

3
2017/156

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Bazaliom a možnosti jeho terapie [Arenberger P., Ettler J.](#)

Lymphogranuloma venereum [Vyšatová M.](#)

Komorbidity psoriázy [Gkalpakiotis S.](#)

Chronická kopřivka – nové pohledy na diagnostiku a léčbu onemocnění [Prusíková D.](#)

Hidradenitis suppurativa – symptomy, diagnostika a léčba [Arenbergerová M., Dahmen R. A., Arenberger P.](#)

Hirsutismus – etiopatogeneze, diagnostika a léčba [Ettler J.](#)

Choroby postihující kůži kštice [Suchánková D.](#)

Androgenní alopecie žen [Krabcová J.](#)

Poruchy vodního a elektrolytového metabolismu a změny acidobazické rovnováhy u pacientů s ascitickou cirhózou jater [Gottfriedová H. et al.](#)

Povinnosti a oprávnění poskytovatele zdravotních služeb v souvislosti s podáváním stížností [Uherek P.](#)

BMW EFFICIENT DYNAMICS.
NIŽŠÍ SPOTŘEBA. VÍCE RADOSTI Z JÍZDY.

Nové BMW X1



www.renocar.cz

Radost z jízdy

NOVÉ BMW X1. VYLADEŇENO PRO LÉKAŘE.

Lékaři upřednostňují bezpečnost vozidla, proto jsme pro vás připravili na míru LIMITOVANOU EDICI PRO LÉKAŘE

„V Renocar u přicházíme s limitovanou edicí nového BMW X1, která respektuje potřeby lékařů s důrazem na bezpečnost. Komfortní, moderní a bezpečný vůz obsahuje výbavu v hodnotě 181.000 Kč. Navíc vám ušetříme servisní náklady. Součástí naší nabídky je bezplatný balíček servisních služeb - Servisní prázdniny v délce 5 let/ 100.000 km.“

MUDr. Miloš Vránek- obchodní ředitel

www.renocar.cz/lekari



*Přesvědčte se o kvalitě nového BMW X1 při testovací jízdě.
Exkluzivně pro lékaře zapůjčíme vůz pro vyzkoušení
na 48 hodin zdarma.*

Zdarma výbava v hodnotě
181.000 Kč
+ 5 let servisní prázdniny *



*Vyberte si libovolnou motorizaci dostupnou pro BMW X1 se zvýhodněním 181.000,- a balíčkem Servisní prázdniny na 5 let/ 100.000 km. Akční nabídka je limitována počtem 20 ks. Více se dozvíte na www.renocar.cz/lekari nebo u našich prodejců.

Renocar Praha, Lipová 280, Praha - Čestlice (D1, EXIT 8), tel.: 261 393 600, lekarum@renocar.cz
Renocar Brno, Řípská 5C, Brno - Slatina (D1, EXIT 201), tel.: 548 141 548, lekarum@renocar.cz

Otevřeno 7 dní v týdnu

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FN M a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FN M
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Editorial

Arenberger P. Uplynulých třicet let české dermatovenerologie 111

Přehledové články

Arenberger P., Ettlér J. Bazaliom a možnosti jeho terapie 113

Vyšatová M. Lymphogranuloma venereum 117

Gkalpakiotis S. Komorbidity psoriázy 119

Prusíková D. Chronická kopřivka – nové pohledy na diagnostiku a léčbu onemocnění 123

Arenbergerová M., Dahmen R. A., Arenberger P. Hidradenitis suppurativa – symptomy, diagnostika a léčba 127

Ettlér J. Hirsutismus – etiopatogeneze, diagnostika a léčba 133

Suchánková D. Choroby postihující kůži kštice 137

Krabcová J. Androgenní alopecie žen 141

Ihrisky S. A. Mezoterapie v trichologii 145

Dubská Z. Psychologie ztráty vlasů 147

Gottfriedová H. et al. Poruchy vodního a elektrolytového metabolismu a změny acidobazické rovnováhy u pacientů s ascitickou cirhózou jater 150

Uhřek P. Povinnosti a oprávnění poskytovatele zdravotních služeb v souvislosti s podáváním stížností 153

Dějiny lékařství

Alušík T., Alušíková Dostalíková P. Posvátné okrsky boha lékařství Asklepiea ve starověkých Athénách 160

Čech P. Bengt Ingemar Samuelsson (*1934) 163

Recenze

Imunologie člověka 165

Osobní zprávy 166

CONTENTS

Editorial

Arenberger P. Past thirty years of the Czech dermatovenerology 111

Review articles

Arenberger P., Ettlér J. Basal cell carcinoma and the modalities of its therapy 113

Vyšatová M. Lymphogranuloma venereum 117

Gkalpakiotis S. Psoriasis comorbidities 119

Prusíková D. Chronic urticaria – new views on diagnosis and treatment of disease 123

Arenbergerová M., Dahmen R. A., Arenberger P. Hidradenitis suppurativa – symptoms, diagnostics, and therapy 127

Ettlér J. Hirsutism – etiopathogenesis, diagnostics and treatment 133

Suchánková D. Diseases affecting the scalp 137

Krabcová J. Androgenetic alopecia in women 141

Ihrisky S. A. Mesotherapy in trichology 145

Dubská Z. Psychological consequences of hair loss 147

Gottfriedová H. et al. Disorders of water and electrolyte metabolism and changes in acid-base balance in patients with ascitic liver cirrhosis 150

Uhřek P. Health care provider legal rights and duties connected with the complaints 153

History of medicine

Alušík T., Alušíková Dostalíková P. The sanctuaries of Asclepius in ancient Athens 160

Čech P. Bengt Ingemar Samuelsson (*1934) 163

Book review

Human immunology 165

Personal news 166

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2017

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; czma@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 13. 7. 2017.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Uplynulých třicet let české dermatovenerologie

Podobně jako jiné medicínské obory se i dermatovenerologové rychle szili s realitou, že nejzápadnější část dostupné Evropy není v Chebu nebo v zahraničí za Magdeburkem. Dříve mocnému východoberlínskému profesorovi Sönnichsenovi už k sedmdesátinám v roce 2000 nepříjel z Čech popřát na jeho party na romantické zřícenině hradu nikdo, ale mnichovskou nástupní přednášku profesora Ruzicky nebo odborné rozlučkové sdělení profesora Plewiga Češi vyslechli.

Evropanství vnímáme jako samozřejmost. Mně na klinice nepříjde neobvyklé, že se se svými spolupracovníky setkávám při jejich práci na klinikách nebo laboratořích v zahraničí. Nepřekvapí mne, že například kolegyně Blanka si vytvoří ostruhu v Hamburku, aby je zhodnotila v Kalifornii, a po čtyřech letech práce jinde mi nabídne pedagogické služby jednou v týdnu a zbytek doby tráví pracovně v Berlíně.

Nedívím se, že si jiní kolegové (Daniela, Janička, Martin nebo Juraj) podávají dveře na klinice v Mnichově. Už je také nepoprosím, aby mi dovezli digitálky za marku nebo krabičku tyčinek Mars, o což jsem byl žádán svými kolegy z Prahy v době, kdy jsem tam na začátku 90. let pracoval já. Snadno jsem si zvykl, že místo mých klinických kolegů pracujících v zahraničí léčí naše pacienty v Praze Elena, Orestis, Stephanie, Thanos, Devika, Diogo nebo že mi Spyros dělá na klinice primáře.

Jak složitě bylo dříve vyrazit do SRN v oblíbeném Trabantu nebo v luxusním Wartburgu. Profesor Štáva, bývalý přednost 2. kožní kliniky v Praze 2, který byl před revolucí hrdý na to, že vlastnil západní vůz Peugeot 205, jednou v Čs. dermatologii napsal, že u nás to budí nepřekonatelnou závist a v Německu mezi kolegy pohledy plné soucitu. I téměř dokonalý Wartburg tam budil s oblaky modrého olejového dýmu pozdvižení a to, že se jedná o kvalitní německý vůz, jsem říkal jen těm nejzlobivějším západním Němcům.

Dnes je to tak jednoduché. Po Evropě zaplatíme za letenku někdy méně než za vlak po Česku, přesto ale volíme různé alternativní komunikační kanály (např. Facetime, Viber, Skype a další) nebo si bez problému uspořádáme videotelekonferenci s partou kolegů z různých míst zeměkoule. Pokud se už ale vydáme do zahraničí, třeba na kongres, využíváme to obvykle skutečně k účasti na dané akci a nikoliv k dříve oblíbeným nákupům.

Náš čas se stal dražším. Nejvíce se to pozná tam, kde opravdu pracujete na sebe. Vytížení ambulantní dermatovenerologové, pracovníci laserových center nebo zkrášlovacích salónů mají diáře plné i na několik měsíců dopředu a cesty do zahraničí nebo i na domácí akce stále pečlivěji zvažují a plánují je třeba s ročním předstihem.

Dermatovenerologie prožívá v posledních desetiletích obrovský rozmach v oblasti vědecko-výzkumných aktivit, které postupně přinášejí vysvětlení patofyziologických mechanismů řady kožních onemocnění, s čímž souvisí i rozvoj nových terapeutických postupů. Již dlouhou řadu let neplatí, že kožní lékař „zkouší mastičky“ a nakonec stejně skončí u pasty na parkety.

V tomto krátkém přehledu se nemožu věnovat všem oblastem moderní dermatologické péče, kterou jsme začali v posledních letech používat. Patřily by sem např. speciální ultrafialové zářiče se selektivním spektrem v UV-B oblasti o vlnové délce 311 a 308 nm, vyzařované trubcovými zdroji nebo lasery, které se používají k léčbě chronických zánětlivých a hyperproliferativních chorob. Neměli bychom zapomenout ani na doporučované dermatochirurgické postupy při odstranění melanomů společně se sentinelovými uzlinami. Již sama diagnostika pigmentových afekcí se významně zlepšila objevem dermatoskopu a ještě více zdokonalila jeho digitální vyhodnocovací příslušenství.

Zmínit bychom měli i extrakorporální fotoferézu při léčbě *mycosis fungoides*, kdy se leukocyty pacienta mimotělně exponují UV-A zářením v kombinaci s aplikací psoralenů. V našich terapeutických schématech nás ovlivňuje také moderní životní styl, ke kterému patří zdravý a svěží vzhled. Androgenetická alopecie již dnes není považována za symbol mužnosti, ale za společenský handicap, a proto kromě zdokonalených mikroštepových transplantací vlasů, připravovaných pod mikroskopem nebo odebíraných a transplantovaných speciálními jehlami, máme k dispozici i účinnou medikamentózní léčbu finasteridem. Stárnoucímu vzhledu se snažíme zabránit chemickým, mechanickým či laserovým peelingem, aplikací výplní do vrásek, mezoterapií, kmenovými buňkami nebo botulotoxinem.

Také s dříve oblíbeným salicylovým lihem na akné nevystačíme. To se už nepovažuje za přechodnou vadu na kráse, ale za lehčí, eventuálně i závažné onemocnění s rizikem trvalých následků. Proto máme k dispozici zevní i celkově podávaná farmaka s obsahem retinoidů, benzoylperoxidu, kyseliny azelainové a dalších. Obdobně nahlížíme na léčbu mykotických onemocnění, především nehtů. Protože se jedná nejen o infekční onemocnění, ale mohou být chápána jako *locus minoris resistentiae*, aplikujeme kromě nových zevních prostředků také účinná celková antimykotika na bázi moderních azolů a alylaminů. Dříve používaný griseofulvin či ketokonazol s chirurgickou ablací nehtových plotének se již dnes považuje spíše za středověkou metodu než za postup *lege artis*.

Stejně jako v jiných oborech však hraje i v dermatovenerologii podstatnou roli snaha o cílené ovlivňování imunitních pochodů. V zevní dermatologické terapii nahrazují kortikoidní externa s celým známým spektrem nežádoucích účinků inhibitory kalcineurinu. Jedná se o dvě substance – pimekrolimus a takrolimus. První z nich je k dispozici v krémovém základu, druhý v mastové bázi. Oba preparáty se používají s úspěchem u atopického ekzému i u dětí, protože jejich resorpce do systému je především u pimekrolimu neměřitelná. Pimekrolimus lze používat u dětí již od 3 měsíců věku, takrolimus od 2 let.

V dermatologii se také stále rozšiřuje podávání imunomodulátorů. K nejčastěji používaným cytokinům patří interferon alfa, který podáváme jako součást adjuvantní protinádorové terapie, především u melanomu. U jeho metastazujících forem máme k dispozici i další cílené léky –

biologika s účinky proti receptorům CTLA-4 a PD-1 nebo malé molekuly proti mutaci BRAF nebo proteinu MEK. Další nadějnou možností je ovlivňování metastáz pomocí kombinace systémově podávaného biologika proti PD-1 a do metastáz aplikovaného talimogenu laherparepvecu, tedy modifikovaného viru *herpes simplex*. K lokálně podávaným preparátům patří také imichimod, který indukuje syntézu a uvolňování interferonu alfa, interleukinu 1, 6 a 12 a tumor nekrotizujícího faktoru alfa z monocytů a dendritických buněk. Tím dochází k modulaci imunitní reakce v oblasti TH1 buněk. Na základě těchto vlastností se imichimod používá u virových a nádorových kožních změn. Je vhodné jej použít např. u *condylomata acuminata*, dále jej lze nasadit v terapii prekanceróz a ze zdravotního pojištění je hrazen u bazaliomů. U lokálně progredujících variant tohoto maligního kožního nádoru, které nejsou řešitelné ani dermatochirurgicky, ani ozářením, nasazujeme s velmi dobrými výsledky vismodegib, což je blokátor receptoru *Smoothened* v metabolické dráze *Hedgehog*.

V léčbě psoriázy se dnes setkáváme kromě již etablované terapie s využitím různých cíleně působících preparátů pro celkovou aplikaci. Vedle již standardně používaného cyklosporinu a takrolimu je k dispozici široká škála dalších preparátů. Adalimumab či infliximab jsou monoklonální protilátky a etanercept fúzní protein proti TNF- α , které

působí útlum zánětlivé reakce u psoriázy, adalimumab i u těžké *hidradenitis suppurativa*. Novější preparáty používané na psoriázu – ustekinumab, secukinumab či ixekizumab – tlumí aktivitu interleukinu 12, 23 nebo 17.

Protože u psoriázy je třeba kromě zánětu tlumit i hyperproliferační, řadu let se podává metotrexát. Další látkou s nekompetitivním a reverzibilním útlumem enzymu inosin-monofosfát dehydrogenázy a tím ovlivnění biosyntézy GMP, který je potřeba k biosyntéze nukleových kyselin, je mykofenolát mofetil. Leflunomid je isoxazolový derivát, jehož aktivním metabolitem je dihydroorotát dehydrogenáza, která tlumí pyrimidinovou syntézu. Ta je důležitá pro tvorbu T a B lymfocytů. Denileukin diftiox je další lék, který ovlivňuje receptory interleukinu 2, ale naprosto jiným způsobem. Lidský IL-2 je totiž fúzován s fragmentem difterického toxinu, čímž vzniká toxický protein, který vyřadí aktivované T lymfocyty.

Lze předpokládat (a konkrétní informace to potvrzují), že dermatologický výzkum bude každým dnem přinášet další terapeutické možnosti a že se budeme stále více léčebně přibližovat patogenetickým základům kožních chorob.

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

*Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady*

Bazaliom a možnosti jeho terapie

Petr Arenberger, Jiří Ettlér

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 113–116

SOUHRN

Bazaliom nebo bazocelulární karcinom je nejčastějším kožním nádorem, který velmi výjimečně metastazuje, ale může způsobit značnou mutilaci při penetraci do okolních tkání. Postihuje především osoby se světlým fototypem a pozitivní rodinnou anamnézou. Léčbou volby je standardní chirurgická excize. Mohsova mikrografická chirurgie se provádí ambulantně nebo za hospitalizace, kdy se nádor exciduje a bezprostředně se vyšetří v mikroskopu. Kryoterapie je starší metoda používaná pro velkou část kožních nádorů. Další možnosti jako fotodynamická terapie, lokální imunoterapie, aktinoterapie nebo cílená terapie budou diskutovány.

KLÍČOVÁ SLOVA

bazaliom, chirurgie, imunoterapie, fotodynamická terapie, cílená léčba

SUMMARY

Arenberger P., Ettlér J. Basal cell carcinoma and the modalities of its therapy

Basal cell carcinoma (BCC) also known as basalioma or basal cell cancer, is the most common skin cancer. BCC has a very low metastatic risk. This tumor can cause significant disfigurement by invading surrounding tissues. It occurs mainly in fair-skinned patients with a family history of this cancer. Sunlight is a factor in about two-thirds of these cancers. Standard surgical excision is the treatment of choice. Mohs micrographic surgery is an outpatient or inpatient procedure in which the tumor is surgically excised and then immediately examined under a microscope. Cryosurgery is an old modality for the treatment of many skin cancers. Other treatment options incl. photodynamic therapy, topical immunotherapy, radiation or targeted therapy will be discussed.

KEYWORDS

basal cell carcinoma, surgery, immunotherapy, photodynamic therapy, targeted therapy

ÚVOD

Bazaliom je zhoubný nádor vycházející z buněk bazální vrstvy *epidermis*. Roste relativně pomalu. Destruuje kůži i okolní tkáň v daném místě a má extrémně nízké riziko metastazování.

Jeho zvýšený výskyt pozorujeme po 40. roce věku, nejrizikovější skupinou jsou pak osoby starší 60 let. Může ale vzniknout v každém věku. Postihuje téměř výlučně jedince bílé rasy; pokud se objeví u pigmentovaných ras, je spojen s neobvyklými etiologickými faktory (6).

KLINICKÝ OBRAZ A FORMY BAZALIOMŮ

Bazaliomy dělíme z klinického pohledu i podle jejich histologických charakteristik. Základní formou je nodulární, superficiální nebo sklerodermiformní bazaliom. Mezi zvláštní formy patří Pinkusův fibroepiteliom a bazoskvamózní tumor.

Nodulární bazaliom se vyskytuje ve více než polovině všech případů. Je typicky lokalizován na hlavě a krku. Ve většině případů se jedná o lesklý tuhý narůžovělý nebo bezbarvý tuber s teleangiektaziemi zasahujícími do periferie. Tumor je na povrchu hladký nebo nerovný, postupem času se může centrálně objevit vkleslina s krustou nebo i neobestivý *ulcus rodens*.

Okraje jsou naválité s perličkovým lemem. Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit benigní nádory jako je *verruca seborrhoica*, melanocytový intradermální névus, dermatofibrom, ale i spinaliomy, kožní metastázy jiných nádorů nebo adnexální tumory.

Superficiální bazaliom je z hlediska četnosti na druhém místě s 15–30 %. Bývá lokalizován na trupu u mladších

pacientů. Klinicky jde o růžové až červenohnědé lehce infiltrované a ostře ohraničené ložisko se šupícím se povrchem. Připomíná tak *morbus Bowen*, psoriázu, tineu nebo ekzém.

Sklerodermiformní (morfeaformní, jizvící) bazaliom představuje asi 3 % všech případů. Vyskytuje se především na hlavě a krku u starších pacientů a jedná se o mírně vyvýšené neostře ohraničené ložisko žluté či bělavé barvy připomínající jizvení, někdy s krustami na povrchu. Diferenciálně diagnosticky myslíme na jizvu, morfeu nebo trichoepiteliom.

V bazaliomech může být přítomen melanin (bazaliomy s pigmentem), který zbarvuje nádor do hněda až černa. Od maligního melanomu se dá nejlépe odlišit pomocí dermatoskopu. Bazaliomy mohou též při dlouholetém růstu nejen exulcerovat, ale i prorůstat přes korium do hlubších tkání, kde mohou uzurovat chrupavku nebo kost se vznikem *ulcus terebrans*.

Mezi vzácnější formy bazaliomu patří **Pinkusův fibroepitelový nádor**. Bývá lokalizován na končetinách a trupu, ale i na chodidlech, v tříslech nebo na genitálu. Klinicky se manifestuje jako přisedlá nebo pendlující kulovitá hladká papula až tuber.

Bazoskvamózní bazaliom, označovaný také jako metatypický bazocelulární karcinom, je klinicky i lokalizací podobný nodulárnímu bazaliomu, histologicky je nejčastěji popisován současný výskyt bazaliomu a spinaliomu. Na rozdíl od nodulárního bazaliomu rychleji a agresivněji roste.

Gorlinův-Goltzův syndrom je autosomálně dominantní onemocnění vznikající mutací v genu *Patched* v signální dráze *Hedgehog*, ať už *de novo* v embryogenezi nebo dědičně přenosem mutované alely na potomka. Zbývající zdravá alela je schopná zajistit kompetenci signální dráhy *Hedgehog* s určitými funkčními omezeními. Během intrauterinního vývoje může

docházet k vrozeným vadám a následně extrauterinně je pacient velmi náchylný ke vzniku zhoubných i nezhoubných tumorů. To je dáno faktem, že k onkogenní mutaci stačí „prolomit“ pouze jednu zbývající nemutovanou alelu, na rozdíl od zdravých jedinců, kde je „obránná linie“ dvojitá.

Mezi časté manifestace onemocnění patří mnohočetné bazaliomy vznikající od raného věku, odontogenní keratocysty mandibuly, strukturní abnormality žeber a obratlů, kalcifikace *falx cerebri*, hypertelorismus, makrocefalie, nezhoubné ovariální a srdeční nádory, meduloblastom a další. Bazaliomy vznikající u pacientů s Gorlinovým syndromem mají často specifický vzhled připomínající melanocytové névy, proto se zejména v anglosaské literatuře hovoří o *nevoid basal cell carcinoma syndrome* (1, 10).

TERAPEUTICKÉ MODALITY

U nemocných je zcela zásadní minimalizovat expozici ionizujícímu záření – vyhnout se diagnostice pomocí výpočetní tomografie, léčbě nádorů radioterapií a zajistit striktní ochranu před slunečním zářením. Terapie spočívá v šetrném a racionálním chirurgickém či neablativním ošetřování vzniklých bazaliomů, chirurgické nápravy manifestních vývojových vad nebo jiných benigních i maligních nádorů. Pro pokročilé či mnohočetné bazaliomy těžko řešitelné konvenčními metodami je vhodné zvážit i léčbu systémovou (viz dále).

Terapeutické možnosti u bazaliomu představuje chirurgická excize, kyretáž, kryoterapie, diatermokoagulace, lokální imunoterapie, fotodynamická terapie, cílená systémová léčba a radioterapie (2, 3).

MOHSOVA MIKROGRAFICKÁ CHIRURGIE

Mohsova mikrografická chirurgie (MMC) je specializovaná technika, která má docílit co nejtěsnějších okrajů k zabránění recidivy. Při zpracování vzorku se skládá ze série horizontálních řezů, které mají postihnout kompletní rozsah tumoru. Vhodná je především u vysoce rizikových nediferencovaných nádorů s nejasným okrajem a perineurální invazí. Není třeba zdůrazňovat výhodu v kosmeticky a funkčně citlivých lokalitách (víčka, periorbitální oblast, nazolabiální rýha, čelo, tváře, genitál). I zde je diskutován bezpečnostní lem. Ačkoli je tumor odstraněn celý, zůstává riziko intrazitních mikrometastáz. Ve srovnání s jinými postupy je MMC zatížena nejnižším počtem recidiv.

KRYOTERAPIE A AKTINOTERAPIE

Vedle chirurgické léčby je v klinické praxi nejvíce používaná **kryoterapie** tekutým dusíkem pomocí vatové štětičky, kryokauteru nebo kryospreje. Je to jednoduchá, rychlá a účinná metoda léčení. **Aktinoterapie** je naproti tomu indikovaná především u neoperabilních rozsáhlých exulcerovaných tumorů.

FOTODYNAMICKÁ TERAPIE

Další možností je fotodynamická terapie (PDT) ve specializovaných dermatovenerologických centrech (5). U bazaliomu se používá v široké míře už více než 15 let, ale stále není využívána její obrovská výhoda, která spočívá v odstraňování tenkých bazaliomů do tloušťky 2 mm bez jizev. Proto se u ní zastavíme podrobněji. Účinkem absorbovaného světla totiž dochází ke vzniku excitovaného stavu molekul fotosenzibilizující látky (v našem případě derivátu hematoporfyrinu). K dalšímu průběhu fotodynamické reakce je však nezbytné

nutná přítomnost kyslíku. Viditelným světlem aktivované molekuly hematoporfyrinu excitují samotný kyslík, který se stává vysoce reaktivním. Následně vytvořené produkty jako superoxidový anion, peroxidové a hydroxylové radikály souhrnně označované jako ROS (*reactive oxygen species*) způsobují poškození tkáně na úrovni různých buněčných struktur, což je podstatou fotodynamického efektu využívaného při PDT. Důležité je, že ke zvýšené akumulaci porfyrinů dochází ve tkáních s vyšší metabolickou aktivitou, tedy v nádorech nebo v ložiscích zánětu. ROS přednostně poškozují neovaskulární a vaskulární elementy, což vede k destrukci tumorózní tkáně způsobené sekundárním nedostatkem kyslíku a živin.

Podle základního Grotthusova a Draperova fotobiologického zákona platí, že jen světlo absorbované je biologicky účinné, a proto při PDT musejí být přesně stanoveny vlastnosti jak fotosenzibilizátoru, tak i světla použitého k léčbě. Hematoporfyriny, jež se při PDT nejčastěji používají jako fotosenzibilizátory, mají velmi typické absorpční spektrum s maximem ve 405 nm (Soretův vrchol) a poté řadu vrcholů až do 635 nm. Fialové světlo 405 nm proniká do kůže nehluboko (1 mm), pak se rušivě uplatní dva hlavní primární endogenní chromofory v kůži pro viditelné světlo – hemoglobin a melanin. Hemoglobin má absorpční vrcholy ve 425, 544 a 577 nm, a proto je zapotřebí použít při PDT k ozáření vlnové délky > 600 nm, aby došlo k významné penetraci světla skrz dermální kapilární pleteně. Při vlnových délkách kratších než 600 nm je hloubka penetrace do kůže malá a navíc se uplatňuje i absorpce melaninem. Při vlnových délkách > 1200 nm zase vadí absorpce v molekulární vodě. Použitelné rozmezí tedy činí 600–1200 nm, což umožňuje významný průnik světla do tkáně. U vlnových délek > 850–900 nm ovšem fotony nemají dostatečnou energii k účasti na fotochemické reakci. Proto pro fotosenzibilizátory při fotodynamické léčbě zůstávají vhodné látky absorbující pouze světlo vlnové délky od 600 do 800 nm. Prakticky to znamená, že pro provedení fotodynamické terapie je nutná aplikace fotosenzibilizátoru o známých vlastnostech a následně ozáření zdrojem červeného světla o vlnové délce 600–800 nm. V praxi se u nás používá Metvix krém obsahující methylester aminolevulové kyseliny (ALA) v okulní aplikaci v masti.

Výhodou PDT je její bezpečnost (nenastává ovlivnění celkového metabolismu porfyrinů), dále žádoucí kosmetický efekt, kdy prakticky nedochází k jizvení. A nespornou výhodou je možnost kombinovat PDT s jinými terapeutickými postupy – např. radioterapií či kryoterapií. Nevýhodou zůstává časová náročnost a někdy nutnost opakovat léčebné sezení. PDT se dá použít v kombinaci s UV zářením k fotodynamické diagnostice, při které nádorová tkáň červeně fluoreskuje.

IMICHIMOD

Alternativou PDT je léčba lokálním imunomodulátorem imichimodem. Ten vyvolá lokální zesílení imunity v místě aplikace. Výhodou imichimodu je možnost domácí aplikace, nevýhodou může být i rozsáhlejší podráždění kůže. Imichimod ve formě 5% krému je syntetický imidazolchinolin s antivirovým a protitumorózním efektem. Cestou indukce cytokinů vede ke stimulaci nespecifické a specifické buněčné imunitní odpovědi. V roce 2003 byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu léků a potravin (FDA) k léčbě kondylomat a aktinické keratózy, o rok později k léčbě bazaliomu; pouze u něj je však u nás hrazen ze zdravotního pojištění. Imichimod je agonistou *toll-like* receptorů (TLR)

7 a 8. Aktivované buňky produkují cytokiny, interferon α , interleukin 6 a tumor nekrotizující faktor α .

Aplikuje se 5 po sobě jdoucích dní na dobu 8 hodin, následuje dvoudenní pauza; doba léčby činí 6 týdnů. Mezi nežádoucí účinky patří svědění, pálení, bolest, febrilie, bolesti kloubů, chřipkové příznaky, svědění očí a eroze v ústech. Lék nesmí být podán těhotným a kojícím, při alergii a *graft versus host disease*. Lepší terapeutická odpověď bývá u mladších pacientů. Velmi důležitá je edukace pacienta, neboť většina se zalekne očekávané zánětlivé reakce, která nastupuje ve 3. týdnu léčby. Někdy však dojde k neočekávané výrazné reakci a tehdy je vhodné léčbu na týden přerušit.

Lokální 5-fluorouracil nebo nesteroidní antiflogistikum, kdy se aplikuje diklofenak v gelu kyseliny hyaluronové, nejsou v České republice v současnosti k dispozici (8).

RADIOTERAPIE

Radioterapie je metodou první volby zcela výjimečně a svoji roli má spíše u rozsáhlejších, recidivujících a nejasně ohraničených nádorů. Radiační léčba je logickou metodou volby tehdy, pokud by byl chirurgický zákrok pro pacienta neúnosně rozsáhlý, případně je kontraindikovaný. Další indikací je recidivující onemocnění. Kosmetický výsledek je ve většině případů dobrý, někdy přetrvávají hypopigmentace nebo teleangiektazie. Ozáření nesmí být nikdy provedeno u pacientů s diagnózami, kde je radiace predispozicí k rozvoji dalších nádorů. Jedná se o *xeroderma pigmentosum* a Gorlinův-Goltzův syndrom. Zásadní nevýhodou je trvalé poškození okolní tkáně, které poté pro značně zhoršenou schopnost hojení omezuje možnosti budoucích chirurgických intervencí. Nutno však opět zdůraznit, že radioterapie je v indikovaných případech metodou nezastupitelnou.

SYSTÉMOVÁ LÉČBA

U bazaliomů, které po svůj rozsah, lokalitu a agresivitu nejsou vhodné k chirurgické léčbě ani radioterapii (eventuálně již po radioterapii recidivovaly), je zbývající možností léčba systémová.

Donedávna bylo jedinou možností užití **cytostatické chemoterapie** – nejčastěji paklitaxelu, 5-fluorouracilu, kapecitabinu a platinových derivátů (8). V posledních letech je možno u indikovaných pacientů nasadit i inhibitory signální dráhy *Hedgehog* – v Česku je zatím dostupný pouze vismodegib, v zahraničí pak i sonidegib (4, 7, 9). S užitím systémových cytostatik pro léčbu pokročilých bazaliomů jsou velmi omezené zkušenosti s nejistými terapeutickými účinky, značnými nežádoucími vedlejšími efekty, doprovodnými riziky a s celkově velmi pochybným přínosem pro pacienta. V odborné literatuře chybí relevantní studie dokazující objektivní účinnost zmíněných cytostatik. Ani zahraniční, ani národní léčebná doporučení (Evropské dermatologické fórum, Česká onkologická společnost ČLS JEP) neuvádějí pro nedostatek důkazů chemoterapii v rámci léčebných postupů u bazaliomu. Práce publikované v odborné literatuře jsou spíše kazuistického rázu, popřípadě retrospektivní analýzy, ze kterých lze těžko činit relevantní závěry.

Vismodegib je první perorální inhibitor signální dráhy *Hedgehog*, jejíž deregulovaná aktivita je podkladem velké většiny bazaliomů a v menší míře i jiných zhoubných nádorů. Inhibice je docílena vazbou na aktivační transmembránový protein *Smoothened*. Registrace přípravku pro komerční užití proběhla v USA v lednu 2012 a v Evropské unii v červenci 2013. V České republice byla léčba nejprve dostupná v rámci

klinické studie STEVIE od prosince 2012, nyní je však již plně hrazena ze zdravotního pojištění. Terapie je indikovaná pro pacienty s lokálně pokročilým neoperabilním bazaliomem po selhání nebo při kontraindikaci radioterapie, eventuálně pro léčbu symptomatického metastazujícího bazaliomu. Přípravek se užívá perorálně ve formě kapslí 1x denně. Léčba vismodegibem je součástí léčebných doporučení NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), EDF (*European Dermatology Forum*) i České onkologické společnosti ČLS JEP.

Naše pracoviště má již zkušenosti s několika desítkami nemocných léčených tímto cíleným preparátem. Vedle velmi dobrého terapeutického efektu u jinak neřešitelných případů ale pozorujeme i časté nežádoucí účinky. Patří mezi ně svalové křeče, dysgeuzie až ageuzie (ztráta smyslu chuti), alopecie, zažívací obtíže, únavnost a úbytek hmotnosti. Nežádoucí efekty léčby jsou ovšem vratné a mizí během týdnů až měsíců od vysazení léku. V průběhu terapie postihnou téměř všechny pacienty, byť obvykle bývají nižší závažnosti, a jsou-li důvodem k ukončení léčby, často tomu tak je až po několika měsících, kdy je již léčebného efektu dosaženo.

Zásadní a diskutovanou problematikou je rezistence vůči terapii. Ta může být způsobena mutacemi v genu pro protein *Smoothened*, které zabrání efektivní vazbě inhibitoru, mutací v jedné z intracelulárních složek signální dráhy nebo onkogenními mutacemi v jiných signálních drahách. Nádor může neodpovídat na léčbu již od počátku nebo může rezistenci získat v průběhu léčby, nejspíš na podkladě selekce rezistentních nádorových buněk. Bohužel tak často dochází k situaci, kdy nádor při léčbě velmi rychle regreduje a po několika měsících dojde k recidivě, která již na pokračování léčby nereaguje.

ZÁVĚR

I přes nové a efektivní možnosti je léčba pokročilých bazaliomů stále suboptimální. Cílem dalšího výzkumu je zejména zvýšení efektivity, redukce nežádoucích účinků a snížení rizika vzniku rezistence. Pozornost je soustředěna na nové inhibitory signální dráhy *Hedgehog* – ať už na četné molekuly cílící na protein *Smoothened* (zde je další nadějnou molekulou, která je nejdále v klinickém testování, již zmíněný sonidegib) (4) nebo na léky blokující jiný úsek zmiňované dráhy (např. oxid arzenitý nebo překvapivě itrakonazol, které účinkují na intracelulární úrovni). Probíhají také klinické studie kombinující vismodegib s radioterapií a chirurgickou excizí, případně je léčba vedena intermitentně. S příchodem dalších účinných látek se otevrou i možnosti užití léčebných režimů kombinačních a rotačních (9).

Literatura

1. Bala Subramanyam S, Naga Sujata D, Sridhar K, Pushpanjali M. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report and review. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14(Suppl. 1): 11–15.
2. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol* 2015; 11(22): 3023–3038.
3. Guenther LC, Barber K, Searles GE et al. Non-melanoma skin cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines. *J Cutan Med Surg* 2015; 19(3): 205–215.
4. Chen L, Silapunt S, Migden MR. Sonidegib for the treatment of advanced basal cell carcinoma: a comprehensive review of sonidegib and the BOLT trial with 12-month update. *Future Oncol* 2016; 12(18): 2095–2105.
5. Kim M, Jung HY, Park HJ. Topical PDT in the treatment of benign skin diseases: Principles and new applications. *Int J Mol Sci* 2015; 16(10): 23259–23278.

6. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer* 2015; 39(4): 198–205.

7. Rimkus TK, Carpenter RL, Qasem S et al. Targeting the Sonic Hedgehog signaling pathway: Review of smoothed and GLI inhibitors. *Cancers (Basel)* 2016; 8: 22.

8. Savoia P, Cremona O, Fava P. New perspectives in the pharmacological treatment of non-melanoma skin cancer. *Curr Drug Targets* 2016; 17(3): 353–374.

9. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous carcinoma: controversy, advances, and future directions. *Dermatol Surg* 2017; 43(1): 23–31.

10. Xin M. Hedgehog inhibitors: a patent review (2013 – present). *Expert Opin Ther Pat* 2015; 25(5): 549–565.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Tel.: 267 163 000

e-mail: petr.arenberger@fnkv.cz;

avemedia@email.cz

pr Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

info@prolekare.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Lymphogranuloma venereum

(lymphogranuloma inguinale, morbus Nicolas-Favre-Durand)

Michaela Vyšatová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 117–118

SOUHRN

Lymphogranuloma venereum řadíme mezi pohlavně přenosné choroby. Původcem onemocnění je *Chlamydia trachomatis* sérotypů L1, L2 a L3. Počátkem 21. století došlo k velkému nárůstu výskytu této choroby ve světě. Častý je souběžný výskyt s dalšími pohlavně přenosnými chorobami (HIV, syfilis, kapavka, hepatitida C). Postižení jsou především homosexuálové, v tom případě může být prvním projevem choroby proktitida či proctokolitida.

KLÍČOVÁ SLOVA

lymphogranuloma venereum, chlamydia trachomatis

SUMMARY

Vyšatová M. Lymphogranuloma venereum

Lymphogranuloma venereum belongs to the sexually transmitted diseases. The disease is caused by *Chlamydia trachomatis* serotypes L1, L2 and L3. In the beginning of the 21st century there has been observed a large increase in the incidence of this disease in the world. There is a frequent co-occurrence with other sexually transmitted diseases (HIV, syphilis, gonorrhoea, hepatitis C). Predominantly this disease affects homosexuals, in which case the first manifestation of the disease may be proctitis or proctocolitis.

KEYWORDS

lymphogranuloma venereum, chlamydia trachomatis

ÚVOD

Lymphogranuloma venereum patří mezi pohlavně přenosné nemoci. Klinický obraz byl poprvé popsán Wallacem v roce 1833 a později v roce 1913 znovu Durandem, Nicolasem a Favrem. Původcem onemocnění je *Chlamydia trachomatis* sérotypů L1, L2 a L3. Sérotyp L2 lze na základě sekvenování DNA dále dělit na L2, L2a a L2b. Jde o intracelulárního parazita, jenž je citlivý na fyzikální a chemické vlivy. Je možné ho zničit běžnými dezinfekčními prostředky nebo hygienou. K přenosu onemocnění dochází výhradně pohlavním stykem (koitálním, análním či orálním). Častý je souběžný výskyt i dalších sexuálně přenosných onemocnění (HIV, syfilis, *herpes progeneralis*, kapavka a hepatitida C).

Lymphogranuloma venereum bylo dříve vzácné a vyskytovalo se hlavně v tropických a subtropických oblastech. V roce 2003 byl zaznamenán nárůst výskytu případů této choroby v evropských zemích, především v Nizozemsku. Postupně se infekce rozšířila do dalších oblastí Evropy, Kanady a Ameriky. Případy onemocnění *lymphogranuloma venereum* byly hlášeny i v České republice. Onemocnění postihuje jak muže, tak ženy, i když výskyt mezi mužským pohlavím je vyšší.

KLINICKÝ OBRAZ

Po inkubační době, která trvá 3–30 dní (obvykle 2–3 týdny), rozlišujeme v rámci klinického obrazu 3 stadia průběhu choroby.

Pro první období je typický vznik primární léze v podobě drobné papuly, která postupně přechází v papulovezikulu nebo papulopustulu. Léze postupně ulceruje a vylučuje serózní sekret. Nebolí, rychle se hojí. Místy predilekce výskytu jsou u muže oblast *glans penis*, *sulcus coronarius*, prepucium a přední část uretry, u ženy oblast vulvy, pochvy nebo cervixu.

Zhruba po 2 týdnech od vzniku primární léze začíná druhé stadium onemocnění, kdy dochází ke vzniku zprávi-

dla jednostranného zduření lymfatických uzlin. Zvětšené lymfatické uzliny jsou silně bolestivé. Jsou fixované ke kůži a volně pohyblivé vůči spodině. Barva kůže nad nimi postupně přechází z červené přes červenofialovou do hnědočervené. V centru uzlin dochází k rozvoji abscesu, často s perforací na povrch a tvorbou píštělí. Z píštělí vytéká hnisavý sekret. Projevy se hojí vtaženými jizvami. U žen a homosexuálů s prokázaným análním stykem se mohou objevit projevy proktitidy a proctokolitidy. Druhé stadium je doprovázeno celkovými příznaky, ke kterým patří febrilie, pocit nevolnosti, pokles hmotnosti, nechutenství, revmatoidní obtíže, otoky kloubů, exantémy typu *erythema nodosum* nebo *erythema multiforme*. K dalším komplikacím patří projevy meningoencefalitidy, konjunktivitidy, hepatosplenomegalie, bolesti hlavy a kloubů. V krevním obrazu prokazujeme leukocytózu, později lymfocytózu.

Po několika měsících až letech dochází k rozvoji třetího stadia nemoci s tvorbou striktur a fibróz v genitální a rektální oblasti. Obávanou komplikací je elephantiasa zevního genitálu, labií, klitoris, penisu a skrota. U žen a homosexuálů mohou vznikat i striktury rekta. Onemocnění oblasti rekta je jednou z nejzávažnějších komplikací a označuje se jako anorektální komplex symptomů. V okolí rekta zvětšené lymfatické uzliny mohou vést k těžké obstrukci. Konečník je tuhý, infiltrovaný a má zúžené lumen. Stolice je nitkovitá a obsahuje příměs hemoragicko-hnisavého hlenu. Postupně v rektu vznikají ulcerace a píštěle bez tendence k hojení. Celkový stav postiženého jedince je vážný.

