

Praktické lékárenství

2017

3^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 13 | 2017

MEDICAMENTA NOVA

Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Vliv vitaminů, minerálů a stopových prvků na lidské zdraví s podrobnějším zaměřením na urogenitální systém. Jaká rizika přináší jejich deficit či předávkování? – 1. část

Vliv vitaminů, minerálů a stopových prvků na lidské zdraví s podrobnějším zaměřením na urogenitální systém. Jaká rizika přináší jejich deficit či předávkování? – 2. část

Několik poznámek k doporučením pro diagnostiku a terapii dyslipidemií ESC/EAS 2016

KLINICKÁ FAMACIE

Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

SOCIÁLNÍ FAMACIE

Systém celoživotního vzdělávání lékárníků ve Velké Británii



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

MEDICAMENTA NOVA

3 Rostislav Večeřa

Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

8 Jiří Kladenský

Vliv vitaminů, minerálů a stopových prvků na lidské zdraví s podrobnějším zaměřením na urogenitální systém. Jaká rizika přináší jejich deficit či předávkování? – 1. část

18 Jiří Kladenský

Vliv vitaminů... 2. část

29 Michal Vrablík

Několik poznámek k doporučením pro diagnostiku a terapii dyslipidemií ESC/EAS 2016

KLINICKÁ FARMACIE

35 Michal Prokeš, Petr Průša, Josef Suchopár, Ondřej Suchopár

Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

SOCIÁLNÍ FARMACIE

50 Michal Papáček, Alena Petříková

Systém celoživotního vzdělávání lékárníků ve Velké Británii



Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu

Rostislav Večeřa

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Proproteinová konvertáza typu subtilisin-kexin 9 (PCSK9) má na starosti především ukončení recyklace receptoru pro LDL částice. To má za následek zvýšení hladiny těchto lipoproteinů, což následně zcela zásadním způsobem přispívá k rozvoji aterosklerotických změn ve stěně cév. Zvyšuje se tak kardiovaskulární morbidita i mortalita. Nová léčiva na bázi monoklonálních protilátek jako alirokumab nebo evolokumab patří mezi inhibitory PCSK9. Jejich podáváním dochází k dramatickému snížení LDL částic až o 50–60 %. Vzhledem k tomu, že Česká republika patří mezi země s vysokou kardiovaskulární úmrtností, je uvedení těchto nových léčiv do klinické praxe jedním z klíčových mezníků v terapii vysokých hladin lipidů a zlepšení tohoto negativního stavu.

Klíčová slova: alirokumab, evolokumab, hypercholesterolemie, PCSK9, cholesterol.

Monoclonal antibodies in treating high cholesterol levels

Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) is mainly responsible for the recycling receptors for LDL particles. This results in an increase in LDL levels, which then drastically contributes to the development of atherosclerotic changes in vessel wall. This increases cardiovascular morbidity and mortality. New drugs based on monoclonal antibodies as alirocumab or evolocumab belongs among PCSK9 inhibitors. Their administration leads to a dramatic reduction in LDL particles up to 50–60 %. Given that the Czech Republic ranks among the countries with high cardiovascular mortality, is introduction of these new drugs in clinical practice one of the key milestones in the treatment of high blood lipid levels and improve this negative situation.

Key words: alirocumab, evolocumab, hypercholesterolemia, PCSK9, cholesterol.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Rostislav Večeřa, Ph.D.
Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 11–13
Článek přijat redakcí: 11. 10. 2016
Článek přijat k publikaci: 6. 12. 2016



Úvod

Dyslipidemie jsou spojeny se vzestupem hladin cholesterolu a/nebo triacylglycerolů v krvi pacienta. Jedná se o významné rizikové faktory ischemické choroby srdeční (ICHS), která úzce souvisí s kardiovaskulární morbiditou i mortalitou. Vysoké hladiny lipidů jsou velice těsně spojeny také s metabolickým syndromem, který dnes ve světě dosahuje prakticky pandemického výskytu (1). Kromě jiného je pro tento syndrom typická dyslipidemie spojená s „proaterogenní“ distribucí lipidů mezi jednotlivými plazmatickými lipoproteiny. Právě vzestup LDL (low density lipoproteins) částic, které v organizmu transportují především cholesterol, a jejich oxidativní přeměna, je považován za jeden z nejrizikovějších faktorů, které zapříčiňují vysokou mortalitu tohoto syndromu (2). Zjištění epidemiologických studií MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) a následné Czech post-Monica jsou velice závažná. Obě studie uvádějí, že v naší populaci přetrvává velmi vysoká prevalence základních rizikových faktorů metabolického syndromu (3).

Terapie dyslipidemií

K základním kamenům léčebné strategie dyslipidemií patří hypolipidemická terapie. Ta je reprezentována léčivy ze skupiny především statinových hypolipidemik, inhibitorů absorpce cholesterolu ze střeva, inhibitorů absorpce žlučových kyselin a fibrátů. Právě statiny jsou největší měrou užívány ke snížení cholesterolu (především LDL) v krvi pacienta. Vysoká účinnost těchto léčiv je ovšem doprovázena řadou nežádoucích účinků. Aktuální je tedy snaha o vyhledávání nových látek pozitivně ovlivňujících hladiny cholesterolu. Farmaceutické firmy vkládají nemalé prostředky do vývoje nových hypolipidemicky působících látek. Jejich

snahu vystihuje slogan: „the race for the next big cholesterol fighting drug“. Takovými léčivy jsou inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typu 9) nedávno registrované a uvedené i do českých lékáren. Jedná se o zcela novou skupinu hypolipidemicky působících léčiv, která jsou schopna blokovat uvedenou konvertázu hrající klíčovou roli v metabolismu LDL částic. Jsou to monoklonální protilátky, které svým působením mohou snížit u pacientů léčených statiny hladinu LDL cholesterolu o dalších 50 až 60 %. Toto dramatické snížení pak může hrát významnou roli ve snížení kardiovaskulárního rizika aterogenních typů dyslipidemií, kde se LDL částice díky své vysoké hladině stávají součástí rozvoje aterosklerotických změn v intimě cév. Doufejme, že to potvrdí právě probíhající klinické studie.

Proprotein konvertáza subtilisin-kexin typu 9

Význam PCSK9 byl objeven poměrně nedávno (v roce 2003) (4). Jedná se o enzym, který je přítomen v řadě tkání (střevo, ledviny, nervový systém) a hlavně pak v krvi a játrech. Patří do rodiny konvertáz, které mají na starosti udržování homeostázy v organizmu (5). Řada z nich hraje roli ve vývoji diabetu (PCSK2), při regulaci hemostázy (PCSK3), v patogenezi malignit (PCSK4) nebo regulaci tlaku krve (PCSK6) (6, 7). PCSK9 hraje klíčovou roli v procesech úzce spojených s hladinami lipidů v organizmu. Nejdůležitější z nich spočívá v recyklaci apoB100. Jedná se o hlavní apolipoprotein obsažený v částicích LDL, ale také VLDL a IDL. Při navázání PCSK9 na apoB100 dochází ke snížení jeho katabolizmu a tím se zvýší jeho nabídka pro syntézu nových VLDL v jaterní tkáni (8). Další role spočívá v ovlivnění koncentrace TAG. PCSK9 totiž potencuje nadprodukci lipoproteinů bohatých na TAG ve střevě a zvyšuje jejich postprandiální hladinu (9). Zdá se, že tato konvertáza



může ovlivnit i absorpci cholesterolu ze střeva cestou ovlivnění exprese NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) proteinu (10). Další působení souvisí právě s katabolizmem LDL částic. Zde PCSK9 určuje, kolikrát bude LDL receptor recirkulovat, tj. kolik LDL se daným receptorem dostane z krevního oběhu do jater. Literatura uvádí, že se tak může stát 100 až 150krát (11). Jakmile dojde k vazbě PCSK9 na LDL receptor, tato recirkulace se zastaví a receptor je degradován v lysozomu uvnitř buňky. PCSK9 tedy určí „životnost“ LDL receptoru. Je vidět, že tato konvertáza ovlivňuje celou řadu dějů, které jsou velice důležité v udržení lipidové homeostázy v organismu. Její významné postavení dokládá i fakt, že jedinci s geneticky podmíněnou poruchou její funkce mají významně nižší hladinu aterogenních LDL částic, která u nich vyvolává hypocholesterolemii (11). Výzkum farmaceutických firem se zaměřil na posledně jmenovanou funkci PCSK9, na možnost prodloužení funkčnosti LDL receptorů inhibicí její aktivity. V zásadě můžeme buďto inhibovat syntézu PCSK9, nebo blokovat aktivitu již vzniklé konvertázy. Hlavní směr výzkumu se zaměřil na druhou možnost, kdy dochází k inhibici PCSK9 humánními nebo humanizovanými monoklonálními protilátkami.

Inhibitory PCSK9

V roce 2015 se podařilo registrovat dvě tato léčiva, která jsou v současné době uváděna i na náš trh. Jedná se o alirokumab (Praluent) firmy Sanofi-Regeneron a evolokumab (Repatha) firmy Amgen. Ve hře zůstává ještě léčivý přípravek bokocizumab firmy Pfizer, jehož registrace se očekává v nejbližší době. Jako první byl registrován alirokumab. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku produkovanou buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA). Je určen k léčbě dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.

Podává se v kombinaci se statinem nebo výjimečně i v monoterapii. U pacientů, kteří netolerují statiny, se může podávat i s jiným hypolipidemikem, jako je ezetimib nebo fenofibrát. Je známo, že statiny zvyšují produkci PCSK9 a tím do určité míry mohou oslabovat hypolipidemické působení inhibitorů této konvertázy. Z klinických studií je známo, že i přesto je LDL snižující efekt alirokumabu i ostatních inhibitorů PCSK9 zachován (12). Alirokumab se podává jednou za 2 týdny subkutánně v dávce 75 mg. Počáteční dávka může být navýšena až na 150 mg 1x za 2 týdny (snížení LDL > 60 %). Hladina LDL se ustálí asi za 1 měsíc terapie. Ve studii Odyssey Choice II byla sledována i možnost aplikace alirokumabu v dávce 150 mg jednou za 4 týdny (13). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří lokální reakce v místě vpichu nebo příznaky onemocnění horních cest dýchacích. Nepředpokládá se vliv alirokumabu na farmakokinetiku jiných souběžně podávaných léčiv. Taktéž zatím nejsou popsány vlivy tohoto léčiva na cytochromy P450 (12).

Jako druhý byl registrován evolokumab. Jedná se opět o humánní monoklonální protilátku (v tomto případě IgG2) produkovanou buňkami ovarií čínských křečků. Indikace tohoto léčiva jsou podobné jako u alirokumabu až na to, že evolokumab je možné podávat pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií a to již od 12 let věku. Klinická studie TESLA, uskutečněná na 50 pacientech právě s homozygotní familiární hypercholesterolemií, ukázala vhodnost terapie evolokumabem u těchto jedinců (14). Vzhledem k vzácnému výskytu tohoto typu onemocnění zde spolupracovalo 17 pracovišť celkem z 10 zemí. Evolokumab je opět možné kombinovat s ostatními hypolipidemicky působícími léčivy (statin nebo ezetimib). Aplikuje se subkutánně v dávce 140 mg 1x za 2 týdny nebo 420 mg 1x za měsíc. Pacientům s homozygot-



ní familiární hypercholesterolemií se podává dávka 420 mg 1× za měsíc. Pokud nebylo během úvodních 12 týdnů dosaženo klinicky významné odpovědi na terapii, je možné dávku navýšit na 420 mg každé 2 týdny. Mezi nežádoucími účinky po podávání evolokumabu byly pozorovány lokální reakce v místě vpichu, příznaky onemocnění horních cest dýchacích nebo artralgie či bolesti zad (15). Sledování jak evolokumabu, tak i alirokumabu v tzv. 4. fázi klinického testování (reálné prostředí klinické praxe) teprve ukáže, zda tomu tak opravdu je a zda uvedené nežádoucí účinky nebudou rozšířeny o další dosud nepozorované. Ještě bych chtěl zmínit cenu těchto nových hypocholesterolemik. Roční terapie pacienta v USA by měla přijít asi na 14 tisíc amerických dolarů. U nás bude cena jistě nižší, ale ještě nebyla stanovena.

Třetím zástupcem inhibitorů PCSK9 je již zmiňovaný bococizumab, který ještě nebyl schválen v registračním řízení. Zatím uveřejněné výsledky jsou velice nadějně a srovnatelné s již registrovanými PCSK9 inhibitory. Dávkování

bococizumabu bude asi 150 mg 1× za 2 týdny nebo 300 mg 1× za měsíc. Jaká bude cenová relace, zatím není známo.

Závěr

V terapii dyslipidemií se řadu let nedělo nic nového. Nejnovější hypolipidemikum s novým mechanismem účinku (inhibitor absorpce cholesterolu ze střeva) – ezetimib byl u nás registrován v roce 2005. Nyní přichází zcela nová skupina léčiv s hypolipidemickým působením. Inhibitory PCSK9 byly uvedeny na trh v rekordně krátkém čase – pouhých 12 let po objevu funkce této konvertázy (4). Podle dostupných informací se jedná o léčiva s mohutným efektem na snížení aterogenních LDL částic při nízkém výskytu nežádoucích účinků. Doufejme, že probíhající klinické studie potvrdí jejich pozitivní působení na snížení kardiovaskulární morbidity i mortality.

Podpořeno grantem GAČR P303/13–10813S.

LITERATURA

1. Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. A perspective on sirtuins in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13(4): 161–164.
2. Rizzo M, Rizvi AA, Rini GB, Berneis K. The therapeutic modulation of atherogenic dyslipidemia and inflammatory markers in the metabolic syndrome: what is the clinical relevance? *Acta Diabetol*. 2009; 46(1): 1–11.
3. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-Monica*. *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
4. Bláha V. Léčba hypercholesterolemie inhibitory PCSK9. *Interní Med*. 2014; 16(5): 179–183.
5. Bultas J. Význam proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu (PCSK) nejen v regulaci metabolismu lipidů. *Remedia* 2016; 2: 117–122.
6. Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. Genetics of the first seven proprotein convertase enzymes in health and disease. *Curr Genomics* 2013; 14: 453–467.
7. Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. *Nat Med* 2015; 21: 1048–1053.
8. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 interact with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1585–1595.
9. Le May C, Kourimate S, Langhi C, Chétiveaux M, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 684–690.
10. Levy E, Ben Djoudi Ouadda A, Spahis S, Sane AT, et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 297–306.
11. Vráblík M. Evolocumab: snížení hodnot LDL cholesterolu i kardiovaskulárního rizika. *Remedia* 2015; 6: 403–406.



12. SPC přípravku Praluent 150 mg: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf

13. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, et al. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ODYSSEY%20CHOICE%20II%20Investigators%5BCorporate%20Author%5DEfficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ODYSSEY%20CHOICE%20II%20Investigators%5BCorporate%20Author%5DEfficacy+and+Safety+of+Alirocumab+150+mg+Every+4+Weeks+in+Patients+With+Hypercholesterolemia+Not+on+Statin+Therapy%3A+The+ODYSSEY+CHOICE+II+Study). J Am Heart Assoc. 2016; 13: 5(9), pii:

e003421. doi: 10.1161/JAHA. 116.003421.

14. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 24: 385(9965): 341–350.

15. SPC přípravku Repatha 140 mg: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf



Vliv vitaminů, minerálů a stopových prvků na lidské zdraví s podrobnějším zaměřením na urogenitální systém. Jaká rizika přináší jejich deficit či předávkování? – 1. část

Jiří Kladenský

UROINTEGRITAS, s.r.o., Dům zdraví Marty Hartlové, Brno

O vlivu vitaminů na lidský organismus bylo doposud napsáno nepřeberné množství článků, brožur a knih. Vzhledem k tomu, že některé publikace vydávají sami výrobci potravinových doplňků, jsou mnohdy psány tendenčně s cílem čtenáře přesvědčit o nezbytnosti užívání takovýchto přípravků a jejich odborná validita bývá často zkreslená. Pokud bychom se chtěli detailně zabývat účinkem vitaminů, nestačilo by rozsahem ani celé číslo tohoto časopisu. V přehledném článku jsou proto poměrně stručně uvedena základní fakta, lékařům – urologům pro určité oživení, připomenutí, a vzhledem k tomu, že řada těchto látek má bezprostřední vliv i na urogenitální systém (vitaminy B6, C, D, E), je o těchto v článku pojednáno podrobněji.

Klíčová slova: vitaminy, doporučená dávka, deficit, předávkování.

Effect of vitamins, minerals, and trace elements on human health with a focus on the urogenital system.

What are the risks involved in their deficiency or overdose? – 1st part

Abundant literature has been published on the effect of vitamins on the human body. Given the fact that some of the publications are



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Kladenský, jiri.kladensky@mybox.cz

UROINTEGRITAS, s.r.o., Jugoslávská 13, 613 00 Brno

Převzato z: Urol. praxi 2017; 18(2): 58–62

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2017



produced by the manufacturers of food supplements themselves, these are frequently written in a tendentious way in order to persuade the reader of the necessity of taking such products, and their scientific validity is often biased. If we wanted to address the effect of vitamins in detail, even the entire issue of this journal would not suffice. Therefore, the review article presents, in a relatively brief manner, the fundamental facts for you, doctors-urologists, as a kind of reminder; and since a number of these substances have a direct impact on the urogenital system (vitamins B6, C, D, E) as well, they are dealt with in more detail in the article.

Key words: vitamins, recommended dose, deficiency, overdose.

Vitaminy jsou organické látky nezbytné pro regulaci metabolických funkcí v buňkách a pro procesy uvolňující z potravin energii. Vitaminy nejsou vytvářeny lidským tělem a jsou nezbytné pro normální tělesné funkce. Jejich deficit v potravě vede k charakteristickým a dnes přesně definovaným projevům řady chorob, přičemž přidání těchto látek do potravy má za následek odstranění choroby i jejích příznaků. Název vitaminy vznikl začátkem 20. století, kdy pokročilo bádání o důsledku jejich deficitu na lidský organismus (např. u nemoci beri-beri) a kdy se věřilo, že jde o látky nepostradatelné pro život (latinsky vita).

Ve vyspělých zemích se v současné době avitaminózy téměř nevyskytují, vitaminy jsou naopak výrobci a prodejci často masivně zneužívány a podávají se populaci v nadbytku, např. ve formě potravinových doplňků. Avitaminózy se však mohou vyskytnout např. při onemocněních trávicího traktu, zejména pokud dochází k poruše jejich vstřebávání (zejména u vitaminů rozpustných v tucích). Z nutričních důvodů přichází v úvahu avitaminóza při intaktním trávicím ústrojí u alkoholiků, vegetariánů a u nemocných v těžké malnutrici či u pacientů v závažných pooperačních stavech (1).

Vitaminy rozdělujeme na rozpustné ve vodě a na rozpustné v tucích. Toto rozlišení je důležité, protože v těle se ukládají vitaminy rozpustné v tuku na relativně dlouhou dobu (měsíce), na druhé straně vitaminy

rozpustné ve vodě (s výjimkou vitaminu B12) zůstávají v organismu jen krátce, a proto se musí pravidelně doplňovat (2).

Vitaminy rozpustné ve vodě

Vitamin B1 (thiamin)

Thiamin je **jedním z klíčových členů skupiny vitaminů B**, označuje se také jako vitamin B1, protože to byl první objevený vitamin této skupiny.

Základní funkcí tohoto vitaminu je jeho role jako součásti enzymu, který zajišťuje dekarboxylaci kyseliny pyrohroznové. Při nedostatku thiaminu dochází k hromadění kyseliny pyrohroznové v organismu, narušení přeměny sacharidů z potravy v energii a vzniku acidózy s dalšími následnými metabolickými poruchami. Dále pozitivně působí na nervovou soustavu. Klasickým projevem nedostatku thiaminu je vznik **nemoci beri-beri**, která se projevuje nechutenstvím, parestéziemi, svalovou slabostí, snížením reflexů, dušností a může vést až k srdečnímu selhání.

I když teoreticky by nedostatek thiaminu v rozvinutých zemích měl být minulostí, k deficitu thiaminu a příznakům nemoci beri-beri (i když se na ni často nemyslí), dochází i u nás.



Nejvíce jsou ohroženi konzumenti alkoholu, u nichž alkohol výrazně snižuje hladinu thiaminu v organismu, dále jsou ohroženi nemocní, kteří dlouhodobě trpí nechutenstvím.

Rovněž dlouhodobé podávání diuretik vede k vyčerpání hladiny thiaminu v těle, což v určité míře platí i pro ty, kdo pijí denně větší množství kávy nebo čaje.

Zásoba thiaminu v organismu je ve stabilizovaném stavu 10–15 mg. V kritickém stavu, pokud není thiamin suplementován separátně ve farmakologických dávkách nebo v rámci obecné nutriční podpory, je tato zásoba vyčerpána za 5–7 dnů. Toto je nutné mít na paměti u pacientů, kteří jsou v závažných pooperačních stavech či ve vážných stavech na JIP. Dříve než se projeví deficit thiaminu neurologickou symptomatologií, manifestuje se metabolickou acidózou, která někdy rychle progreduje, není možné ji vysvětlit diabetem či renálním selháváním a vymizení metabolické acidózy po podání farmakologické dávky thiaminu je často i vysvětlením mechanismů vzniku této poruchy (3).

Bohatým zdrojem thiaminu jsou kvasnice, játra a celozrnné potraviny.

Současná doporučená dávka thiaminu činí 1,5–2,0 mg na den (4).

Předávkování thiaminem je málo pravděpodobné, neboť vyšší dávky se rychle vylučují močí. Dávky vyšší než 400 mg mohou vést ke křečím a poruchám dýchání, překročení dávky 1 000 mg vede k paralýze svalstva a útlumu dechového centra (5).

