanie v stolici sú rýchle a efektívne. Ak sú v prípade positivity doplnené kolonoskopickým vyšetrením, dokážu včas odhaliť vznikajúci KRCa a zachrániť mnoho životov.

Kazuistika

53-ročný pacient s pozitívnou rodinnou anamnézou (pacientova sestra, otec, otcova sestra a brat liečení na KRCa – pri prehliadke uviedol len sestru) absolvoval kompletnú preventívnu prehliadku. V laboratórnych vyšetreniach bola zistená mierna hypercholesterolémia, ostatné vyšetrenia vrátane sedimentácie boli v norme. *Test na okultné krvácanie bol negatívny.* V uvedenom období bol sledovaný urológom pre benígnu hyperpláziu prostaty. Ultrasonografické vyšetrenie, CT obličiek a hladina prostatického antigénu boli v norme. Pol roka po preventívnej prehliadke bol dermatovenerológom vyšetrený pre suspektný spinocelulárny karcinóm s palpovateľnými lymfatickými uzlinami v pravej inguinu. O mesiac neskôr bolo vykonané USG brucha a inguin s nálezom: Hepatopatia, v. s. steatosis, v inguinách obojstranne zreteľné drobné lymfatické uzliny s hyperechogénnym centrom do 12 mm. Na odporúčanie dermatovenerológa bola vykonaná probatórna biopsia glans penis, pričom histologickým vyšetrením bol verifikovaný lichen sclerosis et atrophicus. V nasledujúcich štyroch mesiacoch bol pacient liečený azitromycínom a acitretinovým preparátom, kvôli hnačkám a enterorágii však terapia bola v poslednom týždni ukončená. Pre bolesti v oblasti konečníka a enterorágiu bol pacient odoslaný na chirurgické vyšetrenie. Chirurg z dôvodu prítomnosti hemoroidov indikoval operačný zákrok.

V rámci predoperačného vyšetrenia bola vykonaná kolonoskopia s nálezom cirkulárneho tumoru v hĺbke 6 cm takmer obturujúceho lúmen čreva, ktorý bol tuhý, krehký, krvácajúci na dotyk, s vredmi a výraznými cievnyimi štruktúrami. Histologické vyšetrenie odobratých vzoriek tumoru verifikovalo infiltráciu sliznice hrubého čreva štruktúrami high grade dysplasia až intestinal type adenocarcinoma in situ, bez jednoznačnej infiltrácie submukózy. MRI malej panvy zobrazilo cirkulárne stenotizujúci tumor rekta, so známami infiltrácie okolitého perirektálneho tukového tkaniva a malé ložisko v oblasti periférnej zóny prostaty na ľavej strane. Boli zistené aj zmmnožené lymfatické uzliny v perirektálnom priestore a parailiakálne obojstranne. Onkológ odporučil rádioterapiu s pridaním perorálneho chemoterapeutika v rámci predoperačnej neoadjuvantnej chemorádioterapie. Vyšetrenia krvného obrazu aj biochemické parametre boli v norme.

Pacient absolvoval päťtýždňovú rádioterapiu zameranú na oblasť panvy v dávke 50 Gy a konkomitantnú chemoterapiu. Liečbu toleroval dobre, sťažoval sa iba na častejšie stolice a pálenie konečníka. Kontrolné onkologické vyšetrenia v nasledujúcich dvoch mesiacoch nevy-

kazovali progresiu ochorenia, pacient popisoval zlepšenie stavu, bol bez recidívy ťažkostí s močením.

Následne bol pacient odoslaný na chirurgické riešenie. V rámci neho sa podrobil meatotómii a cystoskopii s negatívnym nálezom a nasledujúci deň bola vykonaná laparoskopická resekcia rekta sec. Dixon a axiálna ileostómia. Histologický nález okrajov resekatu bol negatívny, pacientovi bola vyvedená poistná axiálna ileostómia. Pacient bol bez výraznejších ťažkostí, stómia bola funkčná, krvný obraz, biochemické vyšetrenia a hladiny PSA a CEA boli v norme. Celkový hmotnostný úbytok 20 kg od začiatku ochorenia bol riešený podpornou výživou. Po uplynutí pol roka bolo chirurgom indikované rektoskopické vyšetrenie pred plánovaným zrušením poistnej ileostómie, ktoré bolo negatívne, následne bola ileostómia zrušená. Onkologické a chirurgické kontroly v súčasnosti nevykazujú recidívu ochorenia.

Zaujímavosťou kazuistiky bola skutočnosť, že okrem pacienta bol TOKS vykonaný aj u jeho manželky. Výsledok manželkinho testu bol pozitívny, pacientovho negatívny. Vzorky na vyšetrenie priniesla manželka v menom označených vyšetrovacích skúmavkách v ten istý deň. Manželka – zdravotná sestra – vtedy odporúčené kolonoskopické vyšetrenie odmietla a asi po mesiaci priniesla na médiu zakúpenom v lekární vzorku, ktorá bola negatívna. Doteraz je bez zdravotných problémov. Za uvedených okolností nie je možné vylúčiť, že pri prvotnom vyšetrení boli všeobecnému lekárovi na vyhodnotenie predložené pacientmi náhodne zamenené vzorky stolice.

Diskusia

Príčina KRCa nie je známa, ale rizikovými faktormi jeho vzniku sú:²

- *Vek* – viac ako 90 % prípadov vzniká vo veku okolo 50 rokov.

- *Polypy* – na začiatku nie sú zhubné, ale z niektorých typov sa môže vyvinúť KRCa.

- *Osobná anamnéza* – KRCa sa skôr vyvinie u žien, ktoré mali karcinóm uteru, ovárií, prsníkov, eventuálne inú malignitu.

- *Rodinná anamnéza malignít* – väčšia pravdepodobnosť vzniku KRCa je u osôb, ktorých prvostupňoví príbuzní mali KRCa pred 60. rokom života. Členovia rodín s familiárnou adenomatóznou polypózou (FAP) alebo ľudským nepolypóznym typom KRCa (HNPCC) predstavujú tiež rizikový skupinu, rovnako ako príbuzní žien s karcinómom uteru.

- *Chronické zápalové ochorenia čriev* – u ľudí s ulceróznou kolitídou sa môže vyvinúť abnormálna výstelka hrubého čreva, čo zvyšuje riziko vzniku zhubného ochorenia.

- *Fajčenie* – podľa štatistík fajčiari skôr umierajú na KRCa.

- *Fyzická aktivita a obezita* – málo fyzickej aktivity, veľa sedenia a obezita zvyšujú riziko KRCa.

Naopak kyselina acetylsalicylová a niektoré ďalšie nesteroidné antiflogistiká môžu znížiť vznik polypov u osôb s anamnézou KRCa alebo polypov. Strava bohatá na ovocie, zeleninu a iné vlákniny, chudobná na červe-

né mäso a údeniny, s redukciami alkoholu, hlavne piva, s nízkym obsahom tukov môže pomôcť znížiť riziko malignity hrubého čreva. Vylúčiť treba úpravu stravy vyprážením, grilovaním a pečením. Odporúča sa pridať vitamíny A, E, C, kyselinu listovú, selén a vápnik a konzumovať niektoré potraviny, ktoré znižujú pravdepodobnosť vzniku KRCa: paradajky, špargľu, mrkvu, redkvičky, zeler, brokolicu, artičoky, špenát, šošovicu, slnečnicové, tekvicové a ľanové semená, repkový olej, klinčeky, zázvor, ovsené vločky, fenikel, tymián, zelený čaj, žihľavu, rozmarín, chren a cesnak.

Histologická klasifikácia:¹

- a) prevažne adenokarcinómy, najčastejší je tubulárny typ (90 %),
- b) silne hlienotvorný (10 %),
- c) karcinóm z prstencovitých buniek 1 %.

Histologický staging – určenie štádia nádoru, vychádza z rozsahu infiltrácie črevnej steny, prítomnosti metastáz v regionálnych uzlinách a vzdialených metastáz. V praxi sa používa TNM klasifikácia.¹

Histologický grading – stanovenie stupňa diferenciácie nádoru, podľa ktorého je možné usudzovať na jeho možnú agresivitu. Má význam z hľadiska prognózy:¹

- a) G1 – nádory dobre diferencované,
- b) G2 – nádory stredne diferencované,
- c) G3 – nádory nediferencované, ktoré majú najhoršiu prognózu.

Základom správnej diagnostiky je dôkladná osobná a rodinná anamnéza. Všeobecný lekár sa musí zamerať na údaje o výskyte všetkých typov karcinómov v rodine, familiárnej adenómovej polypózy, hereditárneho nepolypózneho karcinómu. Pri podozrení na familiárny výskyt uvedených ochorení je vhodné pacienta vyšetriť na oddelení lekárskej genetiky. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať osobám, u ktorých bol prvostupňovým príbuzným diagnostikovaný KRCa. Tieto osoby majú 3 – 4 x vyššiu pravdepodobnosť ochorenia na KRCa.¹ Odporúča sa pravidelne sledovať aj osoby s nešpecifickými črevnými zápalmi a po endoskopickkej polypektómii.

Symptomatológia KRCa je podmienená lokalizáciou, veľkosťou mechanickej prekážky, menej celkovou odzvou v organizme. KRCa môže byť makroskopicky polypózny alebo cirkulárne obliterujúci. Zúženie lumenu čreva sa prejaví zvýšenou plynatosťou, zmenou defekáčného stereotypu, kolikovitými bolesťami, subileóznym stavom. Náhle vzniknutý ileus môže byť prvým príznakom tumoru. Jeho exulcerácia sa prejaví enterorágiou. Pri diskretnom krvácaní môže byť jediným príznakom anémie. Perforácia nádoru s obrazom akútnej peritonitídy je vzácnejšia. Penetrácia do okolia sa prejaví hmatateľnou rezistenciou, prípadne perikolickou infiltráciou. Môžu byť prítomné aj tenezmy, pri ktorých odchádza malé množstvo stolice s prímiesou krvi a hlienu. Vzdialenými metastázami sú najčastejšie postihnuté pečeň, pľúca, peritoneum a ovária.¹ Občas sa môže metastatický proces objaviť ako príznak doposiaľ neznámeho nádoru.