DIAGNOSTIKA

Diagnóza onemocnění vychází z klinického obrazu choroby a důkladně odebrané anamnézy, především se zaměřením na anamnézu cestovní. Podezření na *lymphogranuloma venereum* je nutné vyslovit tehdy, když se jedná o postiženého

homosexuálního muže s projevy proktitidy či proktokolitidy, který v předchorobí pobýval v postižených tropických a subtropických oblastech a přiznává, že zde došlo k sexuálnímu kontaktu.

V rámci laboratorní diagnostiky je pak nutné využít dostatečně citlivou metodu k průkazu *Chlamydia trachomatis*. V současné době se jako nejspolehlivější jeví přímý průkaz *Chlamydia trachomatis* pomocí molekulárně diagnostických metod (PCR, *real-time* PCR). Kultivace chlamydií na McCoyově buněčné kultuře je méně citlivá podobně jako přímá detekce pomocí imunofluorescenčních metod a ELISA. V případě pozitivního nálezu je nutné doplnit genotypizaci k odlišení sérovarů D-K od L1-L3. Sérologické vyšetření pacienta má význam pouze orientační.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciálně diagnostická rozvaha zahrnuje onemocnění, která jsou doprovázena inkuinální lymfadenopatií. K těmto nemocem řadíme *herpes progeneralis*, syfilis, tuberkulózu, *morbus Hodgkin* a tularemii.

TERAPIE

V rámci léčby jsou u *lymphogranuloma venereum* doporučena tetracyklinová a makrolidová antibiotika. Lékem první volby je doxycyklin v dávce 2× 100 mg po dobu 21 dnů. Z dalších léků přicházejí do úvahy makrolidy v dávce odpovídající 500 mg erythromycinu 4× denně v 6hodinových intervalech po dobu 21 dnů. Pacienty je třeba sledovat po celou dobu terapie do zhojení klinických příznaků. Zároveň je nutné vyšetřit a zaléčit všechny sexuální partnery postiženého jedince z posledních 60 dnů.

PROGNÓZA

Prognóza je při včasné diagnóze onemocnění a rychlém zahájení cílené léčby příznivá. Špatná je v pokročilých fázích

choroby, kdy už je plně rozvinuto třetí stadium nemoci s elephantiazou a anorektálním komplexem symptomů.

ZÁVĚR

Vzhledem k narůstajícímu počtu případů pacientů s *lymphogranuloma venereum* je zapotřebí v rámci diferenciální diagnostiky vědět na genitálu a nejasných případech proktitidy a proktokolitidy myslet i na tuto dosud vzácnou diagnózu. Jedná se zejména o pacienty, u kterých přichází do úvahy v rámci pobytu v postižených tropických a subtropických oblastech sexuální kontakt v dotyčných místech. Zároveň je nutné při potvrzení diagnózy zahájit co nejdříve adekvátní léčbu, včetně zajištění všech sexuálních kontaktů 60 dnů nazpět. Pouze včasné zahájení terapie zabrání vzniku komplikací.

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatolgia a venerolgia. Osveta, Martin, 2001: 111-113.
2. Resl V, Voltr J, Pizinger K. Venerologie. Karolinum, Praha, 1994: 56-57.
3. Zákoucká H, Vaňousová D, Rozsypal H et al. Výskyt Lymphogranuloma venereum v České republice. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie 2012; 21(6-7): 245-246.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Michaela Vyšatová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Tel.: 267 162 340
e-mail: michaela.vysatova@fnkv.cz

Komorbidity psoriázy

Spyridon Gkalpakiotis

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 119–122

SOUHRN

Psoriáza je chronická zánětlivá dermatóza postihující kolem 2–4 % středoevropské populace. Lupénka není omezena pouze na kožní povrch, ale je spojena s řadou komorbidit, jakými jsou psoriatická artritida (přibližně 25 %), Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Bechtěrevova choroba, psychiatrická onemocnění, nealkoholická jaterní steatóza a další složky metabolického syndromu - diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze nebo dyslipidemie. V posledních letech se objevují informace, které popisují rovněž vyšší incidenci spánkové apnoe a chronické obstrukční plicní choroby.

KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza, komorbidity, metabolický syndrom

SUMMARY

Gkalpakiotis S. Psoriasis comorbidities

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting 2–4 % of Central European population. Nowadays, we know that psoriasis is not limited to the skin but is connected with several comorbidities like, psoriatic arthritis (around 25 %), Crohn's disease, ulcerative colitis, Bechterev, non-alcoholic liver steatosis, psychiatric disorders and mainly diseases of the so called metabolic syndrome, like diabetes mellitus type 2, arterial hypertension or dyslipidemia. In the last years, new information is arising which connect psoriasis with sleep apnoe and chronic obstructive pulmonary disease.

KEYWORDS

psoriasis, comorbidities, metabolic syndrom

ÚVOD

Psoriáza je chronická zánětlivá dermatóza postihující 2–4 % středoevropské populace. I když přesná etiologie není dosud známá, předpokládá se genetický podklad onemocnění, kdy u predisponovaných jedinců dojde ke spuštění patogenetických pochodů, ve kterých mají zásadní roli T lymfocyty (1). Choroba neohrožuje život pacienta přímo, má však nesporný vliv na fyzické, sociální a psychické aspekty života (2). Dle literatury jsou pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou řazeni na 2. místo v žebříčku negativního dopadu chorob na kvalitu života – ihned za depresí – a jejich postižení je srovnatelné s jinými závažnými onemocněními (revmatoidní artritida, malignity, choroby srdce) (3).

V současné době již víme, že lupénka není omezena pouze na kožní povrch, ale je rovněž spojena s řadou komorbidit, jakými jsou psoriatická artritida (přibližně 25 %), Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Bechtěrevova choroba, nealkoholická jaterní steatóza, psychiatrická onemocnění a zejména složky metabolického syndromu, tedy diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze nebo dyslipidemie, což může snížit délku života psoriatika o 3,5 až 10 let ve srovnání se zdravou populací. Přetrvávající zánětlivý proces u psoriázy indukuje systémový zánět na podkladě produkce cytokinů z adipocytů a endotelových buněk, který následně vyvolává endotelovou dysfunkci a vaskulární zánět. V posledních letech se objevují informace, které popisují rovněž vyšší incidenci spánkové apnoe a chronické obstrukční plicní choroby (4–6).

MOŽNOSTI LÉČBY

Vzhledem k chronickému průběhu onemocnění je hlavním cílem dlouhodobá kontrola choroby, v ideálním případě dosažení úplného vymizení psoriatických ložisek. Možnosti léčby jsou lokální nebo celkové, často v kombinaci. Mezi klasické modalit systémové terapie se řadí fototerapie (UVB,

PUVA), metotrexát, cyklosporin a acitretin. Pokud má pacient i nějakou z výše uvedených komorbidit, snažíme se vybrat léčbu, která by mohla být účinná jak na psoriázu, tak i na konkrétní komorbiditu (7).

BIOLOGICKÁ TERAPIE PSORIÁZY

Nejnovější skupinu celkově podávaných léčiv tvoří tzv. biologika. Tyto látky cíleně interferují na molekulární úrovni s patogenetickými pochody vzniku psoriázy. Biologická terapie je určena pouze pro středně závažné až závažné ložiskové formy psoriázy s postižením > 10 % povrchu těla, u kterých nebyla jiná celková terapie dostatečně účinná, případně je tato terapie kontraindikována nebo ji pacient netoleruje (8).

Biologická léčba psoriázy se donedávna dělila podle mechanismu působení do dvou skupin, nyní už do tří:

- léky blokující tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) – adalimumab, etanercept, infliximab,
- léky blokující interleukin 12 a 23 (IL-12/23) – ustekinumab,
- nově i léky blokující interleukin 17 (IL-17) – secukinumab, ixekizumab (9, 10).

Některé preparáty patří do první uvedené skupiny jsou indikovány i k léčbě jiných, nedermatologických onemocnění, např. Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy, a dle výsledků klinických studií III. fáze se v léčbě Crohnovy choroby velmi slibně jeví též ustekinumab. Výhodou biologické terapie je kromě její vysoké účinnosti a dobré snášenlivosti i to, že podle dostupné literatury netlumí pouze kožní, ale také systémový zánět a tím snižuje riziko aterosklerózy (10, 11).

PSORIATICKÁ ARTRITIDA

Psoriatická artritida (PsA) je velmi častá komorbidita u pacientů s psoriázou. Její výskyt se dle různých autorů udává v rozmezí od 6 do 42 %, nejčastěji kolem 25 %. Jedná se o zánětlivé revmatické onemocnění ze skupiny spondyloartritid spojené s psoriázou.

Podobně jako lupénka patří mezi geneticky podmíněná onemocnění. Geny asociované se vznikem artritidy u psoriázy jsou zejména HLA-Cw6 u pacientů s psoriázou I. typu (projevy lupénky před 40. rokem věku) a HLA-B27. Imunopatogeneze PsA a lupénky má společné cytokinové pochody. Dnes už například dobře známe dominantní roli cytokinu TNF- α v patogenezi obou chorob, což dokládá i výborná účinnost biologické terapie s preparáty proti TNF- α jak na psoriázu, tak i na psoriatickou artritidu. Podobně je tomu u monoklonální protilátky proti IL-12/23 (ustekinumab), která měla původně indikaci pouze pro léčbu psoriázy a nyní došlo k jejímu rozšíření i na léčbu PsA, což je dalším důkazem pro společné imunopatogenetické mechanismy.

Artritida se většinou objevuje až po vzniku psoriatických projevů a někdy může dojít k její manifestaci až za několik let. V 10–20 % případů však může kožním projevům předcházet. Klinicky se může projevovat jako symetrická polyartikulární forma postihující rovněž distální interfalangeální klouby rukou a nohou nebo jako asymetrická oligoartikulární, axiální či mutilující artritida (obr. 1). Axiální forma se projevuje sakroiliitidou a spondylitidou.



Obr. 1 Mutilující postižení kloubů u pacienta s PsA

Potvrzení diagnózy patří do rukou revmatologa, ovšem prvním lékařem, který může vyřknout podezření na PsA, je často dermatolog. Proto by měl být dobře seznámen s možnými projevy psoriatické artritidy, jako je např. ranní ztuhlost trvající cca 30–60 minut s úlevou po rozcvičení se, a to zejména u pacientů s nehtovou psoriázou (12, 13). Vhodné je i používání screeningových dotazníků (např. dotazník PEST), a to 1× ročně.

DYSLIPIDEMIE

Vyšší riziko dyslipidemie nemocných s těžkou psoriázou se vysvětluje vyššími koncentracemi TNF- α a IL-1, cytokinů, které se uplatňují taktéž v patogenezi dyslipidemií (14).

DIABETES MELLITUS

Nemocní s *psoriasis vulgaris* mají zvýšené riziko vzniku diabetu mellitu. U pacientů s psoriázou je až dvojnásobně vyšší výskyt diabetu 2. typu oproti zdravé populaci (12 vs. 6,1 %) (15). V jedné studii (16) bylo v letech 1994–2005 sledováno více než 30 tisíc pacientů s anamnézou psoriázy a stejný

počet kontrolních osob. Nadpoloviční většina (59 %) z 1061 pacientů, u kterých se v průběhu sledovaného období vyvinul diabetes mellitus, měla v anamnéze psoriázu.

Zajímavá informace z této studie byla, že pacienti, u kterých vznikla psoriáza až ve vyšším věku (bez rodinné anamnézy), měli vyšší riziko diabetu. Společnou etiopatogenetickou dráhou pro psoriázu a diabetes je nejspíš systémový zánět. Právě ten dokáže vyvolat tzv. inzulinovou rezistenci a dle některých autorů pro její vznik stačí i nižší stupeň zánětu. Proto se někdy setkáváme s případy, kdy pacienti trpí také diabetem, aniž by měli generalizovanou psoriázu (15). Navíc kouření, konzumace alkoholu, zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu, nezdravé stravovací návyky a vyšší výskyt arteriální hypertenze, což nacházíme často u psoriatiků, mohou vést také ke vzniku inzulinové rezistence (16–18).

ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Některé studie ukázaly vyšší výskyt arteriální hypertenze u pacientů s psoriázou (19). Autoři popisují, že hypertenzi spojuje s psoriázou angiotenzin II, který reguluje vaskulární tonus a stimuluje produkci zánětlivých cytokinů. Navíc tvorba endotelinu 1, jehož hladina byla korelována se závažností psoriázy, je také zvýšena působením angiotenzinu II. Dalším důvodem pro spojení mezi psoriázou a hypertenzí může být zvýšený oxidační stres u pacientů s lupénkou.

Armesto et al. ve své práci zjistili, že u nemocných s psoriázou je o 44 % vyšší riziko, že budou trpět hypertenzí, než u zdravých kontrol. V jiné prospektivní studii Qureshi et al. zjistili, že u žen s psoriázou bylo zvýšené riziko vzniku hypertenze (20).

KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY

Psoriáza je považována za nezávislý rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a akutní infarkt myokardu (IM). Riziko vzniku ICHS a cévní mozkové příhody (CMP) je vyšší u pacientů s lupénkou než u zdravé populace. Vyšší riziko kardiovaskulárních chorob se vyskytuje u pacientů trpících hypertenzí, obezitou, dyslipidemií a u kuřáků. Tyto faktory často nacházíme u psoriatiků, což ještě více zvyšuje riziko ICHS. Byla popsána nejen vyšší incidence IM, tromboflebitid a cerebrovaskulárních chorob u pacientů s psoriázou, ale také vyšší mortalita (20).

Kimball et al. zkoumali riziko vzniku ischemické choroby srdeční a mozkových příhod u 1591 psoriatických pacientů v průběhu 10 let a našli významně vyšší riziko rozvoje těchto chorob u jedinců trpících lupénkou oproti zdravé populaci. Riziko pro ICHS bylo 28 % a pro CMP 11,8 % (22).

V další studii, která porovnávala riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění u 3236 psoriatických pacientů a 2500 zdravých dobrovolníků, byla zjištěna vyšší prevalence nejen ischemické choroby srdeční, ale i cerebrovaskulární ischemické choroby a periferních vaskulárních onemocnění u pacientů s psoriázou. Velmi zajímavé je, že *odds ratio* (OR) pro periferní arteriální onemocnění u pacientů s psoriázou (1,98) bylo větší než u pacientů s dyslipidemií (1,81) a kuřáků (1,78). Důležité je také sdělit, že čím je závažnější forma psoriázy, tím vyšší je riziko vzniku IM a CMP (23).

Psoriáza je spojena s vyšším rizikem aterosklerózy a vzniku kardiovaskulárních chorob nejspíše na základě chronického zánětu. To potvrzuje i fakt, že vyšší riziko IM a CMP je

popsáno také u jiných zánětlivých chronických onemocnění, např. revmatoidní artritidy (24).

Psoriáza a ateroskleróza sdílejí společné zánětlivé pochody. Zejména prozánětlivé cytokiny spouštějící psoriatický zánět, včetně interferonu gamma, TNF- α , interleukinů IL-1 a IL-6, se mohou podílet na vzniku aterosklerózy a jejich projevu, jako je například akutní koronární syndrom. IL-12 a IL-23 jsou cytokiny, které se zásadním způsobem podílí na patogenezi psoriázy. Navíc tyto cytokiny aktivují TH17 a snižují funkci Treg. Tato nerovnováha již také byla popsána u akutního koronárního syndromu (25).

NEALKOHOLICKÁ JATERNÍ CHOROBA (NAFLD)

Psoriáza je spojena nejen s metabolickými poruchami, jako jsou obezita, hyperlipidemie a diabetes mellitus, ale také s chorobami jater. Mezi nejčastější onemocnění jater v západních zemích se řadí nealkoholická jaterní choroba (NAFLD) postihující až jednu třetinu celkové populace a ještě častěji pacienty s psoriázou. Považuje se za jaterní příznak metabolického syndromu. U psoriázy je popsán výskyt od 47 do 59 % (26).

Gisoni et al. potvrdili, že prevalence NAFLD je vyšší u pacientů s psoriázou než u kontrolní skupiny (44 vs. 26 %) (27). Dobrým nástrojem pro její včasné odhalení je skóre NAFLD (<http://NAFLDscore.com>) – neinvazivní skórovací systém, který na podkladě věku, BMI, přítomnosti cukrovky a laboratorních hodnot ALT, AST, albuminu a počtu trombocytů dokáže odhadnout riziko jaterní fibrózy.

Existují hypotézy, že prozánětlivé cytokiny jako TNF- α , IL-6 a adipokiny jsou nadměrně exprimované u pacientů s psoriázou a mohou být společnými prostředníky mezi inzulínovou rezistencí a NAFLD. Navíc psoriatictí pacienti s nealkoholickou jaterní steatózou mají často vyšší hladinu CRP, závažnější formu psoriázy a trpí častěji metabolickým syndromem (27).

Diagnostikovat nealkoholické onemocnění jater u pacientů s psoriázou je důležité, protože jsou již tak ve vyšším riziku tromboembolických příhod a NAFLD toto riziko ještě zvyšuje. Také v případech potvrzení NAFLD budou možnosti léčby lupénky pro takového nemocného pravděpodobně odlišné, protože NAFLD, obezita a diabetes jsou rizikovými faktory pro vznik jaterní fibrózy u osob léčených metotrexátem (28). Nejlepší léčebnou variantou pro takovéto pacienty je biologická terapie.

ULCERÓZNÍ KOLITIDA A CROHNOVA CHOROBA

U pacientů trpících psoriázou je v literatuře popsána vyšší incidence ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby oproti normální populaci. Uvažuje se o společné patogenetické dráze a spojitosti s chronickým zánětem. Ve studii, v níž byla sledována incidence zánětlivých onemocnění střev (IBD) u 12 502 psoriatických pacientů v porovnání s kontrolní skupinou 24 287 osob, byl zjištěn výrazně vyšší výskyt ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby ve skupině s psoriázou.

Společné patofyziologické mechanismy dokládá i účinnost biologické terapie proti anti-TNF- α jak u psoriázy, tak i u IBD. (29). Nově se jako velmi slibný v léčbě Crohnovy choroby jeví rovněž ustekinumab (protilátka proti IL-12/23), který je dlouho používán k terapii psoriázy (30).

PSYCHIATRICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Psoriáza výrazně snižuje kvalitu života pacienta. Nemocní s lupénkou často trpí psychosociálními poruchami, jakými jsou zvýšená anxióza, deprese a strach z každodenních aktivit, protože se bojí, že budou vzbuzovat v běžné populaci negativní emoce. Uvádí se, že až 80 % pacientů má problémy s navázáním sociálních kontaktů a že psoriatici často trpí depresí (31). Je popsáno vyšší riziko vzniku psoriázy u pacientů trpících silnou depresí (32).

Údaje máme i z průzkumu u českých pacientů a lékařů, kde bylo zjištěno, že lékaři často vidí snížené sebehodnocení, pocity viny a zklamání, vážnoucí slovní a oční kontakt, intenzivní pocity hněvu – hostilitu, zvýšené sebezpozorování a nadměrnou péči o kůži (2). Kvalitu života pacienta s psoriázou dále snižují poruchy spánku, mimo jiné v důsledku svědění ložisek psoriázy.

CHRONICKÁ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ CHOROBA A OBSTRUKČNÍ SPÁNKOVÁ APNOE

V posledních letech se ve světové literatuře začaly objevovat důkazy o tom, že psoriatictí pacienti trpí kromě klasických komorbidit (psoriatická artritida, metabolický syndrom, kardiovaskulární nemoci) i chorobami dýchacího systému. Dreier et al. porovnali přítomnost chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u 12 502 nemocných s lupénkou a 24 287 zdravých kontrol a zjistili výrazně vyšší incidence u pacientů s psoriázou.

Chronická obstrukční plicní choroba se dnes považuje za autoimunitní onemocnění s chronickým zánětlivým stavem podobně jako revmatoidní artritida nebo psoriáza. Bylo zjištěno, že prozánětlivé cytokiny jako CRP, TNF- α , IL-6 a IL-8 se podílejí nejen na etiopatogenetických pochodech vzniku lupénky, ale také CHOPN (33).

Pacienti s psoriázou častěji trpí obstrukční spánkovou apnoí. V recentní studii zahrnující 12 336 pacientů s lupénkou a 24 008 kontrol mělo obstrukční spánkovou apnoe 2,7 % pacientů s psoriázou proti 1,5 % v kontrolní skupině (34).

PRAKTICKÉ ASPEKTY PRO SCREENING KOMORBIDIT V ORDINACI DERMATOLOGA

Psoriáza je chronická zánětlivá choroba, dosud nevléčitelná. Pacient dlouhodobě navštěvuje dermatologa, který mu leckdy, byť nechtěně, nahrazuje praktického lékaře. Proto právě kožní lékař může jako první zjistit přítomnost provázejících chorob. Wohlrab et al. v této souvislosti navrhují otázky a vyšetření, jež je vhodné provést u psoriatických pacientů k zachycení komorbidit (35).

LÉČBA PSORIÁZY U PACIENTA S KOMORBIDITAMI

Přítomnost komorbidit hraje pochopitelně velkou roli ve výběru systémové léčby psoriázy. Je třeba hledat terapii, která nezhorší danou komorbiditu a v ideálním případě bude přínosná pro obě choroby.

Klasická systémová terapie (např. cyklosporinem) může mít negativní dopad na kardiovaskulární komorbiditu. Je třeba brát do úvahy četné interakce s léky, které pacient užívá pro přidružené choroby. Acitretin může zhoršit hyperlipidemii a metotrexát je nutno podávat s opatrností u nemocných s nealkoholickou jaterní chorobou.

Jako nejlepší řešení u takovýchto pacientů se jeví biologická terapie. Zejména u anti-TNF- α preparátů se v literatuře množí informace o tom, že nejen nemají negativní dopad na komorbiditu u psoriázy, ale mohly by mít i příznivý efekt, například u kardiovaskulárních chorob. Anti-TNF- α léčba snižuje systémový zánět u psoriázy na několika úrovních a tím by mohla snížit také možná kardiovaskulární rizika. Pina et al. popsali snížení inzulínové rezistence po biologické terapii (36, 37). V neposlední řadě je nutno zmínit, že stejným biologickým preparátem lze léčit rovněž komorbiditu psoriázy, např. etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab a secukinumab jsou indikované k léčbě psoriatické artritidy, adalimumab a infliximab pro zánětlivé onemocnění střev a ustekinumab je nově registrován pro léčbu Crohnovy choroby.

ZÁVĚR

Psoriáza se dnes považuje za systémové chronické zánětlivé onemocnění. Pacienti kromě lupénky často trpí i jinými komorbiditami, které – pokud zůstávají nekontrolované – v kombinaci s nedostačující léčbou psoriázy mohou mít v budoucnu velmi závažné následky. Proto je nutné přistupovat k psoriatickovi nejen jako k nemocnému pouze s kožní chorobou, ale jako k pacientovi s rizikem vzniku dalších souběžných závažných onemocnění a myslet na to, že dermatolog může být prvním lékařem, který vznesе podezření, že dotyčný trpí i jinými nemocemi. Zároveň je právě při výběru vhodné terapie velmi důležité brát ohled i na další komorbiditu přítomné u daného pacienta.

Literatura

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496–509.
- Gkalpakiotis S, Arenberger P, Adenubiövá E. Psychosociální aspekty života pacientů s psoriázou v České republice. *Čes-slov Derm* 2013; 4: 189–196.
- Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007; 215: 17–27.
- Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 52–55.
- Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 561–565.
- Karaca S, Fidan F, Erkan F et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep Breath* 2013; 17(1): 275–280.
- Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-slov Derm* 2012; 87(1): 1–30.
- Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272–284.
- Van de Kerkhof PC. Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J Eur Acad Dermatol* 2010; 24(Suppl. 6): 5–9.
- Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(1): 27–36.
- Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol* 2016; 43: 1267–1272.
- Pavelka K et al. *Rheumatologie*. Maxdorf, Praha, 2012.
- Štork J et al. *Dermatovenerologie*. Galén, Praha, 2008.
- Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 168: 486–495.
- Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C et al. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australas J Dermatol* 2012; 53(2): 128–130.
- Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol* 2008; 159(6): 1331–1337.
- Natali A, Toschi E, Baldeweg S et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1133–1140.
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ et al. Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care* 2007; 30: 2695–2699.
- Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG et al. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26(6): 785–788.
- Gureshi AA, Choi HK, Setty AR et al. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009; 145: 379–382.
- Maradit-Kremers H, Dierkhising RA, Crowson CS et al. Risk and predictors of cardiovascular disease in psoriasis: a population-based study. *Int J Dermatol* 2013; 52(1): 32–40.
- Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *Am J Med* 2010; 123(4): 350–357.
- Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009; 145(6): 700–703.
- Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(5): R5.
- Cheng X, Yu X, Ding YJ et al. The TH17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008; 127: 89–97.
- Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 293–300.
- Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30(2): 282–287.
- Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007; 46: 1111–1118.
- Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Chron's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 561–565.
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1519–1528. See comment in PubMed Commons below.
- Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 338–342.
- Esposito M, Saraceno R, Giunta A et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; 212(2): 123–127.
- Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J et al. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 159(4): 956–960.
- Shalom G, Dreiher J, Cohen A. Psoriasis and obstructive sleep apnea. *Int J Dermatol* 2016; 55: e579–e584.
- Wohlrab J, Fiedler G, Gerdes S et al. Recommendations for detection of individual risk for comorbidities in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(2): 91–98.
- Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol* 2016; 43(11): 1267–1272.
- Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29(7): 1325–1330.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA
 Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
 Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
 Tel.: 267 162 346
 e-mail: spyros@centrum.cz

Chronická kopřivka – nové pohledy na diagnostiku a léčbu onemocnění

Dana Prusíková

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 123–126

SOUHRN

Chronická kopřivka zaznamenala v posledních letech větší zájem dermatologů i alergologů, a to zejména díky možnosti léčby onemocnění biologickým preparátem omalizumabem. Novější poznatky na poli vědy a v klinické praxi dále vnesly ucelenější a jednodušší pohled na klasifikaci a diagnostiku onemocnění. Cílem diagnostiky již nejsou detailní a zdlouhavé vyšetřovací postupy vedoucí k odhalení příčiny urtikarie, ale rychlé řešení pacientových obtíží. Podle novějších údajů bývá dopad onemocnění na kvalitu života u pacientů s těžší formou urtikarie velmi závažný nejen po fyzické, ale i psychické stránce, a to srovnatelné s jinými chronickými onemocněními (např. s onemocněním koronárních tepen).

KLÍČOVÁ SLOVA

chronická spontánní urtikarie, skóre UAS7, omalizumab

SUMMARY

Prusíková D. Chronic urticaria – new views on diagnosis and treatment of disease

Interest in chronic urticaria has grown in recent years, largely owing to the advent of new modes treatment especially in the form of the biologic preparation omalizumab. New scientific and clinical findings have not only facilitated a more comprehensive view of the disease but have streamlined the classification and diagnostic approach as well. Diagnostics are no longer burdened by cumbersome and lengthy investigative procedures into the etiology of urticaria, but are much more rapid and targeted bringing about more timely relief of the patient's symptoms. According to recent data, the impact of the illness onto the quality of life of the patient, especially in those with more severe forms of urticaria, can be quite devastating both physically and psychologically compared to other chronic diseases (e.g. coronary artery disease, etc.).

KEYWORDS

chronic spontaneous urticaria, UAS7 score, omalizumab

CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ

Chronická urtikarie představuje heterogenní skupinu onemocnění, která je charakterizována výsevem urtikariálních pomfů, angioedémem nebo kombinací obou, v délce trvání více než 6 týdnů. Urtikariální pomfy jsou často provázeny silným až intenzivním svěděním, mají prchavý charakter, tj. typicky mizí do 24 hodin. Angioedém se subjektivně projevuje spíše bolestivostí, ustupuje pomalu do několika dnů, často postihuje oblast horních víček nebo rtů, někdy bývá lokalizovaný i pod sliznicemi. Mechanismus vzniku pomfu i angioedému je obdobný, u pomfu je podmíněn vazodilatací, zvýšenou permeabilitou cév a následným otokem v horní vrstvě *dermis*, u angioedému je proces lokalizovaný hlouběji, zejména v dolní vrstvě *dermis* a *subcutis*.

Prevalence chronické urtikarie se pohybuje okolo 1 %, onemocnění častěji postihuje ženy. Přibližně 50 % případů chronické spontánní urtikarie (CSU) odezní do 1–5 let, 20 % CSU přetrvává déle než 10 let (5). V dětské populaci se vyskytují převážně akutní formy urtikarie, které odeznívají do 6 týdnů.

KLASIFIKACE CHRONICKÉ KOPŘIVKY

Chronická urtikarie se dělí na **chronickou spontánní urtikarii (CSU)**, dříve označovanou jako idiopatická urtikarie, a **chronickou indukovatelnou urtikarii (CINDU)**.

Chronická spontánní urtikarie vzniká spontánně, tj. u pacienta ji nelze cíleně vyvolat. Ve 30–40 % je doprovázena angioedémem. Příčinou bývá akutní či chronická infekce, chronický zánětlivý proces (cholecystitida, gastritida, gastrozofageální reflux) (3) nebo pseudoalergická reakce na léky a potraviny, zejména potravinářská barviva a konzervanty. Alergie I. typu zprostředkovaná IgE protilátkami může být vyvolatelem chronické urtikarie u pacientů s občasnými výsevy, u pacientů s denními či téměř denními výsevy se tento typ alergie většinou neuplatňuje (2). Velmi častou příčinou CSU (až v 50 % případů) je autoreaktivní proces včetně autoimunitní reakce, při které dochází k uvolnění histaminu vazbou IgG protilátek proti IgE a proti IgE receptoru (FcεR1) na mastocytech a bazofilech. Běžná je pak asociace autoimunitní urtikarie s jinými autoimunitními chorobami, nejčastěji autoimunitní tyreoiditidou, vitiligem, revmatoidní artritidou, celiakií a DM 1. typu.

Chronická indukovatelná urtikarie (CINDU) je vyvolána působením určitého faktoru, nejčastěji fyzikálního stimulu. Pacient je schopen si za daných podmínek kopřivku sám vyvolat. Příkladem CINDU je chladová urtikarie, pozdní tlaková urtikarie, solární urtikarie, symptomatický dermatografismus, cholinergní urtikarie aj. V praxi je poměrně časté, že se u jednoho pacienta vyskytují dva a více typů urtikarie (2). Např. až 15 % pacientů s CSU současně vykazuje pozitivní symptomatický dermatografismus.



Obr. 1 a 2 Chronická spontánní urtikarie, bez angioedému



Obr. 3 a 4 Chronická spontánní urtikarie, s angioedémem pravého horního víčka



Obr. 5 Fotoprovokační test u solární urtikarie indukované UVA zářením

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA URTIKARIÁLNÍCH EXANTÉMŮ

Pro CSU/CINDU je typický prchavý charakter projevů. Při přetrvávání projevů déle než 24 hodin je proto vhodné provést biopsii k vyloučení *urticaria vasculitis*. Subjektivně u této jednotky dominuje spíše pálení než svědění projevů, pomfy můžou navíc po vymizení zanechávat pozánětlivé hyperpigmentace nebo erytém (1). Histologicky se jedná o leukocytoklastickou vaskulitidu, která může provázet systémový *lupus erythematoses* nebo kryoglobulinemii. Pro potvrzení diagnózy pak následuje další dovyšetření pacienta (ANA, CIK, C3, C4 atd.). Dalším onemocněním, které bývá doprovázeno pruriginózním a chronickým urtikariálním výsevem nejasné etiologie, je vzácně se vyskytující Wellsův syndrom neboli eozinofilní celulitida.

Urtikariální projevy se vyskytují i u nověji popsaných tzv. autoinflamatorních onemocnění, která mohou být získaná (např. juvenilní idiopatická systémová artritida, syndrom Schnitzlerové) nebo častěji hereditárně podmíněná (např. syndrom FCAS, Muckleův-Wellsův syndrom). Typicky se

manifestují v dětství a jsou doprovázené celkovými příznaky (teplotami, artralgiemi, myalgiemi, únavou nebo cefaleou). Na rozdíl od CSU většinou nesvědčí a nejsou provázeny angioedémem. Diagnostika se opírá zejména o genetické a revmatologické vyšetření.

V diferenciální diagnostice angioedému zvažujeme lékový angioedém indukovaný ACEI (zprostředkovaný bradykininem), který může být až ve 40 % život ohrožující, nebo indukovaný NSAID. Při podezření na hereditární angioedém (HAE) vyšetřujeme C4, C1 inhibitor a funkční test na C1 inhibitor.

DIAGNOSTICKÝ POSTUP

Diagnostika urtikarie vychází zejména z podrobné anamnézy a podle současných poznatků již nejsou rozsáhlé vyšetřovací postupy (v případech chybění dalších symptomů/obtíží) nutné. U **chronické spontánní urtikarie** se dotazujeme na příznaky možných infekcí nebo chronických zánětů, užívané léky (NSAID, zejména inhibitory COX-1) a možnou závislost na potravinách. Důležitou informací je i přítomnost celkových obtíží, jako je únava, úbytek váhy, bolesti kloubů a svalů, které mohou být příznakem doprovodných autoimunitních nebo vzácně i maligních onemocnění.

V základním panelu provádíme vyšetření k vyloučení zánětlivého procesu (tj. krevní obraz, CRP, eventuálně sedimentace erytrocytů), které často doplňujeme i vyšetřením k vyloučení zánětlivých fokusů (výtěr z krku a nosu, kultivační vyšetření moči, stomatologické vyšetření, gynekologické vyšetření, ASLO). Vhodné je i screeningové vyšetření funkce štítné žlázy včetně příslušných autoprotilátek (anti-TPO, anti-TG, TSH, fT4, ANA).

Rozšířená vyšetření indikujeme při klinickém podezření na vyvolávající příčinu. Jedná se o další screening infekcí (vyšetření stolice na antigen *H. pylori*, parazitologické vyšetření stolice, panel virových hepatitid) a alergologicko-imunologické vyšetření (specifické IgE, prick testy, anti-dsDNA, screening celiakie, imunoglobuliny, paraproteiny). K nepřímému průkazu autoprotilátek proti IgE a receptoru pro IgE je možno provést intradermální kožní test s autologním sérem (ASST), který bývá pozitivní až u 45 % pacientů s CSU, nebo test BHRA (*Basophil Histamine Release Assay*); v našich podmínkách se však tyto testy rutinně neprovádějí.

V minulosti byl v rámci vyšetřovacího schématu kladen důraz na podrobnější screening malignit, v současné době se od rutinního vyšetřování upouští. Případná vyšetření jsou indikována jen při klinickém podezření na onkologické onemocnění. Ze studií vyplývá, že maligní nádorová onemocnění bývají jen vzácnou příčinou CSU (2). Příkladem může být výskyt chronické spontánní urtikarie při myelomu.

U indukovatelných chronických urtikarií (CINDU), zastoupených zejména fyzikální urtikarií, doplňujeme standardizované fyzikální testy ke stanovení prahu vyvolávající

Tab. 1 Diagnostika CSU

Rutinní diagnostické testy u CSU	<ul style="list-style-type: none"> • krevní obraz a diferenciál • CRP • FW
Rozšířené diagnostické postupy u CSU	<ul style="list-style-type: none"> • vyloučení infekcí (detekce antigenu <i>H. pylori</i> ve stolici, parazitologické vyšetření stolice, sérologie hepatitid, infekce v oblasti ORL), vyloučení infekčních fokusů • vyšetření štítné žlázy včetně autoprotilátek • kožní test s autologním sérem (ASST) nebo test BHRA • vyloučení alergie I. typu • kryoglobuliny (u chladové urtikarie) • kožní biopsie (přetrvávání urtik > 24 hod) • fyzikální kožní testy • dieta s vyloučením pseudoalergenů

cích faktorů (chladový, tepelný, pozdně tlakový test atd.). U těchto urtikarií se laboratorní vyšetření běžně neprovádí, neboť příčiny/spouštěče jsou zřejmé již z anamnézy a fyzikálních testů. Výjimku představuje chladová urtikarie, u které doplňujeme KO, FW, CRP, u sekundární chladové urtikarie i kryoglobuliny (5).

HODNOCENÍ ZÁVAŽNOSTI KOPŘIVKY

K objektivnímu hodnocení rozsahu onemocnění a závažnosti pruritu je v klinické praxi nejčastěji využíván bodový systém UAS7 (*Urticaria Activity Score 7*), ve kterém pacient po dobu 7 dnů zaznamenává množství pomfů a intenzitu jejich svědění (tab.2). Maximální denní skóre dosahuje hodnoty 6, maximální týdenní skóre 42. Systém je využíván zejména k hodnocení efektu terapie. Za mírně závažnou urtikarií je považována hodnota UAS7 v rozmezí 7–15, za středně těžkou urtikarií UAS7 16–27, za těžkou urtikarií pak hodnota 28–42.

Dalším nástrojem zohledňujícím dopad onemocnění na kvalitu života pacienta je dotazník kvality života, tzv. CU-Q2oL, který ale v naší praxi zatím není běžně používán.

TERAPIE

V léčbě chronické spontánní urtikarie je důležitým aspektem odstranění možných příčin, tj. eliminace suspektních léků, potravinových pseudoalergenů/alergenů nebo léčba infekce či zánětu. Ale ani eliminace těchto faktorů nemusí vést k vymizení nebo zlepšení urtikarie, což je dáno skutečností, že daný činitel není vyvolavatelem, ale pouze zhoršujícím faktorem urtikarie nebo s ní nesouvisí.

Tab. 2 *Urticaria Activity Score*

Skóre	Počet pomfů	Intenzita pruritu
0	žádný	žádný
1	malý (< 20 pomfů/24 hodin)	mírný (přítomen, ale není obtěžující)
2	střední (20–50 pomfů/24 hodin)	střední (obtěžující, ale neovlivňující denní aktivitu a spánek)
3	velký (> 50 pomfů/24 hodin nebo splývající rozsáhlé plochy)	intenzivní (silné svědění znemožňující normální denní činnost nebo spánek)

Základem léčby chronické urtikarie včetně angioedému je kontinuální podávání **nesedativních H₁ antihistaminik 2. generace** v základním dávkování. V léčbě se doporučují klinicky prověřené přípravky: cetirizin/levocetirizin, loratadin/desloratadin, bilastin, fexofenadin a rupatadin. Při přetrvávání obtíží následuje po dvou týdnech v 2. linii léčby navýšení dávky na dvojnásobek, při neúspěchu terapie po 1-4 týdnech další zvýšení až na čtyřnásobek obvyklé dávky. Oproti minulým postupům není doporučována kombinace různých typů H₁ antihistaminik (1. a 2. generace) či přechod na dlouhodoběji podávané perorální kortikosteroidy. Perorální kortikoidy lze použít pouze krátkodobě ke zmírnění akutních obtíží, maximálně 10 dnů (2).

Při selhání terapie H₁ antihistaminiky 2. generace nastupuje ve 3. linii přídatná léčba omalizumabem, montelukastem či cyklosporinem A. Selhání terapie H₁ antihistaminiky je pak vysvětlováno přítomností dalších prozánětlivých mediátorů důležitých v procesu vzniku urtikarie, zejména leukotrienů, faktoru aktivujícího destičky (PAF), prostaglandinů a dalších.

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti lidskému IgE, která snižuje hladiny volného IgE. Přesný mechanismus účinku není znám, dochází i k tzv. *down* regulaci IgE receptorů na mastocytech a bazofilech (Fc_γR1) a zvýšení neutralizačního účinku na IgE. Omalizumab je indikován k léčbě CSU u dospělých a mladistvých od 12 let věku, aplikuje se v dávce 300 mg subkutánně každé 4 týdny po dobu 3 měsíců. Při dostatečném poklesu skóre UAS7 (minimálně o 11 bodů oproti výchozí hodnotě) je léčba prodloužena o další 1-3 měsíce, v případě kompletního vymizení urtikarie je ukončena po 3 měsících. Mezi nežádoucí účinky léčby patří infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, artralgie nebo sinusitida.

V ČR je indikací pro nasazení omalizumabu:

a) nedostatečná odpověď (UAS7 ≥ 28) po předchozí 6týdenní konsektivní léčbě H₁ antihistaminiky, při které byl minimálně po dobu 2 týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H₁ antihistaminik v monoterapii nebo byla podávána kombinace H₁ antihistaminik v dávkách, jejichž součet odpovídá minimálně dvojnásobku obvyklé dávky H₁ antihistaminik;

b) nedostatečná odpověď (UAS7 ≥ 28) po předchozí 4týdenní konsektivní léčbě H₁ antihistaminiky ve standardních dávkách v případě, že z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik podle předchozího kritéria.

Opakování léčebného cyklu omalizumabem je indikováno při relapsu onemocnění a opětovném dosažení hodnoty skóre UAS7 ≥ 28 u pacientů, kteří v předchozím cyklu dosáhli UAS7 0 nebo u nich bylo podáno všech 6 dávek.