Vitamin B2 (riboflavin)

Riboflavin byl izolován teprve v roce 1933, když se ukázalo, že vitamin B není jednotnou látkou, ale skládá se z řady dalších složek, které se liší jak svým složením, tak funkcí. Vitamin B2 patří do skupiny flavinů (odtud

odvozen název riboflavin). Flaviny jsou důležitou součástí enzymů, které v buňkách **zajišťují oxidačně-redukční reakce** (dýchání buněk), a **pomáhají tak zajišťovat energetickou potřebu pro tělesné orgány**.

Hlavním zdrojem riboflavinu je zelená listová zelenina a mléčné výrobky, které tvoří celou polovinu přísunu vitaminu B2 ve smíšené potravě (5).

K deficitu riboflavinu může dojít po dlouhodobé antibiotické léčbě, po opakovaných či vydatných průjmech, po operacích zažívacího traktu, zejména resekcích žaludku.

K základním projevům nedostatku riboflavinu patří záněty ústních koutků a sliznice jazyka. Dalšími příznaky jsou poruchy periferních nervů, anémie a seborhoická dermatitida. Vzhledem k tomu, že **diabetici ztrácejí více tohoto vitaminu močí**, je u nich vhodné zajistit vyšší přívod riboflavinu.

Doporučená denní dávka riboflavinu činí 1,5–2,0 mg (4).

Dosud nejsou známy žádné průkazy pro toxicitu způsobenou nadměrným užíváním tohoto vitaminu.

Niacin (kyselina nikotinová, vitamin B3, vitamin PP)

Chemická struktura niacinu je podobná struktuře pro tělo nepostradatelné aminokyseliny tryptofanu. Tělo je schopno vyrobit si asi polovinu potřebného množství niacinu chemickou přeměnou tryptofanu. Zbytek musí organismus získat z potravy.

Niacin je metabolicky nezbytnou součástí enzymů NAD (nikotinamid-adenindinukleotid) a NADP (nikotinamidadenindinukleotidfosfát), které hrají zásadní roli v metabolismu cukrů, tuků a mastných kyselin. Niacin, jako součást komplexu s chromem, navíc zvyšuje toleranci buněk ke glukóze.

Hlavním zdrojem niacinu je maso, vnitřnosti, ryby, celozrnné výrobky z obilí, dále brambory a luštěniny.



Nedostatek niacinu vede k typickým změnám na kůži, v gastrointestinálním traktu a nervovém systému. Onemocnění z nedostatku niacinu se nazývá **pelagra**, někdy též **nemoc 3D** (dermatitida, diarea, demence). Kožní změny jsou nejvýraznější na kůži, která je vystavena slunečnímu záření (hřbet rukou, obličej, krk). Kůže se stává hyperkeratickou, hyperpigmentovanou, dochází k jejímu olupování. Porucha trávicího traktu se projevuje zánětem ústní sliznice, jazyka a poškozením sliznice jícnu, žaludku a střeva. Porucha střevní sliznice se projeví průjmem a zhoršeným vstřebáváním živin. Neurologické příznaky se projevují úzkostí, depresemi, apatií a demencí.

Doporučená denní dávka niacinu je 16–22 mg (4).

Toxicita niacinu je velmi nízká, avšak vyšší dávky (stovky miligramů až gramy) vedou k nucení na zvracení, někdy k průjmům, u některých jedinců mohou zhoršit hyperurikemii a glukózovou toleranci.

Kyselina listová (folacin, folát, vitamin B4)

Kyselina listová byla objevena v roce 1940 extrakcí ze špenátu. Tělo ji nedokáže uchovávat příliš dlouho, proto se musí denně doplňovat. Pokud jde o funkci v organismu, lze ji shrnout do definice, že **působí jako přenašeč jednouhlíkatých skupin, tedy děj nezbytný pro dělení se buňky**. Dále se významně uplatňuje při přeměně homocysteinu na methionin a v syntéze purinových látek. Deficit kyseliny listové vede ke zvýšení hladin homocysteinu, který je výrazným rizikovým faktorem rozvoje aterosklerózy, především v koronárním, mozковém a periferním řečišti s následným vznikem trombóz. Porucha metylace při nedostatku kyseliny listové má další závažné důsledky, mezi které patří větší lomivost chromozomů s genetickými poruchami, zvýšený sklon k vzniku zhoubných nádorů a hematologických onemocnění (5).

Deficit kyseliny listové má za následek porušenou syntézu DNA a RNA, a tím porušené dělení buněk. Klinickými projevy jsou anémie, kožní defekty, poruchy růstu, tvorba aterosklerózy, rozštěp neurální trubice u plodu v graviditě. V těhotenství dochází častěji k potratům. **Anémie má makrocytární charakter** s přítomností megaloblastů v kostní dřeni a sníženým počtem retikulocytů v periferní krvi. Je spojena s obecnou slabostí, psychickou depresí a polyneuropatií.

Kyselina listová je obsažena v mnoha potravinách rostlinného a živočišného původu, její největší obsah je v listové zelenině, houbách a v játrech.

Doporučená denní dávka folátu je 200–400 µg (4).

Toxicita folátů doposud nebyla prokázána. Pouze je doloženo, že kyselina listová vytváří se zinkem nevstřebatelné komplexy, což má za následek deficit tohoto stopového prvku v organismu (4).

Kyselina pantotenová (vitamin B5)

Kyselina pantotenová hraje klíčovou roli v metabolismu tím, že se podílí na tvorbě jednoho z nejdůležitějších a nejrozšířenějších faktorů v metabolismu, kterým je **koenzym A (CoA)**.

Tím **zasahuje zásadním způsobem do metabolismu cukrů, tuků a aminokyselin**. Je proto naprosto nepostradatelná pro získávání energie z cukrů, tuků i bílkovin. Hraje důležitou roli rovněž při růstu a proliferaci tkání a udržování normálních poměrů ve sliznicích a kůži (5). Vzhledem k tomu, že je v potravě bohatě zastoupena (v produktech jak rostlinných, tak živočišných), její nedostatek se vyskytuje zřídka. Zdrojem kys. pantotenové je zejména maso, z rostlinných produktů pak brokolice, avokádo, obilí a houby.

Pokud k nedostatku kys. pantotenové dojde, projevuje se většinou jako součást celkové těžké malnutrice. Příznaky nedostatku kys. pantotenové se



projevují neurologickými symptomy (parestezie), depresi, nespavostí, svalovou slabostí a gastrointestinálními poruchami.

Doporučená denní dávka je 8–10 mg (4).

Riziko z předávkování je mizivé, toxicita nebyla prokázána.

Vitamin B6 (pyridoxin)

Jde o **jeden z nejdůležitějších a nejvýznamnějších vitaminů vůbec**. Je součástí enzymů transamináz, dekarboxyláz a fosforyláz. Účastní se modulace struktury bílkovin, zejména receptoru pro steroidní hormony a hemoglobinu. Nedostatek vitaminu B6 způsobuje sníženou koncentraci a aktivitu těchto enzymů, které se podílejí na metabolismu homocysteinu, cysteinu a nervových přenašečů, jakými jsou serotonin, adrenalin, noradrenalin a histamin.

Vitamin B6 je v potravě široce rozšířen, nejvíce je obsažen v mase a celozrnných potravinách.

Deficit vitaminu B6 se projevuje slabostí, poruchami periferního nervstva (parestezie), nespavostí, zánětlivými projevy v oblasti ústní sliznice, zhoršenou buněčnou imunitou a zvýšeným výskytem infekcí.

Doporučená denní dávka je 1,4–2,0 mg (4).

Riziko z předávkování je malé, může se projevit při užívání pyridoxinu v dávce až několika gramů za den. Toto předávkování se projevuje poruchami periferních nervů, zejména v senzorické oblasti a ataxií.

Vzhledem k tomu, že nedostatek pyridoxinu navozuje hyperoxalurii, jeho užívání je indikováno v metafylaxi kalciumoxalátové litiázy. Pyridoxin snižuje oxalurii a index oxalát/kreatinin v moči. Bylo prokázáno, že účinné dávky se pohybují až kolem 60 mg/den, menší denní dávky nemají žádný vliv na oxalurii a nesnižují počet recidiv litiázy (6).

Pyridoxin, jakožto kofaktor transaminace glyoxalátu na glycin, je indikován u primární hyperoxalurie, a to jak typu I, tak typu II. Snižuje syntézu oxalátů a tím i hyperoxalurii (7). U **primární hyperoxalurie** je podáván ve velkých dávkách, a to až do 1 gramu za den (6).

Biotin (vitamin H)

Biotin je součástí enzymů, které přenášejí karboxylovou skupinu organických kyselin. Významně se podílí na procesech v metabolismu cukrů (glukoneogeneze), lipidů a řady aminokyselin. Udržuje zdravé vlasy a nehty. Při konzumaci vyvážené smíšené stravy nebyly u dospělých popsány příznaky avitaminózy. Hlavním zdrojem biotinu jsou pivovarské kvasnice, dále je důležitým zdrojem mléko, vaječný žloutek a játra. Biotin je syntetizován mikroflórou v distální části tenkého střeva, odkud je vstřebáván. Deficit biotinu se může vyskytnout u nemocných dlouhodobě odkázaných na umělou výživu. Ten se projevuje záněty kůže a záněty dutiny ústní, zejména jazyka, nechutenstvím, depresi a hypercholesterolemií.

Doporučená denní dávka biotinu je 30–200 µg (4).

Doposud nebyly popsány žádné případy toxicity či škodlivých účinků i při podávání vysokých dávek (5).

Vitamin B12 (cyanokobalamin)

Vitamin B12 byl objeven jako poslední z řady B-vitaminů. Koncem čtyřicátých let byl zjištěn v telecích játrech, kterými se léčila zhoubná chudokrevnost. Vitamin B12 je syntetizován bakteriemi v distálním ileu. Jde o vitamin, který je **nepostradatelný pro některé klíčové funkce v organismu, jako je buněčné dělení a růst**. Vitamin B12 je jediný ze



skupiny vitaminů B, který tělo ukládá do zásob (zejména v játrech), kde pak může vydržet při jeho nedostatku i několik let! Je obsažen v transmetylačních enzymech a je důležitý pro syntézu nukleových kyselin, aminokyselin a pro metabolismus mastných kyselin, ovlivňuje tvorbu a odbourávání leucinu, podílí se na přeměně homocysteinu v methionin. Největší obsah vitaminu B12 nacházíme v živočišných játrech, v rybách a v mléce.

Typickým projevem nedostatku vitaminu B12 je **megaloblastická anémie**, pokud deficit trvá delší dobu, objevují se neurologické symptomy, jako je periferní neuropatie, postupná ztráta paměti a nastupující demence (demyelinizace neuronů s postižením zadních provazců míšních a poruchou kognitivních funkcí).

Doporučená denní dávka vitaminu B12 se udává u dospělých 3 µg, u těhotných a kojících žen 3,5–4 µg na den. Riziko předávkování či toxicita u vitaminu B12 nehrozí. I denní přívod několikasetnásobný než doporučená dávka byl shledán bezpečným (5).

Vitamin C (kyselina askorbová)

Již v roce 1742 byl známý účinek citronové šťávy v prevenci kurdějí, onemocnění, které sužovalo námořníky na dalekých plavbách. Vitamin C však izoloval až v roce 1932 Szent-Gyorgyi.

Vitamin C je látkou se **silným antioxidačním účinkem, který zajišťuje ochranu organismu proti volným kyslíkovým radikálům** a ovlivňuje permeabilitu buněčných membrán. Další důležitou úlohou vitaminu C je působení při absorpci železa z trávicího traktu, neboť při jeho nedostatku se železo špatně vstřebává a může dojít k jeho nedostatku, což může mít za následek anémii. Dále se podílí na tvorbě kolagenu, účastní se na syntéze karnitinu, který

je nepostradatelný pro oxidaci mastných kyselin. Podílí se rovněž na regulaci hladiny cholesterolu v plazmě, zvyšuje imunitu cestou aktivace neutrofilních granulocytů a protilátek třídy IgG a IgM, zrychluje hojení ran a urychluje eliminaci virů ze tkání při virové infekci (3).

Vitamin C najdeme nejvíce v čerstvé zelenině, ovoci, citrusech a bramborech.

Těžký deficit vitaminu C vyvolává **kurděje (skorbut)**. Mezi hlavní příznaky tohoto onemocnění patří krvácení z dásní, do kůže, do svalů, kloubů a vnitřních orgánů, křeče, tvorba otoků, psychicky se projevuje depresemi.

Jinak epidemiologická data svědčí ve prospěch ochranného účinku stravy bohaté na vitamin C v prevenci kardiovaskulárních chorob, katarakty, některých nádorů a větší odolnosti k infekcím.

Denní doporučená dávka kyseliny askorbové je pro dospělé 75 mg za den, pro těhotné a kojící ženy 110–150 mg za den, horní tolerovaná mez by neměla překročit 2 000 mg za den (5).

Při příliš vysokém denním příjmu vitaminu C (nad 2–3 g/den) může dojít k zažívacím potížím z podráždění žaludeční sliznice a k průjmům.

Vysoké dávky vitaminu C (nad 3 g/den) vedou k hyperurikemii a hyperoxalurii a riziku oxalátové litiázy. Vitamin C je proto žádoucí částečně omezit u litiatiků s oxalátovými konkrementy (7). Nadměrná tvorba oxalátů po podání vysokých dávek kyseliny askorbové se projevuje **pouze po perorálním podání**. Oxaláty vznikají ve střevě z kyseliny askorbové působením střevní flóry. Tento fenomén se tedy neuplatňuje při intravenózním podávání kyseliny askorbové ani ve vysokých dávkách. Naopak, podávání vitaminu C je **indikováno v metafylaxi cystinových konkrementů**, i když v dnešní době při vysokých odpadech cystinu je vhodnější podávání látek, které tvoří s cystinem chelátové vazby a vy-



tvářejí rozpustnější sloučeniny, jako např. D-penicilamin a cheláty druhé (alfa-merkaptopropionylglycin) a třetí generace (bucilamin) (7).

Vitaminy rozpustné v tucích

Vitamin A (retinol)

Vitamin A se v těle vyskytuje v několika chemických formách nazývaných **retinoidy** (název je odvozen od oční sítnice – **retiny**, pro jejíž zdraví je zcela nebytný). Byl objeven na základě své schopnosti zabránit šerosleposti a xeroftalmii. V přírodních produktech existuje vitamin A ve formě již zmíněných retinoidů, jako provitamin A existuje ve formě karotenoidů, beta-karotenů a další řady látek (např. esterů retinolu). Dnes je známo asi 60 chemických sloučenin, které mají charakter provitaminu A (5).

Vitamin A je **nezbytný zejména pro náš zrak, ovlivňuje buněčnou proliferaci a diferenciaci, integritu imunitního systému, má antioxidační vlastnosti**. Vitamin A ovlivňuje metabolické funkce epitelálních buněk, zejména kůže, dýchacích cest a gastrointestinálního traktu.

Mechanismus účinku vitaminu A v reprodukčních funkcích není doposud přesně znám, ale experimentálně i klinicky je prokázáno, že **nedostatek vitaminu A výrazně narušuje tvorbu spermií**, vede k potratům a snižuje syntézu ženských pohlavních hormonů. V krvetvorbě vede nedostatek tohoto vitaminu k anémii, retinoidy jsou nepostradatelné pro dělení a zrání bílých krvinek v kostní dřeni.

Retinol je obsažen zejména v potravinách živočišného původu (játra, žloutek, mléko), provitaminy (beta karoteny a karotenoidy) se nacházejí zejména ve žlutě a oranžově zabarvené zelenině (mrkev, meruňky, meloun).

Mezi nejčastější důsledky deficitu tohoto vitaminu patří oční poruchy (suchost spojivek a rohovky, tvorba vředů rohovky a její změknutí, při dlouhodobém deficitu pak slepota). Dále zvýšené rohovatění kůže a záněty kůže, **u mužů může docházet ke sterilitě**.

Denní doporučená dávka je 700–900 REA (retinolová aktivita) na den. (REA je kalkulována takto: 1 mg REA = 1 mg retinolu = 12 mg beta-karotenu = 24 mg všech ostatních karotenoidů – provitaminů A) (5). Nejvyšší maximální tolerovaná hranice retinolu je 3 000 mg na den (5). **Předávkování vitaminu A může mít i smrtelné následky!** U žádného z jiných vitaminů není předávkování tak nebezpečné jako právě u vitaminu A!

Při velkém předávkování (1 000× překročená doporučená denní dávka) vznikají toxické poruchy. Ty se projevují změnami kůže a sliznic (svědění a zarudnutí), olupováním dlaní, lomivostí nehtů, ztrátou vlasů, dalšími příznaky jsou svalová slabost, malátnost, ztenčení kostí, bolesti hlavy a zvracení, které jsou většinou projevem zvýšení nitrolebního tlaku a poruchy jaterních funkcí.

Velké dávky vitaminu A mohou někdy mít za následek vznik **kalciumoxalátové litiázy**.

Subtoxická množství vitaminu A vedou k **hyperkalciurii**, latentní **medulární nefrokalcinóze** s uloženinami kalcia v proximální části tubulu a ke vzniku kalciové urolitiázy (8).

Vitamin D (ergokalciferol a cholekalciferol)

Někdy se nazývá „sluneční vitamin“, protože si ho tělo, má-li dost slunce, dokáže vytvořit samo. Vitamin má dvě formy: **ergokalciferol** (vitamin D2) a **cholekalciferol** (vitamin D3).

Oba vitaminy se vyskytují v přírodě vzácně, ale jejich provitaminy jsou běžné jak v rostlinné, tak živočišné říši. Důležitým krokem **pro vznik aktivní**



formy vitaminu D je ultrafialové záření. Prakticky stačí denně jen několik desítek minut na slunci, aby tělo získalo všechny potřebný vitamin. Nejdůležitější funkcí vitaminu D je **řízení kalciového a fosfátového metabolismu**. Vitamin D stimuluje absorpci vápníku ve střevě, dále zvyšuje střevní absorpci fosforu. Další významnou funkcí vitaminu D je řízení vstřebávání fosfátu a vápníku v distálních tubulech ledviny. Důležitou cílovou tkání pro působení vitaminu D je kost. Vitamin D ovlivňuje jak ukládání vápníku do kostí, tak jeho uvolňování z kostí. Vitamin D je nepostradatelný pro řízení rovnováhy vápníku a fosfátu. Při kolísání hladin vápníku v krvi vitamin D vyrovnává regulaci vstupu a výstupu vápníku ledvinami, střevem a kostí.

K dalším důležitým funkcím vitaminu D patří účinek na dělení a diferenciaci buněk, svalové funkce, imunitu a na funkci CNS.

Hlavním zdrojem provitaminů D jsou rybí oleje a játra, mořské ryby a vitamínem D obohacené potraviny (např. mléčné výrobky, dětská výživa). Při racionální smíšené stravě stačí člověku pro zajištění potřebné dávky vitaminu D pravidelná, byť krátkodobá expozice slunečnímu světlu.

Doporučená denní dávka pro dospělé je 5 µg na den, pro seniory pak 10 µg na den (se stoupajícím věkem klesá schopnost vytvářet vitamin D vlivem slunečního záření).

Nejvyšší tolerovaná dávka vitaminu D činí 50 µg na den (4).

Klinicky se nedostatek vitaminu D projevuje jako **křivice** u dětí a **osteomalácie** u dospělých. Porucha metabolismu vitaminu D hraje rovněž významnou roli u osteoporózy, i když tato má multifaktoriální příčinu. Toxicita vitaminu D je spojena se zvýšeným vstřebáváním vápníku ze střeva a zvýšeným uvolňováním vápníku z kostí, důsledkem čehož je hyperkalcemie. Intoxikace vitamínem D vede ke zvracení, průjmům a polyurii s dehydratací organismu.

Dlouhodobě zvýšené hladiny vápníku a fosforu mají za následek vznik **nefrokalcinózy** a kalcifikace měkkých tkání, např. v srdci, svalstvu a cévách.

Dlouhodobé podávání vitaminu D ve větších dávkách vede k **hyperkalciurii** a riziku vzniku **kalciové litiázy** (6). U absorpční hyperkalciurie III. typu (renal phosphate leak) působí zvýšené renální ztráty fosforu hypofosfatemii, která stimuluje střevní hyperabsorpci kalcia zvýšením syntézy vitaminu D v ledvině a zvýšenou mobilizaci kalcia z kostí. Primární zvýšení produkce vitaminu D způsobuje zvýšení střevní absorpce kalcia, pokles parathormonu a hyperkalciurii (7).

Sérová hladina vitaminu D pod 30 ng/ml u mužů podstupujících radikální prostatektomii je podle výsledků nedávno publikované americké studie z loňského roku spojena s **vyšší agresivitou karcinomu prostaty**. Studie zahrnovala 1 760 mužů a cílem studie bylo zhodnotit souvislost mezi agresivitou nádoru v době prostatektomie a sérovou hladinou vitaminu D (9).

Vitamin E (alfa-tokoferol)

Vitamin E je generický název pro skupinu látek nazývaných **tokoferoly**, které se vyskytují v šesti základních formách: alfa, beta a delta-tokoferol a dále alfa-tokotrienol a beta-tokotrienol. Nejvýznamnější a nejúčinnější formou vitaminu E je alfa-tokoferol. Vitamin E má zcela zásadní roli pro normální metabolismus buněk. Jeho **funkce spočívá v ochraně buněk před škodlivým vlivem volných kyslíkových radikálů**. Zkráceně možno říci, že zajišťuje ochranu buněk před oxidativním poškozením. Další důležitou funkcí je ochrana lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) před oxidací, z tohoto hlediska působí výrazně antiskleroticky na cévní stěny. Vedle své nejdůležitější funkce – **antioxidační ochrany buněk**



má vitamin E ještě další funkce, které chrání organismus před některými onemocněními. Může zpomalit nebo zabránit vzniku katarakty, působí v prevenci arteriosklerózy (ischemická choroba srdeční, cévní onemocnění mozku), pomáhá jako doplňková léčba při poruchách plodnosti a pro předcházení vývojových poruch plodu. Posiluje imunitní systém a chrání proti toxickým účinkům z cigaretového kouře.