U symptomatických jedincov s KRCa je päťročné prežívanie takéto:¹

- a) TNM 0, I (postihnutie sliznice a submukózy): 80 – 90 %,

- b) TNM II (prienik všetkými vrstvami črevnej steny): 60 – 80 %,

- c) TNM III (súčasné zasiahnutie regionálnych lymfatických uzlín): 50 – 60 %,

- d) TNM IV (vzdialené metastázy): infaustný stav.

Na rozdiel od symptomatických jedincov je u pacienta bez príznakov takmer 90 %-ná pravdepodobnosť päťročného prežitia, príznaky trvajúce tri mesiace túto prognózu znižujú na 40 % a pri sedemmesačnej anamnéze je pravdepodobnosť päťročného prežitia len 25 %.¹ Prezentovaná kazuistika je zaujímavá viacerými okolnosťami – možná zámena vyšetrovanej vzorky, nešpecifické príznaky z oblasti urogenitálneho systému, zväčšenie lymfatických uzlín v inguinách v súvislosti s kožným ochorením genitálu, zmeny peristaltiky a enterorágie mohli byť už skôr dané do súvisu s údajmi z anamnézy o familiárnom výskyte KRCa. V tomto prípade bola nespokojivá aj spolupráca pacient – odborný lekár – všeobecný lekár, keď pacient viac ako pol roka navštevoval odborných lekárov bez definitívneho určenia diagnózy. Ani v súčasnosti nemá všeobecný lekár u tohto pacienta k dispozícii výsledky onkologických kontrol a súvisiacich zobrazovacích metód (CT). Pacient je invalidizovaný a pracuje na čiastočný pracovný úväzok.

Záver

V poslednom období aj vďaka zvýšeniu úhrady vyšetrenia na okultné krvácanie zo strany vybraných zdravotných poisťovní bol zaznamenaný vyšší počet vyšetrení a aj pozitívnych výsledkov. Štatistiky uvádzajú 90 % úspešnosť liečby do troch mesiacov od zistenia diagnózy. Veľká časť pacientov je však kolonoskopicky vyšetrená až po uplynutí 4 – 8 týždňov, čo neprispieva k psychickej pohode pacienta, ani k priaznivej prognóze. Následná operácia sa posúva o niekoľko mesiacov podľa dĺžky stagingu KRCa a často s nutnosťou predoperačne absolvovať neoadjuvantnú chemorádioterapiu. Tým sa zvyšujú náklady na zdravotnú starostlivosť aj množstvo komplikácií súvisiacich so základným ochorením. Zlepšenie propagácie preventívnych prehliadok a skriningových programov, následné zrýchlenie vykonania odborných vyšetrení a v prípade zistenia KRCa prednostný staging a operačný zákrok, by určite zlepšili prežívanie pacientov a zmiernili stres, strach a depresiu, ktorú táto diagnóza prináša pacientom a ich rodinám.

Literatúra:

1. ZAVORAL, M. – LANDMANOVÁ, P. 2001. *Doporučené postupy pro praktické lékaře, Kolorektální karcinom – diagnostika a léčba*. MZ ČR 5390-3 2001 ČSL JEP.
2. Nadácia na pomoc onkologickým pacientom. 2004 – 2014. Dostupné na: www.npop.sk.
3. Občianske združenie Europacolon Slovensko. 2014. Dostupné na internete: www.europacolon.sk.
4. Zákon č. 81/2009 Z. z. – novela Zákona č. 577/2004 Z. z. o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti.
5. VOGEL, T. – DRIEMEL, C. – HAUSER, A. 2005. Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon. In *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130 (14): 872-877

Nebivolol – preskripčne uvoľnený betablokátor v ambulancii všeobecného lekára

MUDr. Marta Filková, MUDr. Martina Kováčová, prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitná nemocnica Bratislava

Abstrakt: Nebivolol je betablokátor tretej generácie s unikátnou funkciou, ktorá ho odlišuje od ostatných betablokátorov. Zvyšuje produkciu oxidu dusnatého, ktorý spôsobuje endotelom sprostredkovanú vazodilatáciu, čím zlepšuje arteriálnu compliance a znižuje periférnu cievnu rezistenciu. Taktiež vysokoselektívnou väzbou na beta-1-adrenergické receptory (prítomné najmä v srdci) je zodpovedný za zníženie tepovej frekvencie a redukciu diastolického napätia steny a tlaku v ľavej srdcovej komore. Týmto hemodynamickými účinkami je predurčený a bol aj schválený na liečbu esenciálnej hypertenzie a ako aditívna terapia k liečbe mierneho až stredne závažného srdcového zlyhávania u starších pacientov. Tolerancia liečby a frekvencia nežiaducich účinkov je porovnateľná s inými betablokátormi, ako aj s antihypertenzívami iných skupín, podobne bezpečný profil bol preukázaný aj v liečbe srdcového zlyhávania.

Kľúčová slová: nebivolol, beta-blokátory, hypertenzia, srdcové zlyhávanie

Summary: Nebivolol is a third-generation beta-blocker with a unique function which distinguishes it from other beta-blockers. Nebivolol increases the release of nitric oxide which causes endothelium-dependent vasodilation, and therefore improves arterial compliance and reduces peripheral vascular resistance. Due to its highly selective beta-1-adrenergic blockade (receptors localized mainly in the heart) it is responsible for the reduction in heart rate and in left ventricular preload as well as afterload. This hemodynamic profile makes it an effective drug and it was approved for treatment of essential hypertension and in combination with standard therapy for the treatment of mild to moderate heart failure in the elderly patients. Tolerability of nebivolol and frequency of adverse effects are comparable to other beta-blockers as well as other antihypertensive drugs, good safety profile has been shown also in the treatment of heart failure.

Key words: nebivolol, beta-blockers, hypertension, heart failure

Nebivolol je lipofilný betablokátor s vysokou kardioselektivitou a s vazodilatačnými vlastnosťami, bez vnútornej sympatomimetetickej aktivity. Chemická štruktúra nebivololu má 4 asymetrické jadrá a v klinickej praxi sa podáva ako racemát dvoch izomérov D- a L-nebivololu v pomere 1:1.

Farmakodynamika

Racemická zmes D- a L-izomérov nebivololu má vyššiu antihypertenzívnu účinnosť než jednotlivý enantiomér podávaný izolovane, keďže oba enantioméry majú odlišný mechanizmus účinku.¹ D-izomér zodpovedá za selektívnu beta-adrenergnú väzbu a mierne vazodilatačné vlastnosti, kým L-izomér interaguje s metabolizmom L-arginínu/oxidu dusnatého, čím spôsobuje endoteliálnu vazodilatáciu.² D-nebivolol sa kompetitívne viaže na beta-1-receptory a L-nebivolol zase väzbou na beta-3-adrenergické receptory aktivuje kalcium-kalmodulínový komplex, ktorý je zodpovedný za stimuláciu syntázy oxidu dusnatého (NO). Toto vedie k vzostupu produkcie NO za katalýzy endoteliálnou NO syntázou z L-arginínu.³ NO je významným vazodilatačným agens v endoteliálnych bunkách, ale pôsobí tiež antioxidatívne, antiateroskleroticky, inhibuje agregáciu trombocytov, proliferáciu hladkých svalových buniek a expresiu protizápalových molekúl.⁴

Hemodynamickými účinkami racemickej zmesi nebivololu sú zníženie tepovej frekvencie a krvného tlaku v kľude a pri záťaži, zníženie periférnej vaskulárnej rezistencie a tiež protektívne pôsobenie na funkciu ľavej komory. Znižuje preload, afterload, zvyšuje tepový objem a tým zlepšuje systolickú a diastolickú funkciu ľavej komory, ako aj funkčnú kapacitu srdca.⁵ Nebivolol neinteraguje s metabolizmom glukózy a lipidov, ba dokonca v niektorých štúdiách nebivolol vykazoval pozitívne metabolické účinky oproti iným betablokátormi.⁶⁻⁹

V ľudskom myokarde je najselektívnejší (cca 320-krát vyššia afinita k beta-1 vs beta-2) spomedzi kardioselektívnych betablokátorov, pričom vykazuje približne 2- až 3-krát vyššiu selektivitu oproti bisoprololu a dokonca 4- až 10-krát vyššiu selektivitu oproti metoprololu k beta-1-adrenergným receptorom.^{10,11}

Farmakokinetika

Nebivolol je po perorálnom podaní rýchlo absorbovaný. Absorpcia lieku nie je ovplyvnená príjmom potravy, veľkosťou, pohlavím či telesnou hmotnosťou.^{12,13} Maximálna plazmatická koncentrácia je dosiahnutá za 0,5 až 2 hodiny po podaní a ustálená koncentrácia za 24 hodín.¹² Biologická dostupnosť po perorálnom podaní predstavuje u rýchlych metabolizátorov 12 % a u pomalých 96 %.¹

Nebivolol podstupuje metabolizáciu v pečeni a je metabolizovaný prevažne hydroxyláciou na aktívne a inaktívne metabolity cestou izoenzýmu cytochrómu P450 2D6. Tento cytochróm podlieha genetickému polymorfizmu, to znamená, že pomalí metabolizátori nie sú schopní adekvátne hydroxylovať aromatické jadrá nebiololu a dominantnou cestou biotransformácie je u nich glukuronidácia a alicyklická hydroxylácia.¹⁴ Eliminačný polčas je približne 10 hodín u rýchlych a cca 30 hodín u pomalých metabolizátorov. Nebivolol je vylučovaný prevažne vo forme metabolitov (38 % močom a 44 % stolicou u rýchlych metabolizátorov, 67 % močom a 13 % stolicou u pomalých metabolizátorov).¹⁵

Indikácie

Nebivolol je podľa súčasných odporúčaní používaný v týchto terapeutických indikáciách: 1. na kontrolu tlaku krvi pri esenciálnej hypertenzii a 2. v liečbe mierne až stredne závažného chronického srdcového zlyhávania ako aditívna terapia k štandardnej terapii u pacientov vo veku ≥ 70 rokov.¹⁶