Cyklosporin A má středně silný účinek na uvolňování mediátorů ze žrných buněk a jako jediný inhibuje uvolňování histaminu z bazofilů (4). Vykazuje výrazně lepší poměr riziko/benefit ve srovnání s dlouhodobým užíváním kortikosteroidů.

Antileukotrieny potlačují časnou i pozdní fázi alergické reakce. Úroveň důkazů pro účinnost antagonistů receptorů

pro leukotrieny v léčbě urtikarie je ovšem nízká, nejvyšší efektivita byla popsána u montelukastu, a to v kombinaci s H₁ antihistaminiky.

Systémové kortikosteroidy nejsou doporučeny pro dlouhodobou terapii CSU, lze je použít pouze ke krátkodobé léčbě akutní urtikarie nebo akutních exacerbací chronické kopřivky, nejdéle však po dobu 10 dnů.

SPECIFICKÉ SKUPINY PACIENTŮ

U dětí je prověřena bezpečnost vyššího dávkování u loratadinu (od 2 let), desloratadinu (od 1 roku), cetirizinu (od 2 let) a levocetirizinu (od 2 let) (5).

U gravidních a kojících žen připadá v úvahu léčba loratadinem/desloratadinem nebo cetirizinem/levocetirizinem ve standardním dávkování. Při použití vyšších dávek je třeba postupovat velmi opatrně, protože bezpečnostní studie u této populace dosud nebyly prováděny.

U starší populace preferujeme podávání nesedativních H₁ antihistaminik. Jako nejšetrnější se jeví podávání bilastinu, který vykazuje minimum lékových interakcí (není metabolizován přes cytochrom P450) (1).

ZÁVĚR

Chronická spontánní kopřivka představuje chronické onemocnění často s několikaletým průběhem, které má v těžších případech výrazně negativní vliv na kvalitu života nemocného. V diagnostice hraje hlavní roli podrobná anamnéza, v léčbě jsou pak lékem první a druhé volby kontinuálně podávaná nesedativní H₁ antihistaminika ve standardním a zvýšeném dávkování. V rezistentních případech přichází v úvahu i léčba biologickým preparátem omalizumabem.

Literatura

1. Benáková N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikarie. Aktualizovaný přehled a interpretace doporučených postupů v praxi. *Česko-slovenská dermatologie* 2015; 5: 198-212.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 7: 868-887.
3. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484-487.
4. Alexandrová P, Zelenková D, Hercogová J. Akutní a chronická kopřivka (klasifikace, diagnostika, léčba): souhrn z doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu urtikarie (podle EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), upraveno pro použití v ČR dle SÚKL. *Česká dermatovenerologie* 2015; 5(2): 100-106.
5. Mauer M, Church MK, Gonçalo M et al. Management and treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(Suppl 3): 16-32.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Dana Prusíková

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Tel.: 267 162 340

e-mail: d.prus@seznam.cz

Hidradenitis suppurativa – symptomy, diagnostika a léčba

Monika Arenbergerová, Robert Artur Dahmen, Petr Arenberger

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 127–132

SOUHRN

Hidradenitis suppurativa je chronické onemocnění s přítomností recidivujících zánětlivých nodulů, secernujících píštěl, abscesů a jizvení zejména v místech kožních záhybů, kde se vyskytují terminální vlasy a apokrinní žlázy. Choroba se manifestuje po pubertě, nejčastěji ale ve třetí dekádě s přetrváváním nemoci do vyššího věku. Její prevalence se v Česku pohybuje kolem 0,5 %. Axilární a inguinální postižení je častější u žen, perianální a gluteální lokality převažují u mužů.

Přesná etiopatogeneze choroby není známa, primární je hyperkeratóza vedoucí k okluzi vlasového folikulu s následným rozšířením až rupturou jeho infundibula, která podnítl rozsáhlou zánětlivou reakci v okolí. Kouření a obezita se řadí mezi potenciální vyvolávající faktory. Léčebný postup je závislý na stadiu onemocnění, v iniciačních fázích se uplatňuje lokální terapie antibiotiky, antiseptiky nebo dlouhodobé systémové podávání antibiotik. U pokročilejších forem se v poslední době osvědčili antagonisté TNF- α . Další léčebnou možnost představuje chirurgické odstranění celé postižené oblasti, nicméně ani pak nejsou vyloučené recidivy onemocnění v okolí excidované oblasti.

KLÍČOVÁ SLOVA

hidradenitis suppurativa, acne inversa, léčba, adalimumab

SUMMARY

Arenbergerová M., Dahmen R. A., Arenberger P.

Hidradenitis suppurativa – symptoms, diagnostics, and therapy

Hidradenitis suppurativa is a chronic skin disorder characterized by recurrent inflammatory nodules, fistulas, abscesses, and scarring mainly in the intertriginous areas with terminal hair and apocrine glands. Hidradenitis suppurativa manifests usually after puberty, in the third life decade and persists for many years. The prevalence of the disease is estimated to be 0,5 % in the Czech Republic. Women are most often affected in the axillary and inguinal parts, while men in the perianal and gluteal areas.

The exact pathogenesis is still unknown. It is assumed that hyperkeratosis of the hair follicle leads to its occlusion, dilatation and further rupture when keratin and bacteria are spilled into the dermis causing a massive inflammatory reaction. Smoking and obesity belong to the main triggering factors.

Without therapy, the disease is chronic and progressive. The standard therapy depends on the extension of the disorder. For not extensive lesions, treatment consists of topical antiseptics, antibiotics or long-term therapy with systemic antibiotics. In more advanced stages, systemic therapy with TNF- α antagonists is needed. Further therapeutic modality is surgical intervention and wide excision of the affected area. Nevertheless, recurrences in the adjacent tissue cannot be avoided.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa, acne inversa, therapy, adalimumab

HISTORIE

Názvy *hidradenitis suppurativa* (HS), intertriginózní akné, apokrinní akné, *acne inversa* a *morbus Verneuil* jsou užívány jako synonyma nebo se jedná o historická pojmenování stejné choroby. Jako první tuto nemoc popsal francouzský chirurg Aristide Verneuil již v roce 1854. Onemocnění pojmenoval *hidrosadénite phlegmoneuse*, neboť předpokládal, že jde o zánět potních žláz. Představa, že HS je nemocí apokrinních žláz, převládala až do roku 1956, kdy Pillsbury za hlavní patogeneetický mechanismus označil retenční hyperkeratózu vedoucí k okluzi vlasového folikulu s následným rozšířením až rupturou jeho infundibula, která podnítl rozsáhlou zánětlivou reakci. Plewig a Steger vycházeli z folikulárního původu choroby a zavedli v roce 1989 termín *acne inversa*, čímž zohlednili odlišnou (inverzní) lokalizaci oproti klasické akné (1).

DEFINICE

HS je charakterizována svým klinickým obrazem, chronickým průběhem a častými vzplanutími nemoci.

Konsensus v definici HS přinesl druhý kongres organizovaný *Hidradenitis Suppurativa Foundation* (San Francisco, 2009). HS je chronické, zánětlivé, recidivující onemocnění, které se zpravidla manifestuje po pubertě bolestivými, v hloubce uloženými, zánětlivými projevy v oblastech s apokrinními žlázami, nejčastěji v axilární, inguinální a anogenitální oblasti (2).

EPIDEMIOLOGIE

Výskyt HS v populaci se uvádí v poměrně širokém rozmezí 0,3–1 %, přičemž přesná prevalence není bezpečně známa, ale je možné, že je častější, než ukazují provedená šetření, vzhledem k malému povědomí o této chorobě v lékařské komunitě (3). Nemoc postihuje ženy i muže, ženské pohlaví však více než 3× častěji než mužské. Muži mívají častěji postiženou perianální oblast, přičemž se o klasickou androtropii nejedná.

HS se objevuje obvykle u mladých dospělých, průměrný věk při jejím vzniku je asi 21 let. Vzácně byl popsán výskyt před pubertou a začátek nemoci před 11. rokem měla < 2 % pacientů. Většina případů u dětí souvisí s předčasným

nástupem puberty. U žen bývá ústup projevů pozorován po menopauze.

ETIOPATOGENEZE

Genetická predispozice hraje při vzniku HS nepochybně významnou roli. Pozitivní rodinnou anamnézu identifikoval Jemec ve 26 % případů (4). Nottinghamská studie již před 30 lety našla u familiární formy *hidradenitis suppurativa* autosomálně dominantní dědičnost, pro kterou mluví i novější práce (5). Fakt, že je výskyt nemoci u blízkých příbuzných nižší, než by se čekalo, lze vysvětlit ne zcela jasným vymezením choroby, různým stupněm penetrance genu a snad i hormonálním ovlivněním genové exprese. K ozřejmení, zda se u HS podílí jeden nebo více genů, byly zahájeny molekulárně genetické studie.

Patogeneticky dnes platí za prokázané, že podobně jako u *acne vulgaris* začíná HS vznikem komedonu, k němuž dochází na podkladě hyperkeratózy folikulárního ústí (6). Okluze vede k rozšiřování a posléze k ruptuře folikulu, na niž navazuje granulomatózní zánětlivá reakce v okolním vazivu. V jejím průběhu se tvoří hnisavé abscesy, které někdy komunikují s povrchem formou píštělí. Opakující se proces vede k šíření do plochy i hloubky, za současného jizvení. Tento mechanismus poprvé histologicky prokázal Plewig (7). Zjistil rovněž, že apokrinální žlázy nejsou primárně postiženy a k jejich zánětu dochází až později sekundárně.

Také bakteriální infekce je zřejmě sekundární záležitostí. Podílí se na ní aerobní i anaerobní flóra. Nejčastěji je *Staphylococcus aureus*, v hlubších úsecích byly zachyceny koaguláza-negativní stafylokoky, o jejichž možném patogením působení se nově opět diskutuje. Význam je přikládán i bakterii *Streptococcus milleri*, mikroorganismu, který často kolonizuje gastrointestinální a ženský genitální trakt. Highet et al. udávají, že výskyt *Streptococcus milleri* výrazně koreluje s aktivitou HS (8). Jiné studie jeho výskyt při HS nepotvrdily. Z anaerobních kmenů jsou nejčastěji přítomné *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, mikroaerofilní streptokoky, *Fusobacterium spp.* aj. Izolováno bylo i *Propionibacterium acnes*. Spektrum osídlení se liší podle toho, zda jde o lokalizaci axilární, nebo perianální, kde bývají zjišťované *Escherichia coli*, *Klebsiella* a *Proteus*, spolu s anaerobní flórou. Lze říci, že nálezy mikroorganismů není u HS konstantní a může se měnit případ od případu.

Některé studie poukazují na koincidenci HS s metabolickým syndromem, zejména s diabetem nebo poruchou glukózové tolerance (10–33 %) (3). HS může být sdružena s endokrinopatiemi, např. s Cushingovým syndromem a akromegalií. Hormonální souvislosti jsou nápadné především u androgenů. Předpoklad, že se v patogenezi HS významně uplatňuje zvýšená periferní konverze androgenů v apokrinálních žlázách, nebyl potvrzen prací, která by srovnávala aktivitu androgen-konvertujících enzymů u osob s HS a u zdravých jedinců. Onemocnění se zhoršuje před menstruací, po menarche a naopak se zlepšuje v těhotenství a po menopauze. U postižených žen byla zjištěna snížená hladina globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), takže by se teoreticky dalo uvažovat o hyperandrogenismu, který může mít na onemocnění stimulační vliv. Hormonální původ onemocnění zatím není spolehlivě objasněn, protože SHBG je snížen také u obézních žen, což bývá většinou typické i pro ženy s HS, a ani jiné parametry hyperandrogenismu nejsou u žen s tímto onemocněním přítomné.

U HS nebyla nalezena primární porucha buněčné nebo humorální imunity, zvláště závažné stavy mohou mít snížené množství T lymfocytů. Současný výskyt HS a *pyoderma gangrenosum* nebo *morbus Crohn* stejně jako příznivý efekt podání cyklosporinu A, resp. antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) u obou těchto stavů by ale mohl na poruchu imunity poukazovat (9). Aktuální další výzkum se orientuje na *toll-like* receptory, cytokiny a antimikrobiální peptidy ve vlasovém folikulu, a to zejména u apokrinální žlázy. Často jsou zjišťované patologické laboratorní hodnoty, zejména vysoká sedimentace, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, leukocytóza, snížení železa v séru a změny v elektroforéze sérových proteinů. Dále jsou v biotických vzorcích kůže postižené HS prokázané zvýšené hladiny cytokinů (TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-17) ve srovnání se zdravou kůží. Všechny zmíněné parametry korelují s chronickým zánětlivým procesem.

VYVOLÁVJÍCÍ FAKTORY

Ve studii s 302 pacienty, která sledovala rizikové faktory pro vznik HS, se potvrdilo, že nejčastějšími faktory spojenými s HS jsou kouření a nadváha. Pacienti s HS bývají často kuřáci (v 70–88 % případů), oproti 23–46 % v ostatní populaci (3). Předpokládá se, že by kouření mohlo poškozovat chemotaxi neutrofilů. Nejsou však k dispozici pozorování, která by potvrdila příznivý efekt přerušování kouření nebo snížení počtu cigaret na průběh HS. Asociace s obezitou a nadváhou zvyšuje riziko s každou jednotkou body mass indexu. Redukce váhy je tedy pro omezení progresu onemocnění klíčová.

Chemické dráždění deodoranty a mechanická iritace při vyholování či depilaci má při vzniku HS zřejmě jen přídatný význam. Podobně může přispívat zvýšené tření v intertriginózních lokalizacích, zejména u obézních osob, k zesílení postižené kůže a folikulární hyperkeratóze.

Ojediněle jsou popisy vzniku HS při terapii lithiem. Lithium může uvolnit lyzozomální enzymy a zvýšit chemotaxi polynukleárnů, a přispět tak k rozvoji zánětlivého procesu. HS *de novo* se objevila i u některých pacientů, kteří užívali sirolimus po orgánové transplantaci.

KLINICKÝ OBRAZ A SYMPTOMY ONEMOCNĚNÍ

Predilekcí HS jsou zejména intertriginózní lokalizace. Nejčastěji jde o axily, perianální a inguinální oblasti. Zasažen bývá i genitál a postižení se může šířit na gluteální krajinu (obr. 1). Zduření typu *elephantiasis nostras* může vést k monstóznímu zbytnění hlavně na skrotu. Méně časté je postižení šíje a křtice, kůže prsou a submamárních rýh nebo pupku. Vzácně se ložiska tvoří i jinde po těle (např. na končetinách). Ve 38–45 % případů je postižena pouze jedna lokalizace.

V časném stadiu se zjišťují obrovské komedony a bývají hmatně tuhé nebo bolestivé uzly v podkoží. Postupně se tyto uzly zvětšují, splývají a mění se v abscesy. V pozdním stadiu je pro HS typické postižení větších ploch, kde je kůže indurovaná, tmavě zbarvená a zánětlivě infiltrovaná. Jsou zde četné uzly, abscesy a podkoží prostupují epitelem vystlané sinusy a píštěle hnisavě secernující na povrch. Krvavě hnisavý mastný sekret silně zapáchá, což bývá pro nemocné značným společenským problémem. Postižená oblast je bolestivá, zejména při gluteálním zasažení bývá pro bolest silně ztížená i sezení. Fibrotizace vede ke vzniku jizev, jež prostupují nově vznikající zánětlivá ložiska. V axilách mohou mít jizvy za následek vznik dermatogenních kontraktur, které významně



Obr. 1 Gluteální postižení *hidradenitis suppurativa*

snížují hybnost ramene a mohou se podílet na artritických změnách kloubů. Typickou známkou předcházející HS jsou polyporózní komedony. Závažnost onemocnění je definována klasifikací podle Hurleyho (tab. 1). Mírné formy HS se vyskytují nejčastěji, jak ukazuje studie s náhodně vybranými 302 pacienty s HS. Lehká forma (Hurley I) byla zaznamenána u 68,2 % pacientů, středně těžká forma (Hurley II) u 27,6 % a nejtěžší forma (Hurley III) u 3,9 %.

Tab. 1 Klasifikace *hidradenitis suppurativa* podle Hurleyho

Stupeň I	přítomnost jednotlivých nebo mnohočetných abscesů bez píštělí a jizvení.
Stupeň II	recidivující abscesy s píštělemi a jizvením; jednotlivé nebo mnohočetné izolované léze
Stupeň III	difuzní nebo téměř difuzní postižení a mnohočetné propojené píštěle a abscesy v celé zasažené oblasti

HS se může vyskytnout s dalšími jednotkami, kterým je společné zánětlivé postižení vlasového folikulu. O tzv. aknetriádě hovoříme při současném výskytu HS, *acne conglobata* a postižení křtice ve smyslu *perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*. Je-li přítomen ještě pilonidální sinus, jde o tzv. aknetetrádu.

Současný výskyt HS byl popsán i s dalšími chorobami, které s ní sdílejí folikulární okluzi: *morbus Fox-Fordyce*, *pityriasis rubra pilaris*, *acanthosis nigricans*, *steatocystoma multiplex* a *morbus Dowling-Degos*.

KOMPLIKACE

HS může vést jizvením ke kontrakturám, které mohou omezit hybnost příslušného kloubu. Podobně jako *acne conglobata* se může i HS vyskytnout současně s artritidou (10). Ta je séronegativní, typicky asymetrická a nejčastěji postihuje jedince středního věku. Zasaženým kloubem může být koleno, kotník či loket, ale také sakroilické skloubení. Artritida

sdužená s HS může přicházet i v rámci SAPHO syndromu (*synovitis, acne, pustulosis palmoplantaris, hyperostosis, osteitis*).

Závažnou, ale vzácnou komplikací je vznik spinaliomu, zejména po dlouhém trvání HS, nejčastěji u mužů v perianální lokalitě (11). Vzhledem k obtížnosti časné diagnostiky je prognóza většinou nepříznivá. Vyvolávajícím faktorem je zřejmě chronické zánětlivé dráždění. V případech s maligním bujením činí průměrná doba trvání HS do vzniku nádoru 19 let.

Komplikací neléčené choroby jsou píštěle do uretry, močového měchýře, rekta nebo peritonea jako následek chronického zánětu a hnisání. Rozsáhlé projevy HS s těžkým celkovým stavem mohou vyvolat bakteriální meningitidu, pneumonii nebo sepsi zakončenou exitem.

Onemocnění svým charakterem významně ovlivňuje psychiku nemocného. Proto jsou velmi časté například chronické depresivní stavy doprovázející HS.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V časném stadiu je třeba odlišit furunkl a karbunkl, v pozdním stadiu ostatní granulomatózní procesy s tvorbou píštělí jako *tuberculosis cutis colliquativa*, *pyoderma vegetans*, aktinomykózu, *lymphogranuloma inguinale* nebo hlubokou trichofycii. Myslet musíme i na perianální píštěle včetně jejich výskytu při *morbus Crohn*. Současný výskyt HS a Crohnovy nemoci je sice ojedinělý, ale jedná se o nepříjemnou komplikaci. Tsianos et al. dokonce spekulují, že HS je jednou z kožních manifestací Crohnovy nemoci (12). Kolonoskopické vyšetření by proto mělo proběhnout ve všech nejasných případech i při absenci trávicích obtíží.

OVLIVNĚNÍ KVALITY ŽIVOTA

Výrazná změna kvality života byla pozorována i u mírnějších forem HS. Studie se 114 pacienty, která vyhodnocovala dotazník dermatologického indexu kvality života (DLQI), zaznamenala velmi vysoké skóre zejména u 1. otázky, hodnotící úroveň bolesti a svědění. Studie sledující 61 pacientů s HS pomocí několika různých dotazníků zaměřených na kvalitu života ukázala ovlivnění kvality života statisticky vyšší ($p < 0,001$) než u neurofibromatózy, psoriázy či atopické dermatitidy, zejména při posuzování psychosociálních parametrů (3).

PRŮBĚH A PROGNÓZA

Spontánní vyhojení je možné, ale velmi vzácné. Dojít k němu může jen u počínajících projevů s jedním nebo několika málo menšími uzly. Zpravidla je průběh chronicky progredující s postupným postižením větších okrsků a dalších lokalizací. U žen bývá ústup projevů pozorován po menopauze.

LÉČBA

LOKÁLNÍ LÉČBA

Lokální léčba 1% klindamycinem je efektivní zejména v nižších stadiích HS. Účinnost byla ověřena v zaslepené placebem kontrolované studii s pacienty trpícími HS I. stupně nebo mírného II. stupně dle Hurleyho škály. Doporučené dávkování je 2x denně po dobu 3 měsíců u počínajících nebo

nevelkých ložisek HS. Pokud během tohoto období nedojde ke klinické odpovědi, je třeba zvolit jiný způsob léčby. Jemec et al. srovnávali ve dvojité zaslepené randomizované studii efekt lokálního 1% klindamycinu podávaného 2× denně a systémového tetracyklinu 2× 500 mg po dobu 3 měsíců. Mezi oběma léčebnými postupy nebyly zjištěny významnější rozdíly (13).

SYSTÉMOVÁ LÉČBA - ANTIBIOTIKA

Tetracyklin 500 mg 2× denně se doporučuje jako první krok v léčbě 1. linie u pacientů se středně těžkou HS podle celkového hodnocení lékařem (PGA) nebo u rozsáhlejšího stupně I a mírného stupně II podle Hurleyho, především při absenci hlubokých zánětlivých lézí (abscesů) po dobu až 4 měsíců (14). Pokud během této doby nedojde ke klinické odpovědi, je třeba přistoupit k jinému způsobu léčby.

Klindamycin 300 mg 2× denně v kombinaci s rifampicinem 600 mg 1× denně nebo 300 mg 2× denně je indikován při přítomnosti aktivních zánětlivých projevů v každém stadiu onemocnění. Efekt této kombináční léčby byl hodnocen v několika klinických studiích. Tři klíčové studie verifikovaly úspěšnost této terapie (14). Maximální efekt byl pozorován v 10. týdnu, u některých pacientů se pomocí této léčby podařilo dosáhnout plné remise trvající průměrně 5 měsíců. Léčebná kombinace klindamycinu a rifampicinu se doporučuje jako terapie 1. linie u pacientů se středně závažnou až těžkou HS (stupně II dle Hurleyho) po dobu 10 týdnů. Pokud po 10. týdnu nedojde ke klinické odpovědi, je třeba přistoupit k dalším léčebným modalitám. Při gastrointestinálních obtížích spojených s klindamycinem je možné jej nahradit minocyklinem v dávce 100 mg denně. Zejména u pacientů s pokročilou HS s mnohočetnými píštělemi je efekt této terapeutické kombinace pouze omezený.

Další variantu představuje perorální trojkombinace: rifampicin, moxifloxacin a metronidazol v 3měsíčním terapeutickém režimu, která tlumí zápach, sekreci i bolestivost postižených míst. Nejčastějším popsaným nežádoucím účinkem byly gastrointestinální obtíže a kandidová vulvovaginitida.

Antibiotická léčba je doporučována jak k předoperační přípravě pacienta (měsíc před zákrokem), tak v pooperačním průběhu, aby se zabránilo infekčním komplikacím.

SYSTÉMOVÁ LÉČBA - ADALIMUMAB

Adalimumab se doporučuje jako druhý krok v léčbě 1. linie u pacientů se středně těžkou až těžkou HS, kteří netolerovali perorálně podávaná antibiotika nebo na ně nereagovali. Doporučené dávkování je 160 mg v 0. týdnu, 80 mg ve 2. týdnu a počínaje 4. týdnem pak 40 mg každý týden. Pokud do 12. týdne nedojde ke klinické odpovědi, tj. poklesu počtu abscesů a zánětlivých nodulů/uzlů alespoň o 25 % ve srovnání s výchozím stavem při zahájení biologické terapie, nebude ze zdravotního pojištění dále hrazena a je třeba přistoupit ke změně léčby.

Účinnost a bezpečnost adalimumabu v terapii HS byla potvrzena v multicentrické randomizované kontrolované studii PIONEER (15). PIONEER I a II jsou dvě dvojité slepé placebem kontrolované studie fáze III s podobným designem posuzující dvě období. V 1. období byli pacienti náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 do ramene s adalimumabem 40 mg týdně nebo do ramene B s placebem. Ve 2. období byli probandi 24 týdnů léčeni ve větví s adalimumabem 1× týdně nebo každý druhý týden anebo placebem. Primárním cílem studie bylo

hodnocení léčebné odpovědi, která byla definována jako 50% redukce v počtu abscesů a zánětlivých nodulů od 1. vyšetření a zároveň bez nových abscesů a píštělí v týdnu 12.

Do PIONEER I bylo zařazeno 307 a do PIONEER II 326 pacientů s HS Hurley II a III. Léčebná odpověď ve 12. týdnu byla statisticky signifikantně vyšší ve skupině s adalimumabem oproti placebu: 41,8 vs. 26,0 % v PIONEER I ($p = 0,003$) a 58,9 vs. 27,6 % v PIONEER II ($p < 0,001$). V PIONEER II bylo ve 12. týdnu zaznamenáno snížení bolesti, počtu lézí a zlepšení v modifikovaném skóre podle Sartoriusové. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly v obou ramenech srovnatelně málo často. Na základě těchto výsledků byl adalimumab schválen americkým Úřadem pro kontrolu léků a potravin (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro léčbu středně těžké a těžké formy HS. Relapsy onemocnění po ukončení léčby adalimumabem byly zaznamenány až u 70 % pacientů, a proto se doporučuje s léčbou pokračovat, dokud trvá léčebná odpověď a pacient terapii toleruje.

Od 1. června 2017 je adalimumab plně hrazený ze zdravotního pojištění v léčbě aktivní středně těžké až velmi těžké formy HS u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na 3měsíční terapii perorálními antibiotiky nebo ji netolerují. Dlouhodobě jsou biologickou terapií léčení respondeři, tedy pacienti, u kterých je po 12 týdnech léčby adalimumabem dosaženo poklesu počtu abscesů a zánětlivých nodulů/uzlů alespoň o 25 % dle PGA ve srovnání s výchozím stavem při zahájení léčby.

I na našem pracovišti jsou pacienti s pokročilým onemocněním po selhání antibiotické terapie léčení adalimumabem (obr. 2 a 3).



Obr. 2 Perianální hidradenitis suppurativa s přechodem do gluteální krajiny před a po 6 měsících terapie adalimumabem



Obr. 3 Axilární hidradenitis suppurativa – před a po 3 měsících terapie adalimumabem

CHIRURGICKÁ LÉČBA

Přechodnou úlevu od bolesti a místního napětí přinášejí incize abscesů s následnou drenáží, které ale nemají vliv na dynamiku onemocnění. Důležité je odlišit absces od zánětlivého nodulu, u kterého incize není indikována. Přítomnost abscesu se projeví zvýšením teploty v postižené oblasti, zbledením kůže ve středu projevu, horečkou, poruchami spánku a výraznou bolestivostí s maximem v noci.

Metodou volby u těžkých forem HS je chirurgické odstranění veškeré postižené tkáně. Pouze při menším rozsahu lze zákrok provést v místním znecitlivění a ambulantně. Častěji je vzhledem k rozsahu operace nutná hospitalizace a někdy výkon i v celkové anestezii. Tumescenční anestezie není příliš vhodná, neboť průnik anestetika v jizevnaté nebo hnisavě rozpadlé tkáni je výrazně omezen.

Před zákrokem je třeba aspekci i palpaci pečlivě stanovit rozsah kožních změn a ten zakreslit na operovanou oblast. Patologicky postižená kůže a podkoží musejí být excidovány široce do zdravé tkáně, často až k fascii. Zákrok lze provést skalpelem, elektrochirurgicky nebo laserem (CO₂).

V názoru na další postup hojení nepanuje jednota. Menší ránu je možno uzavřít primární suturou. Vzniklá rána však obvykle bývá velkého rozsahu. Většina autorů pak upřednostňuje ponechání rány ke spontánnímu zhojení (obr. 4). To trvá podle velikosti rány 2–3 měsíce. Hospitalizaci lze často ukončit již po týdnu a další hojení následně probíhá ambulantně. Kosmetické i funkční výsledky jsou dobré, třebaže jizvení v axilách někdy vede k určitému omezení abdukce paže. Postupně však jizva měkne a rozsah pohybu se zvětšuje i za přispění rehabilitace.

Rychlejšího zhojení lze dosáhnout pomocí kožního transplantátu. Vzhledem k obvykle velké ráně je třeba užít dermoepidermální (případně meshovaný) transplantát. Kosmetické a funkční výsledky se od spontánního hojení výrazně neliší.

Někteří autoři upřednostňují krytí rány pomocí laloku. Pokud to velikost rány dovolí, je možné použít např. transpozici lalok podle Limberga. Požívány jsou i fasciokutánní laloky z paže nebo ze zad. To jsou však již náročnější zákroky, které mohou být spojené s některými komplikacemi a výraznější morbiditou. Měly by proto být vyhrazeny jen pro speciální případy.

Recidivy po radikální excizi nastávají asi ve 27 % případů. Obvykle se objeví cca za 20 měsíců po operaci. Nezvykle vysoký počet recidiv (50 %) byl zjištěn při submamární lokalizaci HS. Proto se zde chirurgický zákrok jednoznačně nedoporučuje. S recidivami se setkáváme jednak tam, kde excize

nebyla dostatečně hluboká, častěji se však jedná o novou manifestaci choroby v okrajích, které nebyly do excize zavzaty. Pacienta je na možnost recidiv nutno upozornit, stejně jako na případný vznik chorobných ložisek v jiné lokalizaci. Pravidelné kontroly jsou proto vhodné.

V klinické praxi se nevyklučuje ani současná chirurgická léčba a systémová terapie adalimumabem. Pacienti, kteří byli léčeni anti-TNF po operaci se zahájením terapie 14–21 dní od uzavření rány, z této léčby profitovali. Vykazovali významně méně rekurencí v operovaných oblastech v pořadí axily, třísla, trup a gluteální oblast a zároveň i hojení nemocných na kombinované léčbě probíhalo rychleji (16).

Excize postižené oblasti pomocí CO₂ laseru je rezervována pro mírné formy choroby. Srovnání chirurgické a laserové excize provedli ve své retrospektivní studii Lapins et al. Laserová depilace jako prevence nových projevů je zatím ve stadiu zkoumání.

Opichy botulotoxinem ukázaly v jednotlivých případech dobrý efekt, zatímco fotodynamická terapie nepřinesla očekávané výsledky.

Náročnost chirurgického zákroku a dlouhý postup hojení jsou nepříjemné jak pro lékaře, tak pro pacienta. Přesto je u nemocných obvyklá trpělivost a vděčnost za zákrok, který je zbaví často mnohaleté a velmi obtěžující choroby.

PSYCHOLOGICKÝ ASPEKT LÉČBY

Závěrem je třeba zdůraznit, že kromě klasické i moderní terapie je s ohledem na specifika onemocnění třeba zvolit citlivý psychologický přístup, který pacientovi vysvětlí celou problematiku a dodá mu optimismus při řešení jeho chronických obtíží.

Literatura

1. Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). In: Marks R, Plewig G (eds.): *Acne and Related Disorders*. Martin Dunitz, London, 1989: 345–357.
2. Hidradenitis Suppurativa Foundation, 7895 via Belfiore, San Diego, California 92129, www.hs.foundation.org
3. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 619–644.
4. Jemec G, Heidenheim M, Nielsen NH et al. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 191–194.
5. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet* 1985; 22: 367–373.
6. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008; 17: 455–456.



Obr. 4 Radikální excize postižené oblasti hidradenitidou a ponechání k hojení *per secundam*

7. Rödder-Wehrmann O, Küster W, Plewig G et al. Acne inversa. Diagnosis and therapy. *Hautarzt* 1991; 42: 5–8.

8. Highet AS, Warren RE, Staughton RC et al. Streptococcus milleri causing treatable infection in perineal hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1980; 103: 375–381.

9. Machet L, Samimi M, Delage M et al. Systematic review of the efficacy and adverse events associated with infliximab treatment of hidradenitis suppurativa in patients with coexistent inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 649–650.

10. Porter ML, Kimball AB et al. Comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2017; 36: 55–57.

11. Yuan JT, Naik HB et al. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2017; 36: 79–85.

12. Tsianos EV, Dalekos GN, Tzermias C et al. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. A further support to this association. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 151–153.

13. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 971–974.

14. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E et al. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 343–351.

15. Kimball AB, Okun MM, Williams DA et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375: 422–434.

16. DeFazio MV, Economides JM, King KS et al. Outcomes after combined radical resection and targeted biologic therapy for the management of recalcitrant hidradenitis suppurativa. *Ann Plast Surg* 2016; 77: 217–222.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Tel.: 267 162 348

e-mail: arenbergerova@email.cz

pr Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

info@prolekarniky.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Hirsutismus – etiopatogeneze, diagnostika a léčba

Jiří Ettler

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 133–136

SOUHRN

Hirsutismus je definován jako zvýšený růst terminálního ochlupení v distribuci typické pro postpubertální muže. Postihuje přibližně 5–10 % žen a nejčastěji se manifestuje v období puberty. Kromě nesporné kosmetické stigmatizace, která je většinou hlavním důvodem návštěvy lékaře, spočívá klinický význam v nutnosti vyloučení možné závažné etiologie. V souhrnném článku je přehledně uvedena etiopatogeneze, diagnostické postupy a léčebné možnosti hirsutismu.

KLÍČOVÁ SLOVA

hirsutismus, hypertrichóza, syndrom polycystických ovarií, testosteron

SUMMARY

Ettler J. Hirsutism – etiopathogenesis, diagnostics and treatment

Hirsutism is defined as excessive terminal hair growth in distribution typical for postpubertal men. It affects approximately 5–10 % of women and most frequently manifests in puberty. Significant cosmetic stigmatization is the usual complaint that brings patient to the doctor and it is crucial to always rule out any primary underlying disease causing hirsutism – benign or malignant. In this review etiopathogenesis, diagnostic procedures and treatment options are discussed.

KEYWORDS

hirsutism, hypertrichosis, polycystic ovary syndrome, testosterone

ÚVOD

Hirsutismus je definován jako zvýšený růst terminálního ochlupení v lokalitách závislých na stimulaci androgeny, tedy v distribuci typické pro postpubertální muže (1). Ve většině případů se jedná o symptom benigního onemocnění nebo o kosmetickou funkční poruchu. Ve vzácných případech však může jít i o první či jedinou manifestaci maligního onemocnění (2). Pro komplexní diagnostiku a efektivní léčbu je nutná spolupráce dermatologa s gynekology a často i endokrinology.

Vedle zdravotních implikací hirsutismu jsou zcela zásadní i důsledky psychosociální se snížením sebevědomí, anxiózitou a až depresivními syndromy. Většina žen s nadměrným ochlupením navštíví dermatologa právě kvůli kosmetické nepřijatelnosti. Od hirsutismu je potřeba odlišit hypertrichózu, kdy je nadměrné ochlupení (množství, tloušťka a zbarvení chlupů) lokálního či difuzního charakteru bez vazby na hormonální stimulaci (3).

EPIDEMIOLOGIE

Hirsutismus postihuje v různé intenzitě přibližně 5–10 % postpubertálních žen. Nejčastěji se manifestuje během dospívání v období puberty. Vznik u postmenopauzálních žen je neobvyklý a vždy vyžaduje důkladné vyloučení paraneoplastické etiologie.

Významnou epidemiologickou roli hraje rovněž etnicita pacientek, prevalence i tíže projevů je obvykle výrazně vyšší např. ve Středomoří a na Blízkém východě, naopak nižší např. v severní Evropě a v Asii.

Ve zcela ojedinělých případech lze o hirsutismu hovořit i u prepubertálních chlapců a dívek, nebo dokonce i u do-

spělých mužů. V takových vzácných případech je zpravidla příčinou androgeny secernující tumor.

PATOGENEZE

V patogenezi hirsutismu se uplatňují 3 základní faktory:

1. doba expozice a hladina cirkulujících androgenů
2. aktivita 5 α -reduktázy v kůži přeměňující testosteron na účinný androgenní metabolit dihydrotestosteron
3. senzitivita vlasového folikulu na androgeny

Nejčastější příčinou hirsutismu je hyperandrogenismus, tedy zvýšení sérových hladin mužských pohlavních hormonů, resp. zvýšená aktivita jejich volných frakcí. Nejvýznamnějším androgenem je testosteron, který je v plazmě téměř všech vázán na globulin (SHBG – globulin vázající pohlavní hormony). Volný testosteron, který je biologicky dostupný a aktivní, tvoří jen několik procent z celkového množství testosteronu. Hladina SHBG je suprimována zvýšenou hladinou androgenů, čímž stoupá koncentrace volného testosteronu a dále se takto potencuje hyperandrogenní efekt. Dalšími významnými androgeny a prekurzory testosteronu (potažmo dihydrotestosteronu) jsou dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) a androstendion, které se v krvi váží převážně na albuminy. Syntéza androgenů u ženy probíhá v nadledvinách a vaječnicích; v tomto směru je z praktického hlediska významné, že DHEAS se tvoří téměř výhradně v nadledvinách a jeho detekce může být užitečná v diferenciální diagnostice.

V četných případech, kdy se nepodaří konkrétní příčinu zvýšených hladin androgenů identifikovat nebo kdy je hirsutismus přítomen i při normálních hladinách androgenů, hovoříme o idiopatickém hirsutismu.

ETIOLOGIE

SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ (PCOS, STEINŮV-LEVENTHALŮV SYNDROM)

PCOS je charakterizovaný oligoovulací až anovulací, klinickým nebo laboratorním hyperandrogenismem a nálezem většího množství (≥ 20) zvětšených subkapsulárních folikulů v ovariích. Dalšími častými projevy a důsledky PCOS jsou poruchy menstruačního cyklu, infertilita, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie, obezita, *acne vulgaris*, androgenní alopecie, *acanthosis nigricans* a další. Onemocnění se vyskytuje u přibližně u 5 % žen a obvykle se manifestuje v pubertě.

V patogenezi onemocnění se kromě souhry poruch sekrece pohlavních hormonů (s výraznou převahou luteinizačního hormonu [LH] nad folikuly stimulujícím hormonem [FSH]) zásadním způsobem uplatňuje také inzulínová rezistence s hyperinzulinismem. Vysoké hladiny inzulínu mají stimulační efekt na ovariální syntézu androgenů (zvýšenou expresí receptorů pro LH) a pravděpodobně způsobují i snížení hladiny SHBG.

Léčba je vedena gynekologem individuálně v závislosti na projevech a tíži onemocnění. Uplatňuje se zejména hormonální antikoncepce (preferenčně kombinované přípravky s obsahem antiandrogenního progestinu, např. cyproteron acetátu), potlačení inzulínové rezistence perorálními anti-diabetiky (zejména metformin) nebo úpravou životosprávy (redukce tělesné hmotnosti, nízkoengetická strava, fyzická aktivita), léčba infertility aj.

IDIOPATICKÝ HIRSUTISMUS

Jedná se o diagnózu *per exclusionem*, tj. hirsutismus je uzavřen jako idiopatický v případě, že se ani přes komplexní diagnostiku nepodaří identifikovat příčinu hyperandrogenismu, nebo v případě nadměrného ochlupení v mužské distribuci i přes normální hladiny androgenů. Ve druhém zmíněném může být podkladem hirsutismu zvýšená aktivita 5 α -reduktázy v kůži nebo zvýšená citlivost vlasových folikulů na stimulaci androgeny.

V terapii se uplatňují zejména lokální kosmetické intervence a léčba systémovými přípravky s antiandrogenním účinkem (hormonální antikoncepce/cyproteron acetát, finasterid, spironolakton, flutamid).

KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLAZIE (CAH)

Kongenitální adrenální hyperplazie vzniká jako důsledek funkčního deficitu jednoho z pěti enzymů ve steroidogenezi, nejčastěji 21-hydroxylázy. Blok v syntetických drahách a následný deficit kortisolu (případně i mineralokortikoidů) vede ke zvýšení koncentrace adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který mj. stimuluje tvorbu androgenů z kůry nadledvin.

V klasické formě se choroba manifestuje již při narození nebo v časném novorozeneckém období maskulinizací genitálu a progredující virilizací, při deficitu mineralokortikoidů se rozvíjí několik dní po porodu metabolický rozvrat končící bez adekvátní terapie smrtí dítěte. V neklasické, častější formě probíhá syndrom asymptoticky až do adolescence, kdy dochází ke vzniku hirsutismu, klitoromegalie, k poruchám menstruačního cyklu, infertilitě aj.

Diagnóza stojí na detekci elevované ranní koncentrace 17-hydroxyprogesteronu v krvi (metabolický prekurzor kortisolu), eventuálně s konfirmací ACTH stimulačním testem s výraznou elevací 17-hydroxyprogesteronu. Vysoké

koncentrace DHEAS nasměrují v diagnostice na původ hyperandrogenismu v nadledvinách. V terapii se na prvním místě uplatňuje suplementace kortikosteroidy (nejčastěji dexamethason).