Vitamin E je jedním z klíčových vitaminů pro **správný vývoj spermií**, zvyšuje jejich pohyblivost a zlepšuje jejich schopnost proniknout obalem vajíčka. Proto nechybí prakticky v žádném potravinovém doplňku, který je určen pro tvorbu mužských pohlavních buněk, zvýšenou produkci spermatu a zlepšení jeho kvality ve všech parametrech (počet spermií, progresivní a celková pohyblivost, morfologie, objem).

V urologii se vitamin E používá v léčbě **Peyronieho choroby (induratio penis plastica)**. Scott a Scardino popsali již v roce 1948 efekt podávání vitaminu E v léčbě Peyronieho choroby, založený na jeho antioxidačních vlastnostech (10). Tato terapie vzhledem pro své nízké náklady a minimální rizika je doposud široce akceptována, i když doposud chybí studie, které by srovnávaly léčebný efekt s kontrolní skupinou s přirozeným průběhem nemoci.

Důležitým zdrojem vitaminu E ve výživě jsou rostlinné oleje, z nichž nejbohatší je olej z obilných klíčků. Dále je obsažen v živočišných tucích, mléce a mléčných výrobcích. Biologická dostupnost vitaminu E výrazně závisí na schopnosti jedince trávit a vstřebávat tuk.

Snížení obsahu tuku v potravě vede i ke snížení příjmu vitaminu E.

Denní doporučená dávka vitaminu E pro dospělé je 8–10 mg (4), nejvyšší tolerovaná dávka činí 1 000 mg na den.

Mezi hlavní příznaky deficitu vitaminu E patří sterilita, poruchy spermiogeneze, v neurologické oblasti pak snížení reflexů, dyskoordinace pohybů a ložisková poškození mozku. Oční projevy se manifestují kataraktou a poruchou funkce sítnice.

Toxicita vitaminu E je velmi malá. Lidé, kteří dlouhodobě překračují dávku 1 000 mg za den, mohou trpět prodlouženou dobou krevní srážlivosti, bolestmi hlavy, únavností a ztrátou chuti k jídlu.

Vitamin K

Tento vitamin je **nezbytný pro správnou funkci procesu srážení krve**. Je nutný pro tvorbu hemokoagulačních faktorů (protrombin, faktor 7, 9 a 10). Proto se mu někdy také říká protikrvácivý vitamin. Dále je důležitý pro stavbu silných kostí a odvrací osteoporózu.

Vitamin K se vyskytuje v poměrně velkém množství v listové zelenině (brokolice, špenát, zelené listy zelí). Dalším zdrojem jsou některé rostlinné oleje (sójový), játra a mléko. Mimo potraviny se vitamin K tvoří v tlustém střevě činností bakterií.

Denní příjem vitaminu K by měl být 1 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Horní tolerovaný limit se udává 400 mg/den (4). Nedostatek vitaminu K bývá vzácný, může se vyskytnout při poruchách absorpce tuků, onemocněních žlučových cest a jater, při celiakii a parazitárních onemocnění trávicího traktu.

Deficit vitaminu K se projevuje poruchami krevní srážlivosti (zvláště nebezpečné je u novorozenců a dětí do 6 měsíců). Toxicita vitaminu K je prakticky zanedbatelná.



LITERATURA

1. Zadáč Z. Malnutrice a umělá výživa. In: Klener P. Vnitřní lékařství. Praha: Galén. 2001: 680–702.
2. Norris M. Reader's Digest Guide to Vitamins, Minerals and Supplements. London: Reader's Digest Association Limited, 2000: 27.
3. Zadáč Z. Výživa v intenzivní péči. Praha: Grada Publishing, 2008: 159–174.
4. Svačina Š. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén. 2010: 340–343.
5. Zadáč Z. Magnézium a další minerály, vitaminy a stopové prvky ve službách zdraví. Brěclav: Adamira, 2010: 11–44.
6. Stejskal D. Urolitiáza. Praha: Grada Publishing. 2007: 102–149.
7. Bartoníčková K. Urolitiáza. Postgraduální medicína. 2006, 6: 224–227.
8. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. Drugs, 2004, 64: 245–275.
9. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK. Associations between serum vitamin D and adverse pathology in men undergoing radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2016, 22: 1463.
10. Scott WW, et al. A new concept in the treatment of Peyronie's disease. South. Med. J. 1948. 41: 173–177.



Vliv vitaminů, minerálů a stopových prvků na lidské zdraví s podrobnějším zaměřením na urogenitální systém. Jaká rizika přináší jejich deficit či předávkování? – 2. část

Jiří Kladenský

UROINTEGRITAS, s. r. o., Dům zdraví Marty Hartlové, Brno

Tak, jak bylo uvedeno v předchozí kapitole o vlivu vitaminů na lidský organismus, platí stejně o minerálech a stopových prvcích, že o jejich vlivu na lidský organismus bylo doposud napsáno nepřeborné množství článků a knih. Avšak vzhledem k tomu, že publikace vydávají často sami výrobci potravinových doplňků, jsou tyto někdy psány tendenčně s cílem ovlivnit a přesvědčit čtenáře o nezbytnosti užívání těchto přípravků, přičemž jejich odborná validita je často zkreslená a tendenční. Z tohoto důvodu zde bývá riziko, že u konzumentů těchto potravinových doplňků při jejich nadměrném užívání v důsledku reklamních doporučení může poměrně snadno dojít k předávkování těmito minerály a stopovými prvky se všemi negativními následky. V přehledném článku jsou o těchto látkách pro naši orientaci stručně uvedeny základní fakta a údaje. U látek, které mají bezprostřední vliv na urogenitální systém (Na, K, Ca, Mg, P, Zn, Se), bude v článku pojednáno podrobněji.

Klíčová slova: minerály, stopové prvky, doporučená dávka, deficit, předávkování.

Effect of vitamins, minerals, and trace elements on human health with a focus on the urogenital system. What are the risks involved in their deficiency or overdose? – 2nd part



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jiří Kladenský, jiri.kladensky@mybox.cz
UROINTEGRITAS, s.r.o., Jugoslávská 13, 613 00 Brno

Převzato z: Urol. praxi 2017; 18(3): 109–114

Článek přijat redakcí: 1. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2017



What was mentioned in the previous chapter on the effect of vitamins on the human body applies as well to minerals and trace elements, namely that abundant literature has been published on their effect on the human body; however, given the fact that some of the publications are produced by the manufacturers of food supplements themselves, these are frequently written in a tendentious way in order to persuade the reader of the necessity of taking such products, and their scientific validity is often biased. For this reason, there is a risk that, due to excessive use because of advertising, the users of these food supplements can relatively easily overdose with these minerals and trace elements with all the subsequent negative effects. The review article briefly presents the basic facts and data on these substances. Those substances that have an immediate effect on the urogenital system (Na, K, Ca, Mg, P, Zn, Se) are dealt with in more detail.

Key words: minerals, trace elements, recommended dose, deficiency, overdose.

Minerály jsou v těle obsaženy v malém množství, celkově tvoří asi 4 % tělesné váhy (1). Tyto anorganické látky jsou zcela nezbytné pro celou řadu životních procesů: od udržování vodní a iontové rovnováhy, tedy udržování stálosti vnitřního prostředí organismu, až po formování kostí, normální činnost srdce, nervové soustavy, zažívacího a močového traktu. Pro lidský organismus je nezbytných 22 prvků, z nichž sodík, draslík, vápník, hořčík a fosfor se nazývají hlavními prvky (makroprvky). Ostatní prvky, které člověk potřebuje pro své zdraví pouze v nepatrných dávkách, se nazývají stopovými prvky (mikroprvky) (1).

Minerály ve výživě

Sodík (Natrium)

Základní funkcí sodíku (Na) je, že **představuje základní kation a osmoticky efektivní složku extracelulární tekutiny**. Příjem Na se pohybuje mezi 150–280 mmol/den (2). 80–90 % Na přijímaného do organismu je k potravinám přidáváno a pouze 10 % je obsaženo přírodně (3). Potraviny, které mají vysoký obsah soli jsou: uzeniny, sýry a slané pečivo. Konzumace

potravin obsahujících vysoký obsah soli představuje denní příjem 6,5 g (280 mmol Na). Jestliže jsou tyto vysoce slané potraviny ze stravy vyloučeny, klesne obvykle příjem soli na 1 g Na (3). S nadměrným přívodem soli v průmyslově rozvinutých zemích je spojováno vysoké procento výskytu vysokého krevního tlaku v těchto zemích.

K **hypernatremii** dochází za situace, kdy se mění poměr mezi zásobou Na a jeho distribučním prostorem (extracelulární tekutinou) ve prospěch sodíkového kationtu. K těmto stavům dochází při ztrátách vody z organismu při průjmech, horečkách, popáleninách, profuzním pocení, při renálních ztrátách vody u nefrogenního i centrálního diabetu insipidu, výrazné glykosurii či vysokém vylučování urey. Hypernatremii může také vyvolat hyperaldosteronismus a Cushingův syndrom, iatrogeně pak přívod hypertonických solných roztoků. **Klinický obraz hypernatremie souvisí se snížením nitrolebního tlaku** a s vývojem dehydratace mozku. Projevuje se neklidem, zmateností, svalovými záškuby, hyperreflexií a spasticitou (2).

K **hyponatremii** naopak dochází, jestliže se poměr mezi Na a jeho distribučním prostorem mění v neprospěch Na⁺. K těmto stavům dochází **při ztrátách Na** trávicím ústrojím (zvracení, průjmy), ledvinami (např.



u hypoaldosteronismu), **u edémů** při městnavém srdečním selhávání, nefrotickém syndromu, jaterní cirhóze, při hypoalbuminemii, **z endokrinologické** příčiny u hypokortikalismu, a dále při tzv. „intoxikaci vodou“ u primární polydypsie či polydypsie z psychogenních příčin. **Klinický obraz hyponatremie souvisí se zvýšením nitrolebního tlaku a se vznikajícím edémem mozku.** Projevuje se poruchami chování, jako je dezorientovanost, letargie či apatie, bolestmi hlavy, anorexií a nauzeou (2).

Vzhledem k tomu, že je prokázána souvislost mezi vysokým příjmem Na, natriurií a zvýšenou exkrecí promotorů krystalizace (zejména **zvýšení kalciurie**), **doporučujeme v metafylaxi kalciumoxalátové litiázy omezení kuchyňské soli.** Zejména u hyperkalciurie absorptivního typu I je žádoucí omezení příjmu soli na 2–3 g/den, protože její vyšší příjem může snížit citraturii a omezit hypokalciurický efekt thiazidů (4).

Draslík (Kalium)

Draslík (K) je jedním z nejrozšířenějších prvků v těle. **K je na rozdíl od Na iontem intracelulárním**, 98 % K se nachází uvnitř buněk (5). Je dobře si připomenout a uvědomit, že rozdíl mezi koncentrací K uvnitř buňky a v zevních tělesných tekutinách je zajišťován sodíko-draslíkovou pumpou, která je jedním z hlavních funkčních mechanismů živé buňky. Přísun K z potravin je vysoký, vstřebává se ho z nich 90–95 %. Plazmatická koncentrace K je 4–5 mmol/l, z čehož asi 10–20 % je vázáno na bílkovinu (5). Většina přijatého množství K je vylučována močí, vylučování stolicí je významné při průjmech, zvracení nebo při odsávání žaludeční šťávy. Největší obsah K je ve svazech, v játrech a ostatních parenchymatózních orgánech. K je pro organismus životně důležitý iont, jeho funkce je nepostradatelná v procesu růstu a dělení buněk, účastní se funkce kardiovaskulárního

systému, svalstva (při svalovém stahu), ledvin, dýchacího, endokrinního a nervového systému (vedení nervového vzruchu).

Denní doporučená dávka K pro obě pohlaví od 11 let je stanovena na 3 100 mg na den (3). Nejbohatším zdrojem K v potravě jsou brambory, peckovité ovoce (meruňky, švestky), sušené ovoce a banány.

Ke vzniku **hypokalemie** může dojít zvýšenou **ztrátou K ledvinami** (podávání diuretik, při chronické metabolické alkalóze, hyperaldosteronismu, při poškození tubulárních funkcí u nefritidy, u Bartterova syndromu), z mimoreálných příčin **zvýšenou ztrátou K trávicím ústrojím** (zvracení, odsávání obsahu GIT nazogastrickou sondou, průjmy – zejména chronické při dlouhodobém užívání projímadel, střevní píštěle, hladovění – např. u mentální anorexie) nebo **přesunem K z extracelulárního prostoru do intracelulárního** (vlivem některých léků – vyšší dávky inzulínu, katecholaminů, některé intoxikace, při metabolické alkalóze).

Mezi hlavní příznaky hypokalemie patří poruchy srdečního rytmu, změny na EKG, neuromuskulární projevy (svalová slabost, parestezie, svalová paralýza končetin).

Hyperkalemie může být projevem přesunu K z buněk do mimobuněčné tekutiny nebo nedostatečným vylučováním draslíku ledvinami. Hlavními příčinami přesunu K z buněk do mimobuněčné tekutiny je hypoxie, akutně vzniklá acidóza, předávkování betablokátory, ACE-inhibitory, digitalisem, infuze manitolu a plazmaexpandérů. Dále crush syndrom a rhabdomyolýza s uvolněním intracelulárního K. Příčinou sníženého vylučování K ledvinami bývá nejčastěji akutní renální selhání, hypovolemie, užívání K+ šetřících diuretik, heparinu a kortizolu. Nejvýraznějšími klinickými příznaky hyperkalemie jsou neuromuskulární poruchy a poruchy srdečního rytmu, které mohou skončit fibrilací srdečních komor a srdeční zástavou.



Nedostatek draslíku je spojován s výskytem hyperkalciurie (6). Doposud však nebyly prezentovány studie, které by prokázaly pozitivní vliv podávání K na snížení rizika vzniku nebo recidiv urolitiázy (4). **U hypocitraturické kalciové litiázy podáváme kalium citrát, čímž dochází k vazbě citrátu s vápníkem a poklesu saturace moči pro kalcium oxalát.**

Fosfor

Fosfátový anion je nejhojnější intracelulární anion a je nezbytný pro strukturu membrán, transport a zásoby energie v buňkách. Dále umožňuje svalovou kontrakci a vedení nervového vzruchu periferním nervem. Kostní růst a především mineralizace kostí vyžadují kromě kalcia i dostatek fosforu (P). Fosfáty cirkulující v krvi zajišťují udržování acidobazické rovnováhy. Metabolismus P je ovlivňován parathormonem, který zvyšuje jeho renální exkreci a vitaminem D, který zvyšuje jeho intestinální absorpci a renální exkreci.

Denní potřeba P se pohybuje mezi 1 600–2 400 mg za den pro muže a 1 200–1 600 mg za den pro ženy (3). P se v lidské výživě nejvíce nachází v mléce a mléčných výrobcích, v mase, rybách a obilninách. Minimální příjem P za den by měl být 800 mg. Deficit P bývá poměrně vzácný, neboť P je z potravy snadno dostupný. Mírná **hypofosfatemie** (0,6–0,8 mmol/l) bývá u hyperparathyreózy, osteomalacie (absence vitaminu D), u hypomagnezemie, akutní alkalózy a u hemodialyzovaných pacientů. K závažné hypofosfatemii (pod 0,6 mmol/l) může dojít u diabetické ketoacidózy, intenzivní realimentaci, chronického alkoholismu (2). Klinicky se stav projevuje slabostí, myalgiemi, plicní insuficiencí, městnavou kardiomyopatií, poruchami periferních nervů (parestezie, přechodné obrny) a poruchami funkce CNS (agresivita, deprese, zmatenost).

Hyperfosfatemie bývá poměrně vzácná. Nejčastější příčinou bývá chronická renální insuficience, hypoparathyreóza, akutní nekróza tumorů a intoxikace vitaminem D. Klinické příznaky závažnější hyperfosfatemie jsou důsledkem tvoření kalciofosfátových precipitátů a následnou hypokalcemií a tetanickými křečemi. Může vzniknout **nefrokalcinóza** s následným renálním selháním. Kalcifikace se mohou rovněž objevit v plicích a srdci (2).

Vyšší příjem fosfátů vede k vyšší fosfaturii a poklesu kalciurie. Tento efekt se využívá u absorpční i renální hyperkalciurie. V některých zemích se doporučuje podávání anorganických fosfátů (ortofofátů) v metafylaxi kalciumoxalátové litiázy. Při perorálním podávání anorganického ortofosfátu se asi 50% vyloučí močí. Současně stoupne vylučování pyrofosfátu, který je účinným inhibitorem krystalizace kalcium oxalátu. Klesá kalciurie a naopak stoupá citraturie (4).

Vápník (Kalcium)

Normální koncentrace kalcia (Ca) je nesmírně důležitá pro řadu fyziologických procesů v těle a za normálních okolností je v konstantním rozmezí – mezi 2,2–2,5 mmol/l (2). Pro lidský organismus je **vitálně důležitý**. Je nezbytný pro srážení krve, svalovou kontrakci – včetně srdečního svalu, pro funkci nervové soustavy a řadu buněčných aktivit. Dodává tkáním, zejména kostem a zubům, jejich tvrdost a mechanickou odolnost. **Hlavními regulátory pohybu Ca v organismu jsou vitamin D, parathormon a kalcitonin.** Parathormon zajišťuje dostatečný přívod Ca do oběhu společně s vitaminem D působením na střevo, ledvinu a na uvolnění Ca z kostí. Kalcitonin působí antagonisticky – při vzestupu Ca v krvi zablokuje jeho uvolňování z kostí.



Pro dospělé je hlavním zdrojem Ca mléko a mléčné výrobky (zejména sýry), potom obilniny a zelenina s ovocem. Doporučená dávka Ca pro dospělé do 50 let je 1 000 mg za den, pro osoby nad 50 let 1 200 mg na den, pro těhotné a kojící pak dokonce 1 300 mg za den (3).

Hyperkalcemie vzniká při **nadměrné kostní resorpci nebo nadměrné absorpci Ca trávicím ústrojím**, což vede ke zvýšení hladiny Ca v krvi, která převyší kapacitu ledvin vyloučit ho do moči. Nejčastější příčinou hyperkalcemie je zvýšená kostní resorpce z osteoklastů, které jsou stimulovány parathormonem a vitaminem D. Méně častou příčinou hyperkalcemie je narušené vylučování kalcia ledvinami nebo nadměrná resorpce kalcia trávicím ústrojím, která může být vyvolána nadměrným podáváním vitaminu D nebo vzniká při některých onemocněních, jako je sarkoidóza nebo lymfom, při nichž se tvoří aktivní metabolit vitaminu D (2). **Nejdůležitějším ochráncem před zvýšením kalcemie jsou ledviny. Proto hyperkalcemii téměř vždy předchází hyperkalciurie.** Nejčastějšími dvěma příčinami hyperkalcemie jsou primární **hyperparathyreóza a nádorová onemocnění**. Dalšími, již mnohem méně častými příčinami hyperkalcemie, mohou být intoxikace vitaminem D nebo vitaminem A, hyperthyreóza, imobilizace, podávání thiazidů ve vyšších dávkách. Nejčastějšími příznaky hyperkalcemie jsou poruchy nervového systému (letargie, křeče, zmatenost, delirium) a poruchy funkcí trávicího ústrojí (nevolnost, anorexie, zvracení, bolesti břicha). Výrazné bývají dále příznaky srdeční, zejména poruchy srdečního rytmu. Z renálních příznaků vede hyperkalcemie k polyurii a následné polydipsii. **Komplikací dlouhotrvající hyperkalcemie je tvorba nefrolitiázy či nefrokalcinózy.**

K **hypokalcemii** dochází při sníženém vstřebávání Ca střevem nebo při jeho zvýšené ztrátě trávicím ústrojím nebo ledvinami. Další příčinou

může být nízká sekrece parathormonu, zvýšené vychytávání Ca kostí nebo hypomagnezemie. Klinický obraz hypokalcemie závisí na rychlosti jejího vzniku. Čím rychleji se vyvine, tím jsou její příznaky výraznější. Nejdramatičtější klinický projev hypokalcemie je tetanická křeč. Může se také vyskytnout laryngospasmus či bronchospasmus, mohou se objevit synkopy. Všechny tyto popisované příznaky jsou odvozeny od zvýšené neuromuskulární dráždivosti.

Hyperkalciurie je společně s hyperoxalurií nejčastější metabolickou příčinou kalcium-oxalátové litiázy. Tiselius (6) uvádí pro vznik litiázy jako **rizikovou koncentraci vápníku v moči již od hodnoty 6,5 mmol/den**. Každá diagnosticky definovaná kategorie kalciové litiázy z hlediska metabolické příčiny, ať se jedná o kalciovou litiázu **absorpčního, renálního** nebo **resorpčního typu hyperkalciurie**, má již dnes stanoveny jasně definované postupy stran metafylaxe.