Nebivolol a esenciálna hypertenzia

Betablokátory patria podľa odporúčaní medzinárodných kardiologických spoločností do piatich veľkých skupín antihypertenzív, ktoré možno používať v monoterapii ako iniciálnu liečbu alebo v kombinácii.¹⁷ Pri výbere konkrétneho antihypertenzíva do liečby je potrebné riadiť sa konkomitantnými ochoreniami a betablokátory využívať hlavne v liečbe hypertenzie u pacientov s ischemickou chorobou srdca v akútnej fáze infarktu myokardu (IM), v sekundárnej prevencii po IM, u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca, pri hypertenzii s tachyarytmiami, u pacientov so srdcovým zlyhávaním alebo v kombinovanej liečbe hypertenzie.^{18,19}

Viacere štúdie potvrdili priaznivý efekt nebiololu na kontrolu krvného tlaku v porovnaní s placebom. Weiss a spol. na vzorke 909 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou sledovali účinok nebiololu v niekoľkých dávkovacích úrovniach (1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg a 40 mg) po dobu 84 dní. Do štúdie boli zaradení pacienti starší ako 18 rokov s diastolickou hypertenziou ≥ 95 mmHg a ≤ 109 mmHg, vylúčení boli pacienti s inými kardiovaskulárnymi ochoreniami, s poškodením obličiek, pečene alebo štítnej žľazy. Priemerný vek v dávkovacích úrovniach bol 53,4 až 56,0 rokov, v jednotlivých úrovniach boli rovnomerne rozdelení muži a ženy (55,4 až 64,6 % vs 35,4 až 44,6 %), podľa rasy i podľa BMI. Väčšina pacientov boli muži (57 %) inej ako černošskej rasy (85,5 %) a mladší ako 65 rokov (78,8 %). Efekt nebiololu sa hodnotil ako percento respondérov na liečbu, to znamená podiel pacientov, u ktorých sa terapiou dosiahol pokles diastolického tlaku krvi na ≤ 90 mmHg alebo relatívneho poklesu tlaku o ≥ 10 mmHg oproti východiskovej hodnote. 85 % pacientov štúdiu dokončilo a po vyhodnotení všetky nebiololové skupiny mali signifikantne vyššie percento respondérov oproti placebovej skupine (45,8 až 64,5 % podľa dávky nebiololu vs 24,7 % v prípade placebo), pričom stupeň redukcie krvného tlaku bol dávkovo závislý (priemerný pokles maximálneho diastolického

TK o 9,1 až 13,9 mmHg vs 5,4 mmHg pri podaní placebo, pokles maximálneho systolického TK o 7,6 až 14 mmHg vs 3,1 mmHg v prípade placebo).²⁰ Podobné výsledky zdokumentovali aj Saunders a spol. na skupine 300 Afroameričanov (prevažne ženy [54,7 %], priemerný vek 50,9 rokov, rovnomerne rozdelení v dávkovacích úrovniach), ktorí dostávali nebiolol v monoterapii v porovnaní s placebom. Primárny cieľ sa zhodoval s vyššie spomenutou štúdiou, t. j. bolo dosiahnuté vyššie percento respondérov na liečbu na štatisticky významnej hladine v každej nebiololovej skupine (58,0 až 64 % v porovnaní s 26,5 % pri placebe).²¹

Účinok nebiololu v kombináčnej liečbe miernej až stredne ťažkej hypertenzie skúmali Neutel a spol., pričom nebiolol bol pridaný už k prebiehajúcej liečbe artériovej hypertenzie (ACE-inhibítora alebo sartanu a/alebo diuretikom). Vzorku pacientov tvorili z 55 % muži, priemerný vek bol 53 rokov. 89 % pacientov (589 z 669 pacientov) štúdiu dokončilo a dodatočný pokles krvného tlaku oproti TK na pôvodnej antihypertenzívnej liečbe bol pozorovaný vo všetkých nebiololových skupinách v porovnaní s placebom (priemerný pokles diastolického tlaku o 7,1 až 8,6 mmHg vs 3,9 mmHg pri podaní placebo, $p < 0,001$, a pokles systolického tlaku o 6,0 až 8,6 mmHg vs 2,6 mmHg v prípade placebo, $p < 0,001$).²²

Nebivolol a srdcové zlyhávanie

Srdcové zlyhávanie je klinický syndróm spôsobený progresívnym zhoršovaním funkcie srdca, konkrétne plniacej funkcie srdca (diastolická dysfunkcia) alebo zlyhanie srdca ako pumpy (systolická dysfunkcia), čím srdce nie je schopné vyhovieť metabolickým nárokom organizmu. Aktivácia kompenzačných mechanizmov, ktoré zabezpečujú srdcový výdaj, spôsobí krátkodobé zachovanie srdcových funkcií, ale pri pretrvávaní patologického provokujúceho faktora prispieva k ďalšiemu zhoršovaniu funkcie srdca.²⁴ Napríklad, zvýšené hladiny cirkulujúcich katecholamínov zvyšujú srdcovú frekvenciu a kontraktilitu srdca, ale ak takýto vplyv pretrváva, zvyšuje nároky myokardu na dodávku kyslíka, čím viac zatažuje srdce. Liečba srdcového zlyhávania betablokátormi zlepšuje prognózu a spomaľuje progresiu srdcového zlyhávania. Za prospešné účinky betablokátorov je zodpovedný najmä ich antagonistický efekt na nadmernú adrenergnú stimuláciu.

Medzi významné klinické štúdie potvrdzujúce efekt nebiololu v liečbe srdcového zlyhávania patria štúdie ENECA a SENIORS. Edes a spol. v štúdiu ENECA skúmali, či nebiolol zlepšuje ejekčnú frakciu ľavej komory v porovnaní s placebom u 260 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Zaradení boli pacienti starší ako 65 rokov, ktorí spĺňali nasledujúce kritériá: funkčná trieda NYHA II-IV, ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) ≤ 35 %, stabilný klinický stav a stabilná terapia ACE-inhibítormi a/alebo sartanom, diuretikom a/alebo digitálistom, aspoň 2 týždne pred zaradením do štúdie. Liečba nebiololom signifikantne zvýšila LVEF oproti placebo (zlepšenie $6,51 \pm 9,15$ % vs $3,97 \pm 9,2$ %, $p = 0,027$) vo všetkých podskupinách. Napriek dosiahnutiu primárneho cieľa bola táto štúdia nedostatočná na posúdenie účinku na zlepšenie



© fotolia.com

prežívania pacientov, kardiovaskulárnej mortality alebo morbidity.²⁵

Štúdia SENIORS je jediná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia, ktorá skúma liečbu nebivololom z hľadiska morbidity/mortality. Zahŕňala 2 128 pacientov vo veku 70 rokov a viac s anamnézou srdcového zlyhávania a s dokumentovanou LVEF \leq 35 % počas predchádzajúcich šiestich mesiacov. Nebivolol sa pridával k štandardnej terapii srdcového zlyhávania a postupne sa titroval na cieľovú dávku 10 mg denne. Už od šiesteho mesiaca sledovania bol zistený štatisticky významný rozdiel v primárnom ciele (kombinácia celkovej mortality a času do rehospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin) medzi liečeným a placeboovým ramenom (RRR 14 %, HR 0,86; 95 % CI: 0,74 – 0,99; $p = 0,039$).²⁶

Dávkovanie

Nebivolol možno užívať nezávisle od príjmu jedla. Zvyčajne sa odporúča 5 mg nebivololu denne ako úvodná dávka pri liečbe hypertenzie. Polovičná dávka v iniciálnej terapii sa odporúča u pacientov starších ako 65 rokov a u pacientov so závažným poškodením obličiek. Pacientom so závažnou hepatálnou insuficienciou sa podávanie nebivololu neodporúča.¹⁵

Ak je indikáciou liečby nebivololom srdcové zlyhávanie, liečba sa začína iba u klinicky stabilných pacientov v kombinácii so štandardnou liečbou ACE-inhibítormi (eventuálne santonami, ak sú ACE-inhibítory kontraindikované) a antagonistami aldosterónu najnižšou dávkou (1,25 mg denne). Dávka sa postupne titruje približne v dvojtýždenných intervaloch podľa tolerance. Snaha je dosiahnuť cieľovú dávku 10 mg denne.²⁷

Kontraindikácie

Nebivolol je kontraindikovaný u pacientov so závažnou bradykardiou (tepová frekvencia < 60 /min pred zača-

tím liečby), u osôb s vyšším stupňom atrioventrikulárnej blokády, či so syndrómom chorého sínusu. Vzhľadom na jeho hypotenzívne účinky nesmie byť podávaný pacientom s hypotenziou, kardiogénnym šokom alebo s dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, u ktorých je nutná inotropná podpora. Medzi ďalšie stavy, pri ktorých sa nebivolol nesmie podávať, patria neliečený feochromocytóm, metabolická acidóza, poruchy periférnej cirkulácie, anamnéza bronchiálnej astmy či bronchospazmu, závažné poruchy pečenej funkcie, ako aj hypersenzitivita na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek zložku prípravku.¹⁶

Nežiaduce účinky

Užívanie nebivololu je vo všeobecnosti dobre tolerované. V porovnaní s placebo sa najčastejšie vyskytovali únava, bolesti hlavy, parestézie, bradykardia, rinitída a závraty. K ďalším často sa vyskytujúcim nežiaducim účinkom patria gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, zápcha, hnačka, zvracanie, dyspeptické ťažkosti. Zriedka sa vyskytovali nočné mory, depresie, kožné reakcie typu pruritu, erytému. V porovnaní s ostatnými betablokátormi sa tieto nežiaduce účinky vyskytovali rovnako často, ba dokonca boli menej frekventované.^{16,28–30}

Liekové interakcie

Iným liekom, ktoré pôsobia negatívne dromotropne či chronotropne na myokard, je lepšie sa v terapii vyhnúť alebo ku kombinácii pristupovať po starostlivom zvážení. Kombinácia nebivololu s non-dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov (verapamil, diltiazem) a s antiarytmikami (amiodaron, propafenón) môže viesť k závažnej bradykardii a poruchám átrioventrikulárneho vedenia. Užívanie nebivololu a centrálné pôsobiacich antihypertenzív (klonidín, moxonidín, metyldopa) môže spôsobiť závažnú hypotenziu prudkým znížením centrálného tonusu sympatiky.