NÁDORY S PRODUKČÍ ANDROGENŮ

Tumory nadledvin a vaječníků s neregulovanou a funkční produkcí androgenů jsou velmi vzácné. Zatímco u nadledvin jsou téměř vždy maligní, u vaječníků se často jedná i o nádory nezhoubné. Patří sem množství rozličných histologických subtypů s odlišnou biologickou povahou a prognózou. Na jejich diagnózu je třeba pomyslet zejména u rychle vzniklých hirsutismů s vysokou elevací hladin androgenů a také u hirsutismu vzniklém u postmenopauzálních žen. Léčba spočívá v extirpaci tumoru, případně chemoterapii či radioterapii.

CUSHINGOVA CHOROBA, CUSHINGŮV SYNDROM

Cushingova choroba je způsobena nádory secernujícími ACTH (nejčastěji adenom hypofýzy) s následnou nadprodukcí všech hormonů kůry nadledvin. U vzácnější varianty s nezávislostí na ACTH je příčinou tumor nadledviny produkující glukokortikoidy, případně i androgeny. Častý je iatrogenní Cushingův syndrom při dlouhodobé systémové léčbě kortikosteroidy.

Mezi obvyklé projevy Cushingova syndromu patří podle hyperandrogenismu s hirsutismem centrální obezita, měsícovitý obličej, lividní strie, osteoporóza, sekundární diabetes, snížené kognitivní funkce, arteriální hypertenze a další. V diagnóze Cushingovy choroby je zásadní dexamethasonový test, kdy podávání tohoto léku nevede u nemocných ke snížení produkce kortisolu ani androgenů. Léčba je chirurgická či radioonkologická a cytostatická.

OSTATNÍ

Hirsutismus se může objevit jako následek užívání anabolických steroidů u sportovců, při akromegalii a u některých dalších raritních syndromů.

DIAGNOSTIKA

Kromě možné podobnosti s hypertrichózou obvykle nebývá diagnóza hirsutismu problémem. Nutné je identifikovat konkrétní příčinu nebo po důkladné diagnostice hirsutismus uzavřít jako idiopatický.

ANAMNÉZA

V anamnéze se zajímáme o dobu vzniku (nejčastěji v pubertě, v případě postmenopauzálního vzniku je třeba myslet na neoplazii), rychlost růstu ochlupení (rychlá progresie opět nutí pomyslet na neoplazii), rodinnou anamnézu (idiopatický hirsutismus je často dědičný, méně i PCOS či CAH), vznik pubického ochlupení (předčasný růst je zvláště markantní u CAH), váhový přírůstek, pravidelnost a sílu menstruační, porody v minulosti či infertilitu. V osobní anamnéze je často diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, dyslipidemie a další choroby asociované s hyperandrogenními syndromy (viz výše – část Etiologie). Vedle hirsutismu, který je způsoben aplikací anabolických steroidů a kortikosteroidů, vede řada léčiv ke vzniku hypertrichózy, jejíž klinický obraz může být s hirsutismem zaměnitelný (např. cyklosporin A, fenytoin, minoxidil). Některé další choroby mohou také vést k hypertrichóze a jejich přítomnost ji může pomoci od hirsutismu odlišit (např. *porphyria cutanea tarda*, *anorexia nervosa*).

KLINICKÝ OBRAZ

Hirsutismem se rozumí růst terminálního ochlupení u žen v lokalitách a v distribuci typických pro muže. Jednoduchou aspekci a zhodnocením množství, tloušťky a barvy ochlupení v predisponujících lokalitách (viz dále) je obvykle dosaženo klinické diagnózy. V tomto ohledu je konfrontována klinická zkušenost lékaře s často neadekvátními představami pacientek o „normalitě“ ochlupení u žen. Při klinickém vyšetření je třeba zohlednit i již zmiňovanou etnicitu pacientky.

Pro přesnou klinickou diagnostiku a kvantifikaci hirsutismu je možno použít některou z hodnotících škál. Standardizovaná a nejpoužívanější je škála dle Ferrimana a Gallweye, která hodnotí růst terminálního ochlupení v 9 základních androgen-senzitivních lokalitách: horní ret, brada, hrudník, mezogastrium, hypogastrium, paže, bedra a hýždě, horní polovina zad a stehna.

Hirsutismus může být samostatným klinickým nálezem nebo součástí komplexu jiných symptomů. Při velmi manifestním hyperandrogenismu hovoříme o virilizaci; vedle výrazného hirsutismu se vyskytuje zhrubění hlasu, nárůst svaloviny, klitoromegalie či androgenní alopecie. Dalšími typickými asociovanými klinickými nálezy, jejichž hodnocení se může podílet na diferenciální diagnostice, jsou akné, obezita, *acanthosis nigricans*, *seborrhoea*, palpovatelné rezistence v dutině břišní nebo specifické klinické aspekty Cushingova syndromu.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Testosteron je základním parametrem k potvrzení hyperandrogenismu. Zásadní je vyšetření volné frakce testosteronu, která může kvůli klesajícím hladinám SHBG významně stoupat i při normální koncentraci celkového testosteronu. Výrazně zvýšená hladina celkového testosteronu (≥ 2 násobek horní hranice fyziologického rozmezí) bývá známkou tumoru nadledviny či ovaria. Normální hladina testosteronu (i volné frakce) je velmi častá u idiopatického hirsutismu, kde se uplatňují i jiné mechanismy stimulace růstu androgen-senzitivního ochlupení.

Dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) – elevace je známkou nadprodukce v nadledvinách (*CAH, tumor, Cushingův syndrom*).

Screening diabetu, FSH a LH slouží zejména v pomocné diagnostice PCOS.

Další specifická a funkční laboratorní vyšetření spadají spíše do kompetence endokrinologů. Patří sem dexamethasonový test (*selhání suprese sekrece kortisolu u Cushingova syndromu*) a ACTH stimulační test (*elevace prekurzorů kortisolu u CAH*).

ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ

V rámci komplexní diagnostiky se často indikuje ultrazvuk vaječníků k vyloučení přítomnosti většího množství subkapsulárních folikulů (jejich nepřítomnost nevylučuje diagnózu PCOS!) nebo tumoru ovarii. Při podezření na paraneoplastickou příčinu hirsutismu je nutné doplnit CT nebo MRI břicha, případně hypofýzy. U žen s hyperandrogenním syndromem není vzácný ani denzitometrický nález zvýšené kostní hustoty.

TERAPIE

Efektivní terapie hirsutických žen stojí podobně jako diagnostika na úzké mezioborové spolupráci s gynekology

a endokrinology. Na prvním místě je třeba vždy volit terapii kauzálního onemocnění, podaří-li se ho identifikovat. S ohledem na růstový cyklus chlupů a vlasů může být efekt systémové léčby patrný až za 6 měsíců i déle, proto je vhodné ji kombinovat i s lokálními metodami odstranění nadměrného ochlupení. Psychosociální dopady kosmetické stigmatizace hirsutismu mnohdy vyžadují také komplexní psychoterapeutickou či psychiatrickou péči.

LOKÁLNÍ (KOSMETICKÁ) TERAPIE

Místní intervence mají za cíl odstranit nadměrné ochlupení v kosmeticky exponovaných lokalitách. Trvání jejich efektu může být velmi krátké (holení) až po několikátýdení, někdy i trvalé (lasery, elektrolyza). Přestože důsledným odstraňováním chlupů může být dosaženo uspokojivého kosmetického výsledku, většinou je vhodné do léčby zařadit též systémová léčiva (a to i u idiopatického hirsutismu).

Mezi nejčastěji používané kosmetické metody s rozličnými výhodami, limitacemi, cenou a indikací patří holení (*levné, rychlé × krátký a kosmeticky nepříznivý efekt*), bělení peroxidem vodíku (*jednoduché × častá iritace, nevhodné při rozsáhlejší ochlupení*), trhání chlupů pinzetou (*dlouhý efekt × pomalé, riziko folikulitidy*), krémy k chemické depilaci (*rychlé, středně dlouhý efekt × riziko iritace*), užití epilačního vosku (*dlouhý efekt, relativně rychlé × bolestivé*), laserová ablace vlasových folikulů (*potenciálně trvalý efekt × vysoká cena, bolestivost*), elektrolyza vlasových folikulů (*potenciálně trvalý efekt × bolestivost, riziko jizvení, nevhodné na velké plochy*).

SYSTÉMOVÁ TERAPIE

Základní kauzální terapeutické přístupy u jednotlivých syndromů a chorob způsobujících hirsutismus jsou diskutovány v části Etiologie. U většiny pacientek je vhodné k ostatním kauzálním modalitám přidat i terapii antiandrogenní, není-li tato sama o sobě léčivem kauzálním. Všechny léky s antiandrogenním účinkem jsou kontraindikované během těhotenství, při kterém způsobují poruchy intrauterinního vývoje pohlavních orgánů u mužských plodů.

Hormonální antikoncepce: Je téměř vždy lékem první volby u ovariálních hyperandrogenních syndromů u mladých žen, které neplánují těhotenství. Volí se kombinované preparáty s estrogenní (ethinylestradiol) a antiandrogenní progestinovou složkou (např. cyproteron acetát). Progestinům s androgenní aktivitou (např. levonorgestrel) je lepší se vyhnout. Nasazení antikoncepce je nutné provést ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem po vyloučení možných kontraindikací (nevysvětlené děložní krvácení, trombofilie, časté migrény, jaterní léze, karcinom prsu či dělohy v anamnéze nebo v diferenciální diagnóze a další).

Inhibitory 5 α -reduktázy: Finasterid je inhibitor 5 α -reduktázy typu II používaný k léčbě benigní hyperplazie prostaty. U hirsutických žen je uváděno snížení ochlupení u zhruba poloviny až tří čtvrtin pacientek po minimálně půlroční léčbě. Běžná dávka činí 2,5–5,0 mg denně. **Dutasterid** je moderní inhibitor 5 α -reduktázy typu I i II, proto je u něj v terapii hirsutismu očekáván větší efekt; zatím však nejsou k dispozici systematická data o léčebném účinku.

Spironolakton: Antagonista aldosteronových a androgenních receptorů užíváný běžně jako diuretikum s podobnou účinností na hirsutismus jako finasterid. Denní dávka činí 50–200 mg.

Cyproteron acetát: V nízkých dávkách je součástí kombinovaných hormonálních antikoncepcí, ale může být užíván

i samostatně, v takových případech dávka činí 12,5–100 mg denně.

Flutamid: Nesteroidní antagonist androgenních receptorů užíváný v léčbě karcinomu prostaty. I přes popisovaný dobrý efekt na hirsutismus je pro svou cenu, dostupnost a malé zkušenosti s léčbou používán u hirsutických žen výjimečně.

PROGNÓZA

Prognóza se odvíjí od příčiny hirsutismu a může být infaustní (maligní tumory) až velmi dobrá s výbornou šancí na úplné vyléčení. Zásadní je dopad onemocnění na kvalitu života pacientů a na jejich psychosociální pohodu.

Seznam použitých zkratk

ACTH	adrenokortikotropní hormon
CAH	kongenitální adrenální hyperplazie
CT	výpočetní tomografie
DHEAS	dehydroepiandrosteron sulfát
FSH	folikuly stimulující hormon
LH	luteinizační hormon
MRI	magnetická rezonance
PCOS	syndrom polycystických ovarií
SHBG	globulin vázající pohlavní hormony

Literatura

- 1. Stárka L.** Hirsutismus a jeho léčba. Průvodce ošetřujícího lékaře. Maxdorf, Praha, 2011.
- 2. Shah D, Patel S.** Treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(3): 140–148.
- 3. Rosenfield RL.** Hirsutism clinical practice. *N Engl J Med* 2005; 353(24): 2578–2588.
- 4. Kolařík D, Halaška M, Feyereisl J.** Repetitorium gynekologie. 2. rozšířené vydání. Maxdorf, Praha, 2011.
- 5. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA et al.** Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1105–1120.
- 6. Claman P, Graves GR, Kredentser JV et al.** SOGC clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(1): 62–73.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jiří Ettler

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Tel.: 267 162 348
e-mail: JirEtt@seznam.cz

Choroby postihující kůži kštice

Dana Suchánková

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 137–140

SOUHRN

Kůže kštice se liší od kůže jinde na těle vyšší hustotou vlasových folikulů a větší produkcí mazu. Spolu s přítomností vlasů vytváří vhodné prostředí ke vzniku povrchových infekcí, infestací a zánětlivých onemocnění. Dobrý stav vlasové pokožky má značný vliv na psychickou pohodu pacienta a jeho sociální interakce. Viditelnost této části kůže a přítomnost vlasů omezuje nabídku možných léčebných prostředků pro jejich obtížnou aplikaci a nevyhovující kosmetický efekt. Proto se do kštice většinou volí odlišné galenické formy než na jiných místech kůže. Následující článek uvádí přehled nejčastějších chorob kštice, jejich diagnostiku a doporučené léčebné strategie.

KLÍČOVÁ SLOVA

tinea capitis, pediculosis capitis, psoriasis, dermatitis seborrhoica, eczema atopicum, dermatitis contacta

SUMMARY

Suchánková D. Diseases affecting the scalp

The skin of the scalp differs from the skin on the other areas of the body because of a higher density of hair follicles and higher sebum production. These, together with the presence of hair, provide a suitable environment for superficial infections, infestations and inflammatory diseases. The good condition of the scalp has a significant impact on the patient's mental well-being and social interaction. The visibility of this part of the skin and the presence of hair itself restrict the range of possible therapeutic agents that can be used due to the complicated application and poor cosmetic outcome. That is the reason why different galenic forms are usually chosen for the scalp compared to the other sites of the skin. The article provides an overview of the most common scalp disorders, the diagnostic approach and recommendations for the treatment.

KEYWORDS

tinea capitis, lice infestations, psoriasis, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, contact dermatitis

ÚVOD

Spektrum onemocnění kůže kštice je velice široké. Kromě chorob typických pro tuto lokalitu se zde setkáváme také s projevy jiných kožních nemocí.

Mezi nejčastější onemocnění kštice patří onemocnění infekčního původu (bakteriální, virové, mykotické a parazitární), ekzémy (atopická dermatitida, seborrhoická dermatitida, kontaktní dermatitidy), chronická zánětlivá onemocnění (*psoriasis vulgaris*), vrozené anomálie, autoimunitní onemocnění způsobující jizvící alopecii (*lupus erythematoses*, *lichen planopilaris* aj.), cysty a nádory. Choroby kštice se nejčastěji projevují deskvamací a pruritem a mohou být někdy vzájemně obtížně odlišitelné. K jejich léčbě se používají speciální externa ve formě šamponů, gelů, pěn, roztoků, emulzí a lotií.

FOLLICULITIS CAPITIS

Infekční folikulitida je zánět horní části vlasového folikulu. V závažnějších případech může zasahovat i hlouběji a postihovat celý folikul. Nejčastějšími původci onemocnění jsou *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* a různá dermatofyta. Průběh bývá často chronický a recidivující. Subjektivně je udáván pruritus.

Folikulitida se projevuje tvorbou papul a pustul při ústí vlasového folikulu s erytematózním lemem. Prasknutím pustul dochází ke vzniku povrchových erozí a krust. Léze se hojí bez následného jizvení, u tmavších fototypů bývá někdy pozánětlivá hypo- či hyperpigmentace. Rozsáhlejší hluboká infekce vede ke vzniku furunklů, karbunklů a abscesů, někdy i s regionální lymfadenopatií. Chronický průběh nemoci je charakteristický přítomností různých typů lézí.

Mezi predisponující faktory patří holení, aplikace topických kortikosteroidů, imunosuprese, diabetes mellitus a pobyt v teplém prostředí s vysokou vlhkostí.

Léčba spočívá v aplikaci lokálních antibiotik, nejlépe ve formě roztoků (klindamycin, erythromycin), topických mírných kortikosteroidních krémů a lotií, a v případě většího pruritu v perorálním užívání antihistaminik. Při neúspěchu lokální terapie se ordinuje dlouhodobější užívání perorálních antibiotik (tetracykliny).

Herpes simplex a herpes zoster jsou virová onemocnění s charakteristickými projevy stejnými jako na jiných částech integumenta. Podle závažnosti infekce se v terapii používají lokální antiseptika, případně lokální antibiotika a lokální a systémová antivirotika (aciclovir).

TINEA CAPITIS

Tinea capitis je mykotické onemocnění kštice způsobené dermatofyty (zejména antropofilními a zoofilními). Nejčastější výskyt je v dětských kolektivech, kde se přenáší přímým kontaktem, pomocí hřebenu, pokrývek hlavy a jiných osobních předmětů. Hlavními původci infekce jsou zástupci rodu *Trichophyton* (infekce typu *endotrix* a *ektotrix*) a *Microsporum* (infekce typu *ektotrix*). Nejvíce infekcí v posledních letech způsobují *Trichophyton tonsurans* a *Microsporum canis* (1). Klinický obraz se liší podle vyvolávajícího původce a také v závislosti na stavu hostitelského organismu. Závažnější infekce můžou být provázeny lymfadenopatií v příslušné oblasti.

Infekce začíná perifolikulárně ve *stratum corneum*, odkud se šíří do folikulárního ústí a vlasové pochvy.

Onemocnění se vyskytuje ve třech formách:

- Nezářetlivá forma (mikrosporie) je způsobena hlavně *Microsporum canis* a *Microsporum audouinii* (1). Ve vlasaté části hlavy jsou červená oválná ložiska s pityriaziformní deskvamací a vlasy jsou ulámané blízko kožního povrchu. Typická je zelená fluorescence ve Woodově světle.
- Zánětlivou formu (*kerion Celsi*) vyvolávají zejména *Trichophyton verrucosum* a *Trichophyton mentagrophytes* (1). Charakteristická jsou zánětlivá erytematózní ložiska s deskvamací, přítomností papul a pustul s hnisáním a bolestivostí. Vlasy se snadno uvolňují tahem, dochází k zániku vlasových folikulů, a tak k trvalé ztrátě vlasů.
- Favus je nejzávažnější formou *tinea capitis*. Vyvolavatelem tohoto typu infekce je *Trichophyton schoenleinii* (1). Jedná se o hnisavou folikulitidu provázenou zápachem po myšíně, která vede k jizvící alopecii. Klinickým projevem jsou tzv. skutula – žluté tlusté krusty v místě vlasového folikulu, pevně ulpívající na zánětlivě změněné spodině. Jednotlivá skutula mohou splývat do větších ploch. Vlasy nejsou ulámané, ale vypadávají celé. Ve Woodově světle bývá patrná šedavě zelená fluorescence.

Ke stanovení diagnózy slouží mikroskopické a kultivační vyšetření, případně histologické vyšetření s barvením PAS (*Periodic Acid Schiff*). K průkazu některých dermatofyt je možné použít vyšetření Woodovou lampou vzhledem k přítomnosti zelené fluorescence (rod *Microsporum*).

V diferenciální diagnostice se zvažuje zejména seborrhoická dermatitida, chronický lupus erythematoses, *pseudopelade Brocq*, *alopecia areata* a folikulitida.

Po potvrzení diagnózy se většinou podávají perorální antimykotika po dobu 4–6 týdnů (griseofulvin, příp. terbinafin či ketokonazol). Samotná lokální antimykotika někdy k léčbě nestačí, protože často nepronikají dostatečně hluboko k potlačení infekce. K tlumení výrazných zánětlivých projevů se přechodně používají lokální kortikosteroidy. Vzhledem k infekční podstatě onemocnění je nutné vyšetřit i ostatní členy společné domácnosti, kterým se doporučuje používání antimykotických šamponů (např. 2% ketokonazol) jakožto prevence nákazy.

PEDICULOSIS CAPITIS

Pediculus capitis je častá infestace rozšířená zejména v dětských kolektivech (hlavně u dívek). Přenáší se vzájemným kontaktem, používáním společných hřebenů a jiných předmětů pro úpravu vlasů. Původcem onemocnění je veš hlavová (*pediculus capitis*), která se živí sáním krve hostitele. Jedná se o drobného parazita o velikosti 2–3 mm, který lepí svoje vajíčka (hnidy) na vlasy v blízkosti kůže. Mimo hostitele umírá do několika dnů. Nákaza se projevuje úporným pruritem.

Při podrobném vyšetření nacházíme v kštici hnidy nalepené na vlasech v různé vzdálenosti podle doby od nákazy, případně i lezoucí živé vši. Maximum projevů bývá okcipitálně a retroaurikulárně, kde po kousnutí vznikají drobné červené papulky. Vzhledem k intenzivnímu pruritu a mechanické iritaci dochází k tvorbě exkoriací a krust. V případě většího postižení se přidružuje teplota, lymfadenopatie a sekundární bakteriální infekce.

K terapii se používají speciální insekticidy (např. permethrin, lindan, ivermektin), které se aplikují do kštice na několik minut ve 2 dávkách s odstupem 1 týdne. Hnidy se mechanicky odstraňují speciálním hustým hřebenem. K prevenci reinfestace jsou nezbytná hygienická opatření

(vyprat prádlo, ručníky, hřebeny), včetně důkladné kontroly a případného současného přeléčení ostatních členů kolektivu. Problémem posledních let je narůstající rezistence vůči běžně používaným insekticidům.

PSORIASIS CAPILITI

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění postihující přibližně 2 % populace, přičemž až u 80 % bývá postižena kštice (2). Projevy ve kštici mohou být jedinou známkou nemoci nebo jsou součástí generalizované plakové psoriázy společně s ložisky jinde na těle. Důležitou roli hraje genetická predispozice s pozitivní rodinnou anamnézou. Jako spouštěč onemocnění se uplatňují faktory prostředí, zejména stres (dále alkohol, spálení sluncem, chladné prostředí, léky – např. betablokátory, streptokoková infekce, mechanická iritace). U psoriázy dochází k rychlejšímu vyzrávání buněk (3–6 dnů místo 28–30), než je běžné u zdravé kůže.

Kožní projevy psoriázy jsou charakteristické různě velkými ostře ohraničenými erytematózními ložisky pokrytými různě silnými nánosy stříbrných šupin, které se při škrábání snadno odlučují (připomíná škrábání voskové svíčky). Další iritací dochází k tečkovitému krvácení z narušení stěn kapilár v protažených papilách koria (Auspitzův fenomén). Recidivy jsou často způsobené mechanickou iritací se vznikem projevů v postiženém místě (Köbnerův fenomén).

Jednotlivá ložiska se v kštici nacházejí nejčastěji podél frontální vlasové hranice s přechodem na přilehlou část čela, retroaurikulárně a okcipitálně, ale může být postižena i celá kštice. V případě vážného postižení (*psoriasis erythrodermica*, *psoriasis pustulosa*) někdy dochází k dočasné ztrátě vlasů (3). Postižení kštice vede k různě silnému pruritu a vzhledem k viditelnosti odlupujících se šupin negativně ovlivňuje psychiku nemocného. V diferenciální diagnostice se zvažuje seborrhoická dermatitida (většinou s bělavými a žlutavými šupinami), která je někdy obtížně odlišitelná (*seboriasis*), dále *tinea capitis*, atopická dermatitida a *lichen simplex chronicus*. Diagnóza se stanovuje na základě klinického obrazu (výskyt ložisek i jinde na těle, dolíčkovaní nehtů aj.). V případě nejistoty lze provést probatorní excizi s histologickou verifikací. Z neinvazivních metod lze použít i dermatoskopické vyšetření (červené tečky, globule a smyčky u psoriázy na rozdíl od větvených a atypických cév u seborrhoické dermatitidy) (4).

Léčba psoriázy v kštici bývá obtížná, cílem je navození co nejdelší remise. V lokální terapii jsou stále oblíbené přípravky s dehtem, zejména ve formě šamponů. Jejich nevýhodou je zápach, zabarvení textilií a potenciálně kancerogenní účinek. V současné době se nejvíce doporučují kortikosteroidní externa v síle odpovídající závažnosti postižení (betamethason-valerát 0,1%, betamethason-dipropionát, klobetasol-propionát 0,05%) a analoga vitamínu D3 (kalcipotriol), případně kombinované přípravky (fixní kombinace betamethason-dipropionátu a kalcipotriolu) (5). Kombinované přípravky zrychlují nástup účinku, zlepšují snášenlivost a snižují výskyt nežádoucích účinků oproti monoterapii kortikosteroidy (atrofie kůže, folikulitida). Přednost se dává lékovým formám určeným pro krátkodobý kontakt s pokožkou hlavy jako jsou např. šampony. Alternativou jsou roztoky, lotia, pěny a gely.

Před zahájením léčby středně závažné a závažné formy psoriázy kštice (> 50% postižení kůže kštice) je nutné odstranit tlusté nánosy šupin k usnadnění průniku účinných látek. K tomuto účelu se používají oleje s 5–10 % kyselinou

salicylovou, které se nanáší na noc pod okluzi (většinou 1–3×). Léčba většinou začíná indukční fází s aplikací extern jednou denně po dobu 2–4 týdnů, po zklidnění se přechází na udržovací terapii. Ta může být intermitentní při recidivách nebo kontinuální s aplikací extern 2× týdně v případě častých exacerbací.

Jako doplňkovou terapii lze na jednotlivá ložiska použít excimerový laser (UVB 308 nm), v případě difuzního postižení UVB hřeben. K tlumení pruritu se předepisují perorální antihistaminika.

Systémová terapie (metotrexát, cyklosporin, retinoidy, biologika) je rezervována pouze pro případy s rozsáhlejším postižením i na jiných částech integumenta (2).

DERMATITIS SEBORRHOICA

Seborrhoická dermatitida je chronické recidivující onemocnění vyskytující se v místech bohatých na mazové žlázy a v intertriginózních oblastech. Produkce mazu je závislá na věku, pohlaví a na aktivaci mazových žláz androgeny (v prepubertálním věku jsou inaktivovány). *Sebum* má za normálních okolností ochrannou funkci. Udržuje kůži hydratovanou a slouží jako bariéra proti infekčním agens a jiným škodlivinám z okolního prostředí. Nadměrná produkce mazu mazovými žlázkami se označuje jako *seborrhea* a je jedním z predisponujících faktorů pro vznik seborrhoické dermatitidy. Na etiopatogenezi se dále podílí pomnožení lipofilních kvasinek rodu *Malassezia* (*M. furfur*), které jsou součástí normální kožní flóry a chovají se jako oportunní patogeny. Jejich působením dochází ke změně složení lipidů na povrchu kůže, což vede k zánětu, hyperproliferaci a narušení kožní bariéry se vznikem dermatitidy (6).

Seborrhoická dermatitida je častou dermatózou u dětí v prvních 3 měsících života. Mastné pevně lpící šupiny se u novorozenců a kojenců objevují v oblasti velké fontanely s možným rozšířením na celou oblast kůže. V závažnějších případech dochází k šíření distálním směrem a k tvorbě dalších ložisek v axilách a inguinách s numulárními ložisky na trupu. Spodina může být zarudlá a postupně přechází do zdravé kůže. Na rozdíl od atopické dermatitidy nebývá přítomný intenzivní pruritus a madidace. Seborrhoická dermatitida u dětí většinou sama ustoupí během několika měsíců. V terapii se uplatňují časté koupele, emoliencia a jemné šampony k odstranění šupin. U vážnějších případů se používá šampon s 2% ketokonazolem, případně krátkodobě slabě účinné kortikosteroidy. Důležité je zamezit iritaci.

U dospělých je maximum výskytu mezi 30. a 40. rokem věku, více u mužů než u žen. Seborrhoická dermatitida se často nachází u HIV-pozitivních osob jako projev poruchy imunitního systému, u osob po cévní mozkové příhodě a u pacientů s Parkinsonovou chorobou (3). Predilekční lokalizací u dospělých je zejména kůže, frontální vlasová hranice, mediální strana obočí, oční víčka, postranní partie nosu a nazolabiální rýhy, uši a kůže nad sternem. Ložiska jsou světle červená, ohraničená s mastnými žlutavými šupinami na povrchu. Vyšší nánosy šupin v kšticí se označují jako *tinea amiantacea* (7). Na rozdíl od *pityriasis simplex capillitii* je zde přítomný zánět a pruritus. U pacientů se často vyskytují sekundární mykotické (*Candida*) a bakteriální infekce.

Léčba u mírných projevů spočívá v používání antimykotických šamponů, které redukují množství malassezií (pyrithion zinku, ciklopirox, disulfid selenia, ketokonazol), a v aplikaci emoliencií (8). U těžších forem se používají

lokálně slabě účinné kortikoidy, lokální a systémová antibiotika a antimykotika.

ECZEMA ATOPICUM

Atopický ekzém je chronické zánětlivé onemocnění, na jehož patogenezi se podílejí genetické faktory a faktory prostředí. U atopiků je porušená kožní bariéra se zvýšenou transepidermální ztrátou vody. Důsledkem toho je suchá šupinatá kůže (*xerosis cutis*). Onemocnění bývá často sdruženo s projevy astmatu a alergické rinitidy, jež se většinou přidružují v pozdějším věku.

Podle věku se rozlišují tři formy onemocnění: kojenecká, dětská a dospělá. Postižení kůže je časté zejména u kojenecké formy. První příznaky se objevují mezi 2. a 6. měsícem věku na tvářích a čele, odkud se šíří na celou hlavu, trup a extenzorové části končetin. Vzniká erytém, papuly a vezikuly s madidací, tvorbou šupin a krust. Tento klinický obraz se nazývá *crusta lactea* (ouročky) (7). Vzhledem k silnému pruritu jsou děti neklidné, špatně spí a projevy si škrábají. Exacerbaci projevů vyvolávají v tomto věku zejména potravinové alergeny (kravské mléko, vejce, ořechy, pšenice), v pozdějším věku pak převládají inhalační alergeny (roztoči, prach, pyl). Kojenecká forma atopické dermatitidy ustupuje během 2. roku života, případně přechází do dětské formy.

Mezi časté komplikace patří vznik impetiginizace jakožto důsledek mechanické iritace. Současná infekce virem *herpes simplex* vede ke vzniku *eczema herpeticum* s predilekční lokalizací na hlavě, krku a trupu a systémovými příznaky (horečka, únava, lymfadenopatie).

V diferenciální diagnostice se zvažuje seborrhoická dermatitida, hyper-IgE syndrom nebo Wiskottův-Aldrichův syndrom (7).

K udržení remise je důležité vyhnout se vyvolávajícím faktorům (alergeny, infekce, stres, používání vysušujících mýdel, nošení vlněného oblečení) a pravidelně používat emoliencia k obnově kožní bariéry. V případě exacerbací se aplikují lokální kortikosteroidy v dostatečné síle a lokální kalcineurinové inhibitory (pimekrolimus 1% u mírných forem a takrolimus 0,03% a 0,1% u závažnějších forem), jež jsou vhodné i k udržovací dlouhodobé terapii při aplikaci 2× týdně. Ke zmírnění pruritu se ordinují antihistaminika.

DERMATITIS CONTACTA (ALLERGICA ET IRRITATIVA)

Kontaktní dermatitida je zánětlivá reakce kůže způsobená účinkem různých látek. Iritační kontaktní dermatitidu vyvolávají látky schopné poškodit kůži jakéhokoliv jedince, pokud působí s určitou intenzitou po určitou dobu. Poškození se objevuje v místě působení dané látky, může být akutní a chronické. Projevuje se pálením, bolestivostí a pocitem napjaté kůže. V místě kontaktu vzniká erytém, otok s exsudací, někdy až s tvorbou vezikul a bul, které přecházejí v eroze a krusty. Ke zhojení dochází do několika dnů. V případě výrazné zánětlivé reakce se objevuje s odstupem dnů až týdnů difuzní telogenní efluvium. V terapii se používají kortikosteroidní externa, případně v kombinaci s antibiotiky u sekundárně impetiginizovaných projevů. U akutních závažných reakcí se v počátku léčí podáváním systémových kortikosteroidy.

Alergická kontaktní dermatitida se vyskytuje po opakovaném kontaktu s danou látkou a je způsobena imunitní reakcí

pozdní přecitlivělosti IV. typu. Dermatitida se objevuje i na místech vzdálených od místa primárního kontaktu. V kšticí bývá většinou minimální zánětlivé postižení, zatímco v obličejí může dojít až ke vzniku angioedému. Příčinou alergických reakcí bývají často barvy na vlasy (obsah para-fenylendiaminu, paratoluendiaminu a o-nitroparafenylendiaminu) a jiná vlasová kosmetika, někdy i paruky. Alergická kontaktní dermatitida může přetrvávat dny až týdny po ukončení kontaktu s vyvolávajícím *agens*. Diagnózu alergické kontaktní dermatitidy je možné ověřit s časovým odstupem minimálně 2 týdnů od zhojení pomocí epikutánních testů.

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

Mezi autoimunitní onemocnění patří zejména *lupus erythematosus*, *lichen planopilaris* a *alopecia areata*. První dvě vedou k poškození vlasových folikulů s následným jizvením a trvalou ztrátou vlasů, u areátní alopecie bývá ztráta vlasů reverzibilní.

VROZENÉ ANOMÁLIE

Aplasia cutis congenita je vrozená vývojová vada patrná již při narození. Může se vyskytovat samostatně nebo společně s jinými anomáliemi. Jedná se o chybějící různě velkou část kůže vzhledu eroze nebo vředu nebo přítomnost zajizveného ložiska (při zhojení *in utero*). Pokud je defekt krytý membránou, označuje se jako membranózní *aplasia cutis* a bývá častější variantou. Léze bývají obklopené „lemem“ hustých vlasů (*collar sign*) (9). Druhým typem defektů jsou nepravidelné až hvězdicovité léze, způsobené cévními abnormalitami. Mají podobu vředů s hemoragickou či granulující spodinou. Většina lézí je v oblasti vertexu o průměrné velikosti 1–2 cm. U větších lézí může být postižena i přilehlá část lebky, cévy a mozkové pleny. Menší defekty se hojí v prvních měsících života jizvou (nejčastěji atrofickou). V průběhu hojení se aplikují lokální antibiotika k prevenci sekundární infekce. Větší defekty se musejí řešit chirurgicky (9).

Cutis verticis gyrata je anomálie způsobená sníženým množstvím kolagenu v *dermis*. Dělí se na primární (idiopatickou) a sekundární (nejčastěji při akromegalii, Turnerově syndromu a myxedému) (9). Primární forma onemocnění se vysky-

tuje u mužů s nástupem v období puberty. U postižených dochází k nadměrnému růstu kůže skalpu, která se skládá do pravidelných palpačně měkkých záhybů orientovaných předozadně. Hustota vlasů může být na vrcholcích záhybů menší než v prohlubních. Sekundární forma postihuje obě pohlaví, má nepravidelný tvar a může být přítomná již při narození. Onemocnění nepůsobí obtíže a nevyžaduje léčbu.

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. Štork J. Dermatovenerologie. Galén, Praha, 2008.
2. Ortonne JP, Chimenti S, Luger T et al. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(12): 1435–1444.
3. Elewski BE. Clinical diagnosis of common scalp disorders. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10(3): 190–193.
4. Kim GW, Jung HJ, Ko HC et al. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011; 164(3): 652–656.
5. Kragballe K, Menter A, Lebwohl M et al. Long-term management of scalp psoriasis: perspectives from the international psoriasis council. *J Dermatolog Treat* 2013; 24(3): 188–192.
6. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – towards a more precise definition of scalp health. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(2): 131–137.
7. Arenberger P. Klinická trichologie: nemoci vlasů a nové trendy v jejich léčbě. Maxdorf, Praha, 2002.
8. Grimalt R. A practical guide to scalp disorders. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007; 12(2): 10–14.
9. Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology (3rd ed.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Dana Suchánková
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FN
Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Tel.: 267 162 340
e-mail: dana.suchankova@gmail.com

Androgenní alopecie žen

Jana Krabcová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 141–144

SOUHRN

Androgenní alopecie (AGA) je jedno z nejčastějších onemocnění vlasů, s nimiž se setkáváme ve specializovaných vlasových poradnách. Hovoříme o nejzvícim typu alopecie, který postihuje různé pacienty bez přímé souvislosti rozsahu postižení s věkem či pohlavím, incidence onemocnění však s vyšším věkem narůstá. Ženský typ AGA (FAGA) je méně častým onemocněním ve srovnání s mužským typem plešatosti (MAGA), projevy jsou mírnější a dochází k difuznímu výpadku vlasů. Včasná diagnóza a cílená léčba vede k lepšímu výsledku.

KLÍČOVÁ SLOVA

androgenní alopecie (AGA), androgenní alopecie u mužů (MAGA), androgenní alopecie u žen (FAGA), ženský vzor výpadku vlasů (FPHL), trichogram, trichoskopie

SUMMARY

Krabcová J. Androgenetic alopecia in women

Androgenetic alopecia is one of the most common diagnoses in a hair clinic. It is non-scarring pattern hair losses that affect individuals, independent on severity, age and gender. The incidence of AGA increases within the age. AGA affects women less frequently, is usually milder and is associated with diffuse thinning of the hair scalp. Prompt diagnosis and treatment are essential for obtaining optimal outcome.

KEYWORDS

androgenetic alopecia (AGA), androgenetic alopecia in men (MAGA), androgenetic alopecia in women (FAGA), female pattern hair loss (FPHL), trichogram, trichoscopy

ÚVOD

Pojem androgenní alopecie (AGA) byl v minulosti používán jako všeobecně nadřazený pojem řídnutí vlasů u žen, nyní se dostává do popředí spíše název tzv. ženský vzor výpadku vlasů (FPHL). Někteří autoři klasifikují FPHL jako androgen-dependentní, kde je hladina androgenů zvýšena, a androgen-independentní, kde je hladina androgenů normální (1). Pro přehlednost se budeme držet zavedeného označení AGA.

AGA je velmi časté dědičné nejzvícim onemocnění postihující jak muže, tak i ženy. Mužů onemocní asi 30 % nad 30 let věku a asi 50 % starších 50 let (2). U žen začínají první příznaky již v období dospívání, kde je známo řídnutí vlasů asi u 13 % žen ve věku 20–29 let, ve věku nad 70 let je postiženo > 30 %, nad 80 let > 50 % žen (2–4).

AGA „ženského“ (FAGA) a „mužského“ (MAGA) typu předilekčně postihuje vlasovou pokrývku hlavy bez výpadku obočí (na rozdíl od frontální fibrotizující alopecie). Je známo, že FAGA je ve srovnání s MAGA méně častá, obvykle mírnějšího rázu a je asociována s difuzním řídnutím kštice.

Rozeznáváme dvě skupiny AGA – s hormonální dysbalancí nebo bez ní. Při stárnutí organismu dochází k hormonálním změnám, které krom jiného postihují i cyklus vlasu. Dochází tak ke zkrácení anagenní (růstové) fáze vlasu a přeměně terminálního zdravého vlasu v tzv. velusový vlas, který je typicky tenčí a kratší, což vede k viditelnému řídnutí kštice.

Toto postižení je obvykle doprovázeno snížením sebevědomí, častějším výskytem depresí a pocitu méněcennosti (5).

ETIOPATOGENEZE

AGA je charakterizovaná tzv. folikulární miniaturizací, tedy sníženým počtem terminálních vlasů ve prospěch velusových vlasů. Hlavní roli v patogenezi AGA hrají jak androgeny, tak i genetická predispozice.

ANDROGENY

AGA je popisována jako onemocnění zapříčiněné působením dihydrotestosteronu (DHT) na dermální papulu vlasového folikulu. DHT je velmi potentní androgen, který vzniká z testosteronu činností 5 α -reduktázy a je produkován nadledvinami, varlaty či vaječníky. U žen je koncentrace 5 α -reduktázy ve srovnání s muži nižší, v popředí stojí účinek vyšší hladiny aromatázy, která konvertuje testosteron na estradiol v citlivých vlasových folikulech a tím snižuje pravděpodobnost vzniku onemocnění (6). DHT se váže na androgenní receptor vlasového folikulu silněji než testosteron a způsobuje *up* regulaci genů odpovědných za transformaci terminálního vlasového folikulu na miniaturizovaný vlasový folikul. Počet folikulů na jednotku plochy však zůstává neměnný. Anagenní fáze růstu vlasu se zkracuje z normálních několika let na pouhé týdny nebo měsíce. Vypadávání vlasů je způsobeno rychlejším přechodem do telogenní fáze vlasů (tzv. telogenní efluvium), a protože je narušen vlasový cyklus, dochází k růstu stále kratších (velusových) vlasů.

DĚDIČNOST

Dříve uváděný autosomálně dominantní způsob dědičnosti s nízkou penetrancí u žen (7) je nyní spíše nahrazen hypotézou o polygenní dědičnosti, ale bližší výzkumy zatím chybí (4). U AGA se předpokládá genetická predispozice vlasových folikulů, které jsou terčem androgenní miniaturizace, a dochází tak k náhradě velkých pigmentovaných terminálních vlasů za těžko viditelné, nepigmentované velusové vlasy v postižené oblasti (8).