Hořčík (Magnezium)

Hořčík (Mg) je jedním z nejrozšířenějších a nejdůležitějších prvků na naší planetě. V lidském těle je Mg čtvrtým nejhojnějším kationtem, vedle draslíku je druhým nejčastějším intracelulárním kationtem. Je součástí velkého množství enzymů a molekul ATP a ADP. Je aktivátorem více než 300 enzymových systémů. Má nepostradatelný význam pro získávání energie, stabilizuje makromolekulární struktury (DNA, RNA, ribozomy) a asistuje při syntéze proteinů. Podmiňuje acetylaci CoA a funkci některých enzymů Krebsova cyklu. Je důležitý pro funkci svalů, myokardu, přenos vzruchu a funkci nervové tkáně. Podílí se na regulaci membránového transportu a na distribuci elektrolytů, je stavební jednotkou kostí, které současně slouží jako zásobárna tohoto prvku v těle. I když je Mg v zevním prostředí



dostatečně rozšířen, jeho nedostatek ve výživě v průmyslově rozvinutých zemích je častý a stále se prohlubuje (3).

U dospělých je celkový obsah Mg v těle v rozmezí 23–27 g. Asi 60 % Mg je v těle uloženo v kostech. Ostatních přibližně 40 % je obsaženo ve svalech, játrech, ledvinách a nervové tkáni. Pouze 1 % celkového obsahu tělesného Mg je obsaženo v tělesných tekutinách, méně než 0,3 % je obsaženo v krvi (3). Hlavním místem, kde se u člověka Mg vstřebává, je tenké střevo. Mg se z organismu vylučuje především močí. V menším množství se vylučuje stolicí a kůží. Ztráty pocením však mohou být někdy významné, zejména u lidí vykonávajících těžkou tělesnou práci a u sportovců. Velká část populace trpí nedostatkem Mg, což dokazuje například rozsáhlá studie zabývající se nedostatkem Mg v populaci, která byla provedena ve Spojených státech (3).

Doporučená dietní dávka Mg pro osoby středního věku odpovídá 420 mg Mg na den pro muže a 320 mg pro ženy (5). Hlavním zdrojem Mg v potravě je zelenina, ovoce, obilniny a výrobky z obilí. Z nápojů pak zejména **minerální voda Magnesia**. Její výhodou je, že patří mezi slabě až středně mineralizované vody **s vysokým obsahem magnezia, jehož obsahuje 170 mg/litr** (např. natria obsahuje pouze 6,1 mg/l), proto je vhodná k pravidelnému pití.

K **hypomagnezemii** dochází buď nedostatkem hořčíku v potravě při jeho zvýšené potřebě (namáhavá fyzická práce), případně jeho zvýšenými ztrátami močí a stolicí. Snížený příjem způsobuje dlouhodobé hladovění, alkoholismus či dlouhodobá parenterální výživa. Gastrointestinální ztráty způsobují malabsorpční stavy, průjmy, biliární píštěle, resekce střeva a nazogastrické odsávání. Ztráty močí jsou většinou způsobeny vlivem užívaných léků. **Téměř všechna diuretika zvyšují magneziurii.** Magneziurie z poškozených tubulů může vzniknout při léčbě aminoglykosidy, cispla-

tinou, amfotericinem B a cyklosporinem (2). Dalšími příčinami mohou být hyperaldosteronismus, hypokalemie a kongenitální tubulární defekty reabsorpce Mg(2+). Mezi typické příznaky nedostatku magnezia patří psychická deprese, svalová slabost, závratě, sklon ke křečím (zejména dolních končetin!), zvýšená únava.

Hypermagnezemie je mnohem vzácnější než hypomagnezemie. Lze říci, že k přetížení magnezii za normálních okolností prakticky nedochází, pouze výjimečně u renálního selhávání či u dlouhodobého nadměrného užívání antacid obsahujících Mg. Dalšími možnými příčinami může být intoxikace alkoholem nebo vitaminem D či nedostatečnost nadledvin. Hypermagnezemie se klinicky projevuje poruchami nervového systému, v krajních případech poruchami vědomí a útlumem dechového centra.

Hořčík má zásadní význam v prevenci a metafylaxi urolitiázy. Tiselius (6) uvádí koncentraci hořčíku v moči **pod 3,0 mmol/den pro vznik litiázy již jako rizikovou. Mg snižuje výdej kalcium oxalátu močí a současně zvyšuje jeho rozpustnost a stabilitu.** Mg vytváří s oxalátovým aniontem dobře rozpustný komplex magnezium oxalátu, čímž se sníží pravděpodobnost vysrážení nerozpustného kalcium oxalátu. **V prevenci oxalátové litiázy se proto snažíme zvýšit koncentraci Mg a snížit index Ca/Mg v moči.** Podávané Mg jinak nemá vliv na vylučování kalcia, fosforu, pyrofosfátu a citrátů močí (4).

Stopové prvky

Zinek

Zinek (Zn) je znám jako nepostradatelný stopový prvek už od roku 1934 (3). Zinek je nutný pro aktivitu více než 200 enzymů, např. alkalické



fosfatázy, karboanhydrázy, alkoholdehydrogenázy, která působí při oxidaci alkoholu, glutamátdehydrogenázy, je nutný pro angiotenzin konvertující enzym (ACE) a je nezbytný pro aktivitu DNA- a RNA-polymerázy, a tím pro syntézu nukleových kyselin a bílkovin, **má význam pro gonadální funkci mužů, zejména pro spermatogenezi a produkci testosteronu** (2). Zn snižuje toxický účinek olova a kadmia (7).

Zn je obsažen v mnoha potravinách, ze živočišných produktů je však absorbován snadněji než z rostlinných. Bohatými zdroji Zn je zejména červené maso, ústřice, játra a sýry. Rovněž obilniny a výrobky z obilí jsou bohaté na Zn. Denní doporučená dávka pro dospělé je od 12 do 15 mg (5). Nedostatek Zn bývá častější u osob v malnutrici a poměrně častý je u alkoholiků. Mezi příznaky deficitu Zn patří psychosomatické a psychomotorické poruchy (deprese, apatie poruchy řeči, ataxie), záněty kůže a kožní ekzémy (zejména kolem úst, v okolí konečníku a na akrálních částech těla), trávicí potíže (průjmy, snížená chuť k jídlu, poruchy chuťových vjemů), porucha buněčné imunity (pokles počtu a diferenciace T-lymfocytů), poruchy smyslového vnímání (snížení chuťových vjemů, šeroslepost, fobofobie). **Deficit Zn působí oligospermii, snížení motility a zhoršení morfologie spermií** (8, 9, 10). Je rovněž prokázán vliv deficitu Zn na ovariální funkce (poruchy menstruace) a na komplikace v graviditě (hypertenze, předčasný porod) (2).

Toxicita Zn se projevuje, je-li překročena doporučená denní dávka 10–30x. Akutní a chronické otravy jsou popsány jako choroby z povolání u osob vdechujících páry nebo prach kovového Zn. Vysoký příjem Zn (zejména ve formě potravinových doplňků) výrazně snižuje vstřebávání mědi (Zn kompetitivně obsazuje přenosovou bílkovinu ve střevě), což vede k anémii mikrocytárního typu, snížení množství bílých krvinek a změně struktury vlasů (předčasné šedivění).

Měď

Měď (Cu) je po zinku a železu třetím nejhojněji zastoupeným esenciálním stopovým prvkem v těle.

Na rozdíl od zinku nemá Cu tolik fyziologických rolí, ale zato velmi významných. Většina enzymů, ve kterých je Cu obsažena, hraje důležitou roli v přenosu kyslíku. Nejrozšířenějším enzymem v tomto ohledu je cytochromoxidáza. Cu se významně uplatňuje v metabolismu železa, glukózy a při tvorbě kožního pigmentu (melaninu). Krvetvorby – syntézy hemoglobinu se účastní prostřednictvím feroxidázy I a feroxidázy II. Cu je součástí faktoru srážení krve V a uplatňuje se při tvorbě vazivové tkáně, v termoregulaci a ovlivňuje imunitní reakce.

Cu se vstřebává v tenkém střevě a v menším množství v žaludku. Dlouhodobé užívání zinku snižuje vstřebávání mědi. Hlavním přenašečem pro měď v krvi je bílkovina ceruloplasmin. Zdrojem Cu v potravě je zelená zelenina, ryby, vnitřnosti (zejména vepřová játra), celozrnné pečivo, luštěniny a ořechy.

Doporučená denní dávka Cu se udává od 1,5 do 3 mg (3).

Deficit Cu sice není častý, ale pokud existuje, je často opomíjen. Příčinou deficitu bývá enteropatie a malabsorpční stavy, realimentace s nedostatečným přívodem stopových prvků, dlouhodobá deficitní parenterální výživa a Menkesova choroba, což je vzácná vrozená porucha s deficitem Cu.

Nejčastějším projevem deficitu Cu je **mikrocytární hypochromní anémie**, která nereaguje na příjem železa, leukopenie, osteoporóza a předčasné šedivění vlasů.

Cu je relativně toxický prvek. Ukládá se ve tkáních, jestliže dlouhodobě užívání je 200–500x vyšší, než je doporučená denní dávka (3). Toxické projevy byly např. opakovaně pozorovány u vinařů, kteří používají roztok



Cu k ošetřování vinné révy před škůdci. Volná Cu se ukládá v mozkových buňkách, játrech a v renálních tubulech. Vysoké koncentrace Cu i v séru se projevují ikterem s poškozením jater, ledvin a s často fatální hemolýzou.

Vrozenou poruchou s hromaděním mědi je **Wilsonova choroba**. Choroba byla poprvé popsána Wilsonem v roce 1912 a nemoc je charakterizována neschopností vylučovat měď do žluči, čímž dochází k její akumulaci v játrech (poškození jaterní funkce), v mozku (neurologická symptomatologie), ledvinách a v rohovkách (typický Kayserův-Fleischerův prstenec v očních rohovkách).

Železo

Železo (Fe) slouží především **k transportu kyslíku spojením s hemoglobinem** a myoglobinem. Je obsaženo ve skupině enzymů, které obsahují Fe ve struktuře hemu. Sem patří mitochondriální cytochromy a cytochromy v endoplazmatickém retikulu. Fe je nutné při biosyntéze glukokortikoidů, aldosteronu a pohlavních hormonů. Enzymy obsahující Fe se účastní syntézy DNA, nenasycených mastných kyselin, působí v Krebsově cyklu, při syntéze kolagenu, neurotransmiterů a karnitinu (2).

Fe přichází do organismu z velké části ve formě hemoglobinu a myoglobinu obsaženého v masu. Z hemoglobinu se vstřebává asi 40 % Fe (3). Vstřebávání Fe výrazně ovlivňuje acidita žaludku (při nedostatku žaludeční kyseliny solné se vstřebávání zhoršuje).

Hlavními zdroji Fe jsou vnitřnosti, maso, špenát, listová zelenina a luštěniny.

Doporučená dietní dávka Fe je pro zdravého muže 10 mg a pro zdravou ženu 15 mg (5).

Záleží však také na denních ztrátách Fe, zejména z gastrointestinálního traktu (okultní krvácení, odlupování sliznice trávicího traktu apod.), které se při některých onemocněních mohou výrazně zvýšit.

Deficit Fe se udává jako nejčastější nutriční deficit vůbec. Odhaduje se, že 500–600 milionů lidí trpí anémií z jeho nedostatku (2). Typickým projevem deficitu Fe je **mikrocytární hypochromní anémie**, zvýšená únava, bledost, poruchy regulace tepla, změny v trávicím ústrojí (atrofická sliznice), snížená rezistence proti infekci.

Toxické projevy při předávkování Fe vznikají na podkladě ukládání nadbytečného Fe ve formě hemosiderinu v parenchymatózních orgánech.

Hereditární hemochromatóza je autosomálně recesivní dědičná porucha se zvýšeným vstřebáváním železa ve střevě. Dochází tak k postupnému hromadění železa ve tkáních, což se projevuje zvýšenou únavou, charakteristickými změnami kůže, poruchami srdečního rytmu a sníženou funkcí štítné žlázy. **Často dochází i k postupné atrofii varlat.**

Selen

Selen (Se) významně zasahuje do řady metabolických dějů v organismu. Jednak je součástí enzymů, jež odstraňují reaktivní formy kyslíku, které se tvoří při oxidativních procesech v buňce a pokud se v buňce hromadí, mají nebezpečné účinky na její funkci (3). Se, jakožto důležitý antioxidant, hraje důležitou roli v obraném antioxidantním systému (5). Dále se podílí na metabolismu hormonů štítné žlázy. Řada studií z poslední doby prokazuje, že **selen působí kanceroprotektivně** a může inhibovat iniciační fázi nádorového růstu (2). Nemocní s nádory mívají sníženou sérovou hodnotu Se, v tumorózní tkáni jsou naopak zvýšené hodnoty Se (11). Pravidelný přívod 2,5 μmol Se denně snížil nemocnost



a úmrtnost na karcinomy plic, prostaty a kolorekta (2). **Se se účastní spermiogeneze, ve spermiocytech je jeho obsah vysoký, nedostatek Se může vést k mužské neplodnosti, je nutný i pro metabolismus testosteronu (12). Byl rovněž prokázán vliv podávání selenu na zvýšení motility spermií (13).** Se je rovněž nutný pro buněčnou imunitu, hlavně pro funkci T-lymfocytů.

Vstřebávání Se probíhá v tenkém střevě, zdrojem Se pro organismus jsou maso, vnitřnosti, ryby, obiloviny, mléčné výrobky, česnek, pórek a cibule.

Jako doporučená denní dávka Se pro dospělé se udává 55 µg na den (5).

K příznakům deficitu Se patří kardiomyopatie a zvýšená frekvence kardiovaskulárních onemocnění. Dalšími příznaky bývá úbytek svalstva, snížení fyzické i psychické výkonnosti. Je narušena reprodukční funkce mužů, dochází ke zhoršení funkce štítné žlázy.

Toxicita Se je vzácná. Mezi toxické příznaky patří nauzea, trávicí potíže (zápach z úst po česneku), periferní neuropatie, poškození nehtů, vlasů a bolesti hlavy (tyto příznaky se vyskytují mnohdy již několik dní trvání vysokého přívodu Se u jedinců, kteří požívají vysoké dávky Se formou potravinových doplňků pod vlivem reklamy) (3).

Jód

Základní funkcí jódu (I) v organismu je **účast na tvorbě hormonů štítné žlázy**. Působení I v lidském těle je tedy shodné s působením thyreoidálních hormonů. I je absorbován do organismu v tenkém střevě a po vstupu do krevního oběhu je aktivně vychytáván ve štítné žláze.

I vstupující do štítné žlázy je transportován do centra folikulů štítné žlázy.

Folikulární buňky žlázy pak syntetizují thyreoglobulin, který je důležitý pro tvorbu hormonů štítnice.

Deficit I ohrožuje vývoj lidského plodu. S deficitem I vzniká hypotyreóza, která se projevuje v oblasti nervové a duševní mentální retardace, pomalostí, svalovou slabostí, snížením srdečního výkonu, poklesem bazálního metabolismu a hypotermií. Při závažném deficitu I se zvětšuje štítná žláza a vzniká **struma**.

Denní potřeba I u člověka se pohybuje od 40 do 200 µg za den (5).

Zdrojem I pro člověka v potravě jsou zejména ryby a mořští živočichové, mořská sůl a obilniny, které však rostou v půdě bohaté na jód.

Pokud jde o toxicitu I, k akumulaci I dochází zejména nadměrným přívodem jodidované soli. Projevuje se zrychlením metabolismu, pocity horkosti, agresivitou, exoftalmem a poruchami srdečního rytmu, které mohou vyústit až v srdeční zástavu.

Chrom

Základní funkcí chromu (Cr) je ovlivnění metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů. Je důležitý pro schopnost inzulínu vázat se na inzulínové receptory na povrchu buňky, které řídí vstup glukózy do buňky. Suplementace Cr zlepší utilizaci glukózy a sníží potřebu exogenního inzulínu při intoleranci glukózy a inzulínové rezistenci. Cr dále snižuje koncentraci celkového cholesterolu a triacylglycerolů v krvi. Suplementace Cr má anabolický efekt, pozitivně ovlivňuje imunitní funkce a v období zvýšené zátěže organismu snižuje citlivost ke stresu (2).

Potravinovými zdroji Cr jsou celozrnné obilniny, maso, ořechy, luštěniny, brambory a pivovarské kvasnice. Doporučená dietní dávka Cr se udává 25 µg za den (5).

Pokud jde o příznaky deficitu Cr, v experimentálních studiích vedla strava chudá na Cr k poruchám metabolismu glukózy, tuků a bílkovin. Stran toxicity



Cr je nutné si uvědomit, že Cr se do organismu dostává především inhalací vzduchu, který je kontaminován průmyslovými emisemi. U dlouhodobě exponovaných jedinců dochází ke vzniku vředů v dýchacích cestách, ústech, k zánětům spojivek a rohovky a ke kožním změnám.

Po perorálním požití Cr může dojít k letální otravě. Za letální dávku se považuje příjem 50–70 mg/kg rozpustných chromanů (2).

Mangan

Mangan (Mn) je součástí řady enzymů, které jsou důležité při produkci energie z mastných kyselin, pro syntézu cholesterolu a uvolňování tuků nahromaděných v játrech (3).

Mn je obsažen v obilných klíčcích, ovesných vločkách, mandlích, hrachu, rýži, avokádu, špenátu a dalších druzích zeleniny. Dále je obsažen v některých nápojích, zejména čaji.

Doporučený příjem Mn se pohybuje mezi 2–5 mg za den (5).

Při dlouhodobém deficitu Mn byly popsány kožní zánětlivé projevy, hypocholesterolemie a pokles triacylglycerolů.

Toxické projevy při nadbytku Mn ve stravě popsány doposud nebyly, toxické známky však byly popsány před mnoha lety u horníků, kteří vdechovali Mn při práci. Ty se projevily syndromem tzv. manganového šílenství, doprovázeného psychickými poruchami a příznaky podobnými Parkinsonově nemoci (3).

Fluor

V organismu se fluor (F) vyskytuje v kostech a zubech ve formě nerozpustných krystalů fluoroapatitu. F má zásadní význam pro růst zubů, na jejichž povrchu brání růstu bakterií. Další funkcí F je ochrana proti patologické demineralizaci kostí.

Denní spotřeba F se udává na 1–3 mg (3).

Hlavním zdrojem F je pitná voda, mořské ryby, mořská sůl a některé druhy čaje. Nedostatek fluoru se projevuje zvýšenou kazivostí zubů, toxické projevy pak tzv. **fluorózu**, kdy se soli fluoru kumulují v kostech a vzniká jejich osteoskleróza. Tvoří se osteofyty, kalcifikace šlach a vaziva a na zubní sklovině se tvoří načernalé skvrny.

Molybden

Molybden (Mo) je stopovým prvkem důležitým pro metabolismus pyrimidinu, purinů a vznik kyseliny močové. Dále je obsažen v enzymech důležitých pro funkci glukokortikoidů.

Nedostatek Mo má za následek tachykardii, vrozené poruchy mozku, mentální poruchy, hyperurikozurii.

Jako doporučená denní dávka se uvádí 0,78–2,6 µg.

Zdrojem Mo jsou luštěniny, mléko a mléčné výrobky, ovoce a zelenina.

Toxické působení Mo je nízké; vzhledem k tomu, že nadbytek Mo v potravě výrazně snižuje vstřebávání Cu a vede k deficitu Cu, toxické účinky jsou podobné deficitu Cu (2).

Lithium

V medicíně je lithium (Li) známo jako prostředek užívaný v psychiatrii u pacientů s manickými příznaky.

Dietní množství Li by mělo být od 200 do 600 µg. Bohatými zdroji Li v potravě jsou vejčička, ryby, maso, mléko a mléčné výrobky a zelenina.

K deficitu Li prakticky nedochází, při používání Li v psychiatrické léčbě je riziko předávkování tímto prvkem, které se projevuje svalovými křečemi a poruchami vědomí.



Kobalt

Kobalt (Co) je součástí vitaminu B12, který aktivuje řadu enzymů. Má úlohu zejména při tvorbě erythropoetinu, dále se podílí na vychytávání jódu při syntéze hormonů štítné žlázy. Deficit i nadbytek Co vedou k tvorbě strumy.

Hlavním zdrojem Co v potravě je listová zelenina a játra.

Deficit i předávkování Co je vzácné, k příznakům deficitu patří anémie, hubnutí, nechutenství a zpomalení růstu, k toxickým příznakům pak kardiomyopatie a hyperplazie štítné žlázy s příznaky myxedému (2).

LITERATURA

1. Norris M. Reader's Digest Guide to Vitamins, Minerals and Supplements. London: Reader's Digest Association Limited, 2000: 28.
2. Svačina Š. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén. 2010: 34–77.
3. Zadák Z. Magnézium a další minerály, vitaminy a stopové prvky ve službách zdraví. Břeclav: Adamira, 2010: 45–78.
4. Stejskal D. Urolitiáza. Praha: Grada Publishing. 2007: 102–149.
5. Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. Praha: Grada Publishing. 2008: 109–189.
6. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. BJU Int. 2003. 91: 758–767.
7. Samman S. Zinc and Cooper. Essentials of human nutrition. New York : Oxford Univ Press. 2007: 138–144.
8. Omu AE. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. Eur J Obstet Gynecol reprod Biol. 1998. 79: 179–184.
9. Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. Relationship between Zinc Concentrations in Seminal Plasma and Various Sperm Parameters. International Urology and Nephrology. 1999. 31: 401–408.
10. Ebisch IM. The importance of folate, zinc and antioxidants and pathogenesis and prevention of subfertility. Hum Reprod Update. 2007. 13: 163–167.
11. Kvíčala J. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, prozřetelnost či nutnost? Interní medicína pro praxi. 2003. 6: 295–300.
12. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH. Role of selenium in male reproduction – a review. Anim Reprod Sci. 2014. 146: 55–62.
13. Hawkes WC, Turek PJ. Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men. J Androl. 2001. 22: 764–772.