Nebivolol sa metabolizuje cestou izoenzýmu cytochrómu P450 2D6 a táto dráha biotransformácie predstavuje potenciál na interakcie s určitými skupinami liečiv. Inhibítory CYP 2D6 (propafenón, amiodaron, citalopram, antagonisty H₂-receptorov) spôsobujú zvýšenie plazmatickej koncentrácie nebololu, čím môžu potencovať nežiaduce účinky nebololu. Naopak, induktoři CYP 2D6 (antiepileptiká fenytoín, karbamazepín) môžu zase viesť k nedostatočnej účinnosti nebololu.^{15,16}

Záver

Nebivolol predstavuje kardioselektívny betablokátor a klinickými štúdiami bol preukázaný jeho efekt v liečbe esenciálnej hypertenzie a klinicky stabilného chronického srdcového zlyhávania. Prospešný mechanizmus účinku nebololu nie je len v kardioselektívnej betablokáde, ale aj v indukcii produkcie oxidu dusnatého, ktorý spôsobuje vazodilatáciu ciev. Liečba nebololom je dobre tolerovaná, s nízkym výskytom nežiaducich účinkov. *Významnou skutočnosťou je fakt, že nebolol už nie je od 1. 6. 2014 preskripčne obmedzený, čím umožňuje poskytnúť kvalitnú liečbu hypertenzie pacientom v ambulancii všeobecného lekára.*

Literatúra:

- VAN PEER, A. et al. 1991. Clinical pharmacokinetics of nebolol : a review. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):25–30.
- VAN NEUTEN, I. – DE CREE, J. 1998. Nebivolol comparison of the effects of dl-nebolol, d-nebolol, l-nebolol, atenolol and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:339–344.
- MAFFEI, A. – LEMBO, G. 2009. Nitric oxide mechanism of nebolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3(4):317–327.
- MÜNDEL, T. – GORI, T. 2009. Nebivolol : the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(16):1491–1499.
- SAHANA, G. N. – SARALA, N. – KUMAR, T. N. 2011. Nebivolol – pharmacological aspects. *Int J Biol Med Res* 2011;2(2):577–580.
- FOGARI, R. et al. 1997. Comparative effects of nebolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997;11:753–757.
- PESANT, Y. et al. 1999. Metabolic and antihypertensive effects of nebolol and atenolol in normometabolic patients with mild-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999;6:137–147.
- CELIK, T. et al. 2006. Comparative effects of nebolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels of hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591–596.
- VAN BORTEL, L. M. 2010. Efficacy, tolerability and safety of nebolol in patients with hypertension and diabetes : a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:749–758.
- BRIXIUS, K. et al. 2001. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *British Journal of Pharmacology* 2001;133:1330–1338.
- BRISTOW, M. R. et al. 2005. Characterization of beta₁-adrenergic receptor selectivity of nebolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am J Hypertens* 2005;18:51A–52A.
- MCNEELY, W. – GOA, K. L. 1999. Nebivolol in the management of essential hypertension : a review. *Drugs* 1999;57:644–651.
- CHEYMOL, G. et al. 1997. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:493–498.
- GU, Z. M. et al. 2003. Metabolism Study of ¹⁴C-Nebivolol in Humans With Different CYP2D6 Genotypes. Dostupné na internete: http://www.xbl.com/resourcelib/Posters/2003/2003_AAPS_Nebivolol.pdf
- HILAS, O. – EZZO, D. 2009. Nebivolol (Bystolic), a novel beta blocker for hypertension. *Pharmacy and Therapeutics* 2009;34(4):188–192.
- Nebilet 5 mg tablets. Summary of product characteristics. A. Menarini Farmaceutica Internazionale SRL. Dostupné na internete: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9145/spc>.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
- LOPEZ-SENDON, J. et al. 2004. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
- VÍTOVEC, J. et al. 2004. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Druhé, přepracované a doplněné vydání. Praha : Grada, 2004, str. 56 – 63. ISBN 80-247-0866-3.
- WEISS, R. J. et al. 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9:667–676.
- SAUNDERS, E. et al. 2007. The efficacy and tolerability of nebolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens* 2007;9:866–875.
- NEUTEL, J. M. – SMITH, D. M. – GRADMAN, A. H. 2010. Adding nebolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage I–II hypertension. *J Hum Hypertens* 2010;24(1):64–73.
- VAN BORTEL, L. M. – FICI, F. – MASCAGNI, F. 2008. Efficacy and tolerability of nebolol compared with other antihypertensive drugs : a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:35–44.
- SOUČEK, M. et al. 2011. *Vnitřní lékařství*. Praha : Grada, 2011. 1788 s. ISBN 978–80–247–2110–1.
- EDES, I. et al. 2005. Effects of nebolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure : results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631–639.
- FLATHER, M. D. et al. 2005. Randomized trial to determine the effect of nebolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787–1847.
- VAN NUETEN, L. – TAYLOR, F. R. – ROBERTSON, J. I. 1998. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension : a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertension* 1998;12:135–140.
- GRASSI, G. et al. 2003. Efficacy and tolerability profile of nebolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension : results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003;2:35–40.
- UHLIR, O. et al. 1991. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):107–110.

Hypertenzia a diabetes mellitus – fatálne manželstvo

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitná nemocnica Bratislava

Abstrakt: Vysoká prevalencia diabetes mellitus a prognóza jeho ďalšieho významného nárastu v najbližších desaťročiach spolu s vysokým výskytom artériovej hypertenzie ako najvýznamnejšieho rizikového faktora vzniku kardiovaskulárnych ochorení (najmä ischemickej choroby srdca a náhlejšej cievnej mozgovej príhody, ale aj renálnych a ďalších orgánových poškodení) je alarmujúca. Veľmi často sa tieto rizikové ochorenia vyskytujú súčasne, a dokonca sa zdá, že hypertenzia môže byť predzvesťou vzniku diabetes mellitus (DM) alebo naopak, s dĺžkou trvania DM narastá pravdepodobnosť, že pacient s týmto ochorením sa v bližšej či vzdialenejšej budúcnosti stane aj hypertnikom. Kombinácia ochorení je veľmi riziková („fatálne manželstvo“) a vyžaduje intenzívnu liečbu, pričom najúčinnjším liečebným prostriedkom pre redukciu mikrovaskulárnych aj makrovaskulárnych komplikácií diabetes mellitus je liečba hypertenzie. Významným protektívnym opatrením je zmena životného štýlu (zvýšenie telesnej aktivity, prevencia obezity). Pri farmakoterapii uprednostňujeme liečbu blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému; výhodná je kombinácia s kalciovými blokátormi, podľa potreby aj s diuretikami, a podľa klinického stavu i s ďalšími antihypertenzívami. Cieľová hodnota krvného tlaku pri liečbe je pod 140/85 mmHg (hodnoty diastolického tlaku 80 – 85 mmHg sú dobre tolerované a bezpečné); dôležitá je aj hypolipidemická liečba.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, hypertenzia, zmena životného štýlu, farmakoterapia

Summary: A high prevalence of diabetes mellitus and prognosis of its continuous increase in the forthcoming decades together with high occurrence of arterial hypertension as the most important risk factor for cardiovascular diseases (mainly coronary heart disease, stroke, renal and other organ impairment) is alarming. Frequently, these two diseases occur simultaneously and it seems that hypertension may be a herald of diabetes mellitus and vice versa the presence of diabetes could be a harbinger of hypertension in near or distant future of patient. The combination of these two diseases is very risky (a “fatal marriage”) and requires an intensive therapy of hypertension, as the most effective approach in reduction of micro- and macrovascular complications. Important measure is a change of life style (increase of physical activity and prevention of obesity). In pharmacotherapy treatment with the renin-angiotensin-aldosterone system blocking drugs is preferred; advantageous is the combination with calcium antagonists, and, where appropriate, with diuretics and other antihypertensive drugs according to the patient’s clinical status. The target blood pressure is below the 140/85 mmHg (values of diastolic blood pressure between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated); important is also the hypolipidemic therapy.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, change of life style, pharmacotherapy

V lete 2013 vydali Európska kardiologická a Európska diabetologická spoločnosť *Odporúčania pre liečbu diabetikov s kardiovaskulárnym (KV) ochorením*. Iste tak spravili pre alarmujúci výskyt diabetu, ale aj pre epidemický výskyt KV ochorení – ischemická choroba srdca je na čele 10 najčastejších príčin úmrtia v Európe, náhla cievna mozgová príhoda je na druhom mieste a hypertenzia je najčastejším rizikovým faktorom vo svete.^{1,2,3,4} V roku 2011 bolo vo svete 360 miliónov diabetikov, z nich 95 % bolo tzv. druhého typu (DM2t), pričom prognóza pre rok 2030 je až 550 miliónov diabetikov, čiže až o 50 % viac ako dnes. Liečba KV ochorenia je u diabetika veľmi komplikovaná. U osôb mladších ako 60 rokov je výskyt DM2t < 10 % a u osôb starších ako 70 rokov je až 15 – 20 % výskyt známeho DM2t, ale ak tieto osoby vyšetríme podrobnejšie, odhalíme ďalších 15 – 20 % asymptomatických DM2t.⁵ Celoživotné riziko pre vznik DM2t je dnes v Európe asi 30 – 40 %, podobne je to i s výskytom prediabetes u osôb s porušenou glukózovou toleranciou.⁵ Súvisí to so zmenou štýlu nášho života: strava s nadbytkom

tukov a cukru, pokles telesnej aktivity, obezita s inzulínovou rezistenciou a kumuláciou ďalších rizikových faktorov v rámci metabolického syndrómu (hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie, obezita s DM 2. typu). Súčasne je veľmi dôležité i poznanie, že v čase zistenia prítomnosti diabetes mellitus je postihnutý človek obvykle už „ťažko kardiovaskulárne chorý“. Aj genetická (rodová) zložka má silné postavenie medzi príčinami DM2t. Nie je celkom jasné prečo, ale žena-diabetička je na tom v dlhodobej prognóze podstatne horšie ako muž-diabetik.^{6–8} Prognózu postihnutých môžeme priaznivo ovplyvniť len pri včasnom odhalení choroby u diabetikov (oveľa lepšie u „pre-diabetikov“) – edukáciou o ochorení a jeho komplikáciách, nefarmakologickou aj farmakologickou liečbou sprievodných rizikových faktorov, ovplyvnením obezity a inzulínovej rezistencie, ktorá diabetes mellitus i jeho komplikácie priamo podmieňujú.⁹ Pri vyšetrovaní chorého s KV ochorením, a teda aj hypertoniakom, je veľmi dôležité od začiatku vedieť, či máme pred sebou diabetika alebo nediabetika. Diabetik vyžaduje precíznejšie zhod-

notenie zdravotného stavu a tiež komplexnejšiu a intenzívnejšiu liečbu.