KLINICKÝ OBRAZ A KLASIFIKACE

FAGA se podobá obrazu MAGA, projevy jsou mírnější a jen ojediněle vzniká lysina. Dochází k pomalému progresivnímu



Obr. 1 Klasifikace dle Ludwiga:

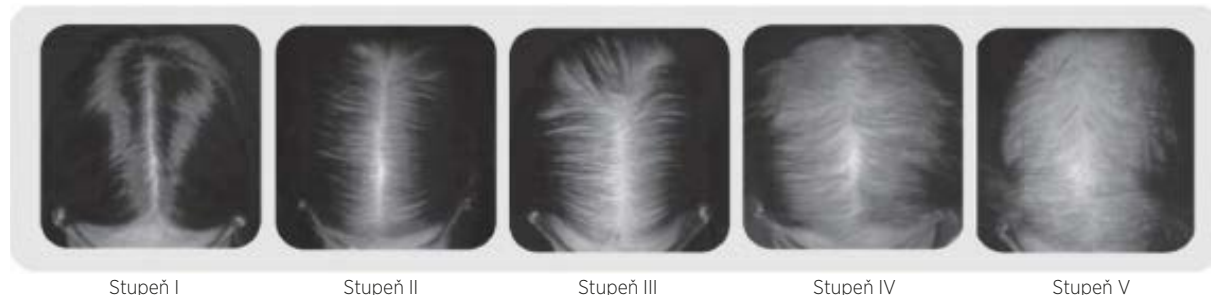
Stupeň I: viditelné ztenčování vlasů na vertexu, které je limitováno čelní vlasovou linií a nachází se 1-3 cm směrem posteriorně.
Stupeň II: zvyrazněné prořidnutí vlasů ve srovnání se stupněm I.
Stupeň III: totální pleš.

řidnutí vlasů. Vlasová linie nad čelem je zachována, zatímco nastává řidnutí vlasů ve frontální a centroparietální oblasti. Hustota vlasů v okcipitální a parietální krajině zůstává nezměněná. Pro klinické hodnocení AGA je používána klasifikace dle Ludwiga (I, II, III).

Rozlišujeme 3 základní typy řidnutí vlasů podle Hamiltona, Ludwiga či Sinclaire a podle Olsona. Bitemporální ústup vlasů s vytvořením typické lysiny začínající jako řidnutí v oblasti laterálně temporální je znám jako Hamiltonova škála (1951) a je typický pro MAGA. Ludwig v roce 1977 rozlišil FAGA od MAGA a vytvořil škálu difuzního řidnutí vlasů v oblasti vertexu známou jako třístupňová Ludwigova klasifikace (obr. 1). Později došlo k rozšíření a vznikla pětistupňová klasifikace dle Sinclaire (obr. 2). Dalším, ovšem méně užívaným typem klasifikace je škála dle Olsona, která popisuje tzv. vzor vánočního stromku v centrální rovině bez projevů difuzního řidnutí (4).

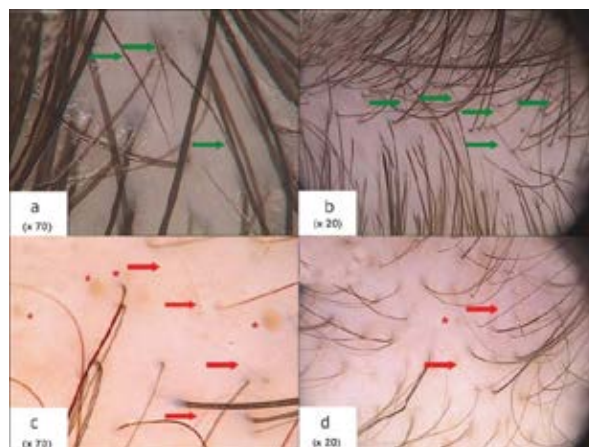
DIAGNOSTIKA - HISTOPATOLOGIE, TRICHOGRAM A TRICHOSKOPIE

Mezi základní diagnostické metody FAGA patří klinický obraz, trakční test a trichogram. Histopatologie není metodou první volby, jen ojediněle pomůže při stanovení diagnózy. Typicky můžeme vidět zvýšený počet velusových vlasů, normální počet folikulů a nepřítomnost jakéhokoli zánětlivého infiltrátu.



Obr. 2 Klasifikace dle Sinclaire:

Stupeň I: normální obraz; obvykle se nachází u všech dívek před pubertou, ale jen asi u 45 % žen ve věku > 80 let.
Stupeň II: rozestupování centrální linie.
Stupeň III: další rozestupování centrální linie a řidnutí centrální oblasti bilaterálně.
Stupeň IV: difuzní řidnutí vlasů na vertexu.
Stupeň V: pokročilý výpadek vlasů.



Obr. 3 Trichoskopie frontální krajiny u androgenní alopecie (zelené šipky – krátké anagenní vlasy; červené šipky – velusové vlasy; červené hvězdy – žluté body; zvětšení 20× a 70×)

Pro trichogram musí být vytrženo minimálně 50 vlasů a pokožka hlavy nesmí být minimálně 5 dní umytá. Pod světelným mikroskopem hodnotíme charakteristiku vlasových kořenů. Pomocí vyšetření trichogramu jsme tedy schopni diagnostikovat telogenní efluvium postižené oblasti.

Trichoskopicky (dermatoskopií křtice) dokážeme stanovit tzv. anizotrichózu, přítomnost vlasů různého kalibru, a folikulární miniaturizaci a prázdné folikuly. Při stanovení > 20 % postižených vlasů různého typu v kombinaci s hlavními a vedlejšími kritérii mluvíme o FAGA.

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Pomocí trichoskopického vyšetření stanovujeme tzv. hlavní a vedlejší diagnostická kritéria. Pro vyslovení diagnózy FAGA je potřeba splnit minimálně 2 hlavní kritéria nebo 1 hlavní a 2 vedlejší kritéria (9, 10).

1. Hlavní kritéria:

- více než 4 žluté body (poškozené keratinocyty a přítomnost kožního mazu) ve 4 obrazech v 70násobném zvětšení ve frontální krajině křtice;
- menší průměr vlasů ve frontální krajině ve srovnání s okcipitální oblastí hlavy (počítáno od minimálně 50 vlasů z každé oblasti);
- procentuální množství vlasů (> 10 % velusových vlasů (< 0,03 mm) ve frontální oblasti).

2. Vedlejší kritéria:

- procentuální množství vlasových jednotek (jednotka obsahující jeden vlas ve srovnání frontální a okcipitální krajiny > 2 : 1), jednotky s 2 a 3 vlasy;
- procentuální množství velusových vlasů (frontálně : okcipitálně > 1,5 : 1);
- procentuální množství vlasových folikulů s perifolikulární dyskolorací (frontálně : okcipitálně > 3 : 1).

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnóza u MAGA je stanovena většinou na základě klinického obrazu, další laboratorní testy nejsou bezpodmínečně zapotřebí. Výjimkou jsou doprovodné příznaky jiného onemocnění. Nutné je vyloučit onemocnění uropoetického systému z nabrání prostatického antigenu (PSA) k vyloučení rakoviny prostaty při zvažování nasazení celkové terapie inhibitory 5 α -reduktázy.

U FAGA je naopak zapotřebí nejdříve stanovit příčinu vypadku vlasů. Při podezření na přítomnost telogenního difuzního efluvia nebo difuzní areální alopecie musíme stanovit hladinu TSH a feritinu, vyloučit celková onemocnění (diabetes mellitus, hypertenze, poruchy lipidového metabolismu, syfilis). Při diferenciálně diagnostické rozvaze nesmíme zapomenout na onemocnění endokrinního systému (adrenální či ovariální tumor produkující androgeny) a gynekologický screening (menopauza či stav po ovariectomii); tento typ je nazýván hypoestrogenní AGA (snížená hladina estrogenů ve prospěch androgenů) (2). Při hormonální dysregulaci určité tzv. androgenní index (FAI, dříve nazýván index volného testosteronu), hladinu DHEA-S, SHBG, 17-OH-progesteronu, LH, FSH nebo prolaktinu (3). Pro odlišení areální či jizvící alopecie provedeme histologické vyšetření kůže hlavy, trakční test nebo fototrichogram.

TERAPIE

Terapie u AGA je ze strany nemocných velmi žádaná. Očekávají léčbu, která bude nejen úspěšná, ale hlavně rychlá, během níž dojde k zastavení řídnutí vlasů, nebo dokonce k zarůstání novými zdravými vlasy. Bohužel žádná z doposud známých terapeutických modalit nezaručuje 100% účinnost.

LOKÁLNÍ TERAPIE

Minoxidil (2,5% roztok): Doporučená aplikace 1 ml roztoku 2x denně lokálně jen na postižená místa, minimální trvání aplikace 12 měsíců. Účinná forma minoxidilsulfát má schopnost otevírat kaliové kanály, jeho přesná účinnost však zůstává zatím neznámá. Posiluje angiogenezi v blízkém okolí folikulů a jako růstový faktor napomáhá prodlužování růstové fáze vlasového cyklu tak, že indukuje přeměnu telogenních vlasů na anagenní a prodlužuje anagenní fázi. Dochází tak ke zvýšení počtu vlasů a zesílení. Účinek není definitivní, po ukončení aplikace dochází k opětovnému vypadku vlasů, proto je nutné opakovat terapii jako 3-4měsíční cykly. Nežádoucí účinky nejsou časté, je popsáno několik případů alergického nebo kontaktního iritativního ekzému. Při dlouhodobé či neopatrné aplikaci může dojít k hypertrichóze horní části čela nebo obličeje, pocitu tuhé kůže křtice, bolestem hlavy a závratím. Kontraindikace těhotenství nebyla potvrzena.

Roztoky s progesteronem či estradiolem (aminexil, RTH16) zatím nejsou příliš rozšířené.

CELKOVÁ TERAPIE**1. Antiandrogeny**

Cyproteron acetát: Blokátor androgenních receptorů a progestin. Snižuje funkci 5 α -reduktázy, čímž brzdí přeměnu testosteronu v DHT a blokuje jeho vazbu na receptory vlasových folikulů. Je součástí antikoncepčního přípravku Diane 35 v dávce 2 g/den (u normoandrogenních) až 50-100 mg/den (u hyperandrogenních). U žen po menopauze je možné kontinuální podávání přípravku. Mezi nežádoucí účinky patří pocit napětí a tuhnutí prsou, přibývání na váze, ztráta libida, nauzea či deprese, po vysazení však dochází k jejich vymizení. Velmi vzácně byl zjištěn vznik hepatitidy nebo hepatocelulárního karcinomu. Nelze jej podávat v těhotenství.

Spironolakton: Kalium šetřící diuretikum, antagonist aldosteronu s antiandrogenními vlastnostmi. Vede ke snížení produkce testosteronu pohlavními žlázami a k blokáde androgenních receptorů ve tkáních redukcí aktivity 5 α -reduktázy. Účinná dávka se pohybuje mezi 50-300 mg/den. Mezi nežádoucí účinky řadíme poruchy menstruačního cyklu, napětí v prsou až gynekomastii, únavu; může vést k hyperkalemii a hypotenzi.

Flutamid: Nesteroidní androgen, který se používá v terapii AGA s androgenizací. Jeho použití je limitováno výrazným hepatotoxickým účinkem i při nízkých dávkách.

Cimetidin: Snižuje sekreci androgenů a inhibuje vazebnou schopnost DHT s androgenními receptory vlasových folikulů. Podává se v dávce 1,5 g/den, případně v kombinaci s kontraceptivy. Mezi jeho nežádoucí účinky patří bolest hlavy a svalů, průjem, zvyšuje hladinu jaterních transamináz a kreatininu. (Pozn.: Tč. není žádný přípravek s obsahem cimetidinu v ČR dostupný.)

Ostatní kontraceptiva: Využívají se především antikoncepční přípravky s obsahem gestagenu norgestimátu a dienogestu.

2. Inhibitory 5 α -reduktázy

Finasterid: Inhibuje přeměnu testosteronu na DHT, tím pádem redukuje vypadávání vlasů a stimuluje jejich opětovný růst. Jeho účinek však není jednoznačný. (Pozn.: V ČR schválen pouze v indikaci benigní hyperplazie prostaty.)

Dutasterid: Taktéž inhibuje přeměnu testosteronu na DHT, jeho účinnost na AGA u žen je zatím sporná.

3. Estrogeny

Hrají nejasnou roli při terapii AGA žen. Podle nejnovějších výzkumů estrogeny mohou pomoci účinku na 5 α -reduktázu ovlivnit hladinu DHT, výsledky jsou však kontroverzní.

DALŠÍ ZPŮSOBY TERAPIE

Laser: Nízká dávka monochromatického světla s vlnovou délkou 600-1400 nm ve viditelném a ultračerveném spektru může stimulovat zarůstání vlasů, mechanismus je zatím nejasný. Podle nejnovějších studií je laserová terapie účinná jako monoterapie i v rámci kombinace s minoxidilem.

Analoga prostaglandinu (latanoprost, bimatoprost): Původně byly vyvinuty k terapii glaukomu, jako nežádoucí účinek byl objeven růst řas, potřebné studie však zatím chybí.

Transplantace vlasů: Autotransplantace je alternativa základní terapie u pacientů ve věku nad 25 let. Používá se transplantace jednotlivých folikulárních jednotek. Počet vlasů v nepostižených oblastech je však hlavním limitujícím faktorem.

Mezoterapie: Kontroverzní metoda vpichováním léčivé látky přímo do kůže hlavy. Bohužel kvůli neprofesionální aplikaci v kosmetických salonech a medializaci není tato léčebná metoda dostatečně uznávána. Jako koktejl z přírodních bylin, homeopatik, vazodilatátorů, finasteridu, minoxidilu a vitaminů je dle léčebného schématu doporučena aplikace jednou za 2–4 týdny.

PROGNÓZA

Prognóza pacientů s AGA je nejistá a těžko předvídatelná. Úplná ztráta vlasové pokrývky u žen je velmi vzácná. Zdravý životní styl, dostatečný přísun železa, vitaminů a proteinů může vést ke zmírnění progresu onemocnění. Vypadávání vlasů při jejich namáhání (rovnání, prodlužování) či jiná manipulace s vlasy může napodobovat AGA. Pokud je to možné, je třeba snažit se vyvarovat léků, které ovlivňují metabolismus a růst vlasů, omezit kouření a zamezit přílišnému vystavování vlasové pokrývky slunečnímu záření.

Literatura

1. Vujovic A, Del Marmol V. The female pattern hair loss: review of etiopathogenesis and diagnosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 767628.
2. Bienová M, Kučerová R, Fiurásková M et al. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14: 5–8.

3. Blume-Peytavi U, Vogt A. Androgenetic alopecia. Diagnosis and therapy – a current review. [Androgenetische Alopecie, Diagnostik und Therapie – eine aktuelle Übersicht.] *Hautarzt* 2013; 64: 820–829.
4. Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11: e9860.
5. Nair PA. Dermatitis associated with menopause. *J Midlife Health* 2014; 5: 168–175.
6. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health* 2013; 5: 541–556.
7. Ramos LD, Santili MC, Bezerra FC et al. Dermoscopic findings in female androgenetic alopecia. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 691–694.
8. Galliker N, Trüeb R. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichology* 2012; 4: 19–22.
9. Jain N, Doshi B, Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology* 2013; 5: 170–178.
10. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E et al. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology* 2009; 123–130.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jana Krabcová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Tel.: 267 162 341
e-mail: janickajank@yahoo.com

Čestná medaile ČLS JEP pro doc. MUDr. Svatopluka Býmu, CSc.

Při příležitosti konání 22. evropské konference WONCA (World Organization of Family Doctors) v Praze byla dne 1. 7. 2017 slavnostně předána čestná medaile ČLS JEP panu doc. MUDr. Svatopluku Býmu z Ústavu sociálního lékařství LF UK v Hradci Králové. Tuto poctu pro něj navrhla Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP (SVL), která konferenci WONCA zorganizovala a která tak ocenila jeho mimořádný příspěvek k rozvoji této odborné společnosti a ke zvýšení autority na

půdě MZ ČR, pojištěn i České lékařské komory. Doc. Býma pracuje od roku 2002 v čele SVL již své čtvrté volební období a za jeho působení významně vzrostla členská základna, rozvinula se regionální infrastruktura, byl vytvořen systém kontinuálního vzdělávání a uveden systém tvorby a implementace doporučených postupů. Došlo také k rozvoji akademického praktického lékařství a obor představil své první učebnice.



Čestnou medaili předala členka předsednictva ČLS JEP a ředitelka kanceláře WHO v ČR paní MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH.

foto: SVL ČLS JEP

Mezoterapie v trichologii

Stephanie Alexandra Ihrisky

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 145–146

SOUHRN

Mezoterapie (z řeckého *meso* = mezi, *therapeia* = léčit) je nechirurgická, většinou kosmetická terapie, při které je účinná látka aplikována intradermálně do hloubky cca 4 mm. Jedna se o efektivní a snadno proveditelnou metodu v léčbě alopecii. Je účinná jak při terapii androgenní alopecie, tak také telogenního efluvia. V posledních letech došlo k jejímu masivnímu rozšíření i mezi nelékařské obory, což způsobilo její rozporupné vnímání odbornými lékařskými kruhy mimo dermatology. Tento článek v souhrnu předkládá možné terapeutické využití mezoterapií aplikovaných vitaminů, stopových prvků a extraktů kmenových buněk. Jejich efekt byl prokázán v řadě klinických studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

mezoterapie, intradermální, Michel Pistor, androgenní alopecie

SUMMARY

Ihrisky S. A. Mesotherapy in trichology

Mesotherapy (from Greek *meso* = in between, *therapeia* = treat) is a non-surgical, mostly cosmetic therapy, where active substances are injected intradermally into a depth of about 4 mm. It is an effective and easy-to-use method in the treatment of alopecia. It is effective both in the therapy of androgenetic alopecia and telogen effluvium. In recent years, it has been massively expanded also among non-medical fields, which has caused its contradictory perception by professional medical circles outside dermatologists. This article summarizes the possible therapeutic use of mesotherapy using vitamins, trace elements and stem cell extracts. Their effect has been demonstrated in a number of clinical trials.

KEYWORDS

mesotherapy, intradermal, Michel Pistor, androgenetic alopecia

HISTORIE

První experimenty s intradermální aplikací léčiva poprvé popsal francouzský lékař Michel Pistor (1924–2003). Název mezoterapie byl pro intradermální aplikaci léčiva použit v roce 1958. Dr. Pistor testoval využití mezoterapie v řadě indikací. Aplikací prokainu se pokoušel ovlivnit průběh alergické rinitidy, migrény a hojení bérčového vředu. *Académie nationale de médecine* akceptovala mezoterapii jako specifický lékařský zákrok v roce 1987 (1). V současné době existuje několik desítek farmaceutických firem, které se specializují na vývoj účinných látek vhodných k intradermální aplikaci.

INDIKACE

Největšího rozšíření se mezoterapii dostalo v estetické medicíně. Jedná se o různé formy rejuvenace pokožky, dále nachází své uplatnění při lipolýze, léčbě celulitidy a výpadu vlasů. Mezi nedermatologické indikace patří léčba migrény.

Existuje řada účinných látek, které jsou v mezoterapii používány. Při léčbě celulitidy se používá fosfatidylcholin, který je hlavním fosfolipidem buněčných membrán, a dále aminofylin, jenž patří mezi bronchodilatancia. Dále L-karnitin a také mannitol, který způsobuje osmotickou diurézu. V terapii jizev a celulitidy se uplatňuje hyaluronidáza. V ovlivnění bolesti se osvědčilo rheologikum pentoxifylin a lokální anestetika lidokain a prokain.

Při rejuvenaci je vhodné kombinovat rovněž stopové prvky a vitaminy. Vitamin A hraje důležitou roli při epiteliální diferenciaci, růstu, reprodukci a embryogenezi. V mezoterapii se využívá efekt na epitelový růst (2). Kyselina askorbová (vitamin C) je esenciální pro metabolismus aminokyselin, elastinu, fibronektinu a proteoglykanu. Podílí se i na syntéze kolagenu. Podání derivátu kyseliny askorbové indukuje IGF-1, který účinkuje na dermální papulu. IGF-1

akceleruje proliferaci keratinocytů a tím stimuluje růst vlasových folikulů (3, 4).

Vitamin E je důležitým antioxidantem, který chrání před poškozením volnými radikály. Tokotrienol, látka ze skupiny vitaminu E, snižuje peroxidaci lipidů a tím minimalizuje oxidační stres. Oxidační stres je důležitým faktorem rozvoje alopecii (5). Pro růst vlasů je dále nezbytná skupina vitaminu B. Thiamin (vitamin B1) má nezbytnou funkci v antioxidantním působení. Kyselina pantotenová (vitamin B5) je esenciální pro syntézu a katabolismus mastných kyselin a produkci kolagenu. Vitamin B6 je souhrnné označení pro tři pyridinové deriváty (pyridoin, pyridoxal, pyridoxamin) důležité při tvorbě bílkovin a hemu. Na základě klinických a trichologických studií bylo zjištěno, že vitamin B6 podávaný parenterálně po dobu několika týdnů vede ke zlepšení stavu vlasů a snižuje ztrátu vlasů zejména při telogenního efluvia (6).

Biotin (vitamin H) pozitivně ovlivňuje růst a kvalitu vlasů, zpomaluje vypadávání vlasů. Podporuje mikrocirkulaci v pokožce hlavy a revitalizuje vlasové folikuly. Aktivní forma vitaminu D3 reguluje epidermální keratinizaci a současně indukuje terminální diferenciaci. V experimentu se prokázalo, že u myši, u kterých je navozen defekt receptoru vitaminu D, se postnatálně rozvíjí alopecie (7).

Využití v mezoterapii našly i stopové prvky, např. selen a zinek. Zinek se podílí na syntéze keratinu a kolagenu a tím pozitivně ovlivňuje růst vlasů (8). Reguluje také proliferaci a diferenciaci epidermálních keratinocytů (9). Selen je nutný při tvorbě bílkovin a jódu.

V léčbě onemocnění vlasů má mezoterapie nezastupitelné místo (10). V posledních letech prudce přibývá množství účinných látek, které lze aplikovat. Mezoterapie je nyní nejrychleji se rozvíjející terapeutická metoda v trichologii (11). Nejlepších výsledků se dosahuje u androgenní alopecie

či reaktivního efluvia (12). Mezi osvědčené preparáty patří extrakt kmenových buněk a jejich růstových faktorů (Rh-oligopeptid-1 [EGF], Rh-oligopeptid-2 [IGF-1], Rh-polypeptid-1 [bFGF], Rh-polypeptid-2 [TRX], Rh-polypeptid-5 [TGF-β3], Rh-polypeptid-11 [aFGF]). Dále se jedná o výtažek upraveného humánního adipocytu a niacinamidu (vitamin B3) (13). Výtažky z kmenových buněk separovaných z tukové tkáně společně s růstovými faktory jsou upraveny bioinženýrskými technologiemi. Kmenové buňky odvozené z tukové tkáně (ASC) jsou díky své snadné dostupnosti ideálním zdrojem multipotentních buněk v regenerativní medicíně. Růstové faktory revitalizují vlasový folikul, ovlivňují regulaci proteinu DKK-1, který blokuje expresi dihydrotestosteronu (DHT), podporují proliferaci nových vlasových buněk a jejich migraci.

Mezi další účinné látky pro intradermální aplikaci, které se osvědčily v léčbě androgenní alopecie, patří minoxidil, finasterid, dutasterid a lidokain (14–16).

TECHNIKY APLIKACE

Mezoterapie se většinou provádí intradermální injekcí způsobem nazývaným *point by point*. Jde o sérii kolmých vpichů v rozestupu 1 cm, kdy je do hloubky 2–4 mm (do mezodermy pomocí *mesoneedle*) vpraveno 0,02–0,05 ml roztoku. Mezi další metody aplikace patří takzvaná *roller technique*. Roler je možné si představit jako váleček, který má na obvodu rozmístěny mikro Jehly. Pohybem roleru po pokožce vznikne linie dermálních vpichů, do kterých je následně vetřena účinná látka. Jinou metodou je *nappage* – jde o techniku povrchovější aplikace, kdy se jehla vpichuje pod úhlem 45° k pokožce do hloubky 0,5–2 mm s odstupem 0,25–0,5 cm. S touto metodou je možné ošetřit velké plochy.

Interval mezi ošetřeními závisí na účinné látce. Obvykle se doporučuje 1–2týdenní rozmezí mezi ošetřeními. Délka terapie záleží na jejím efektu a samozřejmě na toleranci pacienta. Vzhledem k tomu, že je zpravidla dobrá, není prakticky časově omezena (1).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky mezoterapie jsou minimální a velmi vzácné. Mezi možné nežádoucí účinky patří začervenání v oblasti vpichu, svědění, případně drobné hematomy, velmi vzácně tvorba abscesů (17). Zatímco při aplikaci v oblasti obličeje lze očekávat i rozvoj otoku, ve kšticí se jedná o komplikaci vzácnou. Naopak oproti mezoterapii v obličeji se ve kšticí setkáme s výrazně větší bolestivostí. Jedná se o komplikaci o to větší, že zde prakticky nelze použít žádnou formu lokálního znečistlivění. Nejedná se však ani o bolest intenzivní ani trvalejší. Začervenání a svědění v oblasti vpichu odezní nejpozději do 72 hodin.

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. Klauzová K. Mezoterapie. *Dermatologie pro praxi* 2008; 2(4): 205–208.
2. Suo L, Sundberg JP, Everts HB. Dietary vitamin A regulates wingless-related MMTV integration site signaling to alter the hair cycle. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015; 240(5): 618–623.
3. Sung YK, Hwang SY, Cha SY et al. The hair growth promoting effect of ascorbic acid 2-phosphate, a long acting vitamin C derivative. *J Dermatol Sci* 2006; 41(2): 150–152.
4. Kwack MH, Shin SH, Kim SR et al. L-ascorbic acid 2-phosphate promotes elongation of hair shafts via the secretion of IGF-1 from dermal papilla cells through phosphatidylinositol 3 kinase. *Br J Dermatol* 2009; 160(6): 1157–1162.
5. Beoy LA, Woei WJ, Hay YK. Effects of tocotrienol supplementation on hair growth in human volunteers. *Trop Life Sci Res* 2010; 21(2): 91–99.
6. Brzezińska-Wcisło L. Evaluation of vitamin B6 and calcium pantothenate effectiveness on hair growth from clinical and trichographic aspects for treatment of diffuse alopecia in women. *Wiad Lek* 2001; 54(1–2): 11–18.
7. Vegesna V, O'Kelly J, Uskokovic M et al. Vitamin D3 analogs stimulate hair growth in nude mice. *Endocrinology* 2002; 143(11): 4389–4396.
8. Siavash M, Tavakoli F, Mokhtari F. Comparing the effects of zinc sulfate, calcium pantothenate, their combination and minoxidil solution regimens on controlling hair loss in women. *J Res Pharm Pract* 2017; 6(2): 89–93.
9. Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S. Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys* 2016; 611: 113–119.
10. Phansalkar K, Patil N, Ramani A. A brief overview of the role of drugs and novel methodologies on the stability and growth of hair follicles: an approach towards hair regeneration. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(1): 331.
11. Mysore V. Mesotherapy in management of hairloss – is it of any use? *Int J Trichol* 2010; 2(1): 45–46.
12. Duchková H, Hašková M. Ženská androgenetická alopecie, přehled příčin a léčebných možností mezoterapie – vlastní studie. *Časopis lékařů českých* 2015; 154(2): 90–94.
13. Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair regeneration therapy using proteins secreted by adipose-derived stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2017 May 21, doi: 10.2174/1574888X12666170522114307 [Epub ahead of print].
14. Yim E, Nole KL, Tosti A. 5α-reductase inhibitors in the treatment of androgenic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(6): 493–498.
15. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2013; 27(6): 686–693.
16. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett* 2012; 17 (6): 1–4.
17. Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A et al. Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(1): 72–73.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Stephanie Alexandra Ihrsky
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Tel.: 267 162 444
e-mail: drihrsky@gmail.com

Psychologie ztráty vlasů

Zora Dubská

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 147–149

SOUHRN

Vlasy hrají v životě člověka důležitou roli. Jejich kvantitativní či kvalitativní změny jsou proto vnímány nepříznivě. Psychologické důsledky ztráty vlasů jsou popsány u androgenní i areální alopecie. Areální alopecii je třeba odlišit od jiných diagnostických jednotek, např. trichotillománie. Problematika onemocnění vlasů vyžaduje multioborovou spolupráci, v níž má dermatolog klíčovou úlohu.

KLÍČOVÁ SLOVA

funkce vlasů, androgenní alopecie, areální alopecie, trichotillománie

SUMMARY

Dubská Z. Psychological consequences of hair loss

Hair plays an important role in human life. Quantitative or qualitative changes of hair are therefore perceived unfavorably. The psychological consequences of hair loss are described in both androgenic alopecia and alopecia areata. Alopecia areata should be distinguished from other diagnostic units such as trichotillomania. The issue of hair disease requires a multidisciplinary collaboration, in which the dermatologist has a key role to play.

KEYWORDS

hair function, androgenic alopecia, alopecia areata, trichotillomania

ÚVOD

Vlasy, zejména vlasy kůže, mají vedle své biologické funkce (ochrana před chladem a slunečními paprsky) také sociální a psychologický význam. V historii a kultuře lidstva slouží jako důležitý signál pohlaví, věku, postavení či náboženské příslušnosti. Jsou nezbytnou součástí tělesného dojmu – image každého člověka, symbolem krásy a vitality. Vzorec identifikace – dlouhé vlasy patří ženám, krátké mužům – máme v sobě zakódovaný od dětského věku. Pro mnoho lidí hrají vlasy důležitou roli v pocitu vlastní atraktivity. Úprava vlasů je také předmětem pozornosti v rámci každodenního rituálu. Nezanedbatelné nejsou ani finanční prostředky, které do vlasové kosmetiky pravidelně investujeme. Na rozdíl od našich snah změnit či ovlivnit některé části těla (např. snížení tělesné hmotnosti nebo zvětšení svalové hmoty) představují vlasy specifikum, které lze v krátké době bezbolestně měnit nebo tvarovat. Není tedy překvapivé, že jakákoli kvantitativní či kvalitativní změna vlasů může vést k psychosociální traumatizaci jejich nositele (1).

ANDROGENNÍ ALOPECIE

Androgenní alopecie (AGA) je geneticky podmíněný proces ovlivněný metabolismem androgenů. U mužů se typicky projevuje ústupem bitemporální vlasové hranice s následnou ztrátou vlasů v oblasti vertexu (mužský typ, Hamiltonův-Norwoodův), u žen se setkáváme spíše s difuzním prořídnutím kůže frontoparietálně (Ludwigův typ). Ztráta vlasů může být u obou pohlaví zatížena velkou dávkou stresu a dyskomfortem. Pro svou nápadnost představuje AGA psychologickou zátěž negativně ovlivňující kvalitu života. Vzhledem k faktu, že se začíná projevovat již od časně dospělosti, mohou mladí lidé nepříznivě vnímat svou odlišnost od vrstevníků, cítit se méně atraktivní nebo zranitelnější vůči svému okolí. Muži s AGA jsou v důsledku společenské nápadnosti ztráty vlasů často frustrováni, znepokojeni pro-

jevy stárnutí, což bývá spojeno s vyšší úrovní stresu, úzkostí, depresemi a nižším sebevědomím.

Ve srovnání s muži je AGA u žen méně společensky zřetelná, méně očekávaná, psychologicky vysilující. Hraje tu roli i fakt, že ženy jsou obecně více zaměřeny na své vlasy, které korunují jejich krásu, podtrhují ženskost a sexualitu (1).

Existují různé strategie, jak se se ztrátou vlasů v rámci AGA vyrovnávat. Jednou z nich je kompenzace ztráty vlasů jinými vylepšeními tělesného vzhledu, např. úpravou účesu, péčí o postavu nebo důrazem na lepší oblékání. Někteří muži si nechávají za tímto účelem narůst vousy či knír. Další metodou je maskování ztráty vlasů projevující se např. nošením čepice či klobouku, vytvářením známé „přehazovačky“ nebo úplným vyholením hlavy skrývající přitomnou pleš. Jinou popsanou strategií je jakási nutkává činnost neustále se ujišťovat o svém vzhledu ve smyslu zvýšené kontroly nebo časté úpravy vlasů před zrcadlem. Ani jedna z popsaných metod jak čelit stresu ze ztráty vlasů však nemusí nutně znamenat akceptaci stavu, což dokládá i skutečnost, že tito lidé často vyhledávají lékaře a žádají léčbu (1).

AREÁLNÍ ALOPECIE

Psychologické důsledky ztráty vlasů zaznamenáváme i u dalších diagnostických jednotek, jako je např. areální alopecie. Jedná se o vlasové onemocnění na autoimunitním podkladě, které se projevuje vznikem lysin ve kčtici i kdekoli na těle, mnohdy splývající do větších ploch. Areální alopecie se navíc často sdružuje s jinými autoimunitními chorobami (vitiligo, tyreopatie aj.). Alopetická ložiska vznikají náhle a nepředvídatelně, pro svého nositele představují konfušní zážitky a přinášejí pocity úzkosti a méněcennosti. Pomoc těmto pacientům může být koordinována i prostřednictvím nadací sdružujících nemocné s touto problematikou.

Areální alopecie je někdy obtížně odlišitelná od trichotillománie.

TRICHOTILLOMÁNIE

Trichotillománie reprezentuje impulzivní poruchu, kdy si pacienti vytrhávají vlasy ve kštici či ochlupení na jiných částech těla. Mohou chybět i řasy a obočí. Vytrhávání vlasů předchází pocit napětí s následným uvolněním. Bylo zjištěno, že k manipulaci s vlasy častěji dochází při „sedavých“ činnostech, např. při čtení, psaní či sledování televize.

Termín trichotillománie (z řečtiny *thrix*, *trichos* – vlas, *tillain* – vytrhávat, *mania* – psychická porucha) poprvé zavedl v roce 1889 francouzský dermatolog François Henri Hallopeau. podle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10 představuje samostatně definovanou nozologickou jednotku, nicméně vytrhávání vlasů může být též symptomem provázející různá psychotická onemocnění. Diagnostický a statistický manuál duševních chorob DSM-5 (V. revize) vydaný Americkou psychiatrickou asociací zařazuje trichotillománii do kategorie obsedantně-kompulzivních poruch. Z dermatologického úhlu pohledu představuje trichotillománie formu traumatické alopecie (2).

Co se týče **prevalence**, některé zdroje uvádějí, že trichotillománii mohou trpět až 4 % populace, dle DSM-5 ženy 10× častěji než muži. Od 2. poloviny 20. století počet případů trichotillománie narůstá. Odhaduje se, že ve Spojených státech amerických je trichotillománii postiženo až 8 milionů obyvatel.

Etiologie nemoci není známa, udává se souvislost s méně závažnou neurotickou či osobnostní psychopatií. Spekuluje se i o úloze genetické predispozice, nedostatku neurotransmiterů serotoninu, strukturálních mozkových abnormitách nebo patologickém mozkovém metabolismu. Asociace neurodegenerativních chorob (např. Parkinsonovy nemoci či demence) s trichotillománii je pozorována u starší populace.

Trichotillománie se nejčastěji vyskytuje v dětství s maximem u předškoláků a na začátku puberty. Většinu postižených, jak již bylo zmíněno, tvoří dívky a ženy. Zatímco v předškolním věku se často jedná o benigní poruchu spontánně ustupující, u dospívajících může být průběh choroby protražovaný a kolísavý, bez tendence ke spontánnímu vymizení. Nejhorší prognóza je zaznamenána u dospělých, kde mohou obtíže nabývat permanentního charakteru. Pacienti s časným nástupem trichotillománie mají údajně větší sklon k vytrhávání řas, zatímco u jedinců s pozdějším nástupem onemocnění se spíše pozoruje manipulace s pubickými ochlupením. Stres a duševní vypětí chorobu zhoršují. Rasové rozdíly v prevalenci trichotillománie nebyly hlášeny.

Při vyšetření pacienti (většinou úzkostní, emočně labilní nebo s rysy závislosti) vytrhávání vlasů jako důvod vzniku lysin popírají. Rovněž rodiče pacientů negují, že by vytrhávání vlasů zapříčinilo vznik lysin.

Lysiny mohou být solitární i mnohočetné, charakteru drobných ložisek nebo velkých ploch, vedoucích v extrémním případě až k úplné plešatosti. Bývají přítomné nejčastěji ve frontální a parietální oblasti, méně v oblasti okcipitální, na straně dominantní ruky (2). Tato zřetelně ohraničená ložiska s nepravidelnými okraji brzy začínají zarůstat terminálními vlasy různé délky, tudíž nejsou lysá v celém rozsahu. Kůže lysin nejeví zánětlivé ani atrofické změny. Komplikací může být kožní iritace nebo infekce v místě manipulace s vlasy. Trakční test je negativní. Někdy mohou chybět obočí i řasy, axilární či pubické ochlupení. Někteří pacienti hlásí pruritus pokožky bez patrné dermatózy. Jiným subjektivním steskem

je konstatováno, že vlasy v postižené oblasti nedorůstají délky větší než 1,5 cm.

Jako trichofagie se pak označuje těžší psychická porucha, kdy pacienti vytrhané vlasy polykají. Ze spolykaných vlasů může v žaludku vzniknout trichobezoár způsobující bolesti břicha, nauzeu, vomitus, hematemézi, obstrukci, případně též ileózní stav s perforací stěny gastrointestinálního traktu nebo akutní pankreatitidu.

Diagnostika trichotillománie se opírá o klinický obraz a pečlivě odebranou anamnézu. Při diagnostických rozpácích můžeme provést biopsii, trichogram a využít též dermatoskopické vyšetření.

V histologickém obrazu biopsovaného materiálu lysin u trichotillománie chybí perifolikulární lymfocytární infiltrát a vykřičníkované vlasy typické pro areální alopecii. Vedle prázdných anagenních folikulů lze zachytit normálně rostoucí vlasy, zvýšený počet katagenních folikulů, trichomalacii, depozita hemosiderinu či peribulbární hemoragie.

Základními trichoskopickými znaky trichotillománie jsou krátké vlasové stvoly (poškozené traumatem), které mohou být stočené, plamínkovité, zvlněné, kuželovité či šroubovité, s roztřepenými konci (*trichoptilosis*). Typickým nálezem na digitálním fototrichogramu jsou žluté body (*yellow dots*) s centrálními černými body (*black dots*) označované jako tzv. popepření a představující rezidua vlasu v ústí vlasového folikulu. Lze rovněž pozorovat perifolikulární erytematózní lem či drobné hemoragie (3).

V **diferenciálně diagnostické rozbaze** je třeba odlišit zejména areální alopecii a *loose anagen syndrome*.

U areální alopecie je možné pozorovat postižení nehtů charakteru dolíčkování či vroubkování, u trichotillománie projevy onychofagie či onychotillománie. Extrémně krátké nehty z okusování často doprovázejí trichotillománii v dětství.

Loose anagen syndrom (syndrom ztráty anagenních vlasů) bývá popisován u dětí předškolního a mladšího školního věku. Jeho podstatou je porucha keratinizace vnitřní kořenové pochvy a poškození adheze mezi vnitřní kořenovou pochvou a kutikulou vlasového stvolu. Klinicky se projevuje difúzním prořídnutím i lysinami ve kštici dítěte.

Terapie trichotillománie náleží do rukou psychiatra a psychologa, nicméně mnohdy je prvním lékařem, kterého pacienti s trichotillománii navštíví, právě dermatolog. Jeho úkolem je časná diagnostika onemocnění a získání důvěry pacienta i jeho rodiny, neboť jen tehdy je větší šance, že bude ochoten souhlasit s psychologickým a psychiatrickým vyšetřením.

V medikamentózní léčbě trichotillománie se nejčastěji uplatňují antidepresiva ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), tricyklická antidepresiva (klomipramin) a atypická neuroleptika (4). Efekt přináší rovněž kognitivně-behaviorální terapie a povzbuzování k fyzické aktivitě. Dermatolog pak může podpořit růst vlasů lokálně aplikovanými roztoky nebo doplňky stravy.

ALOPECIE V DŮSLEDKU CHEMOTERAPIE

Je dále prokázáno, že alopecie představuje také jeden z nejvíce traumatizujících důsledků chemoterapie u pacientů s nádorovým onemocněním. V tomto případě však bývá velmi obtížné přesně oddělit psychologické dopady základní choroby, terapeutických opatření a samotné ztráty vlasů na jedince.

DYSMORFICKÁ PORUCHA

Na druhé straně existují lidé, kteří pocítují ztrátu vlasů či změnu jejich kvality (pro okolí mnohdy nepostřehnutelnou) jako těžké narušení tělesného vzhledu. Jedná se o tzv. tělesnou dysmorfickou poruchu (dříve dysmorfofobie, zařazovanou mezi poruchy hypochondrické nebo bludné), kdy se dotýčný utkvěle zabývá domnělou deformací či zohyzdáním svého zevnějšku. Pro tyto jedince je typické chorobné zkoumání a kontrolování svého vzhledu, srovnávání se s ostatními, což vede k pocitu velké společenské úzkosti a izolaci. Stává se, že choroba není mimo psychiatrické obory včas rozpoznána, a pacient tak uniká z psychiatrické péče k jiným odborníkům (včetně dermatologů) se všemi riziky, která jeho stav provází. Jako vhodná léčebná metoda se v tomto případě jeví např. kognitivně-behaviorální terapie (5).