Několik poznámek k doporučením pro diagnostiku a terapii dyslipidemií ESC/EAS 2016

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Doporučené postupy pro management dyslipidemií EAS a ESC publikované v srpnu 2016 představují rozsáhlý referenční dokument shrnující vývoj za pět let od publikace jejich první verze v roce 2011. Reflektují poznání učiněné v mnoha oblastech – od diagnostiky a stratifikace kardiovaskulárního rizika, přes stanovení léčebných cílů, vedení terapie, až k problematice dyslipidemií ve vybraných specifických skupinách pacientů. Nevynechávají ani otázky nežádoucích účinků léčby či aktuální otázku adherence. Následující text připomíná vybrané pasáže z obsáhlého dokumentu se stručným komentářem.

Klíčová slova: doporučení, dyslipidemie, hypolipidemika, cílové hodnoty, adherence.

Some comments on the 2016 ESC/EAS guidelines for diagnosing and treating dyslipidaemias

The ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias published in August 2016 represent a large reference document summarizing the development over the five years since the first version was published in 2011. They reflect the knowledge achieved in many areas – from diagnosis and cardiovascular risk stratification to setting therapeutic goals and guiding management to the issue of dyslipidaemias in selected specific groups of patients. Also discussed are medication adverse effects or the current issue of adherence. The present article highlights selected sections from the comprehensive document by briefly commenting on them.

Key words: guidelines, dyslipidaemia, lipid-lowering drugs, target levels, adherence.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D, michal.vrablik@vfn.cz
Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 02 Praha

Převzato z: Med. praxi 2017; 14(2): 58–60
Článek přijat redakcí: 30. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2017



V loňském roce se doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií autorských kolektivů složených z expertů evropských společností dočkaly po pěti letech velmi nutné revize (1). Vždyť další údaje o etablovaných i nových postupech v této oblasti se (podobně jako v ostatních oblastech medicíny) hromadí velmi rychle, a tak se pětileté období zdá spíše příliš dlouhé. Na 72 stránkách celého znění guidelines najdeme řadu novinek, ale i potvrzení platných postupů. Autoři citují celkem 485 literárních odkazů tvořících základní bázi pro vytvoření souhrnného dokumentu, jímž se budeme v klinické praxi řídit i u nás, neboť samostatná česká guidelines jistě nikdo neočekává, jakkoli komentář k nim ve formě stanoviska si jistě neodpustíme. „Lipidová“ doporučení následovala své příbuzné doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění s několikaměsíčním odstupem, a tak můžeme říci, že se úvodní obecné části obou dokumentů v zásadě překrývají a plně shodují (2).

Co se v zásadě nemění?

Doporučení se ve své úvodní části věnují významu preventivních opatření a komentují metody a nutnost určení kardiovaskulárního rizika. Na prvních stránkách textu si připomeneme, že kardiovaskulární onemocnění i úmrtí patří mezi preventabilní, a že existují různé úrovně intervence. Ta plošná, celopopulační, je v rukou zdravotníků pouze zprostředkovaně a představuje ji podpora vnímání zdravého životního stylu jako něčeho, co je běžné a normální. Na opačném pólu spektra intervencí stojí individualizované poradenství a péče, kterou provádíme rutinně v ordinacích. Je zřejmé, že první jmenované postupy mají v konečném důsledku největší vliv na vývoj zdravotních statistik, zatímco

ty druhé jsou nejúčinnější a nejdůležitější pro intervenci u konkrétního nemocného.

Za základ volby postupu nadále považují revidované doporučené postupy stanovení celkového kardiovaskulárního rizika. Zůstává rozdělení na čtyři kategorie rizika. Zajímavé je v této souvislosti například srovnání různých metod hodnocení rizika KV příhody a jejich výhod a nevýhod při použití v různých skupinách populace. Jistě je užitečné si takové základní pravdy připomenout, lépe tak pochopíme, proč Framinghamský kalkulátor nahradil v posledních doporučeních z USA mnohem širší model Pooled Cohorts Equation, i proč v Evropě nadále používáme systém SCORE (lepší databázi zatím nemáme). Neměnné zůstávají i základní principy intervence založené na režimových opatřeních, na které v indikovaných případech navazuje farmakologická léčba. I přes řadu mediálních zpráv v posledním roce o zásadní změně přístupu k dietním doporučením při léčbě dyslipidemií, nic takového v doporučeních nenajdeme. Platí to, co bylo pravdou i před pěti lety při publikaci předcházející verze guidelines (a jistě i před tím). Z hlediska diety lze za nejdůležitější faktor při určení výsledné hladiny LDL-cholesterolu označit nasycené tuky a nikoli vlastní konzumaci cholesterolu. Nasycené mastné kyseliny (většinou, ale nikoli výlučně, živočišného původu) vedou k down-regulaci receptorů pro LDL částice a tímto mechanismem zvyšují hladiny sérového LDL-c. I proto omezení konzumace živočišných (nasycených) tuků zůstává mezi režimovými opatřeními na prvním místě. Další doporučení v oblasti diety a režimu nedoznala zásadnějších změn. Za zmínku možná stojí snížení limitu pro konzumaci alkoholu na úroveň 10 g alkoholu denně pro ženy a 20 g denně pro muže. Tento posun odráží výsledky některých studií z po-



slední doby, které demonstrovaly, že nejnižší kardiovaskulární i celkové riziko úmrtí bylo pozorováno u abstinentů (3).

Postavení jednotlivých tříd lipidů ponechávají autoři doporučení beze změny. Celkový cholesterol tak zůstává hlavním parametrem pro určení kardiovaskulárního rizika, zatímco hladiny LDL-c představují hlavní léčebný cíl. Hladiny triglyceridů a HDL-c jsou modifikátory rizika bez stanovené cílové hladiny pro léčbu. Zatímco význam hypertriglyceridemie (zejména postprandiální) vzrůstá, význam HDL-cholesterolemie se spíše zmenšuje. Přestože tedy v doporučeních najdeme tabulku SCORE se zohledněním HDL-c, která naznačuje významný vliv tohoto parametru na výsledné celkové KV riziko, musíme připomenout, že máme data dokládající nulovou přidanou hodnotu HDL-c při hodnocení KV rizika pomocí modelu SCORE (4). Na druhé straně hladiny non-HDL-cholesterolu a koncentrace apolipoproteinu B nadále budou sekundárními léčebnými cíli – oba tyto parametry se zvláštní významností v kontextu inzulinové rezistence a diabetu 2. typu.

Ve stati o tom, co se nemění, musíme připomenout i některé stálé farmakoterapeutické postupy. Vzhledem k tomu, že primárním cílem léčby nadále zůstává LDL-cholesterol, není divu, že na prvním místě pro většinu klinických situací zůstávají statiny. V doporučeních najdeme i zmínku o pryskyřicích, jako další možnosti snížení jeho koncentrací, ale musíme realisticky poznamenat, že při absenci moderních vysoce polymerních lékových forem pryskyřic na našem trhu je jejich pozice u nás spíše okrajová. O dalších možnostech ovlivnění hladin LDL-c se zmíníme v odstavci o novinkách, které přinesly doporučené postupy. Farmakoterapie smíšené dyslipidemie nebo hypertriglyceridemie zůstává dominantou (feno)fibrátu, jehož místo v algoritmu léčby nedoznalo

změn. Najdeme jej většinou v kombinaci se statiny při nedostatečné kontrole hypertriglyceridemie a/nebo trvající neuspokojivé kontrole non-HDL cholesterolu při monoterapii statinem. Samostatnou indikací pro fibrát je nadále významná hypertriglyceridemie. Doporučení znovu připomínají prokázané účinky fenofibrátu na průběh mikrovaskulárních komplikací diabetu, které se ale stále v ČR nestaly jeho samostatnou indikací. V kontextu hypertriglyceridemie zmiňme ještě gramové dávky omega-3 mastných kyselin, které takovou situaci mohou pomoci řešit. Opět v Česku musíme konstatovat absenci preskripční formy této léčby a z toho vyplývající omezené použití omega-3 mastných kyselin v managementu významných hypertriglyceridemií.

Stručné zamyšlení nad tím, co v doporučeních nové není, zakončíme připomenutím, že se nemění frekvence kontrol a ani rozsah laboratorního testování. Rutinní hodnocení transamináz, i stanovení CK není indikováno a vyhrazujeme jej pro symptomatické nemocné nebo osoby s klinickou indikací k těmto vyšetřením. Samozřejmě zůstávají součástí vyšetření před zahájením léčby, při změně dávky či potřebě konkomitantní medikace.

Co se v doporučených postupech změnilo?

Změny se dotýkají řady oblastí, jimž doporučení věnují pozornost. Některé můžeme považovat za kosmetické úpravy, jiné mění přístup více. Jistě následující výčet nebude kompletní, ale připomeneme si alespoň ty nejdůležitější z novinek.

Novinka 1: stratifikace rizika

Jak je uvedeno výše, doporučení nadále rozeznávají čtyři úrovně rizika. Přesto v této oblasti najdeme novinky. Přesnějšího vymezení se dočkal



pojem subklinického aterosklerotického postižení hodnoceného duplexním ultrazvukem periferních tepen. Za ekvivalent velmi vysokého rizika máme považovat přítomnost významného plátu a nikoli pouhé rozšíření tloušťky komplexu intima-medie. Na druhé straně „významný“ plát nedefinují doporučení jako přítomnost významné stenózy a ponechávají toto na individuálním zhodnocení konkrétní situace pacienta. Další novinkou v oblasti stratifikace rizika, která stojí za povšimnutí, je změna postavení diabetiků. Ti již nejsou všichni automaticky klasifikováni jako velmi vysoce riziková, ale nově je můžeme najít v kategorii vysokého rizika (zejména mladší pacienti s diabetem 1. i 2. typu bez známek orgánového postižení s krátkou anamnézou trvání diabetu). Text guidelines připouští, že zejména diabetik 1. typu po stanovení diagnózy může mít KV riziko jenom středně zvýšené. Tyto úvahy jsou velmi důležité, neboť na jejich základě stanovíme léčebné cíle a povedeme terapii.

Novinka 2: změna cílových hodnot

V každé revizi doporučených postupů vždy největší očekávání a diskuze budí sekce cílových hodnot a ani poslední „lipidová“ doporučení nebyla výjimkou. Tabulka 1 uvádí aktualizované cílové hodnoty lipidogramu podle kategorií rizika s doplněnými rizikovými hladinami TG a HDL-c.

Za zcela nové musíme považovat zdánlivě zcela nepatrnou stylistickou změnu ve znění doporučení pro primární léčebný cíl – LDL-cholesterol. Zatímco doporučené postupy z roku 2011 doporučovaly snížení koncentrací LDL-c < 2,6, resp. < 1,8 mmol/l anebo alespoň 50% redukci vstupní hladiny podle kategorie rizika, nová doporučení říkají, že by obě podmínky měly být splněny současně. V praxi se tedy cílové hodnoty posouvají zejména u těch, kteří před léčbou mají hladiny LDL-c nepříliš vzdálené od stanovených léčebných cílů. U pacienta s hodnotou LDL-c předléčbou 2 mmol/l v kontextu velmi vysokého KV rizika nám nová doporučení určují vést terapii k dosažení hodnoty LDL-c 1 mmol/l (tj. 50 % hladiny před léčbou). Toto převedení konceptu „čím nižší LDL-cholesterol, tím lépe“ vyvolalo velkou diskuzi, ale faktem zůstává, že máme stále více důkazů o tom, že razantní snižování hladin LDL-c funguje a oddaluje riziko aterotrombotických komplikací více než konzervativnější postupy.

Novinka 3: nové hodnocení zavedených léčiv

Tato novinka se zásadně dotýká pouze jediného ze zavedených hypolipidemik – blokátoru intestinální absorpce cholesterolu – ezetimibu. Ten se před publikací doporučených postupů dočkal prvních důkazů dokumentujících

Tab. 1. Cílové hodnoty sérových lipidů a apoproteinů podle doporučení EAS/ESC 2016

	Nízké riziko	Středně zvýšené až vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
LDL-c (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o 50 % (vstupně 2,6–5,2 mmol/l)	< 1,8 a snížení o 50 % (vstupně 1,8–3,6 mmol)
Non- HDL-c (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8



jeho účinek na prognózu pacientů po akutním koronárním syndromu. Na základě výsledků studie IMPROVE-IT by ezetimib měl být zařazen do terapie v případě, že se nedaří dosáhnout cílové hladiny LDL-c monoterapií nejvyšší nebo nejvyšší tolerovanou dávkou statinu. Toto hodnocení podporují nejen výsledky studie IMPROVE-IT (s malým, leč statisticky přece jen významným výsledkem pro celou sledovanou populaci a s ještě významnějším přínosem v podskupině charakterizované nejvyšším KV rizikem v rámci hodnocené kohorty) (5), ale i studiemi v populacích renálních pacientů (SHARP) (6) nebo v regresní studii hodnocené intravaskulárním ultrazvukem (PRECISE-IVUS) (7).

Novinka 4: nová léčiva v doporučených postupech

Poprvé se do díky guidelines dostává i zcela nová skupina léčiv – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9). Do monoklonálních protilátek blokujičích interakci PCSK9 s LDL-receptorem a tak zásadně prodlužujících „životnost“ LDL-receptorového proteinu se vkládají značné naděje. Není divu. Ovlivnění lipidogramu je komplexní a snížení koncentrací aterogenních lipoproteinů (včetně obtížně ovlivnitelného Lp(a)) se pohybuje v řádech desítek procent. Dosahování cílových hodnot i v populacích s vysokými vstupními hodnotami (typicky pacienti s familiární hypercholesterolemii) se pohybuje většinou nad 80 % léčených. Přitom bezpečnostní profil léčby se zatím jeví jako výjimečně dobrý. Musíme si připomínat, že nemáme dlouhodobé zkušenosti, ale na druhé straně už jsme dostali první údaje o příznivém vlivu PCSK9 inhibitorů na prognózu pacientů, které přinesla studie FOURIER. Přes tyto oprávněné výhrady se v doporučeních poprvé objevuje skupina inhibitorů PCSK9 jako léčebná možnost, která může být zvažena u pacientů, u nichž léčba statinem v maximální (tolerované) dávce v kombinaci s ezetimibem nevede k dosažení léčebných cílů.

Novinka 5: léčba ve specifických skupinách pacientů

V této sekci doporučení najdeme řadu obvyklých skupin pacientů, kteří zasluhují zvláštní zmínku o vedení terapie dyslipidemií (a nedošlo u nich k žádným podstatným změnám, jako například terapie DLP u žen, diabetiků, pacientů s renálním onemocněním či periferní aterosklerózou). Nově je větší pozornost věnována HIV pozitivním pacientům, neboť protivirová léčba vede u řady nemocných k rozvoji inzulínové rezistence s nutností podávání hypolipidemické léčby. Protivirová léčba ale má řadu lékových interakcí, a proto pro její volbu nabízejí doporučené postupy přehlednou tabulku. Na opačném pólu stojí v guidelines pacienti se srdečním selháním, stenózou aortální chlopně, nemocní s autoimunitními onemocněními či pacienti s renálním selháním léčení dialýzou. V těchto skupinách není hypolipidemická farmakoterapie paušálně indikována a musí být zvažena individuálně – vyjmenované stavy nejsou samy o sobě indikací k podávání hypolipidemik.

Novinka 6: zaměřeno na adherenci

I doporučení pro management dyslipidemií přisuzují tématu adherence významné místo, a tak se poprvé se sekci jí věnované setkáme v závěru dokumentu. A není rozhodně nejstručnější. Rozebírá způsoby komunikace s nemocným, připomíná nezbytnost zapojení pacienta i jeho okolí do léčby, nutnost volby realistických, monitorovatelných a postupných cílů. Samostatnou podkapitolou jsou tipy na vedení (často nezbytné) polyfarmakoterapie. S adherencí bezprostředně souvisí odkaz na management nežádoucích účinků léčby, jejich identifikaci, monitoraci a zvládání. Nejčastější nežádoucí účinky hypolipidemické léčby – svalové obtíže – se dočkaly nejen samostatného dokumentu z dílny evropských společností, ale máme k dispozici i obdobný, prakticky zaměřený společný postup



formulovaný Českou společností pro aterosklerózu a její partnerskou Slovenskou asociací aterosklerózy, na který v detailu odkazují (8).

Závěrem

Doporučené postupy nadále budí oprávněnou pozornost. Shrnují současné poznání tématu a představují návod pro postup v typických situacích. Rozhodně nejde o zákony, od nichž se nelze odchýlit; stále si

musíme připomínat, že průměrný pacient neexistuje a v našich podmínkách si „luxus“ individualizované péče rozhodně můžeme dovolit. Přesto mají doporučení význam. Shrnují důležité změny, naznačují další vývoj a připomínají starší, ale stále platné postupy. Nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií Evropské společnosti pro aterosklerózu a Evropské kardiologické společnosti jistě budou i nadále stimulovat diskuzi, ale i tím vlastně svou funkci plní.

LITERATURA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS 2016 guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ. 2014 Jul 10;349:g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164
4. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J. 2015; 36(36): 2446–2453.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acu-

te coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–2397.

6. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010; 160: 785–794.

7. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 495–507.

8. Pella D, Gvozdjáková A, Lietava J, et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. Atheroreview 2016; 1: 7–13.



Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

Michal Prokeš¹, Petr Průša², Josef Suchopár¹, Ondřej Suchopár¹

¹DrugAgency, a. s., dříve Infopharm, a. s.

²Externí pracovník AIFP

Lékové interakce patří k hlavním rizikům farmakoterapie ve všech vyspělých zemích. Pacienti užívající větší počet léků mají někdy obavy, zda jimi užívané kombinace léků jsou bezpečné. Webová poradna provozovaná AIFP podává pacientům základní informace, zda příslušné kombinace léků jsou v zásadě bezpečné, nebo zda přináší určité riziko. Seznamy užívaných léků, které pacienti do poradny zaslali, byly zhodnoceny experty za pomoci elektronické Databáze lékových interakcí DrugAgency, a. s. Pacientům byly zaslány odpovědi a nalezené lékové interakce a duplicity léků byly uloženy do anonymní databáze dotazů. Z celkem 29 263 dotazů v 10 223 případech byla identifikována alespoň jedna klinicky významná léková interakce. Nejčastějšími interagujícími léky byly antiagregancia a antikoagulancia, léky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSA, kardiovaskulární léky a antidepresiva. Celkem bylo identifikováno 2 850 lékových duplicit. Informace z tohoto průzkumu mohou lékařům pomoci identifikovat nejčastější lékové interakce, aby si osvěžili znalosti, jak příslušné situace v každodenní praxi zvládat správným způsobem.

Klíčová slova: lékové interakce, léková poradna, lékové duplicity.

Evaluation of inquiries on drug-drug interactions in internet advisory center „I know my medicaments“

Drug interactions are one of the main risks of pharmacotherapy in all developed countries of the world. Patients using multiple medications are sometimes concerned with the safety of drug-drug combinations they use. Advisory web center „I know my medicaments“ was established by AIFP to give patients basic information, whether drug-drug combinations they use are fundamentally safe or whether some risk is present.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a. s.
Klokotská 833/1a, 142 00 Praha 4

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 3–10
Článek přijat redakcí: 13. 12. 2016
Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2016



The drug lists issued by patients to advisory center was evaluated by experts with the aid of electronic DrugAgency a. s. database of drug-drug interactions. Answers were sent back to patients, and the drug-drug interactions, as well as drug-drug duplicities, were put to anonymous query database. From 29 263 inquiries in 10 223 cases was at least one clinically relevant drug-drug interaction identified. The most common drug-drug interacting drugs were antiagregants and anticoagulants, agents acting on the renin-angiotensin system, NSAID, cardiovascular drugs and antidepressants. The number of duplicities was 2 825. Information from this survey may help physicians to identify common drug-drug interactions in our population to refresh their knowledge information how to handle these situations appropriately in everyday praxis.

Key words: drug-drug Interactions, internet advisory center, drug duplicities.

Zkratky:

AIFP – asociace inovativního farmaceutického průmyslu

ASA – kyselina acetylsalicylová

HCHT – hydrochlorothiazid

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

PLI – potenciální léková interakce (souběžné podávání dvou nebo více léčivých přípravků, které spolu mohou způsobit lékovou interakci)

NSA – nesteroidní antirevmatika-antiflogistika

RAAS – renin-angiotenzinový systém

Úvod

Lékaři i farmaceuti, kteří se starají nejen o účinnost, ale též bezpečnost farmakoterapie svých pacientů, jsou dnes v nezáviděníhodné situaci. Počty předepisovaných léků, a tedy i lékových kombinací narůstají, čímž roste i riziko lékové interakce. Dokládá to práce Guthrie et al., 2015 (1), kteří u více než 300 000 dospělých obyvatel oblasti Tayside ve Skotsku zjišťovali počty léků, které občané této oblasti užívali v roce 1995 a v roce 2010. Zatímco podíl obyvatel užívajících alespoň jeden lék v uvedeném období vzrostl z 50,9% pouze na 58,9%, podíl obyvatel s 10 až 14 léky stoupl

z 1,5% na 4,7% a podíl obyvatel s více než 15 léky z 0,2% na 1,1%. Počet pacientů s klinicky závažnou potenciální lékovou interakcí (PLI) v letech 1995 až 2010 vzrostl z 5,8% na 13,1%, což znamená, že v roce 2010 bylo v Tayside vystaveno riziku alespoň jediné klinicky závažné interakce celkem 40 689 pacientů. Lze předpokládat, že podobný trend existuje ve všech vyspělých zemích včetně ČR. Problém bezpečnosti terapie začínají vnímat i pacienti a jejich pečovatelé, SÚKL na svých webových stránkách pro pacienty v roce 2013 zveřejnil základní informaci o lékových interakcích pro laiky (2). Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) začala v roce 2014 na svých webových stránkách (3) provozovat on-line poradnu Znáám své léky. Každý člověk se může bezplatně prostřednictvím webové stránky dotázat, zda léky, které užívá, spolu neinteragují nebo jestli neužívá dva či více léků se stejnou účinnou látkou (duplicity, multiplicity). Odpověď vypracovávají vybraní odborníci za pomoci elektronické publikace Kontrolní modul lékových interakcí DrugAgency, a.s., dříve Infopharm (4). Toto sdělení přináší informace, kolik jakých interakcí a duplicit bylo nalezeno v dotazech odeslaných do poradny Znáám své léky od vzniku poradny od července 2014 až do 31. ledna 2016. Tyto údaje mohou lékařům i farmaceutům napovědět, s jakým PLI se ve své praxi



mohou nejčastěji setkat, aby je včas rozeznali a připravili se takové situace řešit. Pokud byly v rámci určitého dotazu zjištěny lékové interakce významu 3 nebo 4, bylo tazatelům kromě jiného sděleno, že přínosy takové kombinace jsou pro ně zřejmě silnější než případná rizika a vždy bylo doporučeno, aby pacienti sami jednotlivé interagující léky nevysazovali, ale aby se vždy poradili se svým ošetřujícím lékařem.