Aká častá je hypertenzia u diabetikov a aké je prepojenie medzi hypertenziou a DM?

Prevalencia hypertenzie (HT) u diabetikov 1. typu je asi 50 %¹⁰ a viac ako 60 % u diabetikov 2. typu.¹¹ Vzhľadom na vlastnú klinickú prax môžeme konštatovať, že u všetkých diabetikov 2. typu sa preukázala prítomnosť HT, ale niekedy bolo na to potrebné dlhšie časové obdobie.¹² Vznik a progresia vývoja HT sa u diabetikov 2. typu vysvetľuje viacerými patomechanizmami – hyperinzulinémiou, ktorá zvyšuje renálnu reabsorbciu sodíka, zvýšenou aktivitou sympatika aj renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS).¹³ Prispievateľmi k vzniku HT sú obezita, vek a vo významnej miere aj renálne (diabetické) poškodenie. DM a HT sú aditívnymi rizikovými faktormi pre KV ochorenie: DM dvojnásobne zvyšuje KV riziko u muža-diabetika, viac ako trojnásobne zvyšuje KV riziko u ženy-diabetičky a HT štvornásobne zvyšuje KV riziko u diabetikov.^{14,15} Liečba HT je asi najúčinnnejším liečebným prostriedkom pre redukciu makrovaskulárnych aj mikrovaskulárnych komplikácií DM a s tým súvisiacej predčasnej morbidity i mortality. Odborníci v oblasti HT už pomerne dávno poukázali na to, že vysoký tlak krvi (TK) pri DM asociované hlavne s neskorším vývojom prevažne systolickej hypertenzie a poruchami 24-hodinového cirkadiálneho rytmu regulácie TK. Výsledkom býva vznik „nočnej hypertenzie“ a vznik väčšej variability TK u priebehu dňa.

Epidemiologické údaje dávno preukázali vzťah medzi HT a DM. Vysoký TK je aspoň 2-krát častejší u pacientov s DM2t v porovnaní s ich rovesníkmi-nediabetikmi. Zvýšený TK býva často prítomný už v tzv. *pre-diabetickej* období. Istá fínska štúdia (takmer 20-ročné sledovanie mužov stredného veku bez HT a DM na začiatku sledovania) preukázala, že osoby, ktoré na začiatku sledovania mali 1 hodinu po záťaži glukózou v jedle vyššie hodnoty glykémie (boli v 2. či 3. tercile glykémii), trpeli o 18 rokov neskôr vyšším výskytom HT (oproti osobám v 1. tercile glykémii) – o 36 %, ak išlo o osoby v 2. tercile glykémii (s relatívnym rizikom, RR – 1,36), a až o 71 %, ak išlo o osoby v 3. tercile glykémii (s RR – 1,71).¹⁶ Podobné výsledky preukázala i tzv. San Antonio Heart štúdia (zaradených > 1000 osôb bez DM a HT pri zaradení do štúdie, sledovanie trvalo 7 rokov). V tejto štúdii malo neskôr asi 10 % osôb HT, ktorú bolo možné prejudikovať pri zaradení osôb do sledovania podľa veku, BMI (body-mass index) a hladín inzulínémie a triacylglycerolémie nalačno.¹⁷ Postihnuté osoby teda neraz majú v čase prejavu sa DM už dlhú dobu prítomnú často klinicky ťažkú (ťažšie kontrolovateľnú) HT, ktorá spolu s tzv. *diabetickou dyslipidémiou* (elevácia sérových malých denzných LDL-cholesterolových častíc, redukcia HDL-cholesterolu a elevácia triacylglycerolov) významne prispieva spolu s pre-diabetes k vzniku pokročilých kardiovaskulárnych štrukturálnych zmien v čase prejavu sa DM2t (resp. jeho diagnostiky). Platí to aj naopak – HT býva náznakom vzniku DM 2. typu, ktorý je u hypertonikov oproti normotonikom asi 2,5-násob-



© fotolia.com

ne častejší (sledovanie hypertonikov v klinickej štúdii ARIC).¹⁸

Miernym podporovateľom vzniku DM sú v klinickej praxi aj niektoré antihypertenzíva, napr. tiazidy a beta-blokátory, najmä ak sa podávajú v liečbe hypertenzie spoločne.^{19–21} Veľmi významnou klinickou štúdiou skúmajúcou vzťah HT a DM je nedávna talianska štúdia, ktorá sledovala viac ako 4000 hypertonikov-nediabetikov (priemerný vek 59 rokov) po dobu aspoň 1 roku (v priemere 3,6 roku) žijúcich v južnom Taliansku.²² Echokardiograficky bola u subjektov detegovaná prítomnosť hypertrofiie ľavej komory (HLK) a prítomnosť karotickej aterosklerózy (ak intimo-mediálne zhrubnutie stien karotíd bolo $\geq 1,5$ mm). Odborníci zistili, že rozsah KV poškodenia pri vstupe do sledovania (t. j. prítomnosť HLK a/alebo prítomnosť intimo-mediálneho zhrubnutia) asocioval so zvýšenou incidenciou DM u týchto osôb – identifikovaných bolo o 60 % viac diabetikov pri KV poškodení oproti incidencii diabetikov bez prítomnosti HLK a bez prítomnosti karotickej aterosklerózy. Tento vzťah zostal zachovaný aj pri zohľadnení prítomnosti metabolického syndrómu, obezity, liečby HT a vstupnej hodnoty systolického TK u týchto osôb.

V čom je prepojenie medzi HT s väčším KV poškodením a DM?

a) HLK a intimo-mediálne zhrubnutie (oba prejavy svedčia pre vážnejšie KV poškodenie) sú u diabetikov s hypertenziou prítomné v dôsledku pôsobenia ťažšieho hypertenzívneho ochorenia jednak preto, že súvisí s metabolickými poruchami sprevádzajúcimi hypertenziu, a jednak preto, lebo toto pôsobenie na KV systém je dlhodobé. Prepojením medzi HT a KV poškodením je inzulínová rezistencia, ktorá je intenzívnejšia u osôb s KV po-

škodením, v dôsledku čoho mávajú tieto osoby častejšie aj DM. Inzulínová rezistencia je vždy v pozadí DM2t.

b) Niektorí experti predpokladajú, že samotná HT je príčinou vzniku DM. Ako je to možné? Uvažuje sa o nepriamom vzťahu medzi inzulínovou senzitivitou a svalovou perfúziou. V dôsledku vaskulárneho remodelačného procesu pri HT dochádza hlavne v oblasti malých rezistentných artérií k zhrubnutiu arteriálnej steny (zväčší sa pomer medzi hrúbkou steny a lumenom artérie), čím sa zvýši rezistencia artérií voči krvnému toku. Následne sa zníži perfúzia svalstva, čím klesne odoberanie glukózy svalstvom, čo má „pro-diabetogénny“ vplyv.²³

c) Jestvuje i možnosť, že malé vzostupy glykémii podporujú vývoj systolickej HT. Akceleruje sa vznik zmien v dôsledku procesu starnutia, skôr sa prejaví včasné stuhnutie (pokles pružnosti) veľkých artérií v dôsledku glykácie kolagénu v arteriálnej stene, následkom čoho sa zhoršuje prietok tkanivami a stúpa TK. Následne vznikajú KV orgánové zmeny (HLK, nárast intimo-mediálneho zhrubnutia), ku ktorým ale dochádza oveľa skôr, než sa objaví vzostup glykémie a potvrdenie DM.

Hypertenzia s diabetes mellitus je teda vážnou a niekedy aj fatálnou kombináciou vždy so závažnými dôsledkami, t. j. s kardiovaskulárnym, ale aj renálnym a iným orgánovým poškodením. Poučením pre reálnu prax je zasiahnuť do tohto vývoja čím skôr – zabrániť mu či spomaliť ho. Dá sa to len ovplyvnením inzulínovej rezistencie, ktorá má zásadný vplyv na vývoj HT aj DM. Dôležitá je úprava životného štýlu hlavne zvýšením telesnej aktivity, elimináciou vzniku obezity a obmedzením použitia „pro-diabetogénnych antihypertenzív“ na začiatku liečby hypertenzie.

Hypertenzia a cievne mozgové príhody

DM významne prispieva k vzniku náhlej cievnej mozgovej príhody (NCPM).^{24,25} V štúdiu INTERSTROKE (prípádová štúdia v 22 krajinách) sa zistilo, že DM zvyšoval incidenciu NCPM o 35 %.²⁶ V inej analýze (Emerging Risk Factors Collaboration, takmer 700 000 osôb zo 102 prospektívnych štúdií) sa preukázalo, že DM je spojený s 2,27-násobným zvýšením rizika vzniku ischemickej NCPM a s 56 %-ným vzostupom rizika hemoragickej NCPM.²⁷ DM potláča po prekonanej NCPM schopnosť zlepšenia kognitívneho poškodenia,²⁸ znižuje funkčné zotavenie organizmu²⁹ a zvyšuje i mortalitu.³⁰ DM zvyšuje aj riziko výskytu ďalšej NCPM.³¹ Tieto vedomosti prispeli k lepšej liečbe pacientov a k prevencii dôsledkov prekonanej NCPM – ide hlavne o zlepšenie kontroly HT, ale aj dyslipidémie a DM.^{32,33}

Iné komplikácie HT (ischemická choroba srdca a jej prejavy, arytmie, srdcové zlyhávanie) už nemajú taký úzky vzťah k HT, pretože pri nich zohrávajú úlohu ďalšie známe KV rizikové faktory. V tomto článku sa im osobitne nevenujeme.