KLÍČOVÁ ROLE VZTAHU LÉKAŘ - PACIENT V RÁMCI TERAPIE

Ačkoli problematika onemocnění vlasů mnohdy vyžaduje multioborovou spolupráci, prvním navštíveným lékařem bývá nejčastěji právě dermatolog. Nabízí se otázka, jakou pomoc může tento specialista nabídnout lidem s vlasovým postižením. Úspěch lékařské péče není vždy jednoduchou a rychlou záležitostí. Základem je bezesporu navázání vztahu důvěry mezi pacientem a lékařem a získání pacienta pro další spolupráci. Od lékaře se očekává rychlá a správná diagnostika nemoci, vysvětlení její problematiky pacientovi – edukace, nastavení optimální terapie včetně jejího realistického zhodnocení a poučení o možných nežádoucích účincích léčby. Samozřejmostí je též snaha o empatické provázení a citlivý přístup k pacientovým obtížím. V závislosti na rozsahu vlasové ztráty by měl lékař pacientovi nabídnout i možnosti vlasových náhrad (např. paruka či transplantace). To vše pak umožní pacientovi lépe pochopit změny, které vlasové onemocnění přináší.

Povzbuzujícím faktem je, že mnoho pacientů na dostupnou terapii odpovídá příznivě. Je-li obnoven růst vlasů nebo pozastaven další vlasový výpad, psychologické obtíže pacientů se zmírňují. Je však třeba upozornit, že ne vždy může lékař pacientovi splnit jeho subjektivní a mnohdy nereálná očekávání. V případech, že se i přes vynaložené úsilí dostupné terapeutické metody nesetkají s efektem, je nutné, aby lékař pacientovi nabídl podporu a doporučení umožňující se s daným stavem smířit. Jako klinický nástroj monitorování úspěšnosti léčby pak mohou posloužit dotazníky, v nichž pacient informuje lékaře o svém duševním rozpoložení v souvislosti s vlasovým výpadem a případně potřebě psychoterapeutické asistence. Tato zpětná vazba pomáhá lékařovi časně vyhodnotit psychologické důsledky vlasové ztráty pacienta a reflektovat tyto informace tak, aby pacient v průběhu další léčby mohl co nejdříve znovu dosáhnout pocitu spokojenosti, integrity tělesného vzhledu a osobní kontroly nad ním.

Literatura

- 1. Křemenová S.** Psychologie ztráty vlasů a její důsledky pro péči o pacienta. *Klinická trichologie. Maxdorf, Praha, 2002: 94–105.*
- 2. Havlíčková M.** Trichotillománie z pohledu dermatologa. *Dermatologie pro praxi 2011; 5: 103–104.*
- 3. Bienová M, Kučerová R.** Dermatoskopická diagnostika alopecie. *Československá dermatologie 2014; 89: 3–7.*
- 4. Franklin ME, Zagrabbe K, Benavides KL.** Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations. *Expert Rev Neurother 2011; 11: 1165–1174.*
- 5. Šantrůčková V, Friedlová M, Chromý K.** Případ tělesné dysmorfické poruchy. *Psychiatrie pro praxi 2006; 2: 80–81.*

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Zora Dubská

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Tel.: 267 162 340
e-mail: zoradubska@seznam.cz

Poruchy vodního a elektrolytového metabolismu a změny acidobazické rovnováhy u pacientů s ascitickou cirhózou jater

¹Halima Gottfriedová, ²Miroslava Horáčková, ³Milena Čáslavská, ¹Julius Špičák, ²Otto Schüch

¹Klinika hepatogastroenterologie TC IKEM

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

³Klinika nefrologie TC IKEM

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 150–152

SOUHRN

U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou s ascitem jsou často přítomny poruchy metabolismu elektrolytů a vody, které jsou spojeny se změnami v acidobazické rovnováze. Tyto poruchy mohou být velmi komplikované, jejich diagnóza i léčba svízelné. Nejčastější poruchou je diluční hyponatremie. Hyponatremie je u cirhotiků spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou před i po transplantaci jater. Mezi další časté poruchy patří hyperchloremická acidóza, hypokalemie, metabolická alkalóza, laktátová acidóza a respirační alkalóza. Pokud se přidruží porucha funkce ledvin (například hepatorenální syndrom), může dojít k rozvoji metabolické acidózy a retenci kyselých metabolitů.

V patogenezi těchto stavů se uplatňují především změny hemodynamické. Aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému a neosmotická stimulace anti-diuretického hormonu spouští závažné změny ve vodním a natrio-chloridovém metabolismu. Klinicky se tato aktivace projevuje otoky, ascitem, hydrothoraxem, nízkou až nulovou koncentrací natria v moči a zvýšenou močovou osmolalitou, která je vyšší než sérová osmolalita. V praxi může být hodnocení významně modifikováno současně probíhající diuretickou léčbou. Podrobnější sledování změn vodního a elektrolytového metabolismu společně se změnami acidobazické rovnováhy u pacientů s ascitickou cirhózou jater je nezbytné nejen z hlediska diagnostického, ale především terapeutického.

KLÍČOVÁ SLOVA

ascitická cirhóza jater, diluční hyponatremie, retence bezsolutové vody, acidobazická rovnováha, diuretická léčba

SUMMARY

Gottfriedová H., Horáčková M., Čáslavská M., Špičák J., Schüch O. Disorders of water and electrolyte metabolism and changes in acid-base balance in patients with ascitic liver cirrhosis

In patients with advanced cirrhosis with ascites disorders of water and electrolyte metabolism are often present and they are associated with changes in acid-base balance. These changes can be very complicated, their diagnosis and treatment difficult. Dilutional hyponatremia is the most common disorder. Hyponatremia in these patients is associated with increased morbidity and mortality before and after liver transplantation. Other common disorders include hyperchloremic acidosis, hypokalemia, metabolic alkalosis, lactic acidosis, respiratory alkalosis. If renal impairment occurs (for example hepatorenal syndrome), metabolic acidosis and retention of acid metabolites may develop.

The pathogenesis of these conditions applies primarily hemodynamic changes. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system and non-osmotic stimulation of anti-diuretic hormone trigger serious changes in water and sodium-chloride metabolism. This activation is clinically expressed like oedema, ascites, hydrothorax, low to zero sodium concentration in urine and increased urinary osmolality, which is higher than serum osmolality. In practice, the evaluation can be significantly modified by the ongoing diuretic therapy. Closer monitoring of water and electrolyte metabolism together with acid-base balance in patients with ascitic liver cirrhosis is important, not only in terms of diagnosis but especially in terms of therapy.

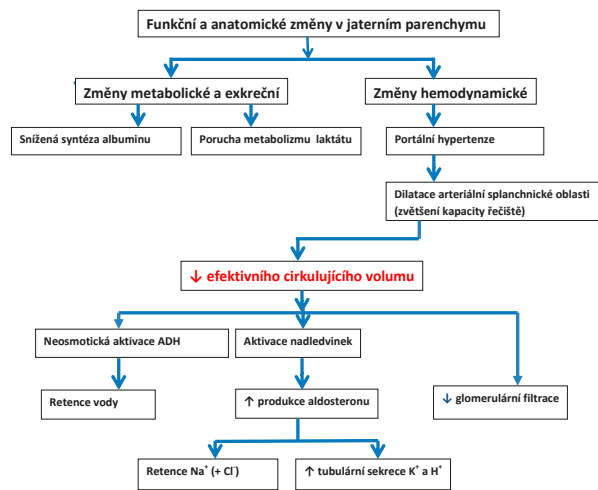
KEYWORDS

ascitic liver cirrhosis, dilutional hyponatremia, retention of solute-free water, acid-base balance, diuretic therapy

U pacientů s ascitickou cirhózou jater (ACJ) se často setkáváme se závažnými poruchami vodního a elektrolytového metabolismu, které jsou spojeny se změnami acidobazické rovnováhy (ABR). Současné znalosti nasvědčují tomu, že tyto změny jsou obvykle komplikované, protože bývá souběžně vyjádřeno několik metabolických odchylek, které se také mohou kombinovat s odchylkami respiračními (1). U pacientů s ACJ se relativně často setkáváme s diluční hyponatremií (1–3, 5), diluční a hyperchloremickou acidózou (3, 4), laktátovou acidózou (3), metabolickou alkalózou (4), hypokalemii (4) a respirační hypokapnickou alkalózou (6).

Metabolické odchylky se mohou dále komplikovat při současném postižení ledvin (hepatorenální syndrom, nefropatie při chronických onemocněních jater) rozvojem metabolické acidózy spojené s retencí kyselých katabolitů a projevující se rozšířením aniontové mezery (*anion gap*). K výše zmíněným poruchám se mohou přidružit metabolické změny způsobené terapií, především diuretiky. Poruchy ve vodním, elektrolytovém a acidobazickém metabolismu se mohou výrazně podílet na morbiditě a mortalitě pacientů s ACJ před i po transplantaci jater (1). Rozpoznání, zda a jak se jednotlivé metabolické odchylky uplatňují u jednotlivého

pacienta, často nebývá jednoduché. Řada studií z posledních let podporuje předpoklad, že difference a poměr sérové koncentrace natria a chloridů ($S_{Na^+} - S_{Cl^-}$ a S_{Na^+}/S_{Cl^-}) mohou pomoci při hodnocení změn expanze tělesných tekutin a změn ABR (7–9). V tomto stručném přehledu se pokoušíme vytvořit (pokud možno) jednoduchý přehled patofyziologických procesů, které sledované poruchy podmiňují, a nastínit klinické možnosti jejich rozpoznání, což umožňuje zvolit správný terapeutický postup.



Obr. 1 Modifikované a doplněné schéma podle Ginése a Cardenase (1)

Obr. 1 zachycuje základní patofyziologické procesy, jež jsou podkladem pro sledované metabolické změny. Je z něj zřejmé, že v rozvoji poruchy metabolismu vody, elektrolytů a ABR hrají u pacientů s ACJ významnou roli změny hemodynamické, které jsou indukovány snížením efektivního cirkulujícího volumu. V důsledku těchto hemodynamických změn, jež „mylně“ signalizují zmenšení objemu tělesných tekutin, dochází ke zvýšení produkce antidiuretického hormonu (ADH) a aldosteronu. Zvýšení produkce těchto hormonů působí závažné změny ve vodním a natrio-chloridovém metabolismu, které jsou provázeny změnami v ABR.

S hemodynamickými změnami souvisí též rozvoj kolaterál, které umožňují průnik substancí ze střeva do systémové cirkulace, aniž by byly podrobeny detoxikační kontrole jater. Další důležité metabolické změny v játrech nejsou ve schématu podrobněji rozebírány, protože nemusejí být provázeny poruchami v metabolismu vody, elektrolytů a ABR. Tyto změny se mohou projevit snížením metabolismu laktátu, zvýšením jeho sérové koncentrace a sníženou syntézou albuminu. Retence vody je spojena s diluční hyponatremií a společně s retencí natria (Na^+) a chloridů (Cl^-) s rozvojem hyperchloremické metabolické acidózy. Diluce vnitřního prostředí bezsolutovou vodou a následná hyponatremie je provázena poklesem sérové osmolality (S_{osm}).

Snížení efektivní osmotické koncentrace (tonicity) je asociováno s přesunem vody z extracelulární tekutiny do buněk. Tato osmotická ekvilibrace může podmínit edém mozku a významně se podílet na jaterní encefalopatii (2). Jak je uvedeno na obr. 1, tyto změny v metabolismu vody jsou podmíněny zvýšenou produkcí ADH. Při biochemickém vyšetření nemůžeme stanovit koncentraci ADH, ale jeho

zvýšenou produkci můžeme posoudit podle vlivu na tubulární resorpci bezsolutové vody. V tomto případě se vytváří hypertонická moč i za podmínek hyponatremie a snížené tonicity extracelulární tekutiny. V klinické praxi tedy můžeme posoudit neadekvátní produkci ADH podle toho, že se při snížení S_{osm} (pod 275 mOsm/kg) vytváří moč, jejíž osmotická koncentrace (U_{osm}) je relativně vysoká, u pacientů s ACJ převyšuje S_{osm} a nikoliv vzácně dosahuje maximálních hodnot 800–1000 mOsm/kg (10).

Jak již bylo uvedeno, retence bezsolutové vody u pacientů s ACJ je provázena též retencí Na^+ . Pokles S_{osm} závisí na tom, v jakém poměru je retence bezsolutové vody a Na^+ . U pacientů s ACJ obvykle retence vody převyšuje retenci Na^+ (s ohledem na normální poměr ve vnitřním prostředí). Retence vody a Na^+ je důsledkem nejen jejich sníženého renálního vylučování, ale také velikosti jejich příjmu (zevní bilance). Sodík přijímaný v potravě je dán především příjmem soli ($NaCl$), ve které jsou Na^+ a Cl^- v ekvimolárním poměru 1 : 1. V extracelulární tekutině se tento poměr pohybuje okolo 1,4 : 1,0. Jestliže nemocný není schopen přijaté množství soli vyloučit, je retence Cl^- relativně vyšší než retence Na^+ . Hodnota S_{Cl^-} se za těchto podmínek snižuje méně než S_{Na^+} , ale nemusí se snižovat vůbec, dokonce se může i zvyšovat.

Hyperchloremie při současné hyponatremii se při běžném klinickém vyšetřování může projevit tím, že pokud korigujeme zjištěnou hodnotu S_{Na^+} na normální hodnotu S_{Na^+} (140 mmol/l), zjistíme, že S_{Cl^-} převyšuje horní hranici normy 108 mmol/l. Za těchto podmínek se zvyšuje poměr S_{Na^+}/S_{Cl^-} nad horní hranici normy, která v našich měřeních činí 1,37 (9). Současné stanovení difference $S_{Na^+} - S_{Cl^-}$ rovněž umožňuje posoudit velikost expanze tělesných tekutin. Normální hodnota $S_{Na^+} - S_{Cl^-}$ se v našich měřeních pohybuje v rozmezí 32–38 mmol/l (9). Za podmínek diluce dochází ke snižování této difference pod dolní hranici normy. Proto je při klinickém hodnocení S_{Na^+} u pacientů s ACJ důležité hodnotit též S_{Cl^-} . Hyperchloremická acidóza při diluční hyponatremii

ACIDIFIKAČNÍ PROCESY	VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ	ALKALIZAČNÍ PROCESY
RETENCE VODY →	HYPONATREMIE	
RETENCE Na^+ a Cl^- →	HYPERCHLOREMICKÁ ACIDÓZA	
RTA →	HYPERCHLOREMICKÁ ACIDÓZA	
SNÍŽENÍ METABOLIZMU LAKTÁTU →	LAKTÁTOVÁ ACIDÓZA	
	METABOLICKÁ ALKALÓZA	← SNÍŽENÍ SÉROVÉ KONCENTRACE (SYNTÉZY) ALBUMINU
	HYPOKALEMIE	← ZVÝŠENÍ TUBULÁRNÍ SEKRECE H^+ A K^+ (SEK. HYPERALDOSTERONISMUS)
	RESPIRAČNÍ ALKALÓZA	← HYPOKAPNIE

Obr. 2 Vliv acidifikačních a alkalizačních procesů na biochemické změny ve vnitřním prostředí u pacientů s ACJ

se nemusí projevit v absolutní hodnotě S_{Cl^-} , ale vztahem k S_{Na^+} . K rozvoji hyperchloremické acidózy u pacientů s ACJ může v některých případech přispět ještě zvýšené vylučování HCO_3^- v důsledku renální tubulární acidózy (RTA). Dále se na rozvoji metabolické acidózy může podílet zvýšení sérové koncentrace laktátu v souvislosti s jeho sníženým metabolismem v játrech. Zvýšení sérové koncentrace laktátu se může podílet i na hodnotě anion gap (AG).

Obr. 2 pak zachycuje, jak dalece se uvedené patofyziologické procesy projevují při biochemickém vyšetření odchylek vnitřního prostředí. Za účelem zjednodušení jsou na obrázku probírané metabolické změny ve vnitřním prostředí rozděleny z hlediska změn ABR na acidifikační a alkalizační.

Jak je patrné z obr. 2, na stavu ABR se mohou významně podílet i procesy alkalizační. U pacientů s ACJ se z tohoto hlediska významně uplatňuje snížení sérové koncentrace albuminu (S_{alb}). Z těchto důvodů musíme hodnotu AG korigovat na normální hodnotu S_{alb} (obvykle 40 mmol/l). Užívá se korekce, která předpokládá, že snížení S_{alb} o 10 mmol/l je spojeno se zvýšením AG o 2,5 mmol/l (11). Na rozvoji metabolické alkalózy se u pacientů s ACJ podílí sekundární hyperaldosteronismus tím, že zvyšuje tubulární sekreci H^+ a K^+ . Tyto změny v tubulárním transportu se mohou podílet na rozvoji hypokalemie, která je u pacientů s ACJ závažnou komplikací. Pozoruhodný je nález, že u pacientů s ACJ dochází relativně často k rozvoji respirační alkalózy (12). Při biochemickém vyšetření se tato porucha projevuje snížením pCO_2 (hypokapnií). Příčina respirační alkalózy u cirhotiků dosud není uspokojivě vysvětlena (12). Renální kompenzace respirační alkalózy spočívá ve zvýšené retenci Cl^- a zvýšeném vylučování HCO_3^- .

Kombinace uvedených změn v ABR se nutně nemusí projevit na změně pH vnitřního prostředí, které může zůstat v mezích normy i při závažných metabolických poruchách díky kombinaci acidifikačních a alkalizačních procesů (3).

Změny vnitřního prostředí a elektrolytového metabolismu u pacientů s ACJ mohou být významně ovlivněny terapií diuretiky. U těchto nemocných je diuretikem volby antagonistou aldosteronu. V praxi se nejčastěji užívá spironolakton, který působí v distálním úseku nefronu. Jeho působením dochází ke snížení tubulární resorpce Na^+ a snížení tubulární sekrece K^+ a H^+ (13). Tyto změny se mohou podílet na rozvoji metabolické alkalózy a hyperkalemie (zvláště u pacientů s výrazně sníženou glomerulární filtrací). Jako další diuretikum se často užívá furosemid, obvykle v kombinaci se spironolaktonem. Furosemid působí v ascendentním raménku Henleovy kličky, snižuje resorpci Na^+ , K^+ , Cl^- a bezsolutové vody. Při intenzivnějším působení furosemidu může docházet k rozvoji metabolické alkalózy a k hypokalemii. Tyto změny se mohou projevit zvyšováním $S_{Na^+} - S_{Cl^-}$ a S_{Na^+}/S_{Cl^-} . Malé dávky furosemidu mohou přispět k normalizaci S_{Na^+} a snížení hyperchloremické acidózy, proto je u pacientů s ACJ doporučováno pouze nízké dávkování (1). Větší dávky naopak mohou podmínit prohloubení hyponatremie v důsledku deplece Na^+ a Cl^- . Thiazidová diuretika se u pacientů s ACJ nedoporučují, protože vedle zvýšeného vylučování Na^+ a Cl^- v distálním tubulu podmiňují také aktivaci ADH a zadržují vodu (14).

Dávkování diuretik u pacientů s ACJ a jejich vliv na změny vnitřního prostředí jsou častým terapeutickým problémem. Podrobnější sledování změn acidobazické rovnováhy u pacientů s ACJ léčených diuretiky je důležité nejen z hlediska diagnostického, ale zejména terapeutického.

Prohlašuji, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsem ve střetu zájmů. Vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů článku.

Seznam použitých zkratk

ABR	acidobazická rovnováha
ACJ	ascitická cirhóza jater
ADH	antidiuretický hormon
AG	anion gap
RTA	renální tubulární acidóza

Literatura

1. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liv Dis* 2008; 28: 43–58.
2. Restuccia T, Gómez-Ansón B, Guevara M et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1613–1622.
3. Funk GC, Doberer D, Osterreicher C et al. Equilibrium of acidifying and alkalizing metabolic acid-base disorders in liver cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25: 505–512.
4. Oster JR, Perez GO. Acid-base disturbances in liver disease. *J Hepatol* 1986; 2: 299–306.
5. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3197–3205.
6. Ahya SN, José Soler M, Levitsky J, Batlle D. Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 466–470.
7. Nagaoka D, Nessar Junior AP, Maciel AT et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *J Crit Care* 2010; 25: 525–531.
8. Kurt A, Ecevit A, Ozkiraz S et al. The use of chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill neonates. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 963–969.
9. Schüick O, Horáčková M. Diference a poměr sérových koncentrací natria a chloridů u pacientů s hyponatremií. *Vnitřní lékařství* 2016; 62: 629–634.
10. Schüick O, Hoenig V, Šmahelová R. Liver cirrhosis and the elaboration of hypertonic urine. *Rev Czech Med* 1960; 6: 112–117.
11. Jabor A. Vnitřní prostředí. Grada Publishing, Praha, 2008.
12. Stanley NN, Salisbury BG, McHenry LC Jr, Cherniack NS. Effect of liver failure on the response on ventilation and cerebral circulation to carbon dioxide in man and in the goat. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 157–169.
13. Greger R, Heidland A. Action and clinical use of diuretics. In Davison AM et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd ed. Oxford University Press: Oxford, New York, Tokyo, 1998: 2679–2706.
14. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327: 109–111.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Halima Gottfriedová, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie

Transplantcentrum IKEM

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Tel.: 603 869 905

e-mail: Halima.Gottfriedova@ikem.cz

Povinnosti a oprávnění poskytovatele zdravotních služeb v souvislosti s podáváním stížností

Pavel Uherek

Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 153–159

SOUHRN

Následující text rozebírá právní úpravu podávání stížností v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb, rekapituluje a hledá odpovědi na praktické procesní otázky při řešení stížností, a to především z pohledu poskytovatele zdravotních služeb. Výklad příslušné právní úpravy je podáván s ohledem na dvě zásady, kterými se tato právní úprava vyznačuje, a sice zásadu neformálnosti stížnostního řízení a pojmání stížnosti jako jednoho z patientských práv.

KLÍČOVÁ SLOVA

zákon o zdravotních službách, stížnost, povinná mlčenlivost, odpovědnost při poskytování zdravotních služeb

SUMMARY

Uherek P. Health care provider legal rights and duties connected with the complaints

The article deals with the complaints in the area of the health care. It revises the practical procedural issues and questions from the view of the health care facilities. The legal provisions are described through the dominant legal principles, i. e. the considering the complaints as the right of the patient and the principle of non-formal procedure connected with the complaints.

KEYWORDS

Medical Services Act, complaint, compulsory secret, legal responsibility in health care

OBSAH A VÝZNAM PRÁVNÍ ÚPRAVY PODÁVÁNÍ STÍŽNOSTÍ

Právní úprava podávání stížností na poskytování zdravotních služeb je **výlučně** obsažena v § 93 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (dále jen „ZZS“). V ZZS je upraveno, kdo může stížnost podat a jaké možnosti má stěžovatel, pokud je s vyřízením stížnosti ze strany poskytovatele zdravotních služeb (dále jen „poskytovatel“) nespokojen. Rovněž jsou v dané části ZZS vyjmenovány povinnosti poskytovatele související s vyřizováním stížností. V navazujících ustanoveních § 94–97 ZZS je upraven procesní postup správního orgánu pro případy, kdy se stěžovatel na tento správní orgán obrátí.

Stížností na poskytování zdravotních služeb se částečně dotýká i prováděcí vyhláška č. 102/2012 Sb., o hodnocení kvality a bezpečí lůžkové zdravotní péče. Ta v příloze č. 1, bodě 1.4 ukládá pouze poskytovatelům lůžkové péče, který se rozhodne projít procesem hodnocení kvality, evidovat stížnosti a podněty, tyto vyhodnocovat, zjišťovat příčiny a přijímat opatření k nápravě. Skutečnost, že vyhláška oproti ZZS zná vedle pojmu „stížnost“ ještě pojem „podnět“, je z hlediska legislativně technického a ústavního sporná, neboť poskytovatele tím zavádí povinnosti nad rámec zákona, když mu ukládá provádět činnosti i ohledně podnětů. Vyhláška přitom nerozlišuje mezi stížností a podnětem, respektive tyto pojmy nijak nedefinuje. Pouze jazykovým výkladem lze proto dovést, že za stížnost se bude považovat podání, které kriticky hodnotí konkrétní poskytnutí zdravotních služeb, naopak podnět bude spíše obecnějšího rázu a zpravidla bude obsahovat návrhy na provedení nápravy či zlepšení činnosti poskytovatele.

Právní úprava podávání stížností v ZZS je v tomto směru zcela nová, předchází zákon č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, platný do 31. 3. 2012, podávání stížností vůbec neupravoval. Před účinností ZZS, tj. před 1. 4. 2012, tedy bylo možné podávat stížnosti pouze vůči postupu správních orgánů, nicméně poskytovatel zdravotních služeb správním orgánem není, proto je pro tuto oblast od 1. 4. 2012 zvláštní úprava právě v ZZS (1).

ZÁSADY PRÁVNÍ ÚPRAVY PODÁVÁNÍ STÍŽNOSTÍ

Podání stížnosti je koncipováno jako **právo pacienta**. Ostatně i důvodová zpráva k ZZS konstatuje, že „*účelem navrhované právní úpravy je zajistit jednotný postup při vyřizování stížností a současně posílit postavení pacienta v systému poskytování zdravotních služeb a vymezit povinnost poskytovatelů zdravotních služeb a příslušných správních úřadů zabývat se prokazatelným způsobem stížnostmi podanými pacienty a dalšími osobami*“.

ZZS i na jiných místech uvádí řadu práv, které pacient a jeho osoby blízké, popř. ostatní osoby mohou při poskytování zdravotních služeb vůči poskytovateli uplatnit. Kromě práva si stěžovat tak pacient má právo na zdravotní péči na náležitě odborné úrovni, právo vyslovit souhlas s poskytnutím zdravotních služeb, být o nich náležitě informován, má právo nahlížet do vlastní zdravotnické dokumentace, má právo na přítomnost osoby blízké při poskytování zdravotních služeb a řadu dalších nároků (2).

Poměrně široký katalog zákonem garantovaných patientských práv se pokouší vyvážit postavení pacienta jako *fakticky* slabší strany ve vztahu mezi ním a poskytovatelem. ZZS tak zohledňuje, že pacient je zpravidla medicínským laikem,

nedisponuje příslušnými odbornými znalostmi, aby se zcela sám ohledně zdravotní péče mohl rozhodovat, a je často stresován nejen samotným zdravotnickým prostředím, ale také svojí nemocí či úrazem. Zákon se proto pokouší pacienta chránit a jeho související práva legislativně zakotvit. Důsledkem podobné právní úpravy je pak jakási *formální* převaha pacienta nad poskytovatelem.

Úprava patientských práv včetně možnosti podat stížnost je také odrazem skutečnosti, že vztah *poskytovatel – pacient* není ryze soukromoprávním vztahem mezi fakticky rovnými osobami, ale vstupuje do něj řada prvků podřízenosti a nadřízenosti, respektive snaha zákonodárce autoritativně upravit obsah daného právního vztahu, přičemž na straně poskytovatele jde většinou pouze o povinnosti, na straně pacienta jde naopak „zrcadlově“ o výčet jeho nároků. Ostatně i samotná úprava stížností, která poskytovatele, byť formálně soukromou osobu, chtě nechtě stylizuje do role jakéhosi správního orgánu, dokládá hybridní povahu právních vztahů vznikajících při poskytování zdravotní péče, kdy se v těchto vztazích mísí jak faktory soukromoprávní, tak veřejnoprávní. I s ohledem na to je **stížnostní řízení zcela zvláštním typem procesního postupu, který je upraven pouze v § 93 ZZS, a nepoužijí se pro něj žádné jiné právní předpisy, tedy ani správní řád.**

Některá z patientských práv (např. zmíněné právo na přítomnost osoby blízké při poskytování zdravotních služeb či právo na nahlížení do vlastní zdravotnické dokumentace) (3) jsou přitom v ZZS omezena tak, že jejich konkrétní uplatnění nesmí v daném místě a čase narušit poskytování zdravotních služeb. Právo podat stížnost však takto omezeno není. Zákon ani nevyžaduje, aby údaje uváděné ve stížnosti byly nějakým způsobem stěžovatelem podloženy či prokázány. Stěžovateli proto pouze postačuje svými slovy popsat okolnosti poskytování zdravotní péče, které považuje za problematické, bez toho, aby svá tvrzení odborně zdůvodnil či doložil důkazy. Podobné pojmání stížnosti je právě důsledkem skutečnosti, že je považována za patientské právo, poskytovatele však takové pojetí dostává do jisté defenzivy.

Podmínkou pro přijetí a náležité vyřízení stížnosti je tak pouze to, že stížnost:

1. musí být podána oprávněnou osobou,
2. musí být podána poskytovateli, kterého se dané zdravotní služby týkají,
3. musí se týkat zdravotních služeb, popř. souvisejících činností.

Tyto velmi jednoduché zákonné požadavky pro sepsání a podání stížností jsou také odrazem zásady **neformálnosti** celého stížnostního řízení, jehož cílem je rychlý a snadný přezkum poskytnuté zdravotní péče, a nepřímou i prvotní otupení hran možného konfliktu mezi poskytovatelem a pacientem (jeho osobami blízkými). To vše má předejít formálnějšímu procesům, kterými jsou například civilní soudní řízení, ale i disciplinární řízení, nebo dokonce řízení trestní.

Přesto ani podání stížnosti v intencích ZZS stěžovateli nebrání zahájit jiné zákonem předvídané procesy proti poskytovateli, respektive zdravotnickému pracovníkovi, například právě před orgány České lékařské komory (disciplinární řízení), orgány činnými v trestním řízení nebo třeba před civilními soudy, a to nejčastěji podáním žaloby o náhradu újmy na zdraví (4). Stěžovatel rovněž může využít některé neformální možnosti, například obrátit se na patientská sdružení, zdravotní pojišťovnu apod.

KDO MŮŽE PODAT STÍŽNOST

ZZS stanoví, že stížnost může podat:

a) *pacient*, b) *zákonný zástupce nebo opatrovník pacienta*, c) *osoba blízká v případě, že pacient tak nemůže učinit s ohledem na svůj zdravotní stav nebo pokud zemřel*, d) *osoba zmocněná pacientem*.

Daný výčet je konečný a úplný, tzv. taxativní. Právě tento zákonem vymezený katalog osob oprávněných (aktivně legitimovaných) podat stížnost představuje zřejmě nejpodstatnější omezení jinak velmi širokého oprávnění stěžovat si na poskytování zdravotních služeb.

V případě uvedených bodů a) a b) nebude určení těchto oprávněných osob, tj. pacienta, opatrovníka či zákonného zástupce, činit problém (5). Bude-li stížnost podávat zákoný zástupce nebo opatrovník, je jeho oprávnění podat stížnost odvoditelné přímo ze zdravotnické dokumentace, kterou má poskytovatel k dispozici (zde bývá zákoný zástupce uveden), případně opatrovník může doložit kopii příslušného rozhodnutí soudu o ustanovení opatrovníkem.

Stejně tak pacientem **zmocněné osoby k podání stížnosti** (viz výše bod d) vždy budou muset při podání stížnosti příslušnou plnou moc doložit. V praxi bude postačovat originál **bez nutnosti úředně ověřeného podpisu** (tato forma podepsání by totiž musela být v ZZS výslovně zmíněna). **Plná moc** by měla být s ohledem na specifickou problematiku stížností a jejich speciální úpravu v ZZS formulována s náležitou určitostí, tedy mělo by z ní být patrné, že je sepsána za účelem podání stížnosti, s tím, že v ní bude časově a místně specifikována zdravotní péče, která je předmětem stížnosti. Zároveň by plná moc měla zmocňovat i k ústnímu projednání stížnosti, popř. nahlížení do zdravotnické dokumentace a pořizování kopií této dokumentace.

V praxi poskytovatelů zřejmě neproblematičtější bude vymezení osob dle písm. c). Pokud se bude jednat o případy, kdy si osoba blízká (6) stěžuje proto, že samotný **pacient zemřel**, opět bude postačovat doložení rodinného nebo obdobného vztahu k zesnulému (např. rodným listem nebo jinými věrohodnými doklady). Právo osoby blízké zesnulého pacienta podat stížnost bude možné odvodit také z projevu vůle samotného pacienta, kterou za svého života učinil (např. při přijetí k hospitalizaci), když případně osobu blízkou v dokumentaci uvedl jako kontaktní. Pak bude k prokázání oprávnění osoby blízké podat stížnost dostatečný právě podobný záznam. Pokud však pacient za svého života žádné podobné určení kontaktní osoby neprovedl (např. z důvodu, že mu to neumožňoval zdravotní stav), bude nutné ze strany stěžovatele vztah k zesnulému vždy prokázat.

Sporná může být situace, kdy si na zdravotní služby poskytnuté zesnulému pacientu **stěžuje osoba, vůči níž pacient za svého života prokazatelně zakázal poskytování informací o svém zdravotním stavu**. Tyto osoby totiž po úmrtí pacienta nemají nárok na nahlížení do jeho zdravotnické dokumentace ani nemají nárok znát údaje o zdravotním stavu dotčeného pacienta, pokud to neodůvodňuje ochrana jejich zdraví nebo ochrana zdraví jiných osob (7). Protože vyřízení stížnosti z povahy věci zahrnuje i předávání údajů o zdravotním stavu, domnívám se, že s ohledem na respekt k projevu vůle pacienta, ochranu jeho soukromí i skutečnost, že zákon ve spojení s vyřízením stížnosti žádný související průlom do povinné mlčenlivosti neobsahuje, nelze danému stěžovateli za podobné situace žádné údaje v rámci stížnostního řízení předávat. Stížnost lze tedy vyřídit jen v tom smyslu, že se poskytovatel vyjádří velmi obecně (např. zda péče byla na náležité odborné úrovni)

a stěžovateli, kterému pacient za svého života zakázal přístup k údajům o svém zdravotním stavu, pouze sdělí, že s ohledem na příslušný projev vůle pacienta, nemůže poskytovatel podrobnější údaje v rámci vyřízení stížnosti sdělovat.

Po praktické stránce však zřejmě nejproblematictější bude další situace uvedená výše pod bodem c), a sice **podává-li stížnost osoba blízká pacienta v případě, kdy samotnému pacientu nedovoluje její podání momentální zdravotní stav**. U pacientů, kteří jsou v době podání stížnosti ještě hospitalizováni, nebude pro poskytovatele problém dospět k závěru, že je dána právě tato zákonem předjímaná situace, a osoba blízká tedy je oprávněna stížnost podat. Mohou však nastat případy, kdy je stížnost podána až po ukončení péče. Konkrétní okolnosti podání stížnosti pak bude nutné ze strany poskytovatelů posuzovat individuálně a velmi citlivě, např. dle dostupných údajů o zdravotním stavu pacienta ve zprávě o poskytnutých zdravotních službách nebo také s ohledem na podrobnost údajů uváděných v samotné stížnosti. Pokud tyto údaje budou zjevně vypovídat o znalosti osoby blízké o poskytované péči, poskytovatelem vedená dokumentace či charakter onemocnění/úrazu budou nasvědčovat tomu, že pacient samotný není schopen stížnost podat, popř. pokud bude stěžující si osoba blízká uvedena jako kontaktní osoba ve zdravotnické dokumentaci, je možné podání stížnosti vyhodnotit tak, že je provedeno oprávněnou osobou. V opačném případě je ze strany poskytovatele možné (v případě jakýchkoliv pochybností i nutné) požádat příslušnou osobu o sdělení důvodů, proč stížnost nepodává sám pacient, popř. požádat o doložení oprávněnosti k podání stížnosti.

Obecně tedy vždy platí, že pokud osoba podávající stížnost neprokáže, že je k tomu skutečně oprávněnou (např. nepředloží plnou moc, nedoloží rodinný či obdobný vztah k pacientovi apod.), poskytovatel musí k prokázání oprávněnosti k podání stížnosti vyzvat. Analogicky zde proto platí oprávnění poskytovatele požadovat po dotčených osobách prokázání jejich totožnosti, které je v ZZS uváděno v souvislosti s právem na přístup ke zdravotnické dokumentaci (8).

Pokud vztah k pacientovi a oprávnění podat stížnost nakonec nejsou věrohodně prokázány, popř. pokud stížnost podává osoba, která nespadá pod zákonem uvedený výčet (tzn. stížnost podá třeba známý doprovázející pacienta, nezúčastněná osoba v dané době, např. pouze přítomná v čekárně aj.), **musí být stížnost poskytovatelem odmítnuta s tím, že v odpovědi takovému stěžovateli se stručně uvede důvod tohoto odmítnutí**. Okolnosti poskytnutí samotné péče lze do odpovědi neoprávněnému stěžovateli popsat jen velmi obecně tak, aby nebylo zasaženo do soukromí pacienta a nebyly sdělovány konkrétní údaje o zdravotním stavu.

STÍŽNOST A POVINNÁ MLČENLIVOST („LÉKAŘSKÉ TAJEMSTVÍ“)

Tato problematika s výše uvedeným úzce souvisí. Pokud je totiž stížnost podána neoprávněnou osobou a poskytovatel na ni přesto stěžovateli odpoví a sdělí i údaje o zdravotním stavu spolu s osobními údaji pacienta, může tím svoji zákonem uloženou povinnou mlčenlivost porušit s rizikem příslušných sankcí vč. možnosti trestně právní odpovědnosti. Samotný pacient totiž nemusí souhlasit s tím, aby prostřednictvím vyřízení stížnosti byly údaje o jeho zdravotním stavu předávány stěžovateli (9).

PŘEDMĚT STÍŽNOSTI (NA CO SI LZE STĚŽOVAT)

V § 93 odst. 1 ZZS je stanoveno, že stížnost lze podat *proti postupu poskytovatele při poskytování zdravotních služeb nebo proti činností souvisejícím se zdravotními službami*.

Zdravotní služby jsou jasně definovány v § 2 ZZS, když jde v podstatě o jakoukoliv zdravotní péči poskytovanou v souladu se ZZS zdravotnickými pracovníky. Co se však rozumí *činnostmi souvisejícími se zdravotními službami*, už ZZS nedefinuje. Řada poskytovatelů především lůžkové péče přitom pacientům, resp. jejich osobám blízkým, umožňuje využívat další služby, které s poskytováním zdravotní péče souvisejí zcela bezprostředně (zejména tzv. hotelové služby, tedy primárně strava a ubytování). Poskytovatel také zajišťuje další nutné servisní činnosti spojené s poskytovanou péčí, např. dopravní zdravotní službu, ale také údržbu budov a nemocničního areálu, výběr regulačního poplatku za pohotovost aj. Vedle těchto nezbytných činností řada poskytovatelů nabízí i další služby, které již bezprostředně s poskytováním zdravotní péče spojeny nejsou (např. parkování vozidel, roznos tiskovin, kadeřnické služby, provoz občerstvení a restauračních zařízení apod.). Je pak otázkou, zda ve smyslu § 93 zákona o zdravotních službách lze i proti těmto činnostem stížnost podat.

Na základě skutečnosti, kdy je zmiňovaný dovětek „proti činností souvisejícím se zdravotními službami“ vůbec v zákoně uveden, je zřejmé, že na služby související bezprostředně s poskytováním péče, tj. zejména na nemocniční stravu nebo kvalitu ubytování, je podání stížnosti bezesporu možné a poskytovatel podobnou stížnost musí vyřídit. Další činnosti, které zvyšují komfort pacientů či návštěv, jsou však zpravidla poskytovateli provozovány na základě živnostenských či jiných oprávnění (typicky zmíněné parkování), kdy daná činnost v zákonem vymezených oblastech podléhá kontrolním pravomocím příslušných orgánů. Nicméně tyto orgány budou dané činnosti kontrolovat výhradně z hlediska své kompetence, tj. budou posuzovat naplnění povinností stanovených zvláštními zákony, zejména živnostenským zákonem. Jestliže je však podobná „servisní“ činnost poskytovatele **provozována jeho jménem a na jeho odpovědnost**, i stížnost na tyto služby by měl poskytovatel vyřídit (10).

FORMA PODÁNÍ STÍŽNOSTI

Formu stížnosti ZZS neupravuje. Není proto vyloučeno ani její ústní podání. I na tomto místě se odráží zásada neformálnosti celého stížnostního procesu. Takto stručná, resp. jednoduchá úprava však může poskytovateli přinést problémy při evidenci stížností a jejich vyřizování. Je například ústní pacientova poznámka před zdravotní sestrou, že koupelna na pokoji je nedostatečně uklizená, už stížností, která se má řešit požadovanými procedurami? Za účelem předejít podobných otázek poskytovatelé zpravidla upravují formu podání stížnosti ve svých interních předpisech, které ve zjednodušené formě vyvěšují na internetových stránkách.

K náležitě evidenci a „záchytu“ stížností by tedy měla být pro **elektronicky** podávané stížnosti zřízena jedna e-mailová adresa. Dále by mělo být určeno jedno příjmové místo pro přebírání **písemných stížností** (podatelna apod.). Pokud je stížnost doručena e-mailem na jinou elektronickou adresu poskytovatele nebo je písemně předána přímo některému zaměstnanci poskytovatele, měl by poskytovatel interním předpisem stanovit, že dotčený zaměstnanec, kterému takto stížnost byla doručena, je povinen předat ji odpovědnému

vedoucímu zaměstnanci a dále se tato stížnost řeší dle rutinního postupu.