Metodika

Výběr lékových interakcí

Pro vyhodnocení byla použita databáze lékových interakcí INFOPHARM, a. s., třídění bylo převzato z uvedeného programu a je následující:

Číslo	Celkové hodnocení významu lékové interakce
0	k lékové interakci nedochází
1	změny velmi malého rozsahu, klinicky nevýznamné
2	změny malého rozsahu, zpravidla klinicky nevýznamné, v některých případech nutno upravit čas podávání
3	změny středního rozsahu, u menší části pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
4	změny velkého rozsahu, u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
5	velmi závažné změny, je třeba individuálně zvážit přínos/riziko, zpravidla je výhodnější jeden z léků nepodávat
6	výrobce považuje kombinaci za kontraindikovanou

Sledovány byly pouze ty interakce, které jsou potenciálně klinicky významné, tedy s významem 3 a více. Interakcí se v tomto materiálu rozumí výskyt dvou interagujících léků v seznamu léků, na které se dotázal jeden tazatel.

Sběr a vyhodnocení dat

Pracovníci poradny jednotlivé dotazy průběžně evidují v jednoduché tabulce. O tazateli neexistují žádné informace kromě e-mailu, na který se odpověď na dotaz zasílá. Tazatelé uvádí názvy léčivých přípravků, pracovník poradny k těmto přiřadí kód ATC skupiny s plným rozlišením na 7 pozic. V rámci konkrétního dotazu se zaznamenávají interakce jednotlivých léků s významem 3 a více a duplicity. Duplicitou se v tomto materiálu rozumí výskyt dvou léků, které obsahují tutéž léčivou látku nebo příbuznou léčivou látku, v seznamu léků, na které se dotázal jeden tazatel. Naše práce vychází z údajů uvedených v této evidenci. Pro vytváření statistik a grafů byl použit program Excel (Microsoft Office 2016).

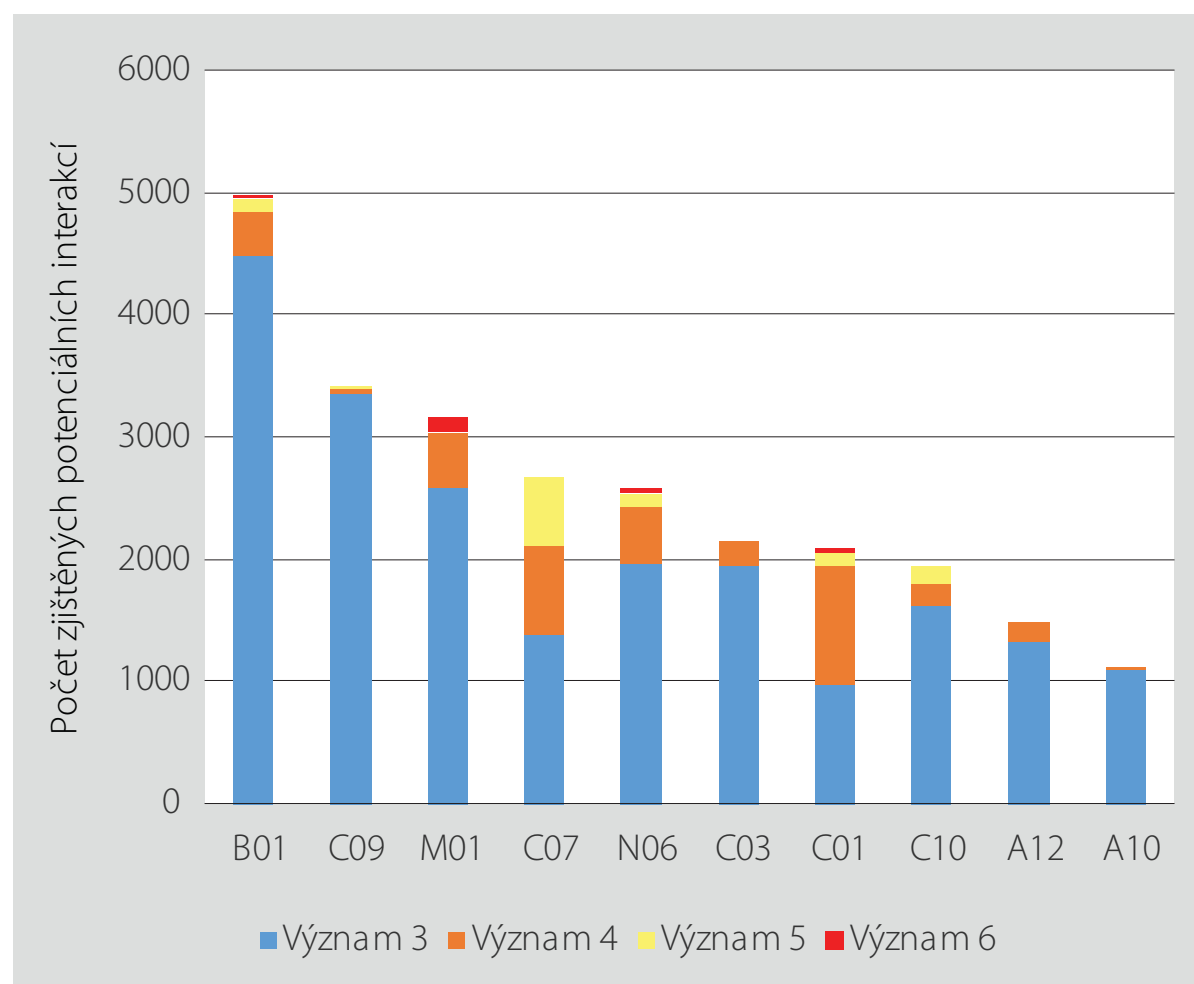
Výsledky

Souhrnné statistické vyhodnocení

Od 1. července 2014 do 31. ledna 2016 bylo zodpovězeno 29 263 dotazů, přičemž u 10 223 dotazů byla zjištěna alespoň jedna klinicky významná PLI, což činí 34,9 % na jeden dotaz. Dále bylo nalezeno 2 825 duplicit, což činí 9,7 % na jeden dotaz. Tabulka 1 uvádí počty interakcí podle jejich celkového významu a počty jednotlivých duplicit. V rámci jednoho dotazu byla nezdědka zjištěna více než jedna PLI a/nebo duplicita.

**Tab. 1.** Počty interakcí podle celkového významu a duplicit

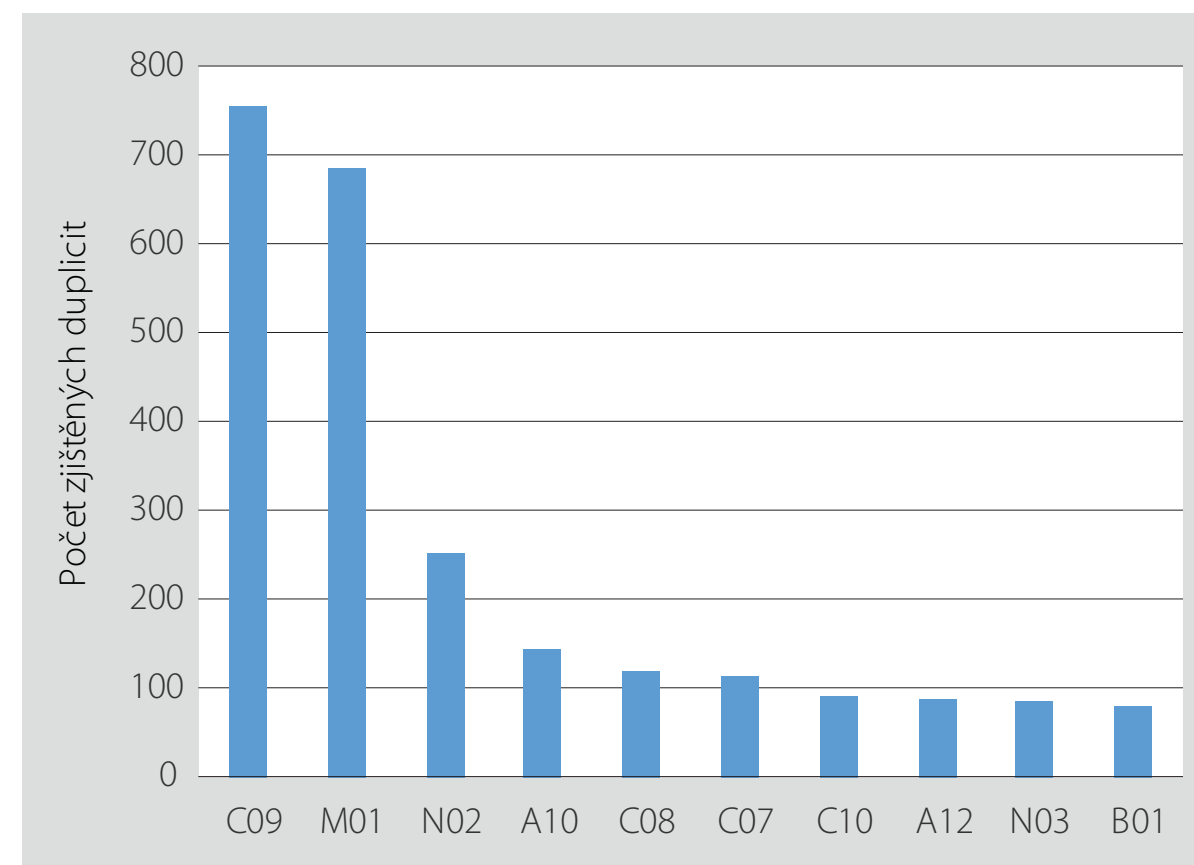
význam 3	13 509
význam 4	2 242
význam 5	384
význam 6	210
počty duplicit	3 296

Graf. 1. Deset ATC skupin s nejvyššími počty potenciálních lékových interakcí

V dalším šetření bylo zjišťováno, jakých lékových skupin se zaznamenané PLI týkají, což je důležité pro předepisující lékaře, na které lékové skupiny je třeba se zaměřit.

Lékové interakce

Graf 1 ukazuje, že nejčastěji interagující léčiva patří do následujících skupin: antikoagulancia nebo antitrombotika (B01), léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, tedy RAAS (C09), protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01), beta-blokátory (C07), psychoanaleptika (N06), diuretika (C03), kardiaka (C01), hypolipidemika (C10), minerální doplňky

Graf. 2. Deset ATC skupin s nejvyššími počty duplicit

Tab. 2. Deset nejčastějších lékových interakcí

Počet	ATC	Interakce	Význam	Důsledek
334	M01AE01-B01AC06	ibuprofen-ASA	3	zvýšení rizika krvácení zejména z GIT
308	C02AC06-C07AB02	rilmenidin-metoprolol	5	možnost zhoršení srdečního selhání (ale pokud pacient nemá srdeční selhání, není třeba přijímat žádná opatření)
293	B01AC04-B01AC06	klopidogrel-ASA	3	potenciace antiagregačního účinku – zvýšení rizika krvácení
286	B01AA03-A10BA02	warfarin-metformin	3	možnost zvýšení rizika krvácení
286	B01AA03-H03AA01	warfarin-levothyroxin	3	možnost určitého zvýšení rizika krvácení (ale nejde zpravidla o věc zásadního významu)
240	B01AA03-C01BC03	warfarin-propafenon	3	zvýšení rizika krvácení
228	B01AA03-C01BD01	warfarin-amiodaron	4	zvýšení rizika krvácení
202	C01BC03-C07AB02	propafenon-metoprolol	4	zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu
201	C08CA01-C10AA01	amlodipin-simvastatin	4	zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu
200	B01AC06-N06AB06	ASA-sertralin	3	potenciace antiagregačního účinku – zvýšení rizika krvácení

(A12) a antidiabetika (A10). Při interpretaci těchto a dále zmiňovaných zjištění je třeba pamatovat na to, že jedna PLI bývá ve statistikách zmíněna dvakrát: Například interakce diuretika s léky ovlivňujícími RAAS s diuretiky je jednou započtena do interakcí RAAS a podruhé do interakcí diuretik.

V tabulce 2 uvádíme deset lékových interakcí, které byly nejčastěji zjišťovány, a v tabulce 3 je uvedeno deset nejčastějších kontraindikovaných interakcí.

Duplicity

Graf 2 (viz níže) ukazuje, že nejčastěji podávané duplicity náleží do skupiny léčiv ovlivňujících RAAS (C09), dále do protizánětlivých a proti-

revmatických léčiv neboli NSA (M01), analgetik (N02), antidiabetik (A10), blokátorů kalciových kanálů (C08), beta-blokátorů (C07), hypolipidemik (C10), minerálových doplňků (A12), antiepileptik (N03) a antikoagulancií nebo antitrombotik (B01). Tabulka 4 ukazuje deset nejčastějších duplicit na 4. úrovni ATC kódů.

Rozbor lékových interakcí jednotlivých lékových skupin

Do tohoto rozboru bylo zařazeno osm lékových skupin s nejvyšší četností lékových interakcí (viz graf 1), přičemž v každé skupině uvádíme podrobnosti léčivých látek s nejvyšší četností PLI. Tímto způsobem byly identifikovány nečastější problémy, které se v klinické praxi vyskytují.

Tab. 3. Deset léčiv s nejčastější kontraindikovanou lékovou interakcí

Počet	ATC	Látka	Interagující léky a důsledek interakce
92	M01AX17	nimesulid	potenciace hepatotoxického účinku: diklofenak, methotrexát, amiodaron, leflunomid a další
42	M01AB05	diklofenak	potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid
40	C01BD01	amiodaron	prodloužení QT: citalopram, escitalopram, sotalol, domperidon (n = 31); potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid (n = 9)
34	L01BA01 nebo L04AX03	methotrexát	potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid
26	N06AB04	citalopram	prodloužení QT: amiodaron, sotalol, amisulprid, escitalopram, levomepromazin (n = 24), serotoninový syndrom: moklobemid (n = 2)
11	N06AB10	escitalopram	potenciace hepatotoxického účinku: amiodaron (n = 7), prodloužení QT: citalopram, serotoninový syndrom: moklobemid
8	B01AE07	dabigatran	snížení účinku D: karbamazepin (n = 3), fenytoin (2), zvýšení konc. D: dronedaron (n = 3)
6	C10AA01	simvastatin	zvýšení účinku S: klarithromycin, cyklosporin, itraconazol
6	J01FA09	klarithromycin	zvýšení PK* simvastatinu (n = 5), domperidon – prodloužení QT (n = 1)
6	L04AD01	cyklosporin	zvýšení PK* simvastatinu (n = 2), rosuvastatinu (n = 2) a lerkanidipinu (n = 2)

Vysvětlivky: PK* – plazmatické koncentrace

B01 Antikoagulancia a antitrombotika

Kyselina acetylsalicylová (ASA): 2 152 interakcí

Nejčastější PLI byly kombinace s NSA (ibuprofen a klopidoogrel), s antidepresivy typu SSRI, ojediněle s warfarinem. Při podávání uvedených kombinací dochází ke zvýšení rizika krvácivé příhody. V určitých indikacích je podávání ASA s klopidoogrelem nebo s warfarinem pro pacienty přínosné.

Warfarin: 2 093 interakcí

Nejčastější PLI byly zjištěny s levothyroxinem, metforminem, propafenonem, amiodaronem, rosuvastatinem a simvastatinem, vždy se jedná o zvýšení rizika krvácivé příhody. V řadě případů je přínos kombinace léčiv vyšší než riziko, jako např. kombinace warfarinu s amiodaronem. Při započítání podávání amiodaronu pacientovi, který užívá warfarin, je třeba dávku warfarinu znovu pečlivě vytitrovat. Nejméně nebezpečná je interakce s levothyroxinem. Další interakce zvyšující

Tab. 4. Deset nejčastějších duplicit

Pořadí	ATC	Popis	Počet
1	C09CA, C09DA	antagonisté angiotenzinu II samotní a v kombinaci	353
2	C09AA, C09BA	ACE-inhibitory samotné a v kombinaci	178
3	M01AE, M01AX	NSA – deriváty kys. propionové a jiná NSA	164
4	M01AB, M01AE	NSA – deriváty kys. octové a propionové	160
5	M01AE	NSA – deriváty kys. propionové	107
6	N02BE	analgetika – anilidy, nejčastěji paracetamol	90
7	H03AA	hormony štítné žlázy	74
8	N02AX	tramadol	72
9	A02BC	inhibitory protonové pumpy	68
10	C10AA	statiny	68

riziko krvácivé příhody byly zaznamenány např. při kombinaci warfarinu s NSA.

Klopidogrel: 588 interakcí

Nejčastější PLI byly zjištěny s ASA (viz výše) a s antidepresivy SSRI, což zvyšuje riziko krvácivé příhody. Bylo zjištěno 94 interakcí s omeprazolem, 6 s rabeprazolem a 4 s lansoprazolem. Zejména pro omeprazol a lansoprazol platí, že snižují účinek klopidogrelu prostřednictvím inhibice CYP2C19, což zabraňuje tvorbě aktivního metabolitu klopidogrelu. Proto

se doporučuje raději podávat pantoprazol, pokud je současné podávání PPI indikováno.

Dabigatran: 92 interakcí

Nejčastější PLI byla zjištěna s amiodaronem, který zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatranu průměrně o 60 %. U rizikových pacientů výrobce doporučuje snížit dávku dabigatranu. Podobně riziko krvácivosti zvyšuje ASA (10 případů), verapamil (6 případů) a sertralin (4 případy). Z kontraindikovaných interakcí bylo zaznamenáno pět případů podávání dabigatranu s karbamazepinem a fenytoinem, které snižují účinek dabigatranu, a tři případy podávání dabigatranu s dronedaronem, který zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatranu a tedy i riziko vzniku krvácivé příhody.

C09 léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (RAAS)

Podávání těchto léčiv s sebou nese riziko vzniku hyperkalémie, které bývá zvýšeno při současném podávání jiných léčiv, která zvyšují kalémii.

Nejvyšší počty interakcí byly zaznamenány u ramiprilu, perindoprilu a losartanu, a to celkem 1 364. Z toho u 472 interakcí se jednalo o současné podávání uvedených léků RAAS s přípravkem obsahujícím fixní kombinaci dvou diuretik obsahujících HCHT nebo chlortalidon a kalium šetřícího diuretika. Je třeba upozornit, že současné podávání hydrochlorothiazidu nebo jiných saluretik, která působí ztráty kalia močí, vznik hyperkalémie nevylučují, proto se i v takovém případě doporučuje sledovat kalémii a případně i plazmatické koncentrace kreatininu. Dalších 426 interakcí spočívalo v současném podávání s antagonisty aldosteronu, tedy se spironolaktonem nebo eplerenonem. Tak jako u výše zmíněné interakce bývá současné podávání obou léků pro pacienty přínosné,



ovšem za podmínek, že je kalémie pečlivě sledována. Dále bylo zaznamenáno 230 případů současného podávání KCl spolu s uvedenými třemi léky RAAS, což mohlo být odůvodněno tím, že pacient měl přes podávání léků RAAS hypokalémii. V opačném případě by se jednalo o velmi rizikovou kombinaci.

Perindopril a amlodipin (fixní kombinace):

263 lékových interakcí

Nejčastěji byla tato interakce předepsána s fixní kombinací HCHT a kalium šetřících diuretik (54 případů), nebo se spironolaktonem nebo eplerenonem (41 případů), nebo s KCl (34 případů). Kombinace se simvastatinem byla zjištěna ve 41 případech: Amlodipin zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu, dávka simvastatinu nesmí překročit 20 mg denně.

Trandolapril a verapamil (fixní kombinace):

193 lékových interakcí

Podávání s fixní kombinací HCHT nebo chlortalidonem a kalium šetřících diuretik: 30 případů, kombinace s KCl 6 případů. Čtyřikrát bylo zaznamenáno současné podávání s metoprololem, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu a k potenciaci bradykardie a hypotenze. Proto je třeba takové pacienty pečlivě sledovat a poučit. U všech výše zmíněných léků RAAS byly zaznamenány kombinace s NSA nebo ASA (viz níže).