Liečba hypertenzie

Klinické štúdie preukázali pokles výskytu KV príhod liečených diabetikov s HT pri poklese systolického TK < 140 mmHg a diastolického TK < 85 mmHg.³⁴⁻³⁷ Vyšší pokles TK viedol podľa klinických štúdií naopak k vzostupu

výskytu nežiaducich príhod. Preto je u diabetika potrebné individuálne rozhodnúť o terapii. V liečbe je potrebné zamerať sa aj na iné sprievodné rizikové faktory či ochorenia, pacientovi zdôrazniť potrebu redukcie hmotnosti, zintenzívnenia telesnej aktivity a redukcie príjmu soli. Bez antihypertenzívnej liečby však terapia nebude úspešná. Je vhodné uprednostniť liečbu blokátormi RAAS (duálna blokáda RAAS nepriniesla benefit),³⁸ často je možné použiť kalciové blokátory (sú veľmi účinné hlavne v kombinácii s blokátormi RAAS),³⁹ potrebné sú ale aj diuretiká a mnohokrát aj betablokátory (pri nich je pokles TK dôležitejší než malé nevýhodné alterácie metabolického stavu diabetikov).⁴⁰ U väčšiny diabetikov je na úpravu TK potrebná kombinovaná antihypertenzívna liečba. Liečba HT u diabetikov bola vyhodnotená v klinickej štúdiu UKPDS (1 148 diabetikov randomizovaných do ramena intenzívnej liečby HT alebo do ramena štandardnej liečby HT, trvanie 8,5 roka, v ramene intenzívnej liečby bol priemerný TK 144/82 mmHg a v ramene štandardnej liečby 154/87 mmHg). V ramene intenzívnej kontroly TK došlo oproti ramenu štandardnej liečby k redukcii výskytu NCPM o 44 % a k redukcii mortality o 32 %. Výber lieku (betablokátor vs. ACE-inhibitor [ACE-i]) nehral dôležitú úlohu a diabetici boli obvykle liečení kombinovanou antihypertenzívnu liečbou.⁴¹ Efekt tohto prístupu je možné dlhodobo zabezpečiť práve „intenzívnou liečbou“.

Dôležitým problémom je tu aj poznanie „optimálneho“ cieľového krvného tlaku. V klinických štúdiách zo staršieho obdobia (štúdie HOT a ABCD) sa ukázalo, že nižšia hodnota diastolického TK (75 – 80 mmHg vs. 85 – 90 mmHg) je klinicky užitočnejšia, lebo takto liečení diabetici majú menej KV príhod.^{42,43} Tieto zistenia sa premietli aj do Odporúčaní amerických odborných spoločností (kardiologickej, diabetologickej, hypertenziologickej)¹ – optimálny TK u diabetikov je ≤ 130/80 mmHg. Definitívu mala dať v tomto probléme klinická štúdia ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Jej úlohou bolo preukázať, či je pre diabetika lepší cieľový systolický TK < 120 mmHg, alebo stačí systolický TK < 140 mmHg.^{44,45} V štúdiu bolo zaradených 4 733 pacientov, po 1 roku liečby mali intenzívne liečení pacienti systolický TK 119,3 mmHg a štandardne liečení 133,5 mmHg. Po 5 rokoch však nebol rozdiel v dosiahnutí primárneho cieľa štúdie (pokles výskytu nefatálneho infarktu, NCPM a kardiovaskulárnej mortality) ani v celkovej mortalite alebo vo výskyte ischemickej choroby srdca. Jediné výskyt NCPM významne poklesol o 40 % u tých, ktorí mali nižší cieľový TK. Osoby s nižším cieľovým TK potrebovali v liečbe 3,4 lieku na rozdiel od pacientov v ramene štandardnej liečby, ktorí potrebovali len 2,1 lieku na osobu. Mení sa tak prístup k optimálnemu TK v liečbe diabetikov a zdá sa, že postačuje cieľová hodnota TK < 135 – 140/80 – 85 mmHg.

Sú niektoré antihypertenzíva dôležitejšie ako iné? V štúdiu ALLHAT⁴⁶ sa ukázalo, že u diabetikov bez KV a iných komplikácií bolo dosiahnutie primárneho cieľa poklesom TK u osôb s fatálnou a nefatálnou formou ICHS rovnaké v ramenách liečby hypertenzie diuretikom (chlortalidon), kalciovým blokátorom (amlodipín) a ACE-inhibítorom (lisinopril). Isté štúdie (metaanalýza 12 štúdií, > 90

000 pacientov) preukázali, že liečba betablokátormi nie je na mieste, pretože zvyšuje výskyt „nových diabetických pacientov“ o 22 %. Situácia sa mení pri výskyte komplikácií u diabetika: ak prekonal akútny infarkt, podávanie betablokátora je potrebné kvôli prevencii ischemie, arytmií, náhlejšej smrti, reinfarktov vrátane prevencie srdcového zlyhávania.^{47,48} Ak je cieľom antihypertenzívnej liečby u diabetika prevencia komplikácií aterosklerózy (infarkt myokardu, NCPM, srdcové zlyhávania a pod.), je potrebné použiť blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému, ako bolo preukázané v štúdiách HOPE (> 9 000 diabetikov alebo osôb s klinickou formou aterosklerózy, kde bol zaznamenaný významný benefit ramiprilu), ADVANCE (> 11 000 diabetikov s benefitom perindoprilu) a EUROPA (s benefitom perindoprilu). K dispozícii sú výsledky aj ďalších menších štúdií s dobrým efektom RAAS blokátorov.⁴⁹⁻⁵³ Podobné výsledky boli dosiahnuté aj v klinických štúdiách so sartanmi, napr. VALIANT, LIFE, VALUE, ONTARGET.⁵⁴⁻⁵⁸ Ak diabetik trpí srdcovým zlyhávaním, je vhodné použiť i liečbu aldosterónovými blokátormi (spironolakton, eplerenon), ako potvrdili štúdie RALES (chronické srdcové zlyhávania, pokles mortality o 30 %) a štúdie s eplerenonom (po akútnom infarkte so srdcovou dysfunkciou, pokles mortality o 15 %), ale aj iné menšie štúdie.⁵⁹⁻⁶² Väčšina diabetikov pre úpravu TK potrebuje kombinovanú antihypertenzívnu liečbu a podľa klinickej štúdie ACCOMPLISH (diabetikov v nej bolo 60 %) sa výborne osvedčila kombinovaná liečba ACE-i (benazepril) s kalciovým blokátorom (amlodipín), pretože priaznivo ovplyvnila pokles KV príhod.⁶³

Čo dodať na záver?

Treba zdôrazniť, že diabetik najviac profituje z liečby vtedy, keď okrem optimalizácie TK má dobre kontrolované i ostatné KV rizikové faktory a tiež samotný diabetes mellitus. Je to náročný postup, iná cesta na zlepšenie prognózy diabetika však nie je.

Literatúra:

1. RYDÉN, L. et al. 2011. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. August 30, 2013.
2. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Dostupné na internete: <http://diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
3. MURRAY, C. J. L. et al. 2012. Global Burden of Diseases 2010; design, definitions and metrics. *Lancet*. 2012;380:2063-2066.
4. LIM, S. S. et al. 2012. A Comparative Risk Assessment of Burden of disease and Injury Attributable to 67 Risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260.
5. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation 13 european cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-69.
6. BARRET-CONNOR, E. et al. 1991. Why is diabetes/mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991;265:627-631.
7. JUUTILAINEN, A. et al. 2004. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 2004;27:2898-2904.
8. HU, G. et al. 2005. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1413-1418.
9. KAHN, S. E. 2003. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3-19.
10. CLEARY, P. A. et al. 2006. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006;55:3556-3565.
11. NILSSON, P. M. et al. 2011. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 2011;20:348-354.
12. MURÍN J. Osobná skúsenosť v dlhoročnej praxi, 2014.
13. REDON, J. – CIFKOVA, R. – LAURENT, S. 2009. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens*. 2009;27:441-451.
14. MOGENSEN, C. E. 2003. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2003;21:525-530.
15. HAFFNER, S. M. et al. 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
16. SOLOMAA, V. V. et al. 1991. Glucose tolerance and blood pressure: long-term follow up of middle aged men. *Br Med J*. 1991;302:493-496.
17. HAFFNER, S. M. et al. 1996. Metabolic predictors of hypertension: the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med*. 1996;156:1994-2001.
18. GRESS, T. W. et al. 2000. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342:905-912.
19. MASON, J. M. et al. 2005. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:1777-1781.
20. WILLIAMS, B. 2007. The obese hypertensive: the weight of evidence against beta-blockers. *Circulation*. 2007;115: 1973-1974.
21. ELLIOT, W. J. – MEYER, P. M. 2007. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-207.
22. IZZO, R. et al. 2013. Hypertensive target organ damage predicts incident diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2013;34:3419-3426.
23. HEAGERTY, A. M. – HEERKENS, E. H. – IZZARD, A. S. 2010. Small artery structure and function in hypertension. *J Cell Mol Med*. 2010;14:1037-1043.
24. JANGHORBANI, M. et al. 2007. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30:1730-1735.
25. ARBOIX, A. et al. 2008. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:509-516.
26. O'DONELL, M. J. et al. 2010. Risk factor for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123.
27. SARWAR, N. et al. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a col-

- laborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222.
28. NEWMAN, G. C. et al. 2007. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology*. 2007;69:2054-2062.
29. KNOFLACH, M. et al. 2012. Functional recovery after ischemic stroke - a matter of age: data from the Austrian stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012;78: 279-285.
30. JIA, Q. et al. 2011. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke*. 2011;42:2758-2762.
31. WIJK, I. van et al. 2005. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104.
32. WINELL, K. et al. 2011. Prognosis of ischaemic stroke is improving similarly in patients with type 2 diabetes as in nondiabetic patients in Finland. *Int J Stroke*. 2011;6:295-301.
33. MUNTNER, P. et al. 2006. Trends in the prevalence awareness, treatment, and control of cardiovascular disease risk factors among noninstitutionalized patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol*. 2006;163:913-920.
34. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.
35. CUSHMAN, W. C. et al. 2010. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585.
36. PATEL, A. et al. 2007. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-840.
37. HOLMAN, R. R. et al. 2008. Long-term follow-up-after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1565-1576.
38. YUSUF, S. et al. 2008. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
39. WEBER, M. A. et al. 2010. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:77-85.
40. TURNBULL, F. et al. 2005. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-1419.
41. ROBERT, T. et al. 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective diabetes study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.
42. HANSSON, L. et al. 1998. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
43. ESTACIO, R. O. - SCHRIER, R. W. 1998. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol*. 1998;82:9R-14R.
44. CHOBANIAN, A. V. et al. 2004. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD 2004.
45. Cushman, W. C. et al. 2007. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:44i-55i.
46. FURBERG, C. D. et al. 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
47. BANGALORE, S. et al. 2007. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100:1254-1262.
48. FOX, K. et al. 2006. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angine Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-1381.
49. YUSUF, S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
50. PATEL, A. et al. 2007. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-840.
51. FOX, K. M. 2003. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788.
52. BERENDES, E. et al. 2001. Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2001;93:676-682.
53. TORP-PEDERSEN, C. - KOBER, L. - CARLSEN, J. 1996. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation Study. *Am Heart J*. 1996;132:235-243.
54. ARCA, M. et al. 2007. Usefulness of atherogenic dyslipidemia for predicting cardiovascular risk in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;100:1511-1516.
55. PFEFFER, M. A. et al. 2003. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
56. MURÍN, J. - KIŇOVÁ, S. 2014. Komentár k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej diabetologickej spoločnosti o prístupe k diabetikovi s kardiovaskulárnym ochorením. *Cardiology Lett* 2014;23:253/258
57. JULIUS, S. et al. 2004. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
58. YUSUF, S. et al. 2008. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
59. PITT, B. et al. 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
60. PITT, B. - PEREZ, A. 2000. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2000;342:133-134.
61. PITT, B. et al. 2003. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
62. ZANNAD, F. et al. 2011. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
63. JAMERSON, K. et al. 2008. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.

CME: Postgraduate School in Cardiology 6. – 7. júna 2014, Praha

MUDr. Iveta Vaverková, MPH
všeobecná lekárka pre dospelých, Bratislava

Začiatkom júna sa v Prahe konal už 4. ročník medzinárodnej vzdelávacej akcie pod názvom „Postgraduálna škola v kardiológii“, určenej pre kardiológov, internistov a všeobecných lekárov. Kvalitne zostavený program a výborný výber prednášateľov odzrkadľoval vysokú aktuálnosť obsahu prednášok, ktoré boli rozdelené do troch tematických blokov:

1. „Kardiovaskulárne ochorenia predtým a teraz“;
2. „Kardiometabolické riziko: od posúdenia po manažment“;
3. „Špeciálne otázky v prevencii kardiovaskulárnych ochorení“.

Na záver každého bloku bol vždy vyhradený čas na diskusiu.

Prednášky priniesli nové informácie využiteľné pre prax. Pre všeobecných lekárov je výhodou, že vďaka edukačnému grantu firmy Actavis môžu získať nové informácie z kongresu priamo online na webovej stránke www.my-meed.org (úplné znenie odkazu na konci článku).

Prehľad prezentovaných prednášok

Prvý blok bol venovaný epidemiológii kardiovaskulárnych ochorení (KVO) v Európe, súčasným možnostiam a perspektívam zníženia ich morbiditu a mortality.

Epidemiológia a mortalita na KVO v Európskom regióne (Prof. Martin Bobak, Veľká Británia)

Napriek tomu, že KVO sú celosvetovým problémom, existujú rozdiely v geografickej distribúcii, dôležitosti jednotlivých rizikových faktorov (RF), úrovni zdravotnej starostlivosti, ako aj v socio-ekonomických faktoroch. Ich vplyv je možné prezentovať aj na rozdielnosti morbiditu a KVO v štátoch západnej Európy a v štátoch tzv. bývalého východného bloku. Epidemiologické dáta preukázali veľmi významný dosah socio-ekonomických faktorov, pričom však nie je známy biologický mechanizmus ich pôsobenia.

Súčasná odporúčania a budúce zmeny (Doc. Alberto Zambon, Taliansko)

V svojej prednáške sa doc. Zambon zameril na porovnanie aktuálne dostupných odporúčaní American College of Cardiology/American Heart Association a Európskej spoločnosti pre hypertenziu/Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (ESH/EAS), ktoré sa líšia v definovaní odporúčaných cieľových hladín LDL-cholesterolu. Pri podrobnejšom pohľade je zrejmé, že hodnotiace kritériá sú v USA prísnejšie a zahŕňajú oveľa väčšiu skupinu pacientov, pre ktorých je vhodná liečba statínmi. Treba mať na pamäti, že zníženie LDL-cholesterolu o 1 mmol/l zníži

výskyt KVO o 16 %. Použitie správnej tabuľky SCORE je základom správneho určenia kardiovaskulárneho (KV) rizika pacienta. V ďalšej časti prednášky poukázal doc. Zambon na potrebu riešiť výskyt familiárnej hypertenzie, ktorá nie je dostatočne diagnostikovaná a liečená napriek tomu, že predstavuje zvýšené KV riziko najmä u mladých ľudí. Je preto potrebné zvýšiť implementáciu skríningu askorej agresívnej liečby týchto pacientov do praxe. Pacienti s diabetes mellitus (DM) a pretrvávajúcou zvýšenou hladinou triacylglycerolov (TAG) a zníženou hladinou HDL-cholesterolu majú takisto zvýšené reziduálne KV riziko a vyžadujú zvýšenú pozornosť. Ďalším problémom je tzv. statínová intolerancia – myalgia, myopatia, elevácia hepatálnych transamináz. V prípade myalgie je možné vyskúšať iný statín, alebo podávať statíny prerušovane (každý druhý deň alebo dvakrát do týždňa).

Prehľad súčasnej a budúcej terapie na znížovanie KVO rizika (Prof. Wolfgang Koenig, Nemecko)

Základom znížovania rizika KVO je nefarmakologická liečba (odvykanie od fajčenia, zníženie telesnej hmotnosti – BMI menej ako 25 kg/m²), hodnoty tlaku krvi (TK) menej ako 140/90 mmHg a farmakologická liečba hyperlipidémie podľa individuálneho rizika pacienta. Rosuvastatín je najúčinnější pri znížení hladiny LDL-cholesterolu. V sekundárnej prevencii sa pridáva aj antitrombotická liečba. V súčasnosti najslubnejšou stratégiou na znížovanie LDL-cholesterolu je podávanie inhibítorov PCSK9, ktoré regulujú hepatálne receptory pre LDL-cholesterol. Ďalšie štúdie boli zamerané na efektivitu priamej inhibície Lp-PLA2 (enzým produkujúci pro-zápalové a pro-aterosklerotické produkty oxidáciou LDL). Stratégiou budúcnosti v prevencii KVO môže byť protizápalová terapia canakinumabom (štúdia CANTOS, výsledky budú k dispozícii v roku 2017).

Druhý blok prednášok bol venovaný KV riziku u pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu a úlohe statínov v znížení KV rizika.

Stratifikácia KV rizika u pacientov s metabolickým syndrómom a DM 2. typu

(Prof. Željko Reiner, Chorvátsko)

Pacientov s DM 2. typu a metabolickým syndrómom pribúda. Prevalencia DM 2. typu sa zvyšuje s vekom, na jeho výskyt vplyva aj zlá socio-ekonomická situácia. Metabolický syndróm je prediktorom vzniku KVO a inzulínová rezistencia sa rozvíja o 20 rokov skôr ako DM. Diabetici majú 2 x vyššie riziko KVO ako nediabetici. Pacienti



Fotografia 1 Postgraduálnu školu v kardiológii otvoril doc. Michal Vrablík

s DM 2. typu s jedným alebo viacerými RF a orgánovým poškodením majú veľmi vysoké KV riziko a s ich liečbou sa musí začať okamžite. Diabetici bez RF alebo orgánového poškodenia majú vysoké KV riziko v porovnaní s tými, ktorí majú hranične vyššie jednotlivé RF a tými, ktorí majú miernu hypertenziu.

Redukcia KV rizika u pacientov s DM 2. typu: znižovať cukor alebo KV riziko?

(Prof. Martin Merkel, Nemecko)

Riziko inzulínovej rezistencie ako faktora akcelerujúceho rozvoj aterosklerózy a riziko DM 2. typu u pacientov s KVO sa zvyšuje so závažnosťou a množstvom RF, preto je potrebné vykonávať skrining DM u pacientov s KVO. Metóda stanovenia HbA1C pri hodnotách menších ako 6,5 sa ukázala ako málo spoľahlivá, keďže až 27 % pacientov vyšetrených v rámci skriningu bolo falošne negatívnych. Preto je vhodnejšou metódou na skrining DM orálny glukózo-tolerančný test (oGTT). Profesor Merkel si kladie otázku: „Čo je pre pacienta s DM 2. typu prospešnejšie – znižovať HbA1C alebo hladinu LDL-cholesterolu?“ Z výsledkov veľkých štúdií (ACCORD, ADVANCE, VADT) vyplýva, že pri znížení HbA1C o 1 % klesne riziko akútneho IM o 14 %, pričom pri znížení hladiny LDL-cholesterolu o 1 mmol/l sa riziko KV príhod zmenší až o 30 %. Pre pacientov s DM 2. typu je výhodná liečba dostatočnými dávkami statínu a metformínu, nakoľko znižujú riziko KV príhod.

Statíny kvôli dyslipidémii alebo na redukciiu KV rizika?

(Doc. Michal Vrablík, Česká republika)

Statíny účinne redukujú nielen mortalitu, ale aj morbiditu na KVO. Medzi ich hlavné účinky patrí zníženie hladiny LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu, mierny účinok na zvýšenie hladiny HDL-cholesterolu a pleiotropný účinok (pozitívny vplyv na odstránenie endotelovej dysfunkcie, zníženie oxidačného stresu, zníženie vaskulárneho zápalu, antitrombotický efekt či stabilizácia aterosklerotického plátu). Nie všetky statíny však účinkujú rovnako, ich efekt závisí od účinnej látky a veľkosti jej dávky. Ako najúčinnnejšie sa v štúdiách ukázali rosuvastatín a atorvastatín. Je potrebné používať dostatočne vysoké dávky statínov, liečbu začať čo najskôr a zabezpečiť jej dostatočne dlhé trvanie, pretože má významný vplyv na stupeň KV rizika. Liečba by mala byť teda doživotná. Nie je „liečený“ cholesterol, ale KV riziko.