Diskutabilní je otázka **telefonické** stížnosti. Protože prostřednictvím telefonu nelze zpravidla identifikovat stěžovatele, obsah hovoru není průkazný, nelze přijímání stížnosti telefonickou formou doporučit. Pokud se však poskytovatel i pro přijímání stížností telefonem rozhodne (zákon to nevyklučuje), měl by pro tento účel také zřídit jedno telefonní číslo.

Ústní podávání stížností, tzn. během poskytování zdravotních služeb, by pak mělo být poskytovatelem připuštěno spíše výjimečně, zpravidla při bezprostředním ohrožení pacienta apod. Daná problematika by měla být vnitřními postupy ošetřena tak, že o ústní stížnosti se provede písemný záznam a následně bude řešena způsobem, jako by šlo o stížnost podanou písemně. Také je možné do podobného záznamu případně uvést, že stížnost byla ústně vyřízena přímo na místě.

OBSAHOVÉ NÁLEŽITOSTI STÍŽNOSTI

Z neformální povahy podávání stížností vychází také **absence povinných obsahových náležitostí stížnosti**. V ZZS chybějí jakákoliv ustanovení, která jsou v těchto souvislostech obvyklá v civilním nebo správním řízení. ZZS proto neupravuje, že stížnost musí obsahovat například stručný popis poskytnuté zdravotní péče, komu je stížnost určena nebo čeho se stěžovatel domáhá, popř. co žádá. Jak bylo uvedeno, postačuje, že stížnost je podána oprávněnou osobou, dotýká se zdravotních služeb a je určena příslušnému poskytovateli.

Jestliže je však stížnost nesrozumitelná nebo zmatečná, samozřejmě nic poskytovateli nebrání požádat stěžovatele o její upřesnění či doplnění. Pokud toto stěžovatel v přiměřené lhůtě neprovede, pak poskytovatel stížnost vyřídí pouze sdělením stěžovateli s tím, že pro obsahovou neurčitost stížnosti tuto musel odložit a nepřezkoumával ji (11).

Každá stížnost se v tomto ohledu posuzuje jednotlivě právě dle svého předmětu a obsahu. Pokud tedy totožný stěžovatel podá podnět, avšak ohledně zcela jiného poskytnutí zdravotních služeb, pak by takové podání mělo být posuzováno jako nová stížnost.

STÍŽNOST, NEBO URÁŽKA NA CTI?

ZZS v § 93 odst. 2 stanoví, že podání stížnosti *nesmí být* stěžovateli ani dotčenému pacientovi *na újmu*. Toto ustanovení je nutné ze strany poskytovatele brát v úvahu tehdy, pokud stížnost obsahuje invectivy či nijak nepodložené obviňování nebo jiná neférová a urážlivá tvrzení. Je-li stížnost směřována výhradně poskytovateli a její obsah není dále nijak stěžovatelem šířen, zásadně nemůže podáním takové stížnosti dojít k naplnění skutkové podstaty přestupku proti občanskému soužití (12) ani trestného činu pomluvy (13).

Přesto v případě, kdy stížnost, byť veřejně nijak nešířená, obsahuje pouze vulgarismy nebo jiná urážlivá a lživá tvrzení (např. neoprávněné a hrubé obviňování zdravotníků z ne odbornosti, nebo dokonce z požívání návykových látek), domnívám se, že na takovou stížnost je poskytovatel oprávněn reagovat velmi stručně, v podstatě jen konstatováním, že vzhledem k obsahu stížnosti se touto nebude podrobněji zabývat. Žádný zákon (ani ZZS) nemůže být vykládán tak, aby neumožňoval obranu proti nepodloženému osočování.

Pokud by stěžovatel **nepravdivé** informace, které by se negativním způsobem dotýkaly cti, osobní či profesní pověsti zdravotnických pracovníků, veřejně šířil, pak by se o přestu-

pek nebo trestný čin již jednat mohlo, a to vždy v závislosti na intenzitě zásahu do práv zdravotníků. Poskytovatel jako právnická osoba se může případně bránit žalobou v civilním řízení, popř. institutem práva na odpověď upraveným v tiskovém zákoně, je-li nepravdivá stížnost šířena i mediální cestou. Každý podobný případ by však bylo nutné posoudit individuálně, obecný návod jak postupovat zde dát nelze, resp. jeho popis a rozbor by byl nad rámec tohoto článku.

LHŮTA PRO PODÁNÍ STÍŽNOSTI

ZZS **nestanoví pravidla** ani ohledně lhůt. Neexistuje žádný institut promlčení ani prekluze, dle něhož by po uplynutí určité doby nebylo možné stížnost ze strany oprávněné osoby podat. V návaznosti na to podání či nepodání stížnosti nemá žádný vliv na běh promlčecích lhůt stanovených pro uplatnění nároku na náhradu újmy v občanském zákoníku.

Teoreticky tedy stěžovatel může podat stížnost týkající se péče staré i několik let (desetiletí) a poskytovatel je podobnou stížnost povinen vyřídit, byť by již případný nárok oprávněné osoby na peněžité odškodnění za újmu na zdraví či jinou újmu byl z hlediska lhůt v občanském zákoníku promlčen (14).

DALŠÍ POVINNOSTI POSKYTOVATELE V SOUVISLOSTI S VYŘIZOVÁNÍM STÍŽNOSTI

POVINNOST NABÍDNOUT ÚSTNÍ PROJEDNÁNÍ STÍŽNOSTI

Některé zdroje uvádějí, že ústní projednání stížnosti musí stát na začátku celého procesu vyřízení stížnosti realizovaného poskytovatelem (15). Tento výklad je zřejmě opřen o skutečnost, že ve výčtu povinností, které jsou poskytovateli v souvislosti s vyřizováním stížností uloženy, je nabídka ústního projednání stížnosti skutečně uvedena na prvním místě, popř. je daný názor odůvodněn i účelem stížnosti, kterým je rychlé a snadné odstranění sporu mezi poskytovatelem a stěžovatelem.

Domnívám se však, že ústní projednání nemusí vždy povinně přijít na řadu jako první, zejména ve většinových případech, kdy je stížnost podána písemně. V této situaci může být i pro samotného stěžovatele vhodnější, aby nabídka ústního projednání byla obsažena až v písemné odpovědi poskytovatele na stížnost. Pro případnou osobní schůzku se zástupcem poskytovatele je totiž v takovém případě stěžovatel již vybaven znalostí medicínského či jiného odborného stanoviska poskytovatele, stěžovatel může toto stanovisko předložit „svému“ odborníkovi ještě před konáním osobní schůzky s poskytovatelem, resp. může se na ústní jednání s poskytovatelem připravit, uvést, v čem s písemným vyjádřením nesouhlasí, kde jej zpochybňuje atd.

Poskytovatelům lze přitom doporučit, aby u ústního projednání byl vždy **přítomen zdravotnický pracovník** odborně způsobilý v oblasti, které se stížnost týká (tedy lékař příslušné odbornosti nebo nelékařský zdravotnický pracovník, týká-li se stížnost nelékařských činností). Rovněž je vhodné mít pro jednání připraveny kopie zdravotnické dokumentace, popř. její originál a stěžovateli během schůzky umožnit nahlédnutí do dokumentace, pokud o to požádá.

Do písemné odpovědi na stížnost doporučuji uvést, že ústní projednání je nabízeno v souladu se zákonnou povinností poskytovatele, aby stěžovatel byl obeznámen s jedním z procesních důvodů tohoto kroku a nedosazoval si za nabídku ústního projednání svá subjektivní zdůvodnění.

ZZS nehovoří o tom, zda se z ústního projednání stížnosti pořizuje **zápis**. Skutečnost, že proběhlo, by však alespoň měla být zaznamenána v originálu dokumentace nebo ve stížnostním spisu.

Povinnost **opakovaného ústního projednání stížnosti** ZZS poskytovateli **neukládá**. Je tedy pouze na úvaze poskytovatele, zda další ústní projednání opětovně uskuteční, například tehdy, pokud stěžovatel uvádí v navazující písemné stížnosti nové skutečnosti. Pokud však žádné jiné nové údaje stěžovatelem nejsou zmiňovány, lze poskytovatelem pouze uvést, že stížnost vyřídil, ústní projednání proběhlo a stěžovatel má případně možnost obrátit se na příslušný správní orgán. Ze ZZS rozhodně nevyplývá, že jednání mezi stěžovatelem a poskytovatelem mají být „nekonečná“.

ZZS naopak výslovně uvádí, že ústní projednání je poskytovatel povinen nabídnout, **pokud je to s ohledem na charakter stížnosti vhodné**. Podobně formulovaná podmínka je velmi obecná, a v praxi proto obtížně aplikovatelná. Domnívám se, že od nabídky ústního projednání pro jeho „nehodnotnost“ může poskytovatel upustit například ve shora nastíněných situacích, tzn. pokud stížnost obsahuje pouze urážky nebo nesrozumitelná tvrzení, popř. mezi poskytnutím dotčené zdravotní péče a podáním stížnosti uplynula nepřiměřeně dlouhá doba (deset, dvacet let apod.) a poskytovatel již třeba nedisponuje zaměstnanci, kteří by se ke stížnosti mohli vyjádřit.

POVINNOST VYŘÍDIT STÍŽNOST V ZÁKONEM STANOVENÉ LHŮTĚ

ZZS poskytovateli ukládá povinnost **vyříditi stížnost do 30 dnů ode dne jejího obdržení; tuto lhůtu může odůvodněně prodloužit o dalších 30 dnů. O prodloužení lhůty je povinen informovat stěžovatele.**

V praxi se 30denní lhůta jeví jako dostatečná. Za důvod pro její případné prodloužení, o kterém musí být stěžovatel informován, lze považovat např. medicínskou složitost problematiky, kdy se k věci musí vyjadřovat více lékařů z hlediska příslušné odbornosti, nebo mohou být těmito důvody i některé provozní okolnosti (nepřítomnost zaměstnance, jehož vyjádření ke stížnosti je podstatné).

Zákon v dané souvislosti používá termín „**vyříditi**“. Je nutně jej vyložit tak, že vyřízení zahrnuje interní projednání stížnosti, případně opatření písemných či ústních stanovisek dotčených zaměstnanců poskytovatele, dále prověření věcných okolností, související zdravotnické dokumentace a listinných podkladů či jiných důkazů a ve finálním stadiu pak odesláním písemné odpovědi stěžovateli.

S ohledem na neformálnost stížnostního řízení **nemá písemná odpověď poskytovatele na stížnost zákonem definovanou obsahovou strukturu**. Nemusí zde tedy být výroková část, odůvodnění ani poučení stěžovatele, tedy náležitosti typické pro rozhodnutí správních orgánů nebo soudů. V každé odpovědi na stížnost by však nejprve měl být stručně shrnut obsah samotné stížnosti a uvedeno datum, kdy byla stížnost poskytovateli doručena. Poté by mělo následovat srozumitelné a jasné stanovisko poskytovatele se závěrem, zda stížnost považuje za důvodnou, částečně důvodnou, nebo nedůvodnou (16). Odbornost odpovědi a používání medicínských pojmů by přitom měly odpovídat obsahu stížnosti. Používá-li například sám stěžovatel odbornou (latinskou) terminologii, nemusí se jí nutně vyhýbat ani poskytovatel. V závěru odpovědi na stížnost bude poskytovatelem učiněna nabídka ústního projednání, pokud stížnost nebyla projednána v dřívější fázi. Přikládat k odpovědi kopie zdravotnické

dokumentace také není nutné; toto lze případně doporučit v situacích, kdy dokumentace jasně vyvrací tvrzení ve stížnosti, a samozřejmě jen tehdy, je-li zřejmé, že stěžovatel je osobou oprávněnou k přístupu do dokumentace. Konečně zákon nevyžaduje stěžovatele písemně poučovat o tom, že svoji stížnost může podat na příslušný správní orgán (17).

POVINNOST POSKYTOVATELE POSTOUPIT STÍŽNOST PŘÍSLUŠNÉMU SUBJEKTU

S problematikou vyřízení stížnosti i výše zmiňovaným předmětem stížnosti souvisí další povinnost poskytovatele, když ZZS uvádí, že jde-li o stížnost, k jejímuž vyřízení je poskytovatel nepříslušný, **je povinen ji do 5 dnů ode dne jejího obdržení prokazatelně postoupit věcně příslušnému subjektu. O postoupení stížnosti je povinen informovat stěžovatele (18).**

Toto postoupení stížnosti, která se obsahově netýká poskytovatele, jemuž byla doručena, však bude možné jen tehdy, pokud „správný“ subjekt bude ve stížnosti dostatečně identifikovatelný. Z terminologie *věcně příslušný subjekt* lze dovodit, že nemusí vždy jít jen o jiného poskytovatele zdravotních služeb (v řadě případů například zdravotnická záchranná služba), ale i o další fyzické či právnické osoby (např. Policie ČR, správní orgány apod.). Pokud bude tímto subjektem orgán veřejné moci, bude se zpravidla jednat o orgán místně příslušný dle sídla poskytovatele a tomuto orgánu by stížnost měla být postoupena. O postoupení musí být stěžovatel informován.

Přestože ZZS povinnost postoupení stížnosti poskytovateli ukládá, doporučuji i zde brát v potaz povinnou mlčenlivost. Stěžovatel totiž nemusí souhlasit s tím, aby jeho stížnost, zpravidla obsahující údaje o zdravotním stavu, byla postoupena jiným orgánům. Pokud by tedy z textu stížnosti skutečně vyplývalo, že by měla být postoupena subjektu, který není poskytovatelem zdravotních služeb, za vhodnější postup považují vrácení takové stížnosti stěžovateli s poučením, nechť se na tuto příslušnou osobu obrátí sám.

POVINNOST VĚST EVIDENCI STÍŽNOSTI

ZZS ukládá poskytovateli **vést evidenci o podání stížností a o způsoby jejich vyřízení**. Ke stížnosti by tedy měl být poskytovatelem veden spis, v němž by měly být obsaženy samotná stížnost, vyjádření zaměstnanců k ní, případně i kopie zdravotnické dokumentace, byť v této souvislosti je problematické ustanovení § 65 odst. 2 poslední věty ZZS, z něhož vyplývá, že zaměstnanci poskytovatele a zdravotničtí pracovníci nejsou oprávněni pořizovat kopie zdravotnické dokumentace. Přesto by součástí stížnostního spisu tyto kopie být měly, neboť zdravotnická dokumentace je zpravidla jediným písemným zdrojem dokládajícím průběh poskytování zdravotní péče.

U poskytovatelů lůžkové péče může být každý stížnostní spis vybaven i „krycím listem“, v němž by byly souhrnné údaje o pacientu, stěžovateli, datu obdržení stížnosti, datu jejího vyřízení a konstatování, zda stížnost byla oprávněná, částečně oprávněná, nebo neoprávněná. Součástí spisu je samozřejmě i korespondence s ostatními osobami, která se stížností souvisí (např. správním orgánem).

POVINNOST UMOŽNIT STĚŽOVATELI NAHLÉDNUTÍ DO SPISU

ZZS ukládá poskytovateli **umožnit stěžovateli nahlížet do konkrétního stížnostního spisu a pořizovat z něj kopie**. Tato povinnost by v praxi neměla činit problémy. Samozřejmě i zde je nutné, aby do spisu nahlížela oprávněná osoba, která prokáže svoji totožnost a prokáže i samotné oprávnění k podání stížnosti.

Při nahlížení do spisu by po celou dobu měl být **přítomen zaměstnanec poskytovatele**, aby se zabránilo riziku manipulace s obsahem spisu (19). O tom, že bylo umožněno nahlédnutí, popř. co bylo ze spisu okopírováno, je vhodné provést písemný **záznam** a do spisu jej založit.

POVINNOST POSKYTOVAT SOUČINNOST SPRÁVNÍMU ORGÁNU

ZZS ukládá poskytovateli, *jde-li o šetření stížnosti příslušným správním orgánem, poskytnout mu na jeho vyžádání včasou a nutnou součinnost; to platí i pro poskytovatele, který poskytl související zdravotní služby.*

Správním orgánem je ten orgán, který poskytovateli udělil souhlas (registraci) k poskytování zdravotních služeb. ZZS přitom pravidla vyřizování stížností nastavuje tak, že stěžovatel je povinen nejprve podat stížnost samotnému poskytovateli. V situaci, kdy je stížnost podána nejprve správnímu orgánu, popř. je podána souběžně jak správnímu orgánu, tak poskytovateli, by tedy správní orgán měl stěžovatele upozornit, že v dané fázi není k řešení stížnosti kompetentní, a poučit jej o povinnosti podat stížnost právě poskytovateli.

Povinnost součinnosti poskytovatele správnímu orgánu tedy platí až pro fázi, kdy je stížnost šetřena právě správním orgánem, tzn. až pro fázi, kdy se stěžovatel ke správnímu orgánu „odvolal“. Daná součinnost poskytovatele zahrnuje především **podání souvisejících informací správnímu orgánu**, předložení listin či jiných podkladů, případně i umožnění prohlídky prostor poskytovatele, to vše ve lhůtě, kterou správní orgán určí.

I v této oblasti je však nutné brát v úvahu **povinnou mlčenlivost** uloženou poskytovateli zákonem (20). Proto pokud poskytovatel podává správnímu orgánu jakékoliv informace o zdravotním stavu dotčeného pacienta, musí tak činit až ve chvíli, kdy mu správní orgán předloží souhlas stěžovatele s tím, aby dané údaje včetně zdravotnické dokumentace byly správnímu orgánu ze strany poskytovatele předloženy. Pokud tento souhlas stěžovatele udělen není, může správní orgán šetření stížnosti ukončit (21).

Povinnost vydat vnitřní pravidla pro vyřízení stížnosti a tato publikovat

ZZS ukládá poskytovateli vypracovat *postup pro vyřizování stížností* a tento *postup a informaci o možnosti podat stížnost* příslušnému správnímu orgánu uveřejnit *ve zdravotnickém zařízení na veřejně přístupném místě a na svých internetových stránkách.*

Na rozdíl od výše rozebíraných povinností (tj. povinností stížnost včas vyřídit, nabídnout ústní projednání, vést evidenci stížností, umožnit nahlédnout do stížnostního spisu a poskytovat součinnost správnímu orgánu), které ZZS ukládá všem poskytovatelům bez ohledu na jejich velikost, právní nebo provozní formu či druh jimi poskytovaných zdravotních služeb, je povinnost vydat vnitřní pravidla a tato zveřejnit **uložena jen poskytovatelům lůžkové péče** (22). V těchto pravidlech by poskytovatel měl nastavit formu podání stížností (písemná, elektronická aj.), kde lze stížnost doručit, kdo je za vyřízení stížností interně odpovědný, pravidla nahlížení do stížnostního spisu aj.

Ve zkrácené podobě, v níž bude uveden především způsob doručení stížnosti, lhůta pro vyřízení a **poučení o tom, kde lze podat stížnost v případě, že stěžovatel není spokojen s jejím vyřízením** (tedy uvést název, odbor a sídlo konkrétního správního orgánu, který poskytovateli udělil registraci), je pak poskytovatel musí uveřejnit na svých internetových stránkách a také na místě přístupném pacientům, tedy zpravidla na chodbách/čekárnách jednotlivých oddělení aj.

OBRANA PROTI POSTUPU POSKYTOVATELE PŘI VYŘÍZENÍ STÍŽNOSTI

Dle § 93 odst. 2 ZZS platí, že *pokud osoba, která podala poskytovateli stížnost, s jejím vyřízením nesouhlasí, může podat stížnost příslušnému správnímu orgánu, který tomuto poskytovateli udělil oprávnění k poskytování zdravotních služeb. Zároveň uvede důvody nesouhlasu s vyřízením stížnosti poskytovatelem.*

ZZS tedy v souladu s několikrát zmíněnou zásadou neformálnosti procesu vyřizování stížností výslovně o žádných „opravných prostředcích“ ve smyslu odvolání, rozkladu, dovolání apod. nehovoří. Pouze umožňuje stěžovateli, je-li s vyřízením stížnosti ze strany poskytovatele nespokojen, podat stížnost příslušnému správnímu orgánu, který ji vyřídí dle svých interních i zákonem daných pravidel. V podání správnímu orgánu musí stěžovatel uvést, proč nesouhlasí se způsobem vyřízení stížnosti, které provedl poskytovatel (23).

Touto možností stěžovatele samozřejmě není nijak dotčeno jeho právo „stěžovat si jinde“, tzn. opět například orgánům profesní komory, soudům, policii apod. Nutné tedy stěžovatel nemusí možnost podání správnímu orgánu využít a může postupovat po jiné zákonem upravené linii.

SANKCE POSKYTOVATELI ZA POCHYBENÍ PŘI VYŘÍZENÍ STÍŽNOSTÍ

Samotný ZZS uvádí sankce pro poskytovatele jen **za některá porušení povinností** souvisejících s vyřizováním stížností.

Sankce v podobě pokuty ve výši **do 50 000 Kč** tak může být poskytovateli uložena „jen“ za jeden z těchto deliktů:

- poskytovatel nevede evidenci o podání stížností nebo o způsobu jejich vyřízení, nebo
- poskytovatel neumožní stěžovateli nahlédnout do stížnostního spisu nebo pořídit kopii ze stížnostního spisu, nebo
- poskytovatel nevypracuje postup pro vyřizování stížností (týká se jen poskytovatele lůžkové péče).

Sankce v podobě pokuty ve výši **do 100 000 Kč** pak může být poskytovateli uložena, pokud neposkytne součinnost příslušnému správnímu orgánu při šetření stížnosti (24).

Uvedená (tzv. správněprávní) odpovědnost poskytovatele za porušení některých povinností při vyřizování stížností tedy sankcionuje pouze vybrané správní delikty. Při určení konkrétní výše pokuty přitom správní orgán má přihlížet zejména ke způsobu spáchání daného deliktu, jeho následkům a k okolnostem, za nichž byl spáchán. Pokuty opět ukládá ten správní orgán, který udělil poskytovateli registraci k poskytování zdravotních služeb. Poskytovatel jako právnická osoba přitom za delikt neodpovídá, jestliže prokáže, že vynaložil veškeré úsilí, které bylo možno požadovat, aby porušení právní povinnosti zabránil. Odpovědnost poskytovatele jako právnické osoby za správní delikt zaniká, jestliže správní orgán o něm nezahájil řízení do 1 roku ode dne, kdy se o něm dozvěděl, nejpozději však do 3 let ode dne, kdy byl spáchán (25). Pokud poskytovatel nakonec pokutu uhradí, může ji následně v rámci pracovněprávní odpovědnosti vymáhat po zaměstnanci, který porušení příslušné povinnosti zavinil.

Ze samotné nedodržení 30denní lhůty pro vyřízení stížnosti podané stěžovatelem nebo třeba nenabídnutí ústního projednání tedy ZZS žádné sankce nepředpokládá. Rizika spojená sama o sobě jen s tím, že poskytovatel na stížnost

nebude reagovat, tak sice nemohou být stíhána pokutou, mohou však být faktická – stěžovatel, který si případně mlčení stěžovatele vyloží jako souhlas s tvrzeními ve stížnosti, se může následně obrátit na soud, komoru či orgány činné v trestním řízení. Proto je potřebné vyřizování stížností tak, aby se možnému stupňování konfliktu se stěžovatelem zabránilo.

ZÁVĚR

Stěžovatelům, mají-li pokud možno opodstatněné výhrady k postupu poskytovatele, lze doporučit nejprve podání stížnosti dle pravidel ZZS a nikoliv zahájení jiných právních kroků. Právě ve stížnostním řízení má totiž stěžovatel možnost jednoduše získat stanovisko poskytovatele, popř. správního orgánu k poskytované zdravotní péči, aniž by si musel vlastními silami a na své náklady obstarávat odborníka (znalce) v příslušném medicínském oboru.

Ze strany poskytovatelů je pak nutné plnit výše uvedený katalog povinností spojený s vyřizováním stížností, byť pouze za porušení některých z nich je zákonem uložena sankce. Lze sice namítnout, že v rámci stížnostního řízení jde z povahy věci o jakousi „autoremeduru“ poskytovatele, tzn. že poskytovatel sám hodnotí (v některých případech napravuje) svůj vlastní postup, což z povahy věci nezaručuje úplnou objektivitu. Většina poskytovatelů (povinně u poskytovatelů lůžkové péče) má však přijata svá vnitřní pravidla, která zajišťují, že stížnost je vyřízena náležitě, včas a pokud možno nestranně. Plnění stěžejních povinností poskytovatelů je pro tento účel navíc vymezeno zákonem.

Stížnostní řízení proto nelze apriorně považovat za nevýznamné ani zbytečné, naopak může přispět k tomu, že vzájemné rozpory mezi poskytovatelem a pacientem mohou být snadno vyřešeny, popř. se pacientovi jakožto laikovi dostane prostřednictvím vyřízení stížnosti přiměřeného poučení o poskytnuté zdravotní péči, a odstraní se tak některé (často neoprávněné) domněnky stěžovatele dané tím, že tento zpravidla nemá žádné medicínské vzdělání.

Prvotní úsudek stěžovatele týkající se úrovně poskytnuté zdravotní péče je navíc v řadě případů ovlivňován bezprostředními a negativními emocemi plynoucími z onemocnění jeho samotného či nemoci a někdy bohužel i úmrtím blízkého člověka. Těmito subjektivními pocity jsou v mnoha případech bezmoc tváří tvář vážné nemoci, případně smrti nebo i mylný dojem některých pacientů či jejich příbuzných, že medicína a lékaři jsou všemocní a na vyléčení je jakýsi právní nárok. S tímto chybným přístupem je pak často spojena snaha stěžovatelů najít za každou cenu domnělého viníka.

Současný nárůst stížností v oblasti poskytování zdravotních služeb je dán i tím, že postmoderní společnost klade na možnost svobodné a individuální volby značný důraz a mnohdy máme dojem, že i zdraví, nemoc nebo smrt si můžeme „zvolit“. Nehodláme se proto někdy smířit s prostou skutečností, že v těchto oblastech ona lidská vůle bohužel není rozhodující.

Vyvážená odpověď poskytovatele na podanou stížnost přesto může být cestou jak tyto faktické příčiny občasných a mnohdy zbytečného konfliktu mezi pacienty a poskytovateli již na počátku alespoň částečně odstranit. Na druhé straně samoúčelně kverulujícího pacienta a z principu notorického stěžovatele nemusí uspokojit ani sebelépe vedené stížnostní řízení a objektivně sepsaná reakce poskytovatele.

Poznámky:

1. Viz také důvodová zpráva k ZZS.
2. Blíže k výčtu práv pacienta zejm. § 28 ZZS.
3. § 28 odst. 3 písm. e) ZZS nebo § 65 odst. 1 písm. a) ZZS.
4. § 93 odst. 1 ZZS.
5. Dle § 3 odst. 1 ZZS se pacientem rozumí osoba, které jsou poskytovány zdravotní služby.
6. Dle § 22 občanského zákoníku se osobou blízkou rozumí *příbuzný v řadě přímé, sourozenec a manžel nebo partner podle zákona upravujícího registrované partnerství; jiné osoby v poměru rodinném nebo obdobném se pokládají za osoby sobě navzájem blízké, pokud by újmu, kterou utrpěla jedna z nich, druhá důvodně pociťovala jako újmu vlastní. Má se za to, že osobami blízkými jsou i osoby sešvagřené nebo osoby, které spolu trvale žijí.* V praxi bude pro poskytovatele většinou rozhodná pouze první část uvedené definice před středníkem, protože v těchto případech lze rodinný vztah prokazatelně doložit. V případech „jiných osob“, např. druha, družky, by tyto osoby musely vérohodně doložit, že skutečně vůči pacientovi jako osoby blízké vystupují, např. prostřednictvím smluv dokládajících soužití ve společné domácnosti, rozhodnutími orgánů veřejné moci např. v oblasti sociálních dávek, výpověďmi svědků apod.
7. § 33 odst. 4, resp. § 65 odst. 1 písm. c) ZZS.
8. § 41 odst. 3 a 5, resp. § 66 odst. 5 ZZS.
9. K povinné mlčenlivosti poskytovatele vůči správnímu orgánu při vyřizování stížností pak srov. níže související podkapitulu.
10. Srov. Uherek, P. 2015. *Kdo, na co a jakou formou může podat stížnost na poskytování zdravotních služeb* (dostupné na: www.epravo.cz/top/clanky/kdo-na-co-a-jakou-formou-muze-podavat-stiznosti-v-souvislosti-s-poskytovanim-zdravotnich-sluzeb-99133.html) nebo Uherek, P. 2013. *Některé praktické problémy spojené s vyřizováním stížností podávaných v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb* (Zdravotnické fórum 2013; 7: 11–13).
11. Přestože s ohledem na několikrát zmíněnou neformálnost stížnostního procesu ZZS ani institut odmítnutí či odložení stížnosti výslovně neupravuje.
12. § 49 odst. 1 zákona č. 200/1990 Sb., přestupkového zákona.
13. § 184 zákona č. 40/2009 Sb., trestního zákona.
14. Samozřejmě opatrnost poskytovatele s jakýmkoliv uznáním případného peněžitého nároku je však i v tomto případě na místě, neboť tímto uznáním by mohlo dojít k prodloužení promlčecí lhůty.
15. Např. webové stránky feroová nemocnice (on-line dostupné na: www.feroivanemocnice.cz/reseni-sporu-29/stiznosti-273.html)
16. Je nutné věst v patrnosti, že odpověď poskytovatele na stížnost se může stát zásadním podkladem v případném následném soudním sporu se stěžovatelem, pokud tento zvolí danou cestu a bude se domáhat nároku na odškodnění újmy na zdraví, popř. podá i podnět orgánům činným v trestním řízení. Daný faktor by tedy poskytovatel měl brát vždy v potaz a k eventuelnímu „přiznání“ a zdůvodňování případného pochybení přistupovat s náležitou pečlivostí.
17. Tato informace pouze musí být u lůžkových poskytovatelů obecně publikována na zákonem stanovených místech – viz níže.
18. § 93 odst. 3 písm. a) ZZS.
19. Srov. analogicky § 65 odst. 1 ZZS, který umožňuje, aby také u nahlášení do zdravotnické dokumentace byl zaměstnanec poskytovatele přítomen.
20. § 51 ZZS.
21. K tomu výslovně i § 94 odst. 2 ZZS. Podrobněji také Uherek, P. 2012. *Povinná mlčenlivost zdravotnických pracovníků a nahlášení do zdravotnické dokumentace v souvislosti s řešením stížností na poskytování zdravotních služeb* (Zdravotnické fórum 2012; 10: 10–12).
22. § 93 odst. 4 ZZS.
23. Alespoň pro tento případ rámcově obsahové náležitosti podání správnímu orgánu ZZS předpokládá.
24. Vše § 117 odst. 3 a 4 ZZS.
25. Vše § 118 ZZS.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

JUDr. Mgr. Pavel Uherek

Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
Tel.: 577 552 300
e-mail: uherek@bnzlin.cz

Posvátné okrsky boha lékařství Asklépia ve starověkých Athénách

¹Tomáš Alušík, ²Pavla Alušíková Dostalíková

¹KÚstav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK

²České centrum pro středomořskou archeologii, z. s.

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 160–162

SOUHRN

Asklépios byl hlavním léčebným božstvem antiky. Po postupném etablování došlo k rozšíření jeho kultu v řeckém světě zejména v 5. století př. Kr., kdy se dostal i do Athén. Tam byly okolo roku 420 př. Kr. zřízeny hned dva Asklépiovy posvátné okrsky (tzv. Asklepieia), které sloužily jako místo kultu i terapie. Jeden okrsek se nacházel v přístavu Pireus, druhý na jižním svahu Akropole. Ten druhý fungoval až skoro do konce 5. století po Kr. Někdy v 1. polovině 6. století našeho letopočtu byla na jeho troskách zřízena křesťanská bazilika.

KLÍČOVÁ SLOVA

Asklépios, Asklepieion, Athény, starověk

SUMMARY

Alušík T., Alušíková Dostalíková P.

The sanctuaries of Asclepius in ancient Athens

Asclepius was the main healing deity of the classical antiquity. After his gradual establishing, his cult expanded throughout the Greek world especially in the 5th century BC, when Asclepius reached also Athens. Around 420 BC, two sanctuaries of his (sc. Asklepieia) were founded there. Such sanctuaries were places of both the worship and therapy. The first one was located in the port of Pireus, the second one on the south slope of the Acropolis. The latter functioned as a centre of the healing cult almost until the end of the 5th century AD. Sometime in the 1st half of the 6th century a Christian basilica was built over the area of the earlier buildings of Asklepieion.

KEYWORDS

Asclepius, Asklepieion, Athens, antiquity

ASKLÉPIOS

Asklépios byl hlavním léčebným božstvem antiky (1, 2). První zmínky o něm najdeme v Homérově eposu *Ílias* (3). Ve Zpěvu IV., verši 194 se dozvídáme, že Asklépios „výborným lékařem býval“ (4). Lékařskému umění se naučil od kentaura (bytotst řecké mytologie, napůl člověk, napůl kůň) Cheiróna (obr. 1).

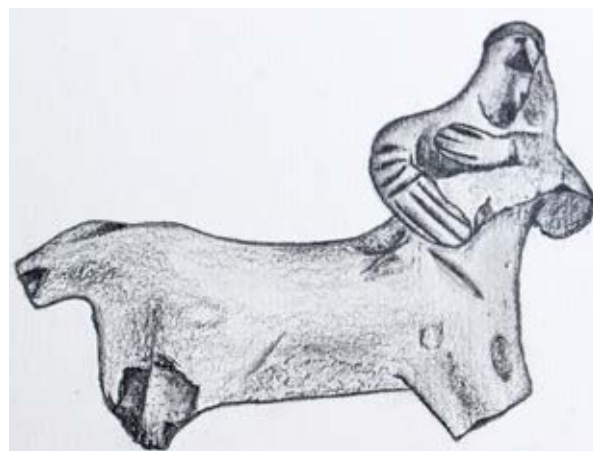
O jeho původu blíže informují teprve tzv. homérské hymny, zapsané mezi 5. a 3. stoletím př. Kr. (3), konkrétně hymnus č. XXII s názvem „Na Asklépia“. Ten objasňuje, že se narodil vlastně jako polobůh, syn boha Apollóna (patrona umění a božského střelce, který mohl svými šípy sesílat mor) a smrtelné ženy Korónidy (5): „Asklépia nejprve opěvám, lékaře chorob, Apollónova syna, jež zrodila Korónis jasná, dcera Flegya krále, kde Dótijská rovina zkvétá, velkou útěchu lidstvu, by konejšil bolesti trápné. Tak již, pane, buď zdráv! Svou písní vroucně tě vzývám.“

Jako samostatný bůh lékařství se však Asklépios etabloval až ke konci 6. století a po řeckém světě se rozšířil teprve v 5. století př. Kr. (6–9). Po přijetí Římany do jejich pantheonu se stal hlavním léčebným božstvem antického světa a dodnes je považován za patrona lékařů.

Jeho posvátný okrsek, ve kterém byl uctíván, se nazývá Asklepieion (2. p. Asklepieia). Po celém antickém světě se jich nacházelo přinejmenším několik desítek a sloužily zároveň jako zdravotnická a lázeňská zařízení, do kterých přicházeli nemocní s prosbou o uzdravení. Po vykonání předepsaných obřadů se pacienti v určených prostorách uložili k terapeutickému spánku a věřili, že je bůh ve snu vyléčí nebo vnukne radu. S interpretací snu a formulováním terapeutických doporučení pomáhali Asklépiovi kněží (6, 8). Vlastní léčeb-

ný proces pak fungoval na principu racionálních základů, sugesce a placebo efektu.

Nejstarší Asklepieion se nacházel v Epidauru na poloostrově Peloponnés (10, 11). Jeden z největších a nejproslulejších pak na ostrově Kós (10, 12), kde také vznikla proslulá lékařská škola, mezi jejíž nejznámější představitele patřil Hippokratés (asi 460–375 př. Kr.) (13) považovaný za otce západní medicíny. Je však méně známo, že dva Asklépiovy posvátné okrsky se nacházely v oblasti starověkých Athén. Jeden leží v dnešním přístavu Pireus a druhý na jižním svahu athénské Akropole.



Obr. 1 Fragment sošky z Korintu, zobrazující Kentaura Cheiróna s malým Asklépiem v náručí (pozdní 7. – počátek 6. stol. př. Kr.) (kresba: Pavla Alušíková Dostalíková)

ASKLEPIEION V PIREU

Asklepieion v Pireu byl odkryt při záchranném výzkumu nedaleko přístavu Zea v roce 1887, ale výsledky bohužel dosud nebyly řádně v úplnosti publikovány. Svatyně zde byla založena pravděpodobně v roce 421 př. Kr. V raném 4. století př. Kr. šlo o významné kultovní i terapeutické místo, které fungovalo až do pozdního 2. či raného 3. století po Kr. (14). Bohužel se nedochoval dostatek archeologických a epigrafických pramenů, na jejichž základě by mohla být rekonstruována kultovní i terapeutická praxe v průběhu těchto více než šesti století.

ASKLEPIEION NA JIŽNÍM SVAHU AKROPOLE

Tento Asklepieion byl odkryt již v roce 1876. Při výzkumu byla objevena řada kamenných stavebních článků i (fragmentů) nápisů, které objasňují historii a praktickou organizaci kultu v této svatyni a blíže specifikují i votivní dary Asklépiovi (14, 15). Posvátný okrsek se nachází v jižním svahu přímo pod akropolisou skálou, na úzké terase západně od Dionýsova divadla (*obr. 2 a 3*). Ta je přístupná chodníkem vedoucím okolo Akropole (tzv. *peripatos*). V těchto místech končí dochovaný úsek mohutné zdi označované jako Pelargikon obepínající vrchol Akropole a nejbližší místa pod ním. V průběhu staletí zde postupně vyrostl komplex sestávající z propylonu (vstupní brány), vlastního chrámu, oltáře, dvou sloupových hal a posvátného pramene (14–17).



Obr. 2 Pohled na Asklepieion z Akropole
(foto: Pavla Alušíková Dostalíková)



Obr. 3 Asklepieion pod Akropolí – dórská stoa s rekonstruovanými sloupy
(foto: Pavla Alušíková Dostalíková)

Zdejší Asklepieion byl založen jako soukromý kult athénským občanem Telemachem, který přinesl Asklépiov kult z Epidauru, v roce 420/19 př. Kr. (14), případně o rok dříve (16) či později (15). Zvláštností je, že prvních 60–80 let okrsek fungoval jako čistě soukromý. Teprve mezi lety 360 a 340 př. Kr. přešel kult pod státní kontrolu. O náboženskou stránku Asklépiova kultu se pak starali kněží, kteří byli zhruba do přelomu letopočtu voleni vždy na rok (14).

Nejstarší podoba posvátného okrsku není bohužel známa. Předpokládá se, že Telemachos zřídil dřevěný propylon, oltář a malý chrám. Důležitou součástí areálu již v nejstarší fázi jeho existence byla také specifická vyzdřená posvátná jáma, tzv. *bothros* (o průměru 2,6 m a hloubce 2,2 m), která sloužila buď jako vodní rezervoár nebo (pravděpodobněji) na shromažďování obětí, a posvátný pramen, jenž se nacházel v malé jeskyni v akropoliske skále východně od chrámu (15, 16). Součástí okrsku byla zřejmě i *stoa* (sloupořadí či sloupová hala) v iónském slohu na západním konci areálu. Ta pochází patrně již z 5. století př. Kr., podle všeho ještě z doby před založením Asklepieia (17). Na konci 5. století nebo v průběhu 4. století př. Kr. byla přestavěna. Její čtyři místnosti o rozměrech cca 6×6 m s největší pravděpodobností sloužily jako nocoléhárny (tzv. *katagogeion*) pro návštěvníky svatyně.

Asklépiov chrám i propylon byly vybudovány v kamenní až v průběhu 4. století př. Kr. (14–16). Původní podoba chrámu není známá, ta současná pochází až z římského období. Stavba byla poměrně malých rozměrů a odpovídala architektonickému typu *prostylos tetrastilos* – měla čtyři iónské sloupy na jedné krátké straně, kde podíraly střechu vstupní předsíně. Ve vnitřním prostoru chrámu (tzv. *cella*) stály původně kultovní sochy Asklépia a jeho dětí (jak nás ve 2. století po Kr. informuje řecký cestovatel Pausaniás). Dochovala se také fragmentární reliéfní dekorace rámu jeho vstupních dveří, jejíž styl je překvapivě podobný výzdobě odpovídajících článků svatyně Erechtheion na Akropoli.

Největší stavbou Asklepieia byla dvoupodlažní dórská stoa, jejíž konstrukce začala v roce 300/299 př. Kr. (*obr. 3*). Každé podlaží mělo vnější sloupořadí se 17 dórskými sloupy, vnitřní sloupy byly pravděpodobně iónské (15–17). Do stoy byla zakomponována i jeskyně s posvátným znamenem a *bothros*, který se nacházel ve východní, o 3,25 m zvýšené části stavby. Stoa sloužila jako tzv. *abaton*, místo, kde se pacienti ukládali ke spánku, v němž je měl navštívit Asklépios. Z terapeutického hlediska tedy šlo o nejdůležitější část svatyně.