M01 protizánětlivá a protirevmatická léčiva (NSA)

Ve sledovaných lékových interakcích NSA byl nejčastěji zastoupen ibuprofen (1 254 případů), diklofenak (698 případů), nimesulid (518 případů),

meloxikam (406 případů) a indomethacin (70 případů). Nejčastější interakcí bylo současné podávání s kyselinou acetylsalicylovou v antiagregačních dávkách (752 případů), kdy dochází ke zvýšenému riziku krvácení. NSA snižují účinnost antihypertenziv a diuretik, současné podávání bylo zjištěno v 544 případech. U některých pacientů může být snížení účinnosti antihypertenziv klinicky významné. Podávání NSA s léky RAAS zvyšuje riziko akutního renálního selhání, v tomto vybraném vzorku lékových interakcí k takové kombinaci došlo u 150 případů. Riziko krvácení z GIT, které mohou NSA způsobit, je výrazně potencováno současným podáváním antidepresiv typu SSRI, u pěti výše uvedených NSA bylo zjištěno 396 takových případů. Za velmi významné je třeba považovat současné podávání NSA s potenciálně hepatotoxickým účinkem s nimesulidem, který nesmí být podáván s jinými, potenciálně hepatotoxickými léky. V tomto případě se jedná zároveň o duplicitní podání léku s podobným mechanismem účinku, před kterým varuje každý výrobce NSA. Současné podávání nimesulidu s diklofenakem bylo zaznamenáno 42krát a s indomethacinem 1krát, takové kombinace jsou kontraindikované.

C07 beta-blokátory

Ve sledovaných lékových interakcích beta-blokátorů (BB) byl nejčastěji zastoupen metoprolol (1 446 případů), bisoprolol (667 případů), nebivolol (140 případů), karvedilol (101 případů) a betaxolol (92 případů). Všechny tyto BB jsou substráty CYP2D6 a proto inhibitory CYP2D6, jako jsou například antiarytmika dronedaron, amiodaron a propafenon, antidepresiva paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin, zvyšují plazmatické koncentrace těchto BB. Při kombinaci BB s antiarytmiky navíc může dojít k potenciaci bradykardizujících účinků obou léků a zřejmě i ke snížení stažlivosti myokardu. Takových



interakcí bylo v takto získaném vzorku nalezeno 774 případů. V některých případech činí nárůst plazmatických koncentrací betablokátoru pouze na dvojnásobek (metoprolol-escitalopram, 131 případů, metoprolol-amiodaron, 171 případů), v jiných případech až trojnásobek (metoprolol-propafenon, 182 případů, metoprolol-paroxetin, 14 případů). I když se jedná o interakce klinicky závažné a výrobci zpravidla takové kombinace nedoporučují, u vybraných, pečlivě sledovaných pacientů může převážit prospěch nad rizikem. Podobně zvyšuje plazmatické koncentrace zmíněných BB mirabegron (blokátor beta-3 adrenergických receptorů, 14 případů). Podobně dochází k potenciaci nežádoucích účinků BB verapamilem (12 případů) nebo rilmenidinem (553 případů), aniž by tyto léky měnily plazmatické koncentrace BB.

Určité riziko mohou přinést BB pacientům s astmatem nebo CHOPN, kteří užívají beta-2 mimetika. U karvedilolu (neselektivní BB) by bylo riziko významné, avšak takové kombinace zaznamenány nebyly. U pacientů s CHOPN lze předpokládat toleranci selektivních BB, pokud není reverzibilní složka obstrukce dýchacích cest zřetelně vyjádřena. Zaznamenali jsme kombinaci metoprololu s formoterolem (43 případů), kde formoterol je dlouhodobě působící beta-2 mimetikum, a nebivololu se salbutamolem (5 případů), který je krátkodobě působícím beta-2 mimetikem a jehož podávání by mohlo signalizovat záchvaty dušnosti, kdy by bylo vhodné indikaci BB přezkoumat. Podobnou signální hodnotu může mít podávání teofylinu s bisoprololem (86 případů).

Ve zkoumaném vzorku jsme zaznamenali 334 kombinací BB s inzulínem. Dříve užívané neselektivní BB klinicky významně prohlubovaly hypoglykémii a prodlužovaly její trvání. Výrobci BB upozorňují, že tyto léky mohou do jisté míry maskovat hypoglykémii, takže pacient nemůže včas provést potřebná opatření k odvrácení těžší hypoglykémie. Klinický

význam interakcí inzulínu se selektivními BB není jasný. Pokud je BB indikován (např. u chronické ICHS), přináší pacientovi jeho kombinace s inzulínem zřetelný prospěch.

N06 psychoanaleptika

Ve sledovaných lékových interakcích psychoanaleptik byly nejčastěji zastoupeny PLI nejčastěji podávaných antidepresiv ze skupiny SSRI, a to sertralin (752 případů), citalopram (657 případů), escitalopram (584 případů), paroxetin (163 případů) a fluoxetin (94 případů). Fluoxetin a paroxetin jsou silnými inhibitory CYP2D6, sertralin je středně silný inhibitor CYP2D6. Inhibicí CYP2D6 tato SSRI zvyšují plazmatické koncentrace substrátů CYP2D6, jako jsou například metoprolol, bisoprolol, nebivolol, karvedilol a betaxolol (viz výše). Celkem bylo zjištěno 176 takových interakcí. Escitalopram je slabým inhibitorem CYP2D6 a zvyšuje plazmatické koncentrace metoprololu o 41 % (131 případů). Všechna antidepresiva SSRI zvyšují četnost krvácení z GIT způsobených NSA (378 případů souběžného podávání takových léčiv) a krvácivých příhod při současném podávání antiagregancí ASA nebo klopidoogrelu (676 případů). Souběžné podávání SSRI a zolpidemu může u některých pacientů vyvolat halucinace (91 případů souběžného podávání). Souběžné podávání SSRI a tramadolu vede ke zvýšení plazmatických koncentrací tramadolu a dále může dojít ke vzniku serotoninového syndromu (58 případů souběžného podávání), dále bylo zaznamenáno 58 dalších případů podávání SSRI s jinými serotoninergními léčivy (např. moklobemid, selegilin, venlafaxin).

Bylo zjištěno 42 případů souběžného podávání léků, které prodlužují interval QT a mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmiu torsade de pointes. Jednalo se o kombinaci citalopramu s amiodaronem (n = 16),



se sotalolem (n = 4), sulpiridem (n = 5), s amisulpridem (n = 5), quetiapinem (n = 3) nebo o kombinaci escitalopramu s amiodaronem (n = 9). Bylo by zajímavé zjistit, u kolika z těchto případů byla provedena kontrola minerogramu a EKG před a po nasazení takové kombinace, jak je doporučeno.

C03 diuretika

Ve sledovaných lékových interakcích diuretik byly nejčastěji zastoupeny PLI spironolaktonu (997 případů), fixní kombinace HCHT a kalium šetřících diuretik (675 případů), furosemidu (276 případů), fixní kombinace chlortalidonu a kalium šetřících diuretik (138 případů) a eplerenonu (33 případů), viz výše. Amiodaron zvyšuje plazmatické koncentrace eplerenonu o 100–200 % (7 zjištěných případů), výrobce doporučuje nepřekročit dávku eplerenonu 25 mg denně, i v těchto případech je třeba pečlivě sledovat kalémii. Bylo zjištěno 7 takových případů současného podávání obou léčiv.

Furosemid podávaný spolu s NSA může u citlivých jedinců přispět ke vzniku renálního selhání, bylo zjištěno 218 případů souběžného podávání obou léčiv.

C01 kardiaka

Ve sledovaných lékových interakcích kardiak (ATC skupina C01) byly nejčastěji zastoupeny PLI amiodaronu (1 212 případů), propafenonu (667 případů), digoxinu (211 případů), glycerol trinitrátu (98 případů) a dronedaronu (10 případů).

Amiodaron

Amiodaron je inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4, proto zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů těchto isoenzymů: warfarinu (234

případů), simvastatinu (45 případů) a poněkud menší měrou i atorvastatinu (184 případů), metoprololu (177 případů), bisoprololu (95 případů), dabigatranu (32 případů), teofylinu (32 případů), eplerenonu (7 případů), a myorelaxancia tizanidinu (2 případy). Amiodaron inhibicí glykoproteinu P zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu (33 případů), doporučuje se snížit dávky digoxinu o jednu třetinu až polovinu a pacienta pečlivě monitorovat. Amiodaron je antiarytmikum a potencuje bradykardizující účinek verapamilu (11 případů) a výše zmíněných beta-blokátorů metoprololu a bisoprololu. Amiodaron je antiarytmikum III. třídy a prodlužuje QT interval, jeho podávání s dalšími léky prodlužujícími QT interval zvyšuje riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes. Z tohoto důvodu je kontraindikované jeho podávání s citalopramem (16 případů), escitalopramem (9 případů) a sotalolu (1 případ). Podobně je riziková kombinace amiodaronu s trazodonem (9 případů). Z důvodů zvýšení arytmogenity je riziková i kombinace amiodaronu s propafenonem (4 případy), jeden z výrobců propafenonu takové podávání považuje za kontraindikované. Amiodaron je potenciálně hepatotoxický, proto je kontraindikované jeho podávání s nimesulidem, který je též potenciálně hepatotoxický (9 případů). Při kombinaci s rosuvastatinem zřejmě u některých pacientů může též dojít k elevaci jaterních transamináz (62 případů). Amiodaron může přispět k rozvoji hypotyreózy jednak obsahem jódu v molekule amiodaronu, a zřejmě i jiným, specifickým působením. Výrobce amiodaronu považuje jeho podávání u poruch štítné žlázy za kontraindikované, avšak u řady pacientů se jedná o jedinou možnost léčby a proto taková kombinace bývá podávána při pečlivém sledování pacienta. Ve zkoumaném vzorku byla kombinace amiodaronu s levothyroxinem zjištěna u 36 případů.



Propafenon

Propafenon je inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a proto zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů těchto isoenzymů, jako je tizanidin (1 případ), metoprolol (202 případů), bisoprolol (114 případů), nebivolol (16 případů) a karvedilol (9 případů) a také teofylin (17 případů) a venlafaxin (3 případy). Inhibicí P-glykoproteinu zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu (22 případů).

Propafenon též ne zcela jasným způsobem zvyšuje plazmatické koncentrace warfarinu a prodlužuje protrombinový čas (239 případů). Vzácně může dojít k vzájemnému zvýšení expozice propafenonu a citalopramu, jsou-li podávány současně (23 případů). Zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu je zřejmě způsobeno inhibicí P-glykoproteinů způsobené současně podávaným propafenonem (22 případů). Propafenon je antiarytmikum a potencuje bradykardizující účinek výše zmíněných beta-blokátorů metoprololu, bisoprololu, nebivololu a karvedilolu.

Digoxin

Digoxin je substrát P-glykoproteinu, proto jeho plazmatické koncentrace zvyšuje jeho podávání s inhibitory P-glykoproteinu, jako je propafenon (viz výše), karvedilol (33 případů), amiodaron (33 případů), verapamil (30 případů), propafenon (22 případů), klarithromycin (1 případ) a v mírnější podobě i nebivolol (16 případů).

C10 hypolipidemika

Ve sledovaných lékových interakcích hypolipidemik byly nejčastěji zastoupeny interakce atorvastatinu (711 případů), simvastatinu (533 případů), rosuvastatinu (301 případů), fenofibrátu (194 případů) a ezetimibu (99

případů). Tyto počty vypovídají spíše o frekvenci předepisování uvedených léků než o rizicích lékových interakcí jednotlivých léčivých látek.

Atorvastatin a simvastatin

Atorvastatin a simvastatin jsou substráty CYP3A4, jejich plazmatické koncentrace jsou zvyšovány inhibitory CYP3A4, přičemž koncentrace simvastatinu jsou zvyšovány výrazněji než koncentrace atorvastatinu. Současné podávání simvastatinu s klarithromycinem (3 případy), cyklosporinem (2 případy) a itraconazolem (1 případ) je kontraindikované, kdežto podávání těchto léčiv s atorvastatinem doslova kontraindikované není, „pouze“ je nelze doporučit u klarithromycinu (11 případů) ani u cyklosporinu (11 případů) a ani u itraconazolu (1 případ). Z podobných důvodů je třeba opatrnosti i při současném podávání atorvastatinu s flukonazolem (2 případy). Současné podávání amiodaronu, který je inhibitorem CYP3A4, se simvastatinem (47 případů) i atorvastatinem (168 případů) možné je, ale pacienta je třeba pečlivě monitorovat, maximální dávky simvastatinu při takové kombinaci činí 20 mg. Podobně je třeba postupovat při podávání verapamilu (229/43 případů) a diltiazemu (se simvastatinem 5 případů), i zde činí maximální denní dávky simvastatinu 20 mg, respektive 40 mg (v USA pouze 10 mg). Amlodipin, který je inhibitorem CYP3A4, zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu zhruba o polovinu (267 případů), výrobce simvastatinu uvádí, že při takové kombinaci maximální dávka simvastatinu činí 20 mg denně. S atorvastatinem amlodipin neinteraguje.

Interakce simvastatinu s warfarinem (117 případů) je pozoruhodná tím, že simvastatin zvyšuje účinek warfarinu pouze u pacientů, kteří mají alespoň jednu alelu CYP2C9*3. Při výskytu jedné takové alely bylo třeba snížit dávky warfarinu o 25 % a při výskytu dvou takových alel



o 43 %, kdežto u pacientů bez této alely nebylo zapotřebí měnit dávky warfarinu v souvislosti s nasazením simvastatinu. Frekvence výskytu alespoň jedné alely v naší populaci je 14 %, lze tedy spekulovat, že u 16 pacientů bylo třeba dávky warfarinu znovu vytitrovat (pokud byl nejprve nasazen warfarin a poté simvastatin). V jedné klinické studii nebyl zjištěn vliv atorvastatinu na účinek warfarinu, ale v populační studii v USA bylo prokázáno, že nasazení atorvastatinu zvýšilo riziko krvácení z GIT 1,39krát.

Fenofibrát je induktorem CYP3A4, tímto mechanismem snižuje plazmatické koncentrace atorvastatinu (6 případů) zhruba o polovinu. Sitagliptin podávaný současně se simvastatinem (16 případů) zřejmě zvyšuje riziko rhabdomyolýzy, pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Interakce atorvastatinu a simvastatinu s ezetimibem a fenofibrátem je popsána níže.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je metabolizován na CYP2C9, avšak klinicky nevýznamně, neboť 90 % rosuvastatinu se vylučuje v nezměněné formě. Vliv na biologickou dostupnost rosuvastatinu však mají přenašeče OATP1B1 a OATP1B3, respektive inhibitory těchto přenašečů. Kyselina ursodeoxycholová inhibicí OATP1B1 zvyšuje plazmatické koncentrace rosuvastatinu zhruba o 60 % (9 případů) a cyklosporin dokonce o 578 % (2 případy), proto je současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu kontraindikované. Rosuvastatin může zvýšit účinnost warfarinu (198 případů), přesný mechanismus interakce dosud není znám. Při kombinaci s rosuvastatinem amiodaron zřejmě u některých pacientů může způsobit elevaci jaterních transamináz (62 případů).

Fenofibrát

Fenofibrát může u některých pacientů léčených warfarinem zvýšit účinnost warfarinu (107 případů), proto je třeba při zahajování nebo při ukončování takové léčby INR pečlivě sledovat. Při současném podávání fenofibrátu se simvastatinem (9 případů), s lovastatinem (2 případy), atorvastatinem (42 případů) nebo rosuvastatinem (28 případů) je třeba opatrnosti, někteří výrobci většiny statinů doporučují vyvarovat se maximálních dávek statinů při kombinaci s fibráty. Někteří pacienti však mají z takové kombinace zřetelný prospěch, například pacienti s metabolickým syndromem. Fenofibrát při podávání s glibenklamidem (2 případy) zvyšuje riziko hypoglykemie.

Ezetimib

Ezetimib zvyšuje účinnost statinů včetně atorvastatinu (97 případů), zřejmě však dochází k vyššímu výskytu rhabdomyolýz, pacienty je třeba sledovat.

Diskuze

V zahraničí byla publikována řada studií, ve kterých byla zjišťována frekvence předepisování lékových interakcí, přičemž informace byly čerpány z administrativních databází zdravotních pojišťoven nebo podobných organizací. Guédon-Moreau et al, 2004 (5) provedli průzkum nad databází tří největších francouzských zdravotních pojišťoven u cca 4 milionů občanů departmentů Nord a Pas de Calais za účelem zjištění výskytu kontraindikovaných PLI. Bylo identifikováno 1 754 375 pacientů, u kterých byl ve sledovaném období 1. ledna až 31. března 1999 nalezen předpis alespoň jednoho léku, celkem bylo předepsáno 5 358 374 léků. Seznam kontraindikovaných PLI byl

**Tab. 5.** Deset nejčastějších velmi závažných PLI zjištěných u pojištěnců ZPŠ (Prokeš et al, 2005) během sledovaného období tří let (Prokeš 2005 ČR)

Léčivo 1	Léčivo 2	Počet	Riziko
diltiazem	simvastatin	1170	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací simvastatinu
simvastatin	klarithromycin	440	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací simvastatinu
diltiazem	atorvastatin	227	riziko rhabdomyolýzy
azathioprin	alopurinol	194	zvýšení myelotoxicity azathioprinu
warfarin	klarithromycin	174	výrazné zvýšení krvácivosti
amitriptylin	fluoxetin	156	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací amitriptylinu
selegilin	fluoxetin	118	možnost vzniku serotoninového syndromu
thioridazin	fluoxetin	77	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie
cisaprid	amitriptylin	62	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie
cisaprid	klarithromycin	60	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie

převzat ze softwarové publikace VIDAL. Kritériem současné medikace dvěma léky byl předpis obou přípravků v týž den. Absolutně kontraindikované PLI byly zjištěny u 8 030 pacientů (0,15 %) a relativně kontraindikované u 14 390 receptů (0,28 %). Z absolutně kontraindikovaných PLI se u poloviny jednalo o riziko prodloužení intervalu QT a tedy smrtící arytmie (54 %), další třetinu tvořila PLI mezi dopaminergními agonisty (antiparkinsonika) a antagonisty dopaminu (antipsychotika). Curtis et al, 2003 (6) zjišťovali četnost PLI u léků, které prodlužují interval QT a tedy zvyšují riziko smrtelné srdeční arytmie, přičemž toto riziko významně stoupá v případě, že jsou podány současně. Celkem byly shromážděny údaje o 4 825 345 klientech ze všech států USA ve věku 18–100 let. Hodnoceným obdobím byl rok 1999. U 1 097 772 klientů byla identifikována preskripce alespoň jednoho léku prodlužujícího inter-

val QT, z nichž u 103 119 pacientů bylo nalezeno současné podávání dvou interagujících léků po dobu alespoň 7 dnů (tedy 2,1 % ze všech pacientů, respektive 9,4 % z pacientů užívajících alespoň jeden lék). Ve studii autorů Tragni et al, 2013 (7) v italských regionech s celkem 2,1 milionu obyvatel byl sledován výskyt 27 vybraných lékových interakcí, které tým expertů považoval za klinicky významné (např. SSRI a NSA, warfarin a amiodaron, verapamil a beta-blokátory). Celkem 45,3 % obyvatel užívalo alespoň jeden z dvojice interagujících léků, z nichž 18,7 % užívalo alespoň jednu z vybraných lékových interakcí. V ČR jsme již dříve sledovali frekvenci PLI v databázi zdravotních pojišťoven, viz Prokeš et al, 2005 (8). Ve spolupráci se Zaměstnaneckou pojišťovnou Škoda (ZPŠ) u 120 000 klientů této zdravotní pojišťovny jsme v období 1. 7. 2001 až 30. 6. 2004 vyhodnotili cca 4 295 000 receptů, přičemž



72 % klientům byl předepsán alespoň 1 recept. Bylo zjištěno, že zhruba každý 15. recept s sebou nesl jednu PLI, avšak většinou se jednalo o klinicky nezávažné nebo málo závažné interakce. Výskyt velmi závažných PLI byl 0,08 % (vztaženo na celkový počet receptů) u 0,25 % pojištěnců. Tabulka č. 5 ukazuje deset nejčastějších velmi závažných PLI zjištěných u pojištěnců ZPŠ, přičemž některé z kombinací byly kontraindikované. Rozdíl mezi výčtem nejčastějších interakcí zjištěných v poradně AIFP a v databázi ZPŠ v roce 2005 je způsoben především tím, že v databázi ZPŠ jsme sledovali PLI až od stupně 4, kdežto v poradně AIFP již od stupně 3. Tím však není vysvětleno, proč jsme v poradně AIFP zjistili výrazně nižší počet interakcí antibiotik, a to zejména klarithromycinu. Lze pouze spekulovat, že pacienti se tázali pouze na dlouhodobě užívané léky a málokterého z nich napadlo, že krátkodobě podávané antibiotikum by mohlo přinést zřetelné riziko, nebo v případě onemocnění akutní infekcí leželi pacienti v posteli a neměli náladu na prohlížení internetu.

Další zkoumání frekvence PLI jsme uskutečnili spolu s pracovníky VZP ve dvou vyšších územně správních celcích se zhruba 1 milionem pojištěnců VZP, viz Prokeš et al, 2014 (9). Lékařům s nálezem klinicky závažné PLI následně VZP rozeslala upozornění a bylo uspořádáno několik výukových seminářů, následně byl zjištěn významný pokles preskripce kontraindikovaných PLI a lékových duplicit.

Na rozdíl od výše uvedených prací předmětem našeho zkoumání byly údaje hlášené pacientem nebo pečovatelem či jinou osobou,

přičemž byly sledovány PLI již od významu 3. Lze předpokládat, že nahlášený soubor léků užívala určitá osoba. Z rozboru PLI vyplynulo, že se zpravidla jednalo o interakce známé, kdy příslušnou dvojici léků lze bezpečně podávat za určitých podmínek. Např. při kombinaci antikoagulancií a/nebo antiagregancií je třeba poučit pacienta o možnosti vzniku krvácivé příhody a pátrat po příznacích takové příhody. Při kombinaci dvou či více léků snižujících vylučování kalia je třeba kalémií patřičným způsobem monitorovat, při kombinaci amiodaronu s warfarinem je třeba dávku warfarinu vytitrovat. To, že řešení problému konkrétní PLI je všeobecně známé, však nezaručuje, že ošetřující lékaři ve své každodenní praxi příslušná opatření skutečně uplatňují, aktivní zapojení pacienta (nebo pečovatele) do bezpečnostní problematiky farmakoterapie je proto vítané.