Existuje iná možnosť liečby dyslipidémii okrem statínov?

(Prof. Marat Ezhov, Rusko)

V prípade intolerancie statínov, alebo pokiaľ nie je možné doceliť dostatočné zníženie hladín LDL-cholesterolu, možno podávať aj iné prípravky – fibráty, niacín, omega-3-nenasýtené mastné kyseliny, CETP inhibítory, inhibítory fosfolipázy A2, hoci v dosiahnutí primárneho endpointu v mnohých štúdiách nepreukázali potrebný efekt. Všetky non-statíny majú dôkazy triedy II alebo nízky stupeň odporúčania pre použitie.



Fotografia 2 Plné auditórium v hoteli Hilton Prague

*Nové antiobezitológia a kardiometabolické riziká
(Doc. Vojtěch Hainer, Česká republika)*

Obezita sa stáva globálnym problémom v rozvojových aj rozvinutých krajinách a je významným RF KVO a DM 2. typu. Je preto dôležité zaviesť efektívne preventívne a terapeutické stratégie. Od roku 2012 americký Úrad pre kontrolu potravín a liekov (FDA) povolil na liečbu obezity dve účinné látky – lorcaserin a phentermine/topiramate extended-release. Oba prípravky preukázali pozitívny vplyv na redukciu abdominálnej obezity, pozitívny vplyv na lipidový a glukózový profil, TK, hs-CRP a hladinu fibrinogénu. Pre ich efektívne použitie je potrebné dôsledne dodržiavať indikácie a kontraindikácie.

*Mali by sa všetci diabetici podrobiť antitrombotickej liečbe?
(Doc. Petr Polasek, Kanada)*

Štatistickí predpokladajú, že v roku 2030 bude 4,4 % obyvateľstva sveta trpieť DM, pričom už v súčasnosti 67 % diabetikov zomiera na KVO. DM 2. typu predstavuje 2- až 4-násobne vyššie riziko vzniku a úmrtia na akútny IM a inú KV príhodu. DM 2. typu je spojený s vysokým aterogénnym a protrombotickým rizikom. Závěry prezentovaného prehľadu štúdií a dôkazov pre používanie kyseliny acetylsalicylovej (ASA) u diabetikov nepotvrdili signifikantný pokles akútnych KV príhod, bolo však dokázané zvýšenie krvácajúcich komplikácií v tráviacom systéme o 50 – 70 %. Nepotvrdil sa teda benefit podávania ASA v primárnej prevencii u diabetikov. Používať ASA sa odporúča

len u pacientov s rizikom KV príhod a po KV príhode.

Posledný, tretí blok obsahoval prednášky zamerané na prevenciu KVO.

*Zobrazenie aterosklerózy: kedy, prečo a ako?
(Prof. Lale Tokgözoğlu, Turecko)*

Subklinická ateroskleróza (AS) je príčinou až 70 % KV príhod. V súčasnosti je k dispozícii 6 rôznych systémov na určenie KV rizika (Risk Scoring System), avšak žiadny nie je dokonalý. Prevencia AS má význam v štádiách, keď plak ešte nie je vytvorený. Pre zobrazenie plaku sú použiteľné neinvazívne metódy: EKG, ECHO-KG, scintigrafia, MRI, CT, PET a invazívne metódy: koronarografia, artériografia, intravazálna ultrasonografia (USG). Intravenózna USG (IV USG) je vhodnou metódou na posúdenie vulnerability AS plaku a rizika akútnej KV príhody. V prednáške boli analyzované dôvody a význam zobrazenia AS plaku IV USG. V ambulantnej praxi je skôr dostupné meranie členkovo-brachiálneho indexu (ABI) – hodnoty ABI menej ako 0,9 sú indikátorom dvojnásobného zvýšenia rizika KVO podľa Framinghemskej štúdie.

*Ako liečiť hypertenziu u kardiometabolického pacienta?
(Prof. Peter M. Nilsson, Švédsko)*

Odporúčania ESH/ESC pre manažment artériovej hypertenzie (AH) z roku 2013 uvádzajú vhodnú liečbu AH u pacienta s metabolickým syndrómom a aj s DM. Zá-

kladom terapie je kombinácia liekov – ACE-i/ARB + CaB + TD (+ BB, DRI, AldoA), nepoužívať ACE-i s ARD/DRI v kombinácii, pridať kľúčkové diuretiká pri renálnom poškodení a BB pri súčasnej ischemickej chorobe srdca.

Kľúčové problémy v liečbe hypertenzie vo svetle súčasných ESH/ESC odporúčaní

(Prof. Renata Cífková, Česká republika)

V roku 2013 boli publikované nové odporúčania ESH/ESC pre manažment liečby AH. Prednáška prof. Cífkovej bola zameraná na problematiku merania TK, stratifikáciu rizika pri AH a liečebnú stratégiu. Prehľadné grafy s komentárom sú k dispozícii online na internete.

Rezistentná hypertenzia: od definície k liečbe

(Karlis Trusinskis, MD, Litva)

Prevalencia rezistentnej hypertenzie tvorí 5 – 30 % u všetkých hypertonikov a je spojená so zvýšením výskytu KV príhod a mortality. Rezistentná hypertenzia je definovaná ako vysoký TK, ktorý nie je možné znížiť na cieľové hodnoty ani pri použití troch antihypertenzív z rôznych skupín, pričom jedno z nich je kľúčkové diuretikum. Najčastejšou príčinou je primárny hyperaldosteronizmus a AS renálnych ciev u pacientov vo vyššom veku. Treba tiež odlišiť tzv. pseudorezistenciu pri non-adherencii pacienta k liečbe. Základom nefarmakologickej liečby je zníženie príjmu chloridu sodného na menej ako 2,4g/deň. Základnou schémou v liečbe rezistentnej hyperten-

zie je použitie ARB + CaB + eplerenónu + diuretík, BB. Novou metódou v liečbe rezistentnej AH je rádiofrekvenčná ablácia (renálna denervácia) alebo implantácia elektrického stimulátora baroreceptorov v karotidách.

Liečba pacienta s nízkym HDL-cholesterolom dnes a v budúcnosti

(Prof. John Chapman, Francúzsko)

Nízka hladina HDL-cholesterolu je silný, nezávislý prediktor rizika skorého rozvoja AS a KVO. Často je spojená s metabolickými ochoreniami spolu s inzulínovou rezistenciou, metabolickým syndrómom a DM 2. typu. Prof. Chapman prezentoval prehľad možností farmakologického ovplyvnenia hladiny HDL-cholesterolu statínmi, fibrátmi, niacínom a CEPT inhibítormi.

Posúdenie a manažment KV rizika v starobe

(Rafael Bitzur, MD, Israel)

Vyšší vek nie je dôvodom pre liečbu statínmi, ale ani kontraindikáciou pre ich použitie. Preto aj starší pacienti s KVO alebo viacerými RF môžu byť kandidátmi na liečbu statínmi. Odporúča sa však zvýšená opatrnosť a prísnejšie sledovanie takýchto pacientov.

Vyhľadávanie zaznamenaných prednášok na serveri mymeed.org: <http://www.mymeed.org/search-mymeed-org/?action=search&fulltext=&event=38&lecturer=0&area=0&x=167&y=28>

Skôr ako odovzdáte daňové priznanie

Väčšinu zárobkovo činných obyvateľov Slovenska čaká v najbližších mesiacoch administratívny maratón, nazývaný daňové priznanie. Lekári nie sú výnimkou, a preto prinášame užitočné rady, ako si môžu aj vďaka modernizácii svojej ambulancie znížiť daň z príjmu.

Každý lekár, ktorý má povinnosť odvieť preddavky na daň zo svojho príjmu, sa snaží, aby uvedená suma bola čo najnižšia. A na to stačí, aby mal daňovo uznateľné výdavky a náklady v dostatočnej výške. Znie to síce jednoducho, avšak okrem zriaďovacích nákladov pri vzniku ambulancie a bežných výdavkov na jej fungovanie, ako sú energie, režijné náklady či plat pre sestričku, štandardne lekár nemá iné daňovo uznateľné náklady. Jedným z možných riešení je modernizácia ambulancie: kúpa nového vybavenia, odborných strojov a prístrojov. Tieto investície sa zaraďujú do nákladov cez odpisy v nasledujúcich rokoch, podľa odpisovej skupiny, do ktorej patria. Ich realizácia však väčšinou stroskotá už pri financovaní. Ide o riešenia náročné na počiatočný kapitál a kúpa z vlastných zdrojov sa javí v mnohých prípadoch ako nemožná. Potrebné je preto hľadať spoľahlivého partnera na spolufinancovanie. Lekár, ktorý sa rozhodne kúpu nového vybavenia hradiť cez banku, získa nielen profesionálny servis, ale aj možnosť zaradiť si poplatky a úroky medzi daňovo uznateľné náklady, ktoré mu pravidelne znížia daňový základ.

Rovnako väčšina lekárov platí za priestory, v ktorých sa ich ambulancia nachádza, nájomné vlastníčkovi priestorov. Ak má lekár možnosť odkúpiť dané priestory, môže to byť preňho výnosná investícia do budúcnosti. Výdavky spojené s prevádzkou nehnuteľnosti, ako aj náklady na kúpu nehnuteľnosti, pravidelne znižujú lekárovi daňový základ. Ak by lekár financoval kúpu nehnuteľnosti cez úver, poplatky aj úroky by boli opäť daňovo uznateľným nákladom.

Lekári, ktorí vykonávajú lekársku prax a majú zabehnutú ambulanciu, sa bez problémov kvalifikujú na úver od banky. Zaujímavé podmienky momentálne ponúka Tatra banka, ktorá má špeciálne pre lekárov zvýhodnené úrokové sadzby. Cez **BusinessÚver^{TB} Expres** tak môžu prefinancovať investičný zámer až do výšky 135 000 eur a cez **BusinessÚver^{TB} Hypo** až do výšky 200 000 eur. V prípade neštandardných požiadaviek predstavuje optimálne riešenie **BusinessÚver^{TB} Variant**, ktorý je možné získať až do výšky 1 000 000 eur.