Před polovinou 1. století př. Kr. byl Asklepieion opraven, s největší pravděpodobností v důsledku škod utrpěných při dobytí Athén římským vojskem pod vedením Lucia Cornelia Sully v roce 86 př. Kr. O něco později, zřejmě za vlády císaře Augusta (27–14 po Kr.), byla při jižním okraji posvátného okrsku postavena další malá stoa (17). Z ní se však dodnes nedochovaly téměř žádné pozůstatky. Někdy v té době (mezi lety 25 př. Kr. a 10 po Kr.) byla kněžská funkce změněna na doživotní (14). Propylon, monumentální vstupní brána do areálu, byl také pravděpodobně opraven v 1. století př. Kr. Jeho bližší architektonickou podobu bohužel kvůli špatnému stavu dochování neznáme. Dá se však předpokládat, že šlo vlastně o dvě otevřené předsíně (přední a zadní) oddělené zdí s vlastní bránou. Střecha předsíní byla vzhledem k poměrně malým rozměrům stavby (způsobeným lokální terénní konfigurací) nesena patrně vždy jen dvěma sloupy.

Zdejší posvátný okrsek podstoupil ještě jednu celkovou rekonstrukci mezi 2. a 4. stoletím po Kr. (14–16), možná někdy po dobytí Athén germánskými Heruly v roce 267. Při

těchto stavebních prací byla mírně přestavěna dórská stoa. Byly vyměněny sloupy jejího přízemí, zrušeno schodiště ve východní části a menší separátní prostor přístupný od posvátné jámy (*bothros*) a pozměněno původně monumentální schodiště v západní části.

Asklepieion fungoval jako pohanská svatyně téměř až do konce 5. století. Někdy v první polovině 6. století (pravděpodobně po zavření pohanských filozofických škol císařem Justinianem roku 529) byla na místě Asklepieia postavena rozsáhlá trojlodní bazilika, zasvěcená buď sv. Andreovi (14), nebo sv. Kosmovi a Damiánovi (zvaným v ortodoxní církvi jako *Agioi Anargyroi*) (15). Tato bazilika, do níž byly zakomponovány starší architektonické zbytky a články, byla v průběhu několika dalších staletí opravena či přestavěna alespoň dvakrát. Existují doklady, že jeskyně s posvátným pramenem byla využívána jako křesťanská kaple snad až do 12. století (14).

ZÁVĚR

Ačkoli se na území starověkých Athén rozkládaly hned dva posvátné okrsky zasvěcené bohu lékařství Asklépiovi, neexistují doklady, že by spolu byly nějak spojeny. Co se týče pramenů, jsme lépe informováni o areálu na jižním svahu Akropole. Ten je také lépe dochovaný a může být i navštíven v rámci archeologické lokality „Jižní svah Akropole“. V posledních několika letech probíhají v Asklepieiu rozsáhlé restaurátorské práce, jejichž účelem je kromě konzervace dochovaných stavebních článků znovu vztyčit rekonstruované kamenné ostění dveří chrámu a několik sloupů dórské stoy.

Literatura

1. Kerényi K. *Mytologie Řeků I: Příběhy bohů a lidí. Oikoymenh*, Praha, 1996.
2. Lambrinoudakis VK. *Theurgic medicine*. In: Stampolidis NC, Tassoulas Y (eds.). *Hygieia: health, illness, treatment from Homer to Galen. Museum of Cycladic Art – Hellenic Ministry of Culture and Sports*, Athény, 2014: 17–31.

3. Canfora L. *Dějiny řecké literatury. KLP*, Praha, 2001.
4. Homéros. *Ilias* (přeložil Otmar Vaňorný). *Petr Rezek*, Praha, 2007.
5. **Homérské hymny**. *Válka žab a myši* (přeložil Otakar Smrčka). *Státní nakladatelství krásné literatury, hudby a umění*, Praha, 1959.
6. Walton A. *The Cult of Asklepios*. *Ginn & Co.*, Boston, 1894.
7. Kerényi K. *Asklepios: Archetypal image of the physician's existence. Pantheon Books*, New York, 1959.
8. Riethmüller JW. *Asklepios: Heiligtümer und Kulte. Verlag Archäologie und Geschichte*, Heidelberg, 2005.
9. Wickkiser BL. *Asklepios, Medicine, and the Politics of Healing in Fifth-Century Greece. Between Craft and Cult. JHU Press*, Baltimore, 2008.
10. Ananiades D. *Ancient Greece. Temples and Sanctuaries. Toubi's Editions*, Athens, 2010.
11. Iakovidis SE. *Mycenae-Epidauros. Argos-Tiryns-Nauplion. A complete guide to the museums and archaeological sites of the Argolid. Ekdotike Athenon S. A.*, Athens, 1993.
12. Hatzivassiliou VS. *The Asklepon of Kos. A world heritage monument. M. Georvassakis J. S. C.*, Kos, 2000.
13. Kiapokas MS. *Hippocrates of Cos. Heptalophos S. A.*, Athens, 2003.
14. Aleshire SB. *Asklepios at Athens: Epigraphic and prosopographic essays on the Athenian healing cults. J. C. Gieben*, Amsterdam, 1989.
15. Travlos J. *Pictorial dictionary of ancient Athens. Thames and Hudson*, London, 1971.
16. Camp JM. *The archaeology of Athens. Yale University Press*, New Haven, London, 2001.
17. Kavvadias G, Giannitrapani E (eds.). *South slope of the Acropolis. Brief history and tour. Hellenic Ministry of Culture*.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PhDr. Tomáš Alušík, Ph.D.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK

U Nemocnice 4, 120 00 Praha 2

Tel.: 606 431 493

e-mail: alusikt@gmail.com

Bengt Ingemar Samuelsson (*1934)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 163–165



V roce 1982 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství švédští biochemici Sune Bergström a Bengt Samuelsson z Karolinského institutu ve Stockholmu a britský biochemik a farmakolog John Vane z Wellcomeových výzkumných laboratoří v anglickém Beckenhamu (1). Prvně jmenovaného jsme představili v minulém čísle ČLČ, nyní přinášíme stručnou biografii jeho žáka a spolupracovníka.

MENTOR SUNE BERGSTRÖM

Bengt Ingemar, syn kupce Anderse Samuelssona a jeho ženy Kristiny, rozené Nilssonové (2), se narodil 21. května 1934 v Halmstadu (3) na švédském pobřeží průlivu Kattegat. Po základní škole v rodišti (4) dosáhl na univerzitu v Lundu (3) bakalářského stupně v biologii (5); v magisterském studiu lékařství ho pak svými přednáškami zaujal profesor fyziologické chemie (4) Sune Bergström (1916–2004), jenž tu s Janem Sjövallem nedávno (roku 1957) z beraních semenných váčků izoloval krystalický prostaglandinový faktor účinkující na hladkou svalovinu králíčího dvanáctníku (6).

V Bergströmově laboratoři se student Bengt osvědčoval jako platný spolupracovník a brzy i spoluautor profesorovy práce o metabolismu cholesterolu se zvláštním zřetelem k reakčnímu mechanismu (Bile acids and steroids. LXXXII. On the mechanism of deoxycholic acid formation in the rabbit. *J Biol Chem* 1959; 234(8): 2022–2025; s Bergströmem a Lindstedtem). Nadto zde stihl poznat svou budoucí ženu Karin Bergsteinovou, s níž pak měl dcery Elisabet a Astrid a syna Bo (3); tím se však lundská kapitola Samuelssonova života uzavřela, neboť jeho mentor Bergström, jmenovaný roku 1958 profesorem chemie v Karolinském institutu, přešel do Stockholmu s celou skupinou a schopného studenta vzal s sebou (4).

V Karolinském institutu studoval Bengt souběžně medicínu i biochemii. Po obhájení disertace o reakčních mechanismech tvorby a přeměny žlučových kyselin (Studies on reaction mechanisms in bile acid formation and metabolism. *Almqvist & Wiksell*, Uppsala, 1960) byl roku 1960 jmenován docentem lékařské chemie, rok nato promován na doktora medicíny (3) a akademický rok 1961/62 strávil postgraduálním studiem teoretické a syntetické organické chemie (4) v Chemickém ústavu Harvardovy univerzity (3), jehož přednostou byl nedávný Bergströmův host v Lundu Elias James Corey (1928).

ZKOUMÁNÍ MOLEKULÁRNÍ STRUKTURY PROSTAGLANDINŮ

Ve Stockholmu mezitím Bergström a Sjövall roku 1960 při zkoumání výtažku z beraních semenných váčků izolovali z fosfátového pufru v krystalické formě prostaglandin F (PGF) stimulující hladkou svalovinu a poté z éterové frakce izolovali prostaglandin E (PGE) rovněž stimulující hladkou svalovinu a snižující krevní tlak. K pokroku dalšího výzkumu výrazně přispěl karolinský chemik Erik Ragnar Ryhage konstrukcí kombinace plynového chromatografu s hmotnostním spektrometrem k odvozování struktury prostaglandinů z hmotnostně spektrometrické identifikace produktů jejich vystavením účinku slabých kyselin nebo zásad.

Samuelsson po návratu z USA roku 1962 s těmito kolegy **prozkoumal molekulární strukturu prostaglandinů E₁, F_{1α} a F_{1β}** (The structures of prostaglandin E₁, F_{1α} and F_{1β}. *J Biol Chem* 1963; 238: 3555–3564, s Bergströmem, Ryhagem a Sjövallem), zakrátko (téhož roku 1964 jako nizozemský chemik David Adriaan van Dorp, ale nezávisle na něm) s Bergströmem a Henrym Danielssonem prozkoumal molekulární strukturu prostaglandinu E₂ a na základě stanovení této struktury **identifikoval prostaglandiny coby deriváty kyseliny arachidonové** – jako produkty enzymatické konverze této 20uhlíkové polynenasycené mastné kyseliny syntetizované u člověka z kyseliny linolové, čímž **prokázal, že prostaglandiny jsou produkty esenciálních mastných kyselin** (The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta* 1964; 90(1): 207–210, s Bergströmem a Danielssonem). Na 2. nobelovském sympoziu ve Stockholmu roku 1966, věnovaném prostaglandinům, se podílel jako spolueditor sborníku se svým přednostou (S. Bergström and B. Samuelsson (eds.)). Prostaglandins: Proceedings of the Second Nobel Symposium, Stockholm, June 1966. *Almqvist & Wiksell*, Stockholm 1967, s. 21–30).

Odchod z Karolinského institutu do stockholmské Královské veterinární koleje, kde byl Samuelsson roku 1967 jmenován profesorem lékařské chemie (3), ukončil jeho plodnou badatelskou spolupráci s Bergströmem, ne však Samuelssonův výzkum prostaglandinů, nyní ovšem zohledňující veterinární a plemenářské účely (The distribution of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase and prostaglandin-delta 13-reductase in tissues of the swine. *Acta Physiologica Scand* 1971; 81(3): 396–404; s Anggårdem a Larssonem).

V roce 1972 (2), kdy u Elseviera v New Yorku začal vycházet časopis *Prostaglandins*, se Samuelsson vrátil do Karolinského institutu jako profesor a přednosta Ústavu lékařské a fyziologické chemie (3). S Matsem Hambergem zde roku 1973 **objevil a izoloval endoperoxid**, labilní mezičlánek biosyntézy prostaglandinů z kyseliny arachidonové (Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70(3): 899–903, s Hambergem), a s týměž kolegou roku 1974 prokázal, že lidské krevní destičky přeměňují kyselinu arachidonovou nejen známou cyklooxygenázovou cestou v prostaglandiny

a kyselinu 12-hydroxyheptadekatrienovou, ale také nezávisle na cyklooxygenáze cestou lipoxygenázovou v kyselinu 12(S)-hydroperoxy-5,8,10,14-eikosatetraenovou; u arachidonát-12-lipoxygenázy (ALOX12) tak poprvé prokázal aktivitu savčí lipoxygenázy (Prostaglandin endoperoxidase). Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71(9): 3400–3404; s Hambergem).

OBJEV TROMBOXANŮ

V roce 1975 s Hambergem a Janem Svenssonem **objevil tromboxany** (cyklické eikosanoidy tvořené z eikosa-polyenových kyselin lipoxygenázovou cestou) dvojího druhu: v krevních destičkách tvořený **tromboxan A2** s vazokonstrikčními a silně indukčními účinky na shlukování krevních destiček i uvolňování zrněk z nich, jeho hydrolýzou pak vznikající inaktivní **tromboxan B2** (Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(8): 2994–2998; s Hambergem a Svenssonem).

S Bergströmem byl roku 1975 na Kolumbijské univerzitě v New Yorku poctěn Cenou Louisy Gross Horwitzové za vynikající základní výzkum v biologii nebo biochemii (3), s Rodolfem Paolettim redigoval první dva svazky nového periodika *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* (*Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1976; 1, 2, ed. spolu s Paolettim), jako hostující profesor chemie působil roku 1976 na Harvardově univerzitě (3) a roku 1977 v Massachusettském technologickém institutu (4). S Bergströmem a britským objevitelem cyklického eikosanoidu prostacyklinu Johnem R. Vanem dostal roku 1977 v New Yorku Cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum (3), jež se mnohokrát předtím i potom ukázala jako předpověď brzké ceny Nobelovy už od chvíle, kdy pražský rodák Carl Ferdinand Cori, první laureát Laskerovy ceny (1946), bral hned o rok později ve Stockholmu tu druhou (1947).

LEUKOTRIENY A BIOCHEMICKÁ MEDIACE ASTMATICKÉ ODPOVĚDI

V letech 1978–1983 Samuelsson sloužil jako děkan Lékařské fakulty Karolinského institutu (3). Tehdy v roce 1979, zaměstnán pořádním 1. svazku nového periodika *Advances in Inflammation Research* (*Adv Infl Res* 1979; 1, spolu s Weissmannem a Paolettim), **objevil leukotrieny**, acyklické eikosanoidy, produkty konverze kyseliny arachidonové účinkem lipoxygenázy v leukocytech, zvyšující permeabilitu krevních cév pro tekutiny (Introduction of a nomenclature: leukotrienes. *Prostaglandins*. 1979; 17(6): 785–787, s Borgeatem, Hammarströmem a Murphym). Se svými spolupracovníky **určil molekulární stavbu leukotrienu C** (Structure of leukotriene C: Identification of the amino acid part. *Biochem Biophys Res Comm* 1979; 91: 1266–1272; s Hammarströmem, Murphym, Coreyem a kol.). V pomalu reagující látce SRS-A odhalil spojení leukotrienů C₄, D₄ a E₄ a **vyslovil hypotézu SRS-A jakožto biochemického mediátora astmatické odpovědi** (Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 1980; 288: 484–486; s Dahlénem, Hedenqvistem, Hammarströmem a kol.). V roce 1981 byl zvolen členem Královské švédské akademie věd (2). Rok nato uspořádal 9. svazek *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research* (Leukotrienes and other lipoxygenase products. *Raven Press*, New York, 1982, ed. spolu s Paolettim).

NOBELOVA CENA

1. října 1982 oznámil stockholmský Nobelův výbor, že „za své objevy týkající se prostaglandinů a příbuzných biologicky aktivních látek“ obdržel Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství pro rok 1982 rovným dílem Sune K. Bergström, jeho lundský žák a stockholmský kolega Bengt I. Samuelsson a nezávisle na nich pracující biochemik a farmakolog z Wellcomeových výzkumných laboratoří v anglickém Beckenhamu John R. Vane (1). 8. prosince 1982 měl Samuelsson ve Stockholmu nobelovskou přednášku (From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxidase, thromboxanes and leukotrienes. Nobel Lecture, 8 December 1982. *Biosci Rep* 1983; 3(9): 791–813) (7) a 10. prosince představil trojici laureátů švédskému králi profesor klinické fyziologie a rektor Karolinského institutu Bengt Pernow. Ten v prezentačním projevu vyzvedl Bergströmův zakladatelský podíl na izolaci prvních prostaglandinů a odhalení, že nejde o jednu látku, nýbrž o systém, jehož prekurzorem jsou nenasycené mastné kyseliny. Poté zdůraznil Samuelssonovu zásluhu o chemický pokrok v izolaci a určení struktury i vzájemného vztahu nejvýznamnějších složek tohoto systému, načež zmínil Vaneův objev prostacyklinu jakožto důležité složky systému a objev podstaty analgetických a antipyretických vlastností kyseliny acetylsalicylové v inhibici tvorby prostaglandinů (8).

NEÚNAVNÝ OBJEVITEL A POCTA POŠTOVNÍ ZNÁMKOU

Krátce po svém zvolení (1983) rektorem Karolinského institutu (2) Samuelsson s Charlesem N. Serhanem z Bostonu a Hambergem **objevil lipoxiny A a B**, eikosanoidy tvořené z kyseliny arachidonové v lidských leukocytech (Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 5335–5339; se Serhanem a Hambergem); se Serhanem, Kypřanem Kyriakem Nicolaouem, Stephenem E. Webberem z texaského Austinu a dalšími pak prozkoumal jejich acyklickou strukturu a jejich tvorbu lipoxygenázovou cestou (Stereochemistry and biosynthesis of lipoxins. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1987; 17A: 90–93, spoluaut. Serhan, Nicolaou, Webber a kol.). Redigoval sborníky z konferencí v Erice na Sicílii (Drugs affecting leukotrienes and other eicosanoid pathways. NATO ASI Series A vol. 95. *Plenum Press*, New York – London, 1985, spolueditoři Bertí, Folco a Velo. – Prostanoids and drugs. *Ibid.* 1990) a ve Florencii (Prostaglandins and related compounds. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1987; 17A: 1–586).

V roce 1990 byl zvolen zahraničním členem britské učené Královské společnosti (9). Když roku 1995 opouštěl po 12 letech rektorát Karolinského institutu (4), byl tehdy už 2 roky z dalších celkem 12 let (1993–2005) předsedou výboru Nobelovy nadace (10) a redigoval monografie o eikosanoidech (Eicosanoids: from technology to therapeutic applications. NATO ASI Ser. A 283, *Plenum Publ. Co.*, New York, 1996, spolueditoři Folco, Maclouf, Velo) i o nových inhibitech leukotrienů použitelných v léčbě astmatu, zánětů a alergických chorob (Novel inhibitors of leukotrienes. *Birkhäuser Verlag*, Basel – Boston – Berlin, 1999, spolueditoři Folco a Murphym).

K jeho poctě byla ve Švédsku roku 1996 vydána poštovní známka (4). A literaturu o eikosanoidech, k jejichž poznání zásadní měrou přispěl, rozmnožilo na přelomu století každoročně zhruba 3 tisíce přírůstků s názvy prostaglandinů,

prostacyklinů, leukotrienů či tromboxanů v titulech publikací (10).

Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson and Sir John R. Vane. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 85-168.
2. Uddling H, Paabo K (eds.). Vem är det. Svensk biografisk handbok. *Norstedts Förlag*, Stockholm, 1985: 961; 1993: 958-959.
3. Samuelsson BI. Biography. In: Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990*. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 115-116.
4. Shampo MA, Kyle RA. Bengt Samuelsson - Nobel Prize Winner for Studies of Prostaglandins, Thromboxanes, and Leukotrienes. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(12): 1153.
5. Anonym. Bengt I. Samuelsson. In: Notable Names Database (NNDB). *Soylent Communications*, 2014. Dostupné na: www.nndb.com/people/311/000131915/
6. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. JBC classics and reflections: The prostaglandins, Sune Bergström and Bengt Samuelsson. *J Biol Chem* 2006; 281(9): 268-270.
7. Samuelsson B. From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. Nobel Lecture, 8 December 1982. *Biosci Rep* 1983; 3(9): 791-813.
8. Pernow B. The Nobel Prize for physiology or medicine. Presentation speech (translation from the Swedish text). In: Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990*. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 87-89.
9. Anonym. Bengt Samuelsson. *The Royal Society: Fellows directory*. Dostupné na: <https://royalsociety.org/people/bengt-samuelsson-12224>
10. Badge P. Nobel faces. *Wiley-VCH*, Weinheim, 2008: 388.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

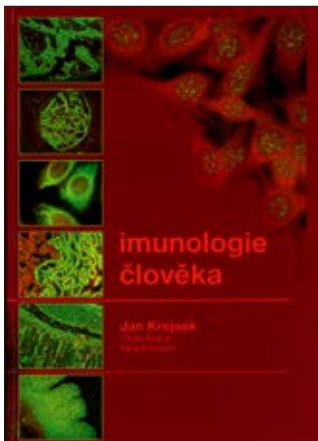
MUDr. Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

RECENZE

Imunologie člověka

Jan Krejsek, Ctirad Andrýs, Irena Krčmová. Granamon, Hradec Králové, 2016, 495 stran, ISBN: 978-8086472-74-4.



Humánní imunologie vymezuje identitu a integritu lidského organismu jako biologického systému; představuje tak jeden ze základních pilířů umožňujících porozumět jeho funkcím ve zdraví a nemoci. Posuzovaná monografie reflektuje provázanost obou těchto rovin ve výjimečné rovnováze obou svých oddílů, tj. základní a klinické imunologie. Na abstraktní myšlení náročný obsah je tlumočen v sofistikované stratifikaci s bohatou názorností schémat a obrazů, navíc i vysoce kvalitní češtinou. Každou kapitolu uzavírá přehled základních referencí pro hlubší studium.

Protagonistou poměrně úzkého autorského kolektivu je první autor, který tak navázal na přístup, jenž se mu osvědčil už před lety při zpracování monografie „Klinická imunologie“ (s Otakarem Kopeckým; Nukleus, Hradec Králové, 2004), která měla vynikající ohlas jak u čtenářů, tak i formou prestižních ocenění. Dnes posuzovaná monografie zahrnuje přidanou hodnotu dalších více než 15 let klinických, expe-

rimentálních a didaktických zkušeností všech tří autorů, což umožnilo vznik díla plně srovnatelného s referenčními monografiemi vydávanými předními zahraničními nakladatelstvími.

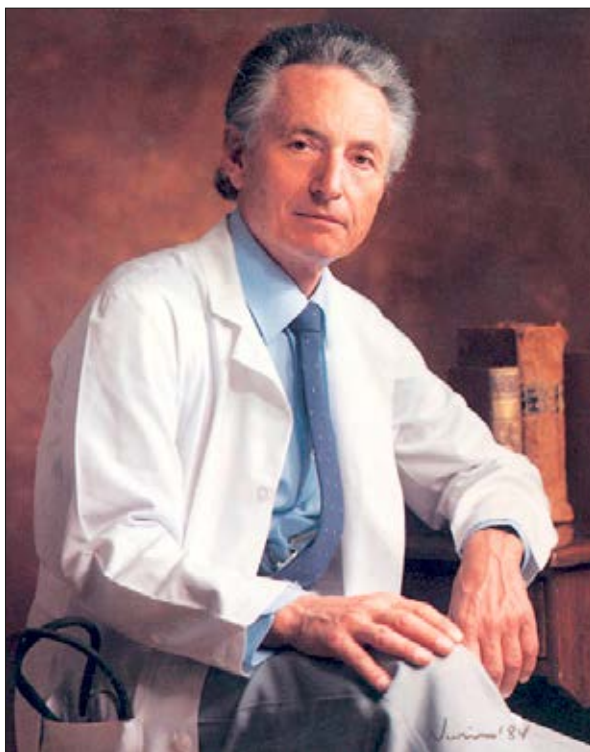
Nejde přitom o klasickou imunologii pro imunology, jakou je např. „Janeway’s Immunology“, nyní už v 9. vydání (2017), nebo naopak knihu rázu „Essential Immunology“ určenou především pro neimunologickou odbornou veřejnost. Recenzované dílo je přínosné jak pro imunology, tak pro neimunologické odborníky, od praktických lékařů a klinických specialistů až po široké spektrum analytiků a experimentátorů teoretických disciplín, obrazně řečeno od toll systému u *D. megalogaster* až po riziko pyoderma gangrenosum v estetické chirurgii.

Začleňování nových poznatků plně využívá princip 3E (evidence, expertise, exchange) a je tak organicky plynulé, že si čtenář téměř neuvědomuje narůstající složitost jednotlivých systémů a tím i náročnost jejich sdělné interpretace. Kniha vybízí jak k systematickému studiu, tak i k cílenému ad hoc použití. Neměla by chybět v příruční knihovně žádného odborníka, který se z jakékoli pozice zabývá humánní medicínou, tím méně pak v knihovně na jeho pracovišti. Nepochybuji o tom, že takto vysoce kvalitní dílo rychle najde cestu k myslím a srdcím v široké obci čtenářů, kteří potřebují nebo jenom touží vědět něco víc o současné imunologii člověka.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

Prof. Zdeněk Mařatka (1914–2010) a světová gastroenterologie

Před 70 lety byla publikována práce profesora Zdeňka Mařatky „*Traitement de la cõlite ulcèreuse par la citrine; rapport préliminaire*“ (*Gastroenterologia* 1947; 72: 372–382), nejstarší, kterou eviduje databáze PubMed. Nad významem prof. Mařatky pro obor, kterému se celý život věnoval, se zamýšlí jeho blízký spolupracovník docent Jan Kotrlík (*1929).



Film „Z tvého života“, který před 5 lety natočil o svém otci Kryštof Mařatka, dirigent a hudební skladatel působící převážně ve Francii, přibližuje člověka, který kromě medicíny miloval hudbu, uměl latinsky a řecky a měl vztah k umění obecně; ostatně je dobře známo, že byl synem významného sochaře Josefa Mařatky.

Mám k Mařatkovi zvláštní, osobní vztah, který se vyvíjel v průběhu několika desetiletí. Mařatkova rodina bydlela v Praze původně v Žitné ulici, v domě, kde bydlel i Antonín Dvořák, pouhých 200 metrů od domu naší rodiny ve Štěpánské ulici. Letní sídlo Mařatkova dědečka s velkou zahradou bylo opět v nevelké vzdálenosti od domu v Bělé pod Bezdězem, kam jezdila naše rodina.

Mařatka byl mým učitelem interní propedeutiky na II. interní klinice pražské Všeobecné nemocnice, než mu režim znemožnil být vysokoškolským učitelem. Můj otec byl jedním z lékařů Mařatkových dyspeptických obtíží. Po smrti mého otce Mařatka léčil moji matku se stejnou diagnózou.

Po změně politických poměrů, v prvních svobodných volbách výboru České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

(ČGS), dostal Mařatka druhý největší počet hlasů, třetí jsem byl já. Vítězný docent Jaroslav Šetka se místa ve výboru vzdal, a tak byl následující čtyři roky Mařatka předsedou a já vědeckým sekretářem. Mařatkův věhlas a jeho jazykové vybavení usnadňovaly komunikaci s významnými gastroenterology v Evropě i zámoří – byla to léta příjemné spolupráce. V roce 1994 jsem se stal předsedou společnosti a navrhl Mařatku zvolit doživotním čestným předsedou ČGS s právem účastnit se schůzí výboru – často tak činil a míval cenné připomínky, i když na schůzi zdánlivě jen pospával.

Mařatkovy práce z 50. a 60. let o nespecifických střevních zánětech a funkční dyspepsii si uchovávají význam i po řadě let. Tzv. římská kritéria jsou vlastně jen variací na jeho názory a přístup k této problematice. Ve zmíněné filmové biografii vynikají Mařatkovy úvahy o životě a také názory na politiku a osudy českého národa. Pro celý jeho život je typické, že nezůstával jen u gastroenterologie. Po ukončení aktivní lékařské činnosti se zaměřil na oblast etiky, duchovní otázky a multikulturní problematiku. V knížce „Zamyšlení nad životem, medicinou a světem“ (Galén, 2009) vyjádřil své celoživotní přesvědčení. Kriticky hodnotil udržování života v beznadějných situacích, stejně uvažoval i o předčasných porodech s rizikem poškození mozku a dalších orgánů. Zamýšlel se také nad přísným stanovováním diagnóz jen podle důkazů (evidence-based medicine – pozn. red.) a snižujícím se významem rozhovoru s nemocným. Uvažoval také o vzniku života a jeho hodnocení z pohledu náboženství i Darwinovy vývojové teorie.

Díky svým bohatým osobním zkušenostem s funkčními chorobami kladl důraz na praxi a zdůrazňoval význam psychiky. Varoval před dehumanizací medicíny a „módou“ v oboru. Mařatka své názory a myšlenky podával dost imperativně. Nemusíme s ním vždy souhlasit, ale nutí nás k zamyšlení a k diskusi se spolupracovníky a přáteli. Dříve nevidané diagnostické a terapeutické možnosti vyžadují, abychom čas od času s nadhledem posoudili jejich význam pro každodenní praxi.

Nesporným přínosem prof. Mařatky je moderní gastroenterologická, zvláště endoskopická terminologie, jejímž duchovním otcem byl, ačkoli se jí začal naplno věnovat až v „důchodovém“ věku. Byl dlouholetým předsedou světové terminologické komise, a když v roce 1994 ve svých 80 letech v této komisi končil, byla na 10. světovém kongresu v Los Angeles hodnocena jako komise nejlepší, navíc bez finančních nároků. Jeho stěžejní publikace „Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy: OME nomenclature of digestive endoscopy“ (Normed Verlag, 1994) je stále doplňována a aktualizována. Díky překladům do světových jazyků včetně finštiny tak každý gastroenterolog na světě ví, kdo je Zdeněk Mařatka a kde leží Praha a Česko. Mařatka tedy dále žije jako učitel dalších generací gastroenterologů, pro mne osobně však byl a zůstává rovněž velkým myslitelem.

doc. MUDr. Jan Kotrlík, CSc.

59. Purkyňův den v Libochovicích

23. května 2017 se na zámku v Libochovicích konal 59. Purkyňův den. Předsednictvo České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně pro letošní rok vybralo pro udělení nejvyššího ocenění ČLS JEP, Purkyňovy ceny, **prof. RNDr. Jaroslava Květinu, DrSc., dr.h.c., FCMA.**



Laudatio zahájil prof. Pavel Anzenbacher, který představil laureáta jakožto pokračovatele nejlepších tradic české farmakologie. Prof. Martin Doležal zdůraznil zásluhy profesora Květiny coby zakladatele Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové na přelomu 60. a 70. let 20. století a jejího prvního a dlouholetého děkana (7 funkčních období v letech 1969 až 1990). Prof. Jiří Vlček připomenul další rozvoj farmakologické fakulty,

rozšíření její spolupráce s lůžkovými zařízeními a zásadní přínos pro obor klinické farmakologie – prosazení akreditační rady a založení oborové rady. Prof. Jan Bureš zdůraznil výzkumné aktivity profesora Květiny.

Je milou drobností, že shodou okolností se Jaroslav Květina narodil 19. května 1930 v nedaleké Račiněvsí, když se jeho matka, žijící v Praze, před porodem uchýlila ke svým rodičům. Po ukončení vysokoškolského studia v roce 1953 nastoupil jako vědecká síla na Farmakologický ústav Lékařské fakulty UK v Praze, odkud po dvou letech přešel na katedru farmakologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, kde postupně působil jako asistent, docent a nakonec profesor. Od roku 1966 byl vedoucím katedry farmakologie a toxikologie a od roku 1990 působil jako ředitel Ústavu experimentální biofarmakologie ČSAV v Hradci Králové. Zahraniční zkušenosti získal na farmakologických ústavech univerzit v Miláně a v Tokiu. Jeho hlavním zájmem byla radiofarmakologie. Významně se angažoval v odborných společnostech – jak v České farmaceutické společnosti ČLS JEP, tak v České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP.

V závěru slavnostního dopoledne Jaroslav Květina připomněl své životní krédo, kterým je Purkyňův výrok, že léčení nesmí být pro pacienta horší než nemoc sama.

Petr Sucharda

Prof. Jiří Horák zemřel



31. května 2017 odešel po dlouhé nemoci prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., emeritní přednosta 1. interní kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, v letech 2007–2015 vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých.

Jiří Horák se narodil 20. října 1945 v Pláckách. Vystudoval Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Hradci Králové a po promoci v roce 1972 pracoval na interních odděleních nemocnic v Turnově a Náchodě. V letech 1974–79 působil na 1. interní výzkumné základně IKEM, kde obhájil kandidátskou

dizertační práci na téma „Hemoperfúze přes aktivní uhlí při akutním jaterním selhání v experimentu“. V roce 1979 nastoupil na místo odborného asistenta I. interní kliniky tehdejší Lékařské fakulty hygienické UK (dnešní 3. LF UK). V roce 1988 habilitoval, v roce 1992 byl jmenován profesorem pro obor vnitřní nemoci; v letech 1990–2016 zastával funkci přednosta této kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Na pracovišti působil až do posledních dnů.

Profesor Jiří Horák byl významným českým hepatologem, od roku 1990 členem výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP, v letech 1997–2003 jejím místopředsedou; v roce 2005 mu bylo uděleno čestné členství ČHS. Byl členem *European Association for the Study of the Liver*, *International Biolron Society*, České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, Společnosti patologické a klinické fyziologie ČLS JEP, České internistické společnosti ČLS JEP, Vědecké rady 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Akreditační komise MZ ČR pro gastroenterologii.

V roli vedoucího redaktora Časopisu lékařů českých se zasloužil především o jeho digitalizaci. V rozhovoru v roce 2010 správně předpověděl nezbytnost digitalizace pro české vědecké časopisy obecně. Proto předpokládám, že ocenil i absolutní dostupnost ČLČ, ke které předsednictvo ČLS JEP přistoupilo v loňském roce.

Petr Sucharda

Zemřel profesor MUDr. Jiří Mazánek, DrSc.



Když před dvěma lety prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc., přebíral Cenu Jana Ev. Purkyně, nejvyšší vyznamenání udělované Českou lékařskou společností JEP, bylo právem zdůrazněno, že svojí prací ovlivnil nejen stomatologii a čelistní a obličejovou chirurgii, ale rovněž onkologii a onkologickou i obecnou chirurgii. I když již posledních 5 let nebyl přednostou Stomatologické kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, na které prožil téměř půlstoletí svého profesního života, jeho zcela nečekané úmrtí 26. června přerвало řadu aktivit, kterým se ve svých 74 letech věnoval, mj. práci na budování Stomatologického muzea profesora Jana Jesenského.

Jiří Mazánek se narodil 21. dubna 1943 v Poděčelech, vesničce o několika desítkách čísel asi 10 km od Chrudimi. Vystudoval stomatologii na Fakultě všeobecného lékařství UK a po promoci v roce 1965 dva roky pracoval jako obvodní stomatolog v OÚZ Nymburk.

V roce 1968 nastoupil jako sekundární lékař lůžkového oddělení tehdejší I. stomatologické kliniky Fakultní nemocnice 2, což byla „pražská“ část bývalé Všeobecné nemocnice

v Praze. Na tomto špičkovém pracovišti působil bez přerušení 49 let – od roku 1986 se jako asistent podílel na výuce studentů stomatologického i všeobecného směru, neboť v roce 1976 absolvoval (individuálním studijním plánem) i obor všeobecné lékařství – což je mimochodem tradice dodržovaná některými lékaři kliniky do dnešní doby. V roce 1983 obhájil kandidátskou dizertační práci, pro obor stomatologie se habilitoval v roce 1988 a po obhajobě doktorské práce v roce 1990 byl jmenován profesorem pro obor stomatologie. V letech 1998–2012 zastával funkci přednosty Stomatologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha, proděkanem 1. lékařské fakulty byl v letech 1999–2005.

Prof. Mazánek zdaleka nebyl jen vedoucím největšího klinického stomatologického pracoviště v Česku a autorem klíčových učebnic a dalších učebních textů, bez jehož přínosu si nelze současnou podobu čelistní a obličejové chirurgie představit. Patřil k zakladatelům laserové terapie, zejména laserové onkologie, a to na evropské úrovni. Ve spolupráci s Laboratoří biomechaniky lidského těla ČVUT a společností Lasak řešil problematiku trojrozměrných individuálně zhotovených implantátů a obličejových epitéz s cílem efektivní náhrady kostí i měkkých tkání při různých defektech obličeje. Působil také jako soudní znalec.

Profesor Mazánek byl zakládajícím členem České lékařské akademie, členem Čestné rady a Vědecké rady České stomatologické komory, několik funkčních období byl členem vědeckých rad Ministerstva zdravotnictví ČR, Univerzity Karlovy a samozřejmě také 1. LF UK a VFN v Praze. Byl členem několika zahraničních odborných společností, čestným členem polské společnosti maxilofaciální chirurgie. Publikoval 186 prací, je autorem nebo spoluautorem 10 monografií a 8 vysokoškolských učebnic nebo skript.

Za svou práci byl mnohokrát oceněn, kromě zmíněného nejvyššího ocenění ČLS JEP dostal Stříbrnou a Zlatou medaili Univerzity Karlovy, pamětní medaili Masarykovy univerzity v Brně, v roce 2013 byl uveden do Síně slávy ČSK a byl oceněn titulem Osobnost české stomatologie, obdržel Cenu J. Hlávky za pedagogickou a výzkumnou činnost a také Cenu českého literárního fondu. Již v roce 1985 obdržel Cenu ministra zdravotnictví ČR za výzkum.

V osobě profesora Mazánka se pojily mimořádné odborné a vědecké schopnosti s mírnou, skromnou a přátelskou povahou. Ačkoli jsem mezi jeho pacienty nepatřil, vím, že se obětavě staral o mnoho kolegů z fakulty a nemocnice. Každý náhlý odchod vyvolává úvahy o pomíjivosti a nepřizní osudu, v případě Jiřího Mazánka však budou nejen vykonaná práce, ale zejména jeho lidský odkaz nepochybně přetrvávat dlouho.

Petr Sucharda

Zemřela profesorka Jana Zvárová



Foto: archiv Ústavu informatiky AV ČR

5. července 2017 zemřela ve věku 74 let prof. RNDr. Jana Zvárová, DrSc., dlouholetá pracovnice Ústavu hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze a vedoucí vědecká pracovnice Ústavu informatiky Akademie věd ČR, v. v. i.

Jana Zvárová se narodila 30. června 1943 v Praze, v roce 1965 absolvovala studia na Matematicko-fyzikální fakultě UK v oboru matematická statistika, působila na Fakultě dětského lékařství UK (nyní 2. LF UK), v Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze a od roku 1977 na Fakultě všeobecného lékařství UK (1. lékařské fakultě) v Ústavu hygieny a epidemiologie.

Habilitovala v roce 1992 na Matematicko-fyzikální fakultě UK, profesorkou byla jmenována v roce 1999 a v témž roce obhájila titul DrSc. v oboru matematická informatika a teoretická kybernetika.

Od roku 1994 vedla Evropské centrum pro medicínskou informatiku, statistiku a epidemiologii UK a AV ČR (EuroMISE) a v letech 2006–2011 byla ředitelkou Centra biomedicínské informatiky. Českou republiku reprezentovala v Mezinárodní asociaci medicínské informatiky (IMIA – *International Medical Informatics Association*) a v Evropské federaci medicínské informatiky (EFMI – *European Federation for Medical Informatics*).

V rámci evropských projektů otevřela nové výzkumné a vzdělávací aktivity v oblasti problematiky elektronických zdravotních záznamů, systému rozhodování v medicíně a metodologie kontroly znalostí. Byla členkou redakčních rad *International Journal of Medical Informatics*, *Methods of Information in Medicine*, *European Journal of Biomedical Informatics* (vedoucí re-

daktorka), *Lékař a technika* (vedoucí redaktorka do roku 2004) a *Informedica*.

Profesorka Zvárová byla rovněž členkou výboru České společnosti biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky ČLS JEP a předsedkyní její sekce lékařské informatiky, členkou České společnosti pro kybernetiku a informatiku, České statistické společnosti, *International Society for Clinical Biostatistics*, *International Medical Informatics Association* (reprezentantkou ČR a v letech 2003–2007 předsedkyní odborné komise *Biomedical Statistics and Information Processing*) a *European Federation for Medical Informatics* (reprezentantkou ČR).

Byla světově uznávanou odbornicí v oboru biomedicínské informatiky a statistiky. Publikovala více než 300 odborných publikací, je autorkou 10 monografií. Její recenzní a oponentní činnost je velmi rozsáhlá, prováděla expertní činnost pro Evropskou komisi, systematicky se zabývala teoretickými problémy v biomedicíně, též ve vztahu k epidemiologii a veřejnému zdravotnictví. Byla oceněna mj. čestným členstvím České společnosti biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky ČLS JEP (2004), medailí Erasmus Universiteit Rotterdam (1998), medailí Přírodovědecké fakulty UK za zakladatelské zásluhy v oboru biomedicínské informatiky a statistických aplikací v lékařských disciplínách (2005) a medailí za zásluhy 1. LF UK (2008). Letos v červnu dosáhla asi největší pocty ve svém oboru, když byla jako jediná ze zemí východní a střední Evropy zvolena do nově založené *International Academy of Health Sciences Informatics*.

Petr Sucharda

28. kongres

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI

JANA

EVANGELISTY

PURKYNĚ



**věnovaný 230. výročí narození
Jana Evangelisty Purkyně**

7. – 8. 12. 2017, Praha

7. 12. Senát PČR

8. 12. Lékařský dům

HLAVNÍ TÉMATA KONGRESU:

- Jan Evangelista Purkyně
- Purkyňovské tradice
- Purkyňovy objevy a dnešek
- JEP a perspektivy jednotlivých lékařských oborů

www.cls.cz