Závěr

Poradna pro pacienty, kteří se chtějí dozvědět, zda užívané léky s sebou nenesou riziko lékových interakce, má dopad nejen na samotné pacienty, ale i na povědomí jejich ošetřujících lékařů o bezpečnosti léčby obecně a o lékových interakcích a duplicitách zvláště. I když nelze zaručit, že všechny kombinace léků zaslané do poradny jednotliví pacienti skutečně najednou užívali, lze na výsledné zjištění pohlížet jako na zajímavý pramen poznání, jaké kombinace léků užívají pacienti, kteří mají určité pochybnosti o bezpečnosti takových kombinací.

LITERATURA

1. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V a Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC Medici-

ne 2015; 13: 74, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417329/pdf/12916_2015_Article_322.pdf.



2. SÚKL: informační listy státního ústavu pro kontrolu léčiv určené široké laické veřejnosti; http://www.olecich.cz/uploads/infoLISTY/02570_SUKL_Infolisty_2013_03.pdf, navštíveno 12.11.2016.
3. AIFP poradna Znam své léky: <http://www.aifp.cz/cs/online-poradny/znam-sve-leky/>, navštíveno 12.11.2016.
4. Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s., <http://www.drugagency.cz/lekove-interakce.php?id=30>, navštíveno 12.11.2016.
5. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions; analysis of the first five milion prescriptions in 1999. Eur J Clin Pharmacol 2004; 59(12): 899–904.
6. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Prescription of QT-Prolonging Drugs in a Cohort of About 5 Million Outpatients. Am J Med 2003; 114(2): 135–141.

7. Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, et al. (2013) Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs. PLoS ONE 8(10): e78827. doi:10.1371/journal.pone.0078827.
8. Prokeš M, Vitásek Z, Suchopár J, et al. Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstnanec-ké pojišťovny Škoda. Praktický lékař 2005; 85(8): 457–460.
9. Prokeš M, Pechánek P, Soharová T, et al. Vliv intervence VZP ČR na preskripci potenci-álních lékových interakcí lékaři Královéhradeckého a Středočeského kraje. Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 8–13.

Odborná literatura k jednotlivým lékovým interakcím je k dispozici u autora: prokes@drugagency.cz



System celoživotního vzdělávání lékárníků ve Velké Británii

Michal Papáček¹, Alena Petříková²

¹Veřejná lékárna, Middlesbrough, Velké Británie

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Celoživotní vzdělávání lékárníků je pro všechny britské lékárníky povinné. Řídí se profesním řádem britské lékárnické komory a vychází z myšlenky kontinuálního profesního rozvoje – Continuing Professional Development (CPD). Náplní CPD může být jakákoli oblast vedoucí ke zvýšení kvality a bezpečnosti individuální praxe lékárníka. Základním nástrojem pro samotné CPD a jeho zaznamenávání je model „CPD cyklu“. CPD může být uskutečňováno jakýmkoli způsobem, nejčastěji však formou vzdělávacích akcí, samostudia, e-learningu a analýzy vlastní praxe. Ačkoli je CPD podporováno a je efektivní, komora v současnosti pracuje na jeho zkvalitnění.

Klíčová slova: lékárenství, celoživotní vzdělávání lékárníků, CPD cyklus, Velká Británie.

System of continuing education of pharmacists in Great Britain

This article focuses on system of continuous education of British pharmacists. This system is compulsory and is regulated by the General Pharmaceutical Council and its Professional Standard. It is based on the concept of Continuing Professional Development (CPD). Pharmacists are encouraged to undertake CPD in any area that leads to increasing quality of care and improved patient safety in their individual pharmacy practice. The „CPD cycle“ model is the fundamental tool for CPD participation and its recording. CPD can have any form, most common forms include attending training events, self-directed learning, e-learning and reflection on one's own practice. Although CPD has been well implemented and supported, GPhC is currently working on its improvement.

Key words: pharmacy, pharmacists' continuing professional development, CPD cycle, Great Britain.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Michal Papáček, MichalPapacek@seznam.cz
Veřejná lékárna, Middlesbrough, Velké Británie
Diamond Street, Saltburn by the Sea, TS12 1EB, United Kingdom

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2017; 13(3e): e50–e54
Článek přijat redakcí: 22. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2017



Lékárenství ve Velké Británii

V britském lékárenství v současnosti působí ve veřejné, nemocniční a další praxi kolem 61 000 lékárníků (1), kteří ve 14 348 lékárnách (2) poskytují péči populaci s celkovým počtem kolem 64 596 800 obyvatel (3). Lékárenská síť je regulovaná. Vlastníkem lékárny může být lékárník, skupina lékárníků či právnická osoba.

Regulační a profesní organizace lékárníků Velké Británie

Regulační a profesní organizací lékárníků Velké Británie (Anglie, Skotsko, Wales) byla od svého vzniku v roce 1841 do 27. 9. 2010 The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB), kdy došlo k jejímu rozdělení na Royal Pharmaceutical Society (RPS) a General Pharmaceutical Council (GPhC). Nově vzniklá RPS (4, 5) převzala roli čistě profesní organizace s dobrovolným členstvím, podporující a zastupující lékárníky i farmaceuty z dalších odvětví. GPhC začal plnit úlohu nezávislého státního regulačního úřadu s funkcí lékárnické komory, která dohlíží nad registrací lékáren, lékárníků a farmaceutických asistentů a výkonem jejich povolání ve Velké Británii (4, 6). Členství v GPhC je povinné pro všechny farmaceuty vykonávající svou praxi v lékárnách, pouze členové GPhC mohou ve Velké Británii používat označení lékárník (pharmacist). Cílem komory je chránit, zachovávat a podporovat zdraví obyvatel díky dohledu nad dodržováním závazných profesních předpisů (řádů), které stanovuje (6). Tyto profesní předpisy podrobně určují podmínky pro všechny důležité aspekty lékárenské praxe, včetně registrace lékáren, lékárníků a farmaceutických asistentů, požadavků na jejich kvalifikaci a také stanovují pravidla celoživotního vzdělávání a specializačního vzdělávání.

CPD lékárníků ve Velké Británii

Celoživotní vzdělávání lékárníků ve Velké Británii vychází z modelu tzv. kontinuálního profesního rozvoje britských pracovníků ve zdravotnictví – Continuing Professional Development (CPD) (7). Principy CPD jsou společné jak pro lékárníky, tak i lékaře a další kvalifikované pracovníky ve zdravotnictví.

CPD je založeno na třech základních principech: **i) Kontinualita** – proces vzdělávání je chápán jako nepřetržitý, celoživotní, bez ohledu na věk, odbornost, či profesní zaměření; **ii) Profesionalita** – vzdělávání by mělo být zaměřeno na aktuální profesní potřeby konkrétního zdravotníka, jeho role a praxe; **iii) Rozvoj** – rozvoj osobních znalostí a dovedností za účelem zvýšení kvality zdravotní péče a profesní odbornosti.

Lékárník si sám volí, v jaké oblasti a jakým způsobem se bude vzdělávat.

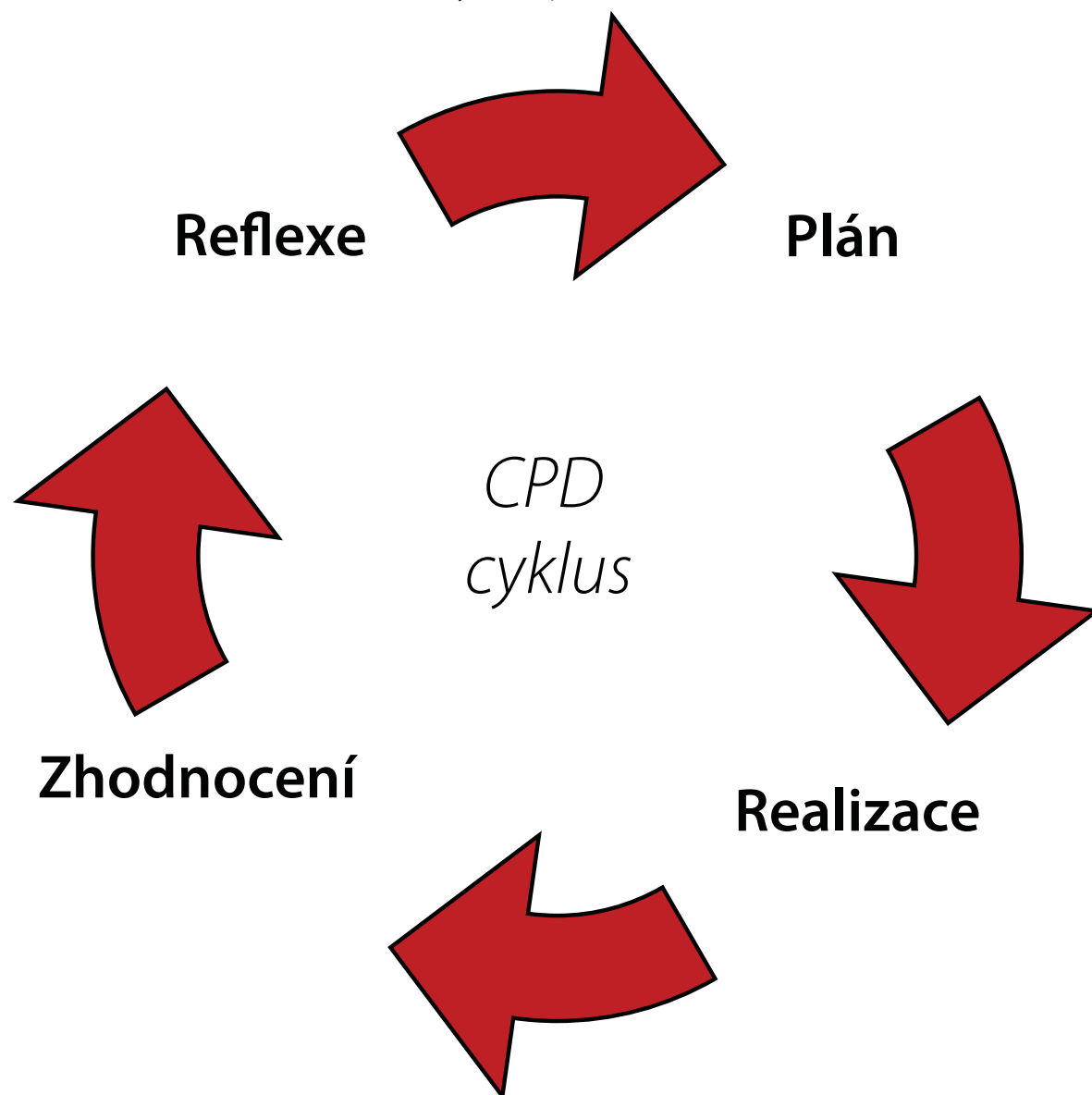
Model CPD Cyklu

Základním nástrojem pro CPD britských lékárníků je model „CPD cyklu“ (CPD cycle) – viz Obr. 1. Lékárník vychází ze své současné situace ve vztahu k dané problematice, ve které se chce rozvíjet, a ta odpovídá jedné ze čtyř fází cyklu prezentovaných na Obr. 1.

Reflexe (Reflection) – analýza profesní situace a definování vzdělávacích potřeb; Plán (Planning) – analýza možností vzdělávání, výběr jeho obsahu a sestavení harmonogramu; Realizace (Action) – realizace vzdělávacích aktivit a jejich záznam; Zhodnocení (Evaluation) – vyhodnocení přínosu k zvýšení kvality individuální praxe.

GPhC doporučuje začínat krokem reflexe či realizace. V praxi se dle konkrétní situace v podstatě uplatňují dva přístupy: proaktivní – kdy vzdělávání začíná reflexí, či reaktivní – začínající krokem realizace. Lékárník vede o svém

Obr. 1. Schéma modelu CPD cyklu (upraveno dle 8)



CPD povinné záznamy. Ty mají podobu strukturovaného formuláře s rozvedenými dotazy. Každý vzdělávací cyklus musí být uzavřen zhodnocením (8).

Požadavky na CPD

Profesní řád GPhC stanovuje **základní požadavky pro plnění podmínek CPD** (9):

Plnění podmínek CPD je pro každého lékárníka (člena GPhC) povinné, bez ohledu na to, zda lékárník pracuje na plný nebo částečný úvazek, či jakou zastává pozici. Cílem CPD je soustavný profesní rozvoj díky pravidelné reflexi vlastní lékárenské praxe, znalostí a dovedností za účelem zvýšení kvality a bezpečnosti lékárenské praxe. Náplní CPD může být jakákoli oblast, má-li souvislost s konkrétní lékárenskou praxí daného lékárníka.

Během 12 měsíců musí lékárníci absolvovat alespoň 9 různých CPD (alespoň 3 musí začínat "reflexí") a vést o průběhu a přínosu svého **CPD záznamy** (8). Tyto záznamy musí být uchovávány v čitelné tištěné nebo elektronické podobě, či v on-line databázi www.uptodate.org.uk ve formátu vydaném a schváleném komorou a označené symbolem CPD (10). CPD záznamy musí být na vyžádání poskytnuty GPhC za účelem jejich posouzení, zpětné vazby a kontroly CPD. Shledá-li GPhC záznamy o CPD nevyhovujícími, může je vrátit k doplnění nebo přepracování či vyzvat lékárníka k podstoupení dalšího cyklu vzdělávání do určeného data a vytvoření záznamu o tomto vzdělávání.

V případě závažného nesplnění požadavků podmínek CPD či nezaslání záznamů CPD k jejich posouzení jsou vůči lékárníkovi uplatněny sankce, které mohou vyústit až k vyloučení z GPhC a tím i zastavení lékárenské praxe lékárníka (11).

Formy CPD

Kontinuální profesní rozvoj se může uskutečňovat mnoha formami. Využívá tradičnějších forem vzdělávání, jakými jsou účast na studijních seminářích, konferencích a kurzech, ale zahrnuje i další, méně formální formy vzdělávání, jakými jsou například: vzdělávací akce na pracovišti, pedagogická a přednášková činnost, výzkumná a publikační činnost, samostudium od-



borné literatury, distanční vzdělávání, e-learning, učení založené na získávání znalostí a dovedností na základě situací a zkušeností z vlastní praxe (včetně analýzy stížností a mimořádných událostí), zpětná vazba od kolegů a pacientů a jakékoli další aktivity vedoucí k profesnímu rozvoji (9).

Podpora CPD

Organizace a podpora CPD lékárníků ze strany profesních i komerčních organizací je ve Velké Británii vysoká. Mezi nejvýznamnější profesní poskytovatele celoživotního vzdělávání patří již zmíněná RPS (12) a také Institut kontinuálního vzdělávání v oblasti farmacie – Centre for Pharmacy Postgraduate Education (CPPE) (13). CPPE nabízí řadu formátů vzdělávání (semináře, e-learning, elektronické a tištěné publikace) v různých oblastech farmacie a několika úrovních náročnosti. Lékárníci mohou také využívat velkého množství placených i neplacených tištěných a elektronických zdrojů zaměřených částečně či zcela na CPD (Chemist and Druggist, Pharmacy Magazine, Training Matters, P3 Pharmacy a další), často může být zdrojem CPD přímo praxe na pracovišti.

Ve státních nemocničních lékárnách je podpora CPD samozřejmostí a je přirozenou a nedílnou součástí pracovní náplně. Různé kurzy a školení jsou pořádány pravidelně, nejčastěji přímo na pracovišti a v rámci pracovní doby. Lékárníci mají i určitou část pracovní doby vyhrazenou pro samostudium či diskuzi s mentorem. Nemocniční lékárníci jsou ve svém rozvoji podporováni cíleně, postupně získávají nejen více znalostí a dovedností, ale dosahují také i vyšších stupňů specializace a s tím spojené vyšší pozice v rámci jasně strukturovaného profesního růstu v britském státním zdravotním systému – National Health Service (NHS).

Podpora CPD ve veřejném sektoru je výrazně odlišná, její míra a forma se mezi jednotlivými zaměstnavateli liší, v extrémním případě neexistuje.

CPD zprostředkované zaměstnavatelem ve veřejné lékárně probíhá nejčastěji formou samostudia tištěných či elektronických zdrojů, e-learningu či zaškolení zkušenějším lékárníkem nebo je v případě větších zaměstnavatelů několikrát za rok organizováno v podobě prezenčního oblastního školení, které je zaměřené na obecný profesní rozvoj a je pro všechny zaměstnance-lékárníky společné (např. nové doporučené postupy, nová legislativa). Druhý směr podpory CPD zaměstnavatelů ve veřejných lékárnách je věnován specializaci vybraných lékárníků k zavedení či rozvoji nadstandardních služeb (např. nadstandardní poradenství, soukromá preskripce v určitých indikacích, očkování). V obou případech zaměstnanci absolvují vzdělávání během pracovní doby a náklady jim jsou zaměstnavatelem hrazeny. Profesní rozvoj v oblasti zájmu samotného lékárníka zaměstnavatelé ve veřejných lékárnách většinou významnějším způsobem nepodporují. Pokud ano, pak například formou neplaceného volna.

Budoucnost CPD

Systém celoživotního vzdělávání britských lékárníků je dostatečně podporován a je efektivní. Přesto se GPhC od roku 2013 zabývá aktualizací a modernizací současného profesního řádu o CPD tak, aby lépe sloužil svému účelu – poskytoval veřejnosti větší záruku bezpečné a kvalitní lékárenské péče a také byl pro samotné lékárníky jednodušší a přínosnější (14). Nový model je označován jako „kontinuální záruka registrace“ (Continuing registration assurance) a má být zárukou kontinuálního zvyšování odborné způsobilosti, znalostí a dovedností lékárníků po ukončení univerzitního studia. CPD záznamy mají být jednodušší, aby je bylo možné provést okamžitě; CPD má mít navíc i dvě povinné formy zahrnující kazuistiky z lékárenské praxe (Case Studies) a diskuzi s kolegy (Peer Discussions). Po



pilotním testování a důkladném zhodnocení by měl nový systém uveden do praxe v roce 2018.

Závěr

Systém celoživotního vzdělávání britských lékárníků je charakteristický vysokou mírou individualizace s téměř neomezenými možnostmi výběru oblasti a formy vzdělávání. Zároveň jsou stanovena jasná pravidla pro jeho plnění a zaznamenávání a prováděna důsledná kontrola jeho dodržování. V případě nesplnění podmínek jsou uplatněny sankce.

LITERATURA

1. Statista. Number of pharmacists in the United Kingdom (UK) 2010-2016 [online]. 2016 [cit. 2017-02-14]. <<https://www.statista.com/statistics/318874/numbers-of-pharmacists-in-the-uk>>.
2. GPhC. Registers [online]. 2. 1. 2017 [cit. 2017-02-14]. <<https://www.pharmacyregulation.org/registers>>.
3. Office for National Statistics. Population Estimates for UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland, Mid-2013 [online]. 25. 6. 2015 [cit. 2017-02-14]. <<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160105160709/http://www.ons.gov.uk/ons/rel/pop-estimate/population-estimates-for-uk--england-and-wales--scotland-and-northern-ireland/mid-2014/index.html>>.
4. Statutory Instruments No. 231: The Pharmacy Order. London: The Stationery Office, December 2010. 117 s.
5. RPS. History of the society [online]. 2016 [cit. 2017-02-14]. <<http://www.rpharms.com/about-us/history-of-the-society.asp>>.
6. GPhC. About us [online]. 2017 [cit. 2017-02-14]. <<http://www.pharmacyregulation.org/about-us>>.

Britský systém celoživotního vzdělávání lékárníků se od toho českého výrazně liší, jsou si ale i v lecčems podobné. Nejdůležitějším společným prvkem je, že lékárníci jsou povinni a motivováni se kontinuálně vzdělávat, a tím přispívat ke zlepšení lékařenské péče.

Systém celoživotního vzdělávání britských lékárníků funguje velice dobře. Jiné země, včetně České republiky, by se jím a jeho prvky mohly inspirovat. Především rozšíření forem a možností celoživotního vzdělávání a zvýšení jeho podpory ze strany zaměstnavatele a dalších organizací by mohlo být prospěšné.

7. Standards for continuing professional development. London: Health Professions Council, 2005. 8 s. ISBN: 978-1-904114-42-0.
8. Plan and Record: A Guide to the GPhC's requirements for undertaking and recording continuing professional development. Version iii. London: GPhC, December 2015: 23 s.
9. Standards for continuing professional development. London: GPhC, September 2010: 5 s.
10. Framework for continuing professional development. Updated version. London: GPhC, December 2016: 21 s.
11. Statutory Instruments No. 1367: The General Pharmaceutical Council (Continuing Professional Development and Consequential Amendments) Rules Order of Council. London: The Stationery Office, December 2011: 12 s.
12. RPS. Continuing Professional development [online]. 2016 [cit. 2017-02-14]. <<http://www.rpharms.com/development/continuing-professional-development.asp>>.
13. CPPE. About CPPE [online]. 2017 [cit. 2017-02-14]. <<https://www.cppe.ac.uk/about-cppe>>.
14. GPhC. Continuing fitness to practice [online]. 2017 [cit. 2017-02-14]. <<https://www.pharmacyregulation.org/registration/continuing-fitness-practise>>.



Praktické lékárenství

Ročník 13, 2017, číslo 3e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.,
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2017 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.
Na otištění rukopisu není právní nárok.**



Thumbnail

Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz