

Praktické lékárenství

2018

3^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 14 | 2018

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Diabetes a kardiovaskulární riziko

Intranazální aplikace léků u dětí

Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 1. a 2. díl

INFORMACE

Kontaminace cytotoxickými léčivými a jejich dekontaminace v lékárnách a nemocnicích ČR



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...

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 3** David Karásek
Diabetes a kardiovaskulární riziko
- 12** Eva Kašáková, Viktor Kašák
Intranazální aplikace léků u dětí
- 20** Miroslav Havlín
Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 1. díl
- 30** Miroslav Havlín
Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 2. díl

INFORMACE

- 38** Lenka Doležalová
Kontaminace cytotoxickými léčivy a jejich dekontaminace v lékárnách a nemocnicích ČR



Diabetes a kardiovaskulární riziko

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

Diabetes mellitus je hlavním rizikovým faktorem aterosklerózy a obecně platí, že nemocní s diabetem mají několikanásobně vyšší kardiovaskulární riziko než jedinci bez diabetu. Avšak zejména v poslední době se ukazuje, že toto riziko je poměrně heterogenní. U většiny diabetiků je vysoké, velmi vysoké, či dokonce extrémní. U menší části ale může odpovídat i běžné populaci. Sdělení se věnuje hlavním faktorům kardiovaskulárního rizika diabetiků a možnostem jeho ovlivnění.

Klíčová slova: diabetes, kardiovaskulární riziko, dyslipidemie, hypertenze, kouření, antidiabetika.

Diabetes and cardiovascular risk

Diabetes mellitus is a major risk factor for atherosclerosis and generally, patients with diabetes have a considerably higher cardiovascular risk than individuals without diabetes. But especially in the last time, this risk seems to be rather heterogeneous. It is high, very high or even extreme for most diabetics. However, it can match the risk in general population for smaller part of diabetic patients. This review deals with main factors for cardiovascular risk in diabetics and possibilities of its improvement.

Key words: diabetes, cardiovascular risk, dyslipidemia, hypertension, smoking, antidiabetic drugs.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je závažné onemocnění se stále rostoucím výskytem. V současné době by v České republice mělo být více než 950 000

diabetiků a dá se přepokládat, že v roce 2020 počet nemocných s diabetem překročí 1 milion (1). Výdaje na léčbu diabetu neustále rostou a už nyní představují asi 10 % celkových nákladů na zdravotní péči. Tento nárůst

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., david.karasek@fnol.cz
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(2): 58–61
Článek přijat redakcí: 20. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2018



vyplývá jednak ze zvyšujícího se počtu nemocných, ale také z toho, že se dožívají vyššího věku. Mezi nejčastější komplikace diabetu, které doposud představují hlavní příčinu zvýšené morbidity a mortality diabetiků, patří kardiovaskulární (KV) onemocnění. Diabetes je nezávislý rizikový faktor aterosklerózy, která se může manifestovat ischemickou chorobou srdeční (ICHS), cévní mozkovou příhodou (CMP), či ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Je samozřejmě také hlavní příčinou mikrovaskulárních diabetických komplikací a podílí se nemalou měrou na vzniku a rozvoji srdečního selhání.

Kardiovaskulární riziko a diabetes

Obecně platí, že nemocní s diabetem mají ve srovnání se zdravou populací několikanásobně vyšší kardiovaskulární (KV) riziko a dokonce i prediabetes je významně spojen s rozvojem KV chorob, zvláště pokud je součástí metabolického syndromu. Již Framinghamská studie z konce 70. let minulého století zjistila, že incidence KV onemocnění je u mužů diabetiků asi 2× a u žen diabetiček dokonce 3× vyšší než ve zdravé populaci (2). Diabetici mají asi 2–4× vyšší riziko ICHS, 2–3× vyšší výskyt ischemické CMP, až 5× vyšší prevalenci kalcifikovaných plátů karotid a 2–4× vyšší výskyt ICHDK (3). KV onemocnění se podílí také na zvýšené mortalitě diabetiků. Metaanalýza zahrnující 97 prospektivních studií (více než 820 000 účastníků) publikovaná v roce 2011 zjistila, že diabetici mají vůči nediabetikům 1,8× vyšší relativní riziko pro úmrtí z jakékoli příčiny a 2,3× vyšší riziko pro úmrtí z KV příčin (4). Vysoký podíl KV onemocnění na celkové mortalitě byl patrný zejména u žen. Během 25letého sledování 7 052 mužů a 8 354 žen skotské populace středního věku byla mortalita mužů s DM bez ICHS přibližně stejná jako mortalita mužů s ICHS bez DM, zatímco mortalita

u žen s DM bez ICHS byla dokonce vyšší (1,6×) než u žen s ICHS bez DM (5). Podobné výsledky přinesla i Finnish study, která ukázala, že mortalita diabetiků bez ICHS se nelišila od mortality pacientů po koronární příhodě bez diabetu (6). Tyto výsledky vedly k tomu, že se začal diabetes označovat jako ekvivalent rizika ICHS a na diabetiky se automaticky začalo pohlížet jako na pacienty v sekundární prevenci, bez nutnosti další stratifikace (7).

Zejména v posledních letech byly ale publikovány výsledky, které ukazují, že situace je složitější. Metaanalýza 13 epidemiologických studií zahrnující více než 45 000 pacientů zjistila, že nemocní s diabetem 2. typu bez předchozího infarktu myokardu měli ve srovnání s nemocnými po infarktu bez diabetu o 43 % nižší riziko vývoje ICHS (8). A ve zcela nedávno publikované velké prospektivní studii, která sledovala po dobu 10 let více než milion a půl dospělých ve věku 30–90 let, bylo riziko nových případů ICHS u nemocných s již přítomnou ICHS (HR-hazard ratio = 2,8) také vyšší než u diabetiků bez anamnézy ICHS (HR = 1,7), přičemž nejvyšší riziko měli nemocní s ICHS, kteří měli zároveň diabetes (HR = 3,9) (9). Navíc se zjistilo, že KV riziko u nemocných s diabetem souvisí s jeho trváním. Na podobnou úroveň jako u nemocných s anamnézou ICHS se dostalo až po deseti letech od stanovení diagnózy diabetu. U diabetiků mladších 40 let byl výskyt ICHS velmi vzácný. V současnosti tedy nelze na nemocné s diabetem automaticky pohlížet jako na nemocné v sekundární prevenci, jejich KV riziko je heterogenní a je potřeba jej blíže stratifikovat (7).

Aktuální evropská doporučení – viz tabulka 1, rozlišují několik rizikových kategorií diabetiků a např. z pohledu léčby dyslipidemie udávají (podle této stratifikace) různé cílové hodnoty krevních lipidů. Tato doporučení také připouští, že mladší jedinci mohou mít KV riziko střední, či dokonce nízké (10). Naopak Americká asociace klinických endokrinologů (AACE)



definovala v roce 2017 další kategorii tzv. extrémního rizika, kam zařadila i jedince s diabetem a již verifikovaným KV onemocněním (11).

Existují tedy určité skutečnosti, které můžeme zjistit z anamnézy nemocného nebo z jednoduchého klinického či laboratorního vyšetření, které nám umožní KV riziko pacienta s diabetem lépe posoudit. Některým z nich se budeme věnovat blíže.

Anamnéza KV onemocnění

Přítomnost KV onemocnění, jehož podkladem je ateroskleróza (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění) je patrně nejsilnějším rizikovým faktorem pro vznik dalšího takového onemocnění, či nové KV příhody (7, 8, 9). Jde o nemocné v sekundární prevenci, u kterých je nutné využít všech možností léčby ovlivnitelných rizikových faktorů. Jak bylo již zmíněno, tyto jedince dokonce AACE v roce 2017 (11) zařadila do nově definované kategorie osob s extrémním KV rizikem – viz Tab. 1.

Tab. 1. Rizikové kategorie diabetiků s cílovými hodnotami krevních lipidů podle ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidemií 2016 a podle Americké asociace klinických endokrinologů (AACE) z 2017*

Kategorie rizika		LDL-C	non-HDL-C	apoB
vysoké	většina nemocných s DM bez dalších RF a orgánových komplikací (někteří mladí jedinci s DM 1. typu mají riziko střední či nízké)	< 2,6 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 2,6–5,2 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l < 0,9 g/l)*
velmi vysoké	jedinci s DM spolu s orgánovou komplikací (jako je proteinurie) nebo dalším hlavním RF (jako je kouření, hypercholesterolemie a hypertenze)	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 1,8–3,5 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
extrémní*	jedinci s DM s klinicky potvrzeným KVO*	< 1,4 mmol/l*	< 2,1 mmol/l*	< 0,7 g/l*

DM = diabetes mellitus, RF = rizikový faktor, KVO = kardiovaskulární onemocnění, LDL-C = LDL-cholesterol, non-HDL-C = non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein B, *podle AACE 2017

Věk nemocných, pohlaví a rodinná anamnéza ICHS

Jedná se o hlavní neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy. KV riziko se v podstatě kontinuálně zvyšuje s věkem jak u mužů, tak u žen. Na základě výsledků velké retrospektivní populační studie, která zahrnula téměř 380 000 diabetiků a přes 9 milionů dospělých jedinců bez diabetu, bylo určeno, že nízké KV riziko (< 10% pravděpodobnost infarktu myokardu, CMP, KV úmrtí nebo revaskularizace v následujících 10 letech) mají muži s diabetem mladší 35 let a ženy s diabetem mladší 45 let (7, 12). V této studii přinášel diabetes nemocným stejné KV riziko, jako by byli o 15 let starší. Přesto jedinci mladší (< 40 let bez ohledu na pohlaví) měli toto riziko nízké. Diabetes částečně neguje ochranný vliv ženského pohlaví na výskyt ICHS (4, 5, 7). U mužů s diabetem je incidence infarktu myokardu jen mírně vyšší než u žen diabetiček (HR = 1,2) (12) a v metaanalýze, která zahrnula 447 064 diabetiků, měly ženy s diabetem dokonce o 50 % větší relativní riziko úmrtí na koronární příhodu než muži diabetici (13). Autoři studie přisuzují tento výsledek horšímu riziko-



vému profilu diabetiček týkajícímu se zejména dyslipidemie a hypertenze, což zřejmě souvisí s vyšším výskytem obezity, resp. metabolického syndromu. Význam předčasné manifestace ICHS u prvostupňového nemocného (u muže před 55. a u ženy před 65. rokem věku) se zdá být u nemocných s diabetem stejný jako v běžné populaci (7).

Kouření, hypertenze, dyslipidemie

Kouření je u diabetiků asociované nejen s rizikem KV chorob, ale zhoršuje také inzulinovou rezistenci a u jedinců bez diabetu zvyšuje riziko vzniku DM 2. typu (14). V metaanalýze, která zahrnula asi 130 000 diabetiků, zvýšilo kouření riziko celkové mortality o 48 %, KV mortality o 36 %, ICHS o 54 %, infarktu myokardu o 52 % a CMP o 44 % (15). Kouření se spolupodílí i na vzniku mikrovaskulárních komplikací, především u nemocných s DM 1. typu. Pokud diabetici přestanou kouřit, jejich vysoké KV riziko zejména v časně fázi přetrvává, až potom postupně klesá. Exkuřáci jsou na tom lépe než kuřáci, ale hůře než nekuřáci. Ve srovnání s nekuřáky přetrvává u předchozích kuřáků vyšší riziko celkové i KV mortality (o 19 %, resp. o 15 %) a vyšší riziko ICHS (o 14 %) (16). Je tedy lepší, pokud diabetik přestane kouřit co nejdříve, a nejlepší je, pokud kouřit vůbec nezačne.

Hypertenze představuje další rizikový faktor pro KV onemocnění a mikrovaskulární komplikace diabetu. V nedávné metaanalýze, která zahrnula přes 100 000 diabetiků 2. typu, vedlo každé snížení systolického krevního tlaku o 10 mmHg k redukci celkové mortality o 13 %, KV příhod o 11 %, ICHS o 12 %, ischemických CMP o 27 %, srdečních selhání o 14 %, selhání ledvin o 9 %, výskytů albuminurie o 17 % a retinopatií o 13 % (17). Podle současných evropských doporučení bychom u většiny nemocných s diabetem 2. typu měli dosáhnout poklesu krevního tlaku pod 140/85 mmHg.

Další snížení (pokles pod 130/80 mmHg), je doporučeno u nemocných s diabetem 1. typu a u vybraných pacientů (např. u mladších jedinců se zvýšeným rizikem komplikací) s cílem dosáhnout větší redukce KV příhod (CMP) a poklesu mikrovaskulárních komplikací (retinopatie a albuminurie). U jedinců starších 80 let by měly být cílové hodnoty krevního tlaku vyšší (< 150/90 mmHg) (18). Americká diabetologická asociace ve svém aktuálním stanovisku doporučuje pro většinu pacientů s diabetem cílovou hodnotu krevního tlaku < 140/90 mmHg. Nižší cílová hodnota (< 130/80 mmHg) může být vhodná u nemocných s vysokým KV rizikem, pokud je nebudou obtěžovat nežádoucí účinky léčby hypertenze (19).

Dyslipidemie je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů pro KV morbiditu i mortalitu diabetiků. Kromě aterosklerózy se podílí také na patogenezi mikrovaskulárních komplikací diabetu, jaterní steatózy a zhoršuje inzulinovou rezistenci. Již studie MRFIT v předstatinové éře zjistila, že věkově adjustovaná úmrtnost na ICHS, stratifikovaná podle hladiny celkového cholesterolu, je u diabetiků ve srovnání s jedinci bez diabetu několikanásobně vyšší (20). Studie také ukázala, že kumulace více rizikových faktorů (dyslipidemie, hypertenze a kouření) amplifikuje riziko KV úmrtí u diabetiků mnohem více, než je tomu u nediabetiků. Existuje řada důkazů, že léčba diabetické dyslipidemie (zejména pomocí statinů) vede k výraznému poklesu KV rizika. Jak ukázala metaanalýza 18 686 osob s diabetem léčených statiny, je každé snížení koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) o 1 mmol/l provázeno poklesem koronárních příhod o 22 %, koronárních revaskularizací o 25 %, CMP o 21 %, kardiovaskulární mortality o 13 % a celkové mortality o 9 % (21). Jedna z posledních metaanalýz, která zahrnula 9 265 diabetiků, potvrdila i význam intenzity statinové léčby. Standardní léčba statiny vedla vůči placebo k redukci hlavních KV příhod o 15 %, intenzivní



terapie ve srovnání se standardními dávkami navodila ještě dodatečný pokles o 9 % (22). Hypolipidemickou terapii nelze zredukovat jen na léčbu statiny, protože i přes podání maximálních dávek nejsme vždy schopni dosáhnout uvedených cílových hodnot nejen pro LDL-C, ale i pro další cílové parametry (non-HDL-cholesterol a/nebo apolipoprotein B – viz tabulka 1). Navíc velká část nemocných léčbu statiny, nebo jejich vyšší dávky netoleruje, popřípadě ji i odmítá. V těchto případech můžeme využít i jiná hypolipidemika, zejména ta, o nichž v současné době máme důkazy, že jejich podávání (většinou v kombinaci se statiny) vede k další redukci KV příhod (10).

Rizikové faktory související s diabetem

Již bylo zmíněno, že KV riziko nemocných s diabetem souvisí s délkou jeho trvání. Asi po deseti letech se dostane na podobnou úroveň jako u nemocných v sekundární prevenci (9). Dále se zřejmě uplatňuje i věk nemocných, kdy byla diagnóza diabetu stanovena. I po adjustaci na délku trvání diabetu měli jedinci, u kterých se diabetes 2. typu objevil dříve (v průměru ve 35 letech), asi 2× vyšší riziko nefatálních KV příhod než ti, kterým byl diabetes diagnostikován později (v průměru v 55 letech) (23). Je pravděpodobné, že se na tom podílí celkově nepříznivý metabolický fenotyp (obezita, metabolický syndrom), který mimo jiné vede k časnější manifestaci diabetu. Je dán geneticky, ale podílí se na něm i faktory zevního prostředí (např. nízký socio-ekonomický status a malá fyzická aktivita) (7).

Metabolický syndrom podle metanalýzy, jež zahrnula 87 studií (951 083 osob), zvyšuje relativní riziko pro celkovou mortalitu 1,58×, pro KV onemocnění 2,35×, pro KV mortalitu 2,40×, pro infarkt myokardu 1,99× a pro

CMP 2,27× (24). Pokud diabetici mají zároveň metabolický syndrom, je u nich podle dat z amerických registrů (NHANES III) prevalence ICHS 19,2 %, zatímco pokud ho nemají, dosahuje jen 7,5 % (25). Mezi další onemocnění, která provázejí diabetes a jsou asociovaná s vyšším KV rizikem, patří i nealkoholická jaterní steatóza, syndrom obstrukční spánkové apnoe a erektilní dysfunkce (7).

Také kompenzace diabetu a výskyt hypoglykemií ovlivňují KV morbiditu a mortalitu. Každé zvýšení glykovaného hemoglobinu o 1 % (podle DCCT) je spojeno s nárůstem KV rizika o 10–20 % (26). Zvláště to platí pro ICHS a muže, méně těsná je závislost mezi glykovaným hemoglobinem, výskytem CMP a ICHDK u žen. Závažná hypoglykemie (vyžadující asistenci druhé osoby) zvyšuje riziko KV onemocnění u nemocných s DM 2. typu přibližně 2× (25). Kromě náhlého úmrtí (maligní arytmie, protrahovaná neuroglykopenie) se hypoglykemie může podílet i na akceleraci aterosklerotického procesu – vede ke zvýšení markerů zánětu, adhezivních molekul a aktivaci trombocytů (7).

Přítomnost mikrovaskulárních komplikací je další skutečnost ovlivňující KV riziko diabetiků. Zejména diabetická nefropatie (diabetické onemocnění ledvin) představuje nezávislý rizikový faktor pro KV onemocnění i celkovou mortalitu. Podle databáze NHANES III mají jedinci s diabetickým onemocněním ledvin ve srovnání s nediabetiky bez onemocnění ledvin o 16 % vyšší KV a o 23 % vyšší celkovou mortalitu, zatímco diabetici bez onemocnění ledvin mají KV mortalitu vyšší jen o 3 % a celkovou asi o 4 % (28). Jak pokles glomerulární filtrace, tak proteinurie zvyšují nezávisle KV riziko (7, 29). Pokud je však glomerulární filtrace normální, či jen lehce snížená, má pro KV morbiditu a mortalitu jedinečný prognostický význam albuminurie (29).



Stratifikace KV rizika diabetiků

Existuje celá řada stratifikačních systémů a různých kalkulatorů KV rizika. Podle některých zdrojů je jich více než 100, přičemž 45 je exkluzivně věnováno diabetikům (30). Většina z nich vychází z klasických rizikových faktorů KV onemocnění a navíc zohledňuje faktory související s diabetem – viz Tab. 2. Byly navrženy i některé rizikové biomarkery a ukazatele subklinické aterosklerózy, které mohou modifikovat zjištěné KV riziko. Zdá se, že užitečné může být stanovení vysoce senzitivního C reaktivního proteinu (hs-CRP), kalciového skóre koronárních tepen a kotníko-brachiálního tlakového indexu (7). V rámci ultrazvukového vyšetření karotid je dnes za faktor modifikující KV riziko považován jen nález aterosklerotického plátu, a ne pouhé zesílení tloušťky intimy medie společné karotidy (18). Většina stratifikačních systémů však tyto ukazatele běžně nevyužívá a např. i Evropská guidelines pro prevenci kardiovaskulárních chorob z roku 2016 v klinické praxi žádné biomarkery či zobrazovací metody k detekci časně aterosklerózy plošně používat nedoručují.

Možnosti ovlivnění KV rizika diabetiků

V předchozím textu zmíněné ovlivnitelné faktory KV rizika ukazují, jak ho lze příznivě ovlivnit, a změnit tak osud nemocných s diabetem. Pokles KV morbidity i mortality diabetiků lze dosáhnout zejména léčbou dyslipidemie, hypertenze, obezity a vlastní terapií diabetu. Kromě farmakoterapie se uplatňují i nefarmakologické prostředky, kam řadíme nejen režimová opatření (včetně zanechání kouření), ale též metody metabolické chirurgie. Přístup k nemocnému s diabetem musí být komplexní, a pokud chceme dosáhnout maximální redukce KV rizika, měli bychom využít všechny dostupné terapeutické mož-

Tab. 2. Faktory zvyšující KV riziko diabetiků

přítomné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
další hlavní rizikové faktory aterosklerózy – dyslipidemie, hypertenze, kouření
mikrovaskulární komplikace diabetu, zejména diabetické onemocnění ledvin
věk nad 40 let, pozitivní rodinná anamnéza předčasné ICHS
vznik diabetu v mladším věku, delší trvání diabetu, špatná glykemická kontrola a zejména častý výskyt hypoglykemií
další komorbidity, jako jsou: metabolický syndrom a obezita, jaterní steatóza, syndrom obstrukční spánkové apnoe, erektilní dysfunkce
nízký socio-ekonomický status, nízká fyzická aktivita

nosti – viz Tab. 3, samozřejmě s respektováním individuálních potřeb a odlišností nemocných.

Zásady uvedené v tabulce 3 platí i v roce 2018. Jen s tím dodatkem, že kromě studií s glifloziny máme dnes k dispozici výsledky i několika studií s analogy GLP-1 receptorů. Také ve studii LEADER byl zaznamenán signifikantní pokles KV příhod, KV a celkové mortality (31). Proto aktualizovaná doporučení České diabetologické společnosti z roku 2017 pro léčbu diabetu 2. typu udávají, že u vybraných skupin nemocných by mělo být vždy zváženo antidiabetikum s prokázaným příznivým efektem na danou komorbiditu, tj. u osob s vysokým KV rizikem – empagliflozin a/nebo liraglutid a u osob s rizikem srdečního selhání – empagliflozin nebo canagliflozin (32). Navíc výsledky studie FOURIER včetně subanalýzy diabetické populace (33) vedly (kromě jiného) EAS/ECS v roce 2017 k formulaci stanoviska, jak indikovat léčbu pomocí inhibitorů pro-

Tab. 3. Hlavní zásady pro léčbu diabetu podle Evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v klinické praxi z roku 2016 (18)

U pacientů s pokročilým onemocněním je potřeba zvážit individuální přístup (při volbě léků a s ohledem na stanovené cíle léčby), aby nedocházelo k hypoglykemiím a nadměrnému vzestupu tělesné hmotnosti.
U nemocných s DM 2. typu a KVO by mělo být zváženo použití gliflozinů v časném průběhu nemoci, aby došlo k redukci KV a celkové úmrtnosti.
Hypolipidemická léčba (hlavně statiny) je kvůli redukci KV rizika doporučena všem pacientům s DM 1. i 2. typu, kteří mají více než 40 let.
Hypolipidemická léčba (hlavně statiny) má být zvážena i u diabetiků mladších 40 let, pokud mají zvýšené KV riziko (dané přítomností mikrovaskulárních komplikací nebo kumulací několika dalších rizikových faktorů).
U diabetiků ve velmi vysokém riziku je cílová hodnota LDL-C < 1,8 mmol/l a zároveň má být dosaženo nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty LDL-C před léčbou mezi 1,8 a 3,5 mmol/l.
U diabetiků ve vysokém riziku je cílová hodnota LDL-C < 2,6 mmol/l a zároveň má být dosaženo nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty LDL-C před léčbou mezi 2,6 a 5,1 mmol/l.
U nemocných s DM 2. typu se obecně doporučuje, aby cílový krevní tlak byl < 140/85 mmHg. Nižší cílová hodnota < 130/80 mmHg, je doporučena jen u vybraných pacientů (např. u mladších pacientů se zvýšeným rizikem komplikací) pro snížení rizika cévní mozkové příhody, retinopatie a albuminurie. V léčbě hypertenze se doporučují léky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron, zejména v přítomnosti proteinurie nebo mikroalbuminurie. U pacientů s DM 1. typu je doporučená cílová hodnota krevního tlaku < 130/80 mmHg.
Pro prevenci KVO u nemocných s DM 2. typu se nedoporučuje užívání léků, které primárně zvyšují HDL-C.
Pokud nemocní s diabetem nemají žádné KVO, antiagregační terapie pro ně není vhodná.
<i>KVO = kardiovaskulární onemocnění, DM = diabetes mellitus, HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin A_{1c}, LDL-C = LDL-cholesterol, HDL-C = HDL-cholesterol</i>

protein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). V tomto vyjádření diabetici, kteří mají aterosklerotické KV onemocnění (IChS, ischemickou CMP, nebo symptomatickou ICHDK), jsou na maximální tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem a hladina jejich LDL-C > 2,6 mmol/l, byli také zařazeni mezi jedince, u nichž by měla být zvážena léčba PCSK9 inhibitory (3). Hlavní limitací jejich používání je však vysoká cena a z toho vyplývající omezení preskripce pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Některá data z poslední doby ukazují na příznivý trend v poklesu KV mortality diabetiků. V ČR se během let 2003–2013 mortalita nemocných léčených pouze perorálními antidiabetiky přiblížila populačnímu průměru (35). Tento posun je dáván do souvislosti s používáním moderních léků s nízkým rizikem hypoglykemie, z nichž některé mají i prokazatelně pozitivní vliv na redukci KV rizika a zcela zásadní vliv pak má intenzivnější léčba diabetické dyslipidemie a terapie hypertenze. Nepochybně hraje roli také vysoká úroveň péče poskytované nemocným s akutními KV příhodami.



Nicméně pokles mortality diabetiků a jejich narůstající věk vede ke zvyšujícímu se počtu chronických forem KV onemocnění, na kterých se kromě aterosklerózy podílí i mikrovaskulární a další specifické komplikace diabetu. Typickým příkladem je srdeční selhání, které se nyní dostává do popředí KV komplikací diabetu a ne nadarmo bývá považováno za epidemii 21. století.

Závěr

Diabetes je hlavním rizikovým faktorem aterosklerózy a obecně platí, že diabetici mají vyšší riziko KV onemocnění než běžná populace. Přesto se zejména v posledních letech ukazuje, že KV riziko diabetiků je heterogenní. U většiny z nich bude vysoké, velmi vysoké, či dokonce extrémní. U menší části může KV riziko (alespoň po určité časové období) odpovídat běžné populaci. Jde zejména o nemocné mladší 40 let, s trváním diabetu kratším než deset let, bez mikrovaskulárních komplikací či dalších riziko-

vých faktorů aterosklerózy a samozřejmě bez přítomného KV onemocnění. U těchto jedinců bude základní prevencí KV morbidity a mortality intenzivní glykemická kontrola se snahou vyhnout se jejím nežádoucím účinkům – zejména hypoglykemiím a váhovému přírůstku. Samozřejmostí je motivace ke zdravému životnímu stylu včetně zanechání kouření. U většiny ostatních diabetiků je kromě glykemické kontroly nutné využít všech dalších dostupných prostředků, zejména léčby dyslipidémie a hypertenze, abychom dosáhli co největšího poklesu KV rizika. Maximálně intenzivní terapii včetně využití antidiabetik, které prokazatelně redukuje výskyt KV příhod a snižují KV i celkovou mortalitu, (a v blízké budoucnosti zřejmě i včetně nových hypolipidemik) je třeba poskytnout zejména diabetikům s již přítomným KV onemocněním, kteří představují nejrizikovější skupinu nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

1. www.uzis.cz/system/files/NZIS_REPORT_c_K1_09_16_A004diabet_endokrin.pdf
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–841.
5. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588–1593.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
7. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabe-*

tol Metab Syndr 2017; 9: 25. Erratum in: *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 70.

8. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26: 142–148.

9. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med* 2016; 31: 387–393.

10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.

11. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87.

12. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–36.



13. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73–78.
14. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14: 265–276.
15. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013; 167: 342–350.
16. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; 132: 1795–1804.
17. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–615.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
19. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273–1284.
20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
22. de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, et al. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e111247.
23. Huo X, Gao L, Guo L, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 115–124.
24. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–1132.
25. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
26. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 637–643.
27. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013 Jul 29; 347: f4533.
28. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302–308.
29. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O, et al. Nephropathy In Type 2 Diabetes Study Group. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. *The NID-2 Prospective Cohort Study. Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2269–2274.
30. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, et al. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation* 2013; 127: 1948–1956.
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
32. http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf
33. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
34. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.
35. Brož J, Honěk P, Dušek L et al. Mortality of patients with diabetes mellitus treated with oral antidiabetics in the Czech Republic declined during the years 2003–2013 and approached the population average. *Vnitř Lék* 2015; 61(11, Suppl 3): 3S14–3S20.



Intranazální aplikace léků u dětí

Eva Kašáková, Viktor Kašák

LERYMED spol. s r. o., Oddělení respiračních nemocí, Praha

Intranazální aplikace léků představuje především topickou léčbu. Edukace ve správné aplikační technice je velmi důležitá, neboť zvyšuje kompliance pacientů k léčbě.

Klíčová slova: intranazální aplikace léků, nosní kapky, nosní sprej.

Intranasal application of drugs at children

Intranasal application of drugs represents primarily a topical treatment. Education in correct application technique is very important, because correct application technique increases compliance of patients to treatment.

Key words: intranasal application of drugs, nose drops, nose spray.

Úvod

Intranazální aplikace léků představuje především topickou léčbu, která přináší své nesporné výhody lokální aplikace (léky se dostávají přímo na nosní sliznici, mají rychlý nástup účinku, používají se mikrogramové dávky léků, což zaručuje žádné nebo jen minimální systémové účinky) a i nevýhody spočívající v nežádoucích lokálních účincích (např. suchost nosní sliznice, krvácení z nosu po intranazálních kortikosteroidech), v nemožnosti

aplikace při totální nosní obstrukci a v nutnosti edukace pacientů a jejich rodičů, či osob o pacienta pečujících, ve správné aplikační technice. Nácvik správné intranazální aplikační techniky je důležitý a zvyšuje kompliance pacientů k léčbě (1).

Intranazálně se podávají přípravky k terapii rýmy, resp. rinosinuitidy, nosní polypózy, intranazálně aplikovaná antihistaminika, kortikosteroidy či jejich kombinace příznivě ovlivňují i nazo-okulární reflex, a tím i léčbu aler-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Eva Kašáková, kasakova@lerymed.cz
LERYMED spol. s r. o., Oddělení respiračních nemocí
Mašlovická 17, 142 00 Praha 4 – Libuš

Převzato z: Pediatr. praxi. 2018; 19(1): 23–26
Článek přijat redakcí: 7. 11. 2017
Článek přijat k publikaci: 19. 12. 2017



gické konjunktivitidy (1–7). Intranazálně lze aplikovat léčivé přípravky, kde je naopak žádoucí jejich systémový účinek, např. i hormony (parathormon) nebo některá imunomodulancia (IRS), kdy se mj. využívá obejití tzv. prvního průchodu (metabolismu prvního průchodu či předsystémového metabolismu), ke kterému dochází při vstřebávání léku střevní sliznicí a metabolismem při prvním průchodu játry. Maximální využití potlačení prvního průchodu představuje intranazální aplikace léků pomocí speciálního aplikátoru (LMA MAD NASAL), který je variantou intravenózního vstupu. Patentovaný unikátní konický design nosního aplikátoru LMA MAD NASAL (MAD – mucosal atomization device) s jedinečným těsněním po zavedení do nosních dírek zajišťuje přesnou distribuci atomizovaných částic léků nosní sliznicí a brání zpětnému úniku léčiva ven z nosní dírký. Ve špičce aplikátoru LMA MAD NASAL je tryska, která vytváří jemný aerosol. Atomizované částice léků mají velikost 30–100 mikronů.

Intranazálně se však aplikují i návykové látky, např. tabák, kokain, pervitin, ve věkovém vymezení našeho článku se tento aspekt týká především adolescentů. Tyto látky však v případě drogového abúzu nemají léčebný účinek, ale naopak způsobují poškození nosní sliznice, např. při šňupání kokainu může dojít až k perforaci nosní přepážky.

Efektivita lokální (topické) intranazální aplikace je závislá na podávaném léku (molekule či kombinaci molekul), na aplikačním systému (nosním aplikátoru) a na aplikační technice, která úzce souvisí s efektivní edukací pacienta (1–5). I na našem trhu je celá řada nosních aplikátorů, proto je třeba každému pacientovi vybrat vhodný aplikační systém a naučit ho správnou techniku aplikace, u dětí je nutno naučit správnou aplikační techniku rodiče či jiné osoby, které se o dítě aktuálně starají. V případě volně prodejných léků je nutno získat informaci o správné

aplikační technice z příbalové informace (PIL) či od lékárníka. Ve srovnání s inhalační aplikací pomocí nejrozšířenějšího inhalačního systému, kterým je aerosolový dávkovač, je intranazální aplikace obecně jednodušší, protože nevyžaduje koordinaci mezi nádechem a aplikací dávky léku (1). Pokud pacient používá intranazální lék dlouhodobě je dobré techniku aplikace pravidelně kontrolovat. Autorům dosud není známa studie z reálné klinické práce, která by mapovala chybovost v intranazální aplikační technice u chronických onemocnění, tak jak je tomu na poli správné inhalační techniky při aplikaci antiastmatik provedená v reálné klinické praxi v českém prostředí (8).

Správná intranazální aplikační technika je mj. ovlivněna i věkem dítěte. Tradiční je věkové rozdělení na novorozence (do 28. dne po narození), kojence (od 29. dne do 1 roku), batole (2.–3. rok života), předškolák (4.–6. rok života), mladší školní věk (do 11. roku života) a dospívající, resp. adolescent od 11. roku a výše. Za dospělého je považována osoba starší 18 let. U volně prodejného léku i léku na předpis je nutno respektovat věk, od kterého lze jednotlivý léčivý přípravek podávat, což je obsaženo v SPC (souhrn informací o léčivém přípravku) a i v PIL. Z hlediska věkového rozdělení se již technika intranazální aplikace u adolescentů a dospělých neliší.

Správná aplikační technika intranazálních léků

Intranazální léky máme k dispozici v nosních kapkách nebo v nosních sprejích.

Nosní kapky

Nosní kapky jsou starší formou podání léku, jejich aplikace může být pro pacienty obtížnější. Nosní kapky mohou být připravovány v lékárnách

Obr. 1. Nosní kapky s kapátkem

podle individuální receptury jako magistraliter, mohou mít různé složení, a tím i různé indikace. V současné době převažuje používání nosních kapek jako hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVL P), nejčastěji dekonjestiva, která jsou volně prodejná. Nosní kapky aplikujeme pomocí kapátka (viz obr. 1) nebo jsou dodávány v kapací lahvičce (viz obr. 2). Nosní kapky se vyrábějí ve formě roztoku (homogenní disperzní systém), emulze (soustava dvou nemísitelných kapalin, v níž jedna je jemně rozptýlená ve druhé, do které je možno vmíchat účinnou látku)

Obr. 2. Nosní kapky v kapací lahvičce

nebo suspenze (disperze tuhé látky, jejíž částice jsou větší než 1 000 nm, v kapalině). Pro edukaci pacienta je třeba vědět, v jaké formě nosní kapky používá, protože pokud jsou vyrobeny ve formě roztoku a emulze není třeba lahvičku s léčivem před použitím protřepat, ale pokud jsou vyrobeny ve formě suspenze je nutno lahvičku s léčivem před každým použitím důkladně protřepat.

Specifika správné aplikace nosních kapek u dětí

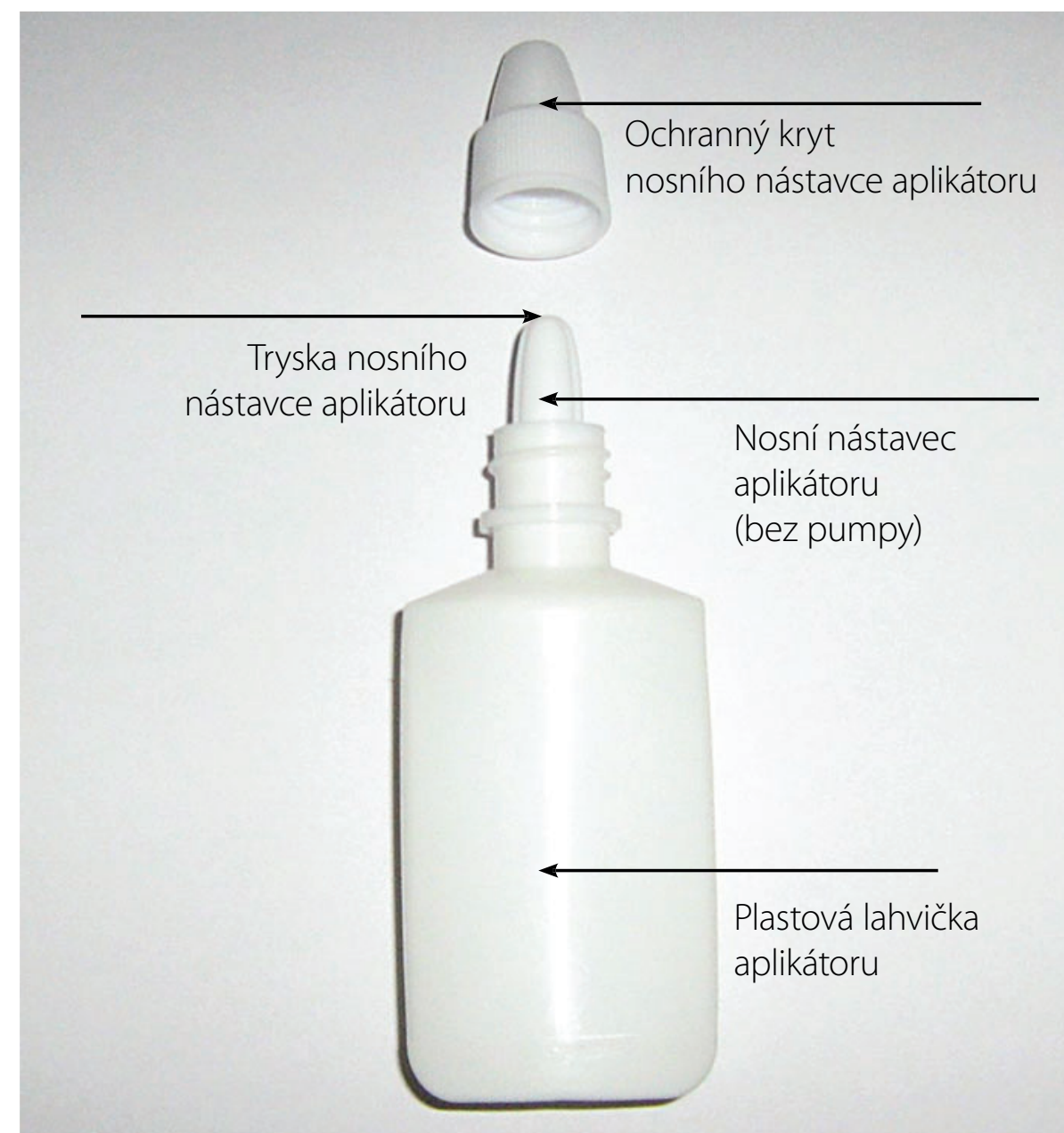
U kojenců není doporučeno vytírat nos tamponem navlhčeným dětskými nosními kapkami, proto je preferováno používání nosního spreje.

U batolat aplikujeme nosní kapky vleže, stejně jako u dospělých. Pokud dítě neumí smrkat, je nutno nejprve pomocí solných roztoků vyčistit dutinu nosní a pak odsát sekret z obou nosních dírek odsávačkou. Dáváme pozor na velikost aplikované dávky, podáme množství léčiva podle doporučení lékaře. I u batolat preferujeme použití nosních sprejů.

Správná aplikace nosních kapek u dospívajících a dospělých

- důkladně si vyčistíme (zprůchodníme) nos – vysmrkáme se
- vleže zakloníme hlavu a ukloníme na jednu stranu
- protřepeme (pouze u suspenze)
- vložíme kapátko nebo kapací nástavec do nosní dírky na ukloněné straně
- aplikujeme doporučený počet kapek
- totéž opakujeme u druhé nosní dírky
- kapátko vyndáváme z nosu stlačené, aby nedošlo ke zpětnému nasátí obsahu nosu

Obr. 3. Nosní aplikátor pro nosní sprej – plastová stlačitelná lahvička bez pumpy



Nejčastější chyby při aplikaci nosních kapek

Častou chybou bývá nevyčištění nosu před aplikací, u dětí neodsátí nosního sekretu, další poměrně častou chybou je zapominání protřepání

před aplikací, pokud jsou nosní kapky ve formě suspenze. Chyba je též ponechání hlavy v záklonu bez uklonění na jednu či druhou stranu, protože kapky pak stečou do nosohltanu.

Nosní spreje

Nosní spreje jsou modernější formou intranazální aplikace, ve srovnání s nosními kapkami mají jednodušší aplikační techniku. I na trhu v České republice je poměrně široký výběr nosních aplikátorů. Nosní sprej je tlakový rozprašovač aerosolu (aerosol je směs tvořená malými částicemi kapalné nebo tuhé látky rozptýlené v plynu). Tlaku nutného k rozprášení se docílí mechanicky tj. stlačením plastové lahvičky (viz obr. 3), mechanickou pumpou, která je součástí nosního nástavce aplikátoru (viz obr. 4) nebo je na straně nejnovějšího nosního aplikátoru pro aplikaci fluticason furoátu (viz obr. 5). Dříve byly používány v tlakových aerosolových dávkovačích i k intranazální aplikaci hnací plyny (freony), které se dnes již na trhu v České republice nevyskytují. Jako hnací plyny byly totiž používány ještě ekologicky škodlivé chlorofluorokarby (CFC), které navíc při aplikaci nepříjemně ochlazovaly nosní sliznici. Lék aplikovaný ve formě nosního spreje působí na větší plochu nosní sliznice, než je tomu u nosních kapek a nejúčinnější protizánětlivé léky používané k léčbě alergické rýmy (intranazální kortikosteroidy – INKS) příznivě ovlivňují i oční spojivku, a tím zmírňují i oční alergické obtíže (7). Je však nutno brát na zřetel i fakt, že velké denní dávky INKS u dětí (nad 100 resp. 110 µg), mohou mít potencionální vliv i na útlum činnosti osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny a poruchy rychlosti růstu v prepubertálním období, zvláště v kumulaci s podáváním inhalačních kortikosteroidů (IKS) pro léčbu astmatu. Sprejem se dobře rozptyluje aerosol s optimální velikostí částic 20–50 µm. Obecně platí, že aerosol s menší velikostí částic se dostává

Obr. 4. Nosní aplikátor pro nosní sprej – plastová lahvička s nosním nástavcem s pumpou

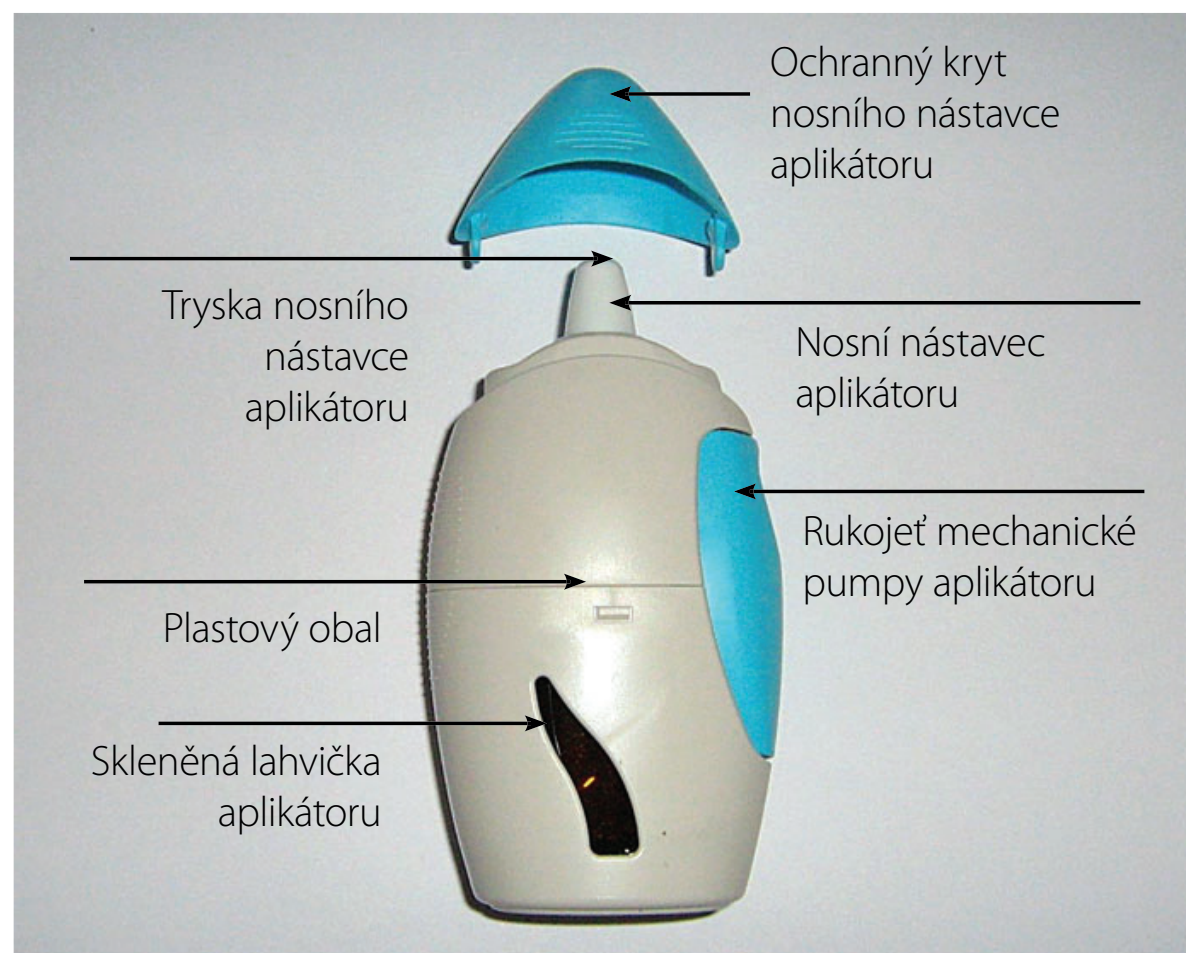


hlouběji do nosní dutiny, má větší absorpci v místě účinku a rovnoměrnou distribuci, než aerosol s větší velikostí částic (7). I nosní spreje jsou vyráběny ve všech třech různých formách, tj. v roztoku, emulzi a suspenzi, proto i pro nutnost protřepání před použitím platí stejná pravidla, jako u nosních kapek.

Příprava před prvním použitím spreje

Před prvním použitím spreje je nutno provést několik odstříků do vzduchu, dokud se neobjeví mlžina. Počet odstříků je uveden pro daný

Obr. 5. Nosní aplikátor pro nosní sprej obsahující fluticason furoát



lék v PIL. Totéž platí pro zopakování postupu, pokud není sprej používán po různě dlouhé časové období.

Specifika správné aplikace nosních sprejů u dětí

U kojenců je vhodná spolupráce dvou dospělých osob. Jedna osoba drží kojence v náruči se vzpřímeným tělíčkem a druhá nejprve odsaje oba nosní průduchy odsávačkou a pak aplikuje nosní sprej stejným způsobem jako u dospělých. U batolat aplikuje nosní sprej dospělá osoba v poloze vsedě stejným postupem jako u dospělých.

Správná aplikace nosních sprejů u dospívajících a dospělých

Před prvním použitím spreje:

- důkladně protřepeme nosní aplikátor – pokud je léčivo ve formě suspenze
- sejmeme kryt nosního nástavce aplikátoru
- nakloníme nosní aplikátor od těla a opakovaně stiskneme lahvičku nebo nosní nástavec do vzduchu dokud z trysky nosního nástavce nezačne vycházet jemná mlžina
- pokud sprej nepoužíváme denně, tento postup opakujeme vždy před jeho novým použitím

Vlastní aplikace:

- vyčistíme si nos (vysmrkáme se)
- protřepeme (pouze u suspenze)
- sejmeme ochranný kryt nosního nástavce aplikátoru
- vsedě ucpeme jednu nosní díрку stlačením nosního křídla proti nosní přepážce
- do druhé dírky vložíme nosní nástavec aplikátoru
- mírně předkloníme hlavu
- nosní nástavec aplikátoru zasuneme co nejhluběji do nosu a odkloníme směrem od nosní přepážky směrem k zevnímu očnímu koutku stejné strany
- při nádechu zmáčkne nosní nástavec aplikátoru, či postranní rukojeť aplikátoru pro fluticason furoát, nebo plastovou lahvičku k uvolnění dávky
- vydechneme ústy
- postup opakujeme do druhé nosní dírky
- očistíme nosní nástavec aplikátoru
- uzavřeme nosní nástavec aplikátoru ochranným krytem



Nejčastější chyby při aplikaci nosních sprejů

Chybou při aplikaci nosních sprejů je záklon hlavy nebo poloha vleže, stejně jako u aplikace nosních kapek nevyčištění nosu, resp. neodsátí sekretu u dětí. Častou chybou je neprotřepání lahvičky, pokud je léčivo ve formě suspenze a neodklonění trysky aplikátoru od nosní přepážky při aplikaci léku.

Čištění nosních sprejů

Nosní spreje musíme pravidelně čistit podle doporučení výrobců, aby nebyla porušena jejich funkce. U některých nosních aplikátorů lze sejmout nosní nástavec z lahvičky, v tom případě sejmeme ochranný kryt nosního nástavce i samotný nosní nástavec a umyjeme obojí v teplé vodě, propláchneme proudem vody a necháme uschnout. Potom nasadíme nosní nástavec zpět na lahvičku. Pokud nosní nástavec nelze sejmout z lahvičky, sejmeme ochranný kryt nosního nástavce, nosní nástavec otřeme suchou tkaninou nebo můžeme použít i papírový kapesníček. Nikdy nepoužíváme špendlík nebo jiný ostrý předmět. Pokud dojde k ucpání trysky nosního nástavce aplikátoru, vrátíme lék do lékárny.

Edukace pacienta

Při edukaci je nejprve potřeba pacienta seznámit s příznaky rýmy. Rýma není jenom sekrece z nosu, jak se mnoho pacientů domnívá, ale mezi příznaky rýmy patří i svědění nosu, nosní obstrukce a kýchání, což platí zejména pro alergickou rinosinusitidu. Pacienty s koincidencí alergické rýmy a astmatu je nutno upozornit na vzájemné propojení horních a dolních dýchacích cest, kdy alergická rýma má vliv na astma

a recipročně astma na alergickou rýmu, rovněž je vhodné je upozornit na vzájemné ovlivnění nosní sliznice a oční spojivky. Pacient resp. rodiče dětí musí znát rozdíl mezi úlevovými (např. dekonjestiva) a preventivními (např. kromony, kortikosteroidy) intranazálními léky, musí znát správné dávkování léku a dobu používání. Při nácviku správné aplikační techniky, kterou učíme pacienty pomocí placeba nebo např. pomocí informačních letáků, je důležité, zda si pacient bude lék aplikovat sám sobě nebo bude lék aplikován druhé osobě. Pokud pacient používá intranazální lék dlouhodobě je třeba správnou techniku aplikace kontrolovat, stejně, jak je tomu při aplikaci antiastmatik.

Závěr

„Ideální“ intranazální aplikátor musí být účinný, musí být pro pacienty bezpečný, měl by být snadno použitelný, měl by mít ergonomický, robustní tvar a pacient by měl mít informaci o aktuální náplni a měl by mít snadné čištění. Indikaci zbývajících dávek nemá žádný intranazální aplikátor. Nevýhodou je, že většina lahviček nosních kapek nebo sprejů je vyrobena z neprůhledného plastu nebo je z velké části své plochy přelepena nálepkou. Z tohoto hlediska je světlou výjimkou nosní aplikátor pro fluticason furoát, který má průsvitnou vertikální linii kontejneru podle které lze určit velikost náplně. Ale ani ideální nosní aplikátor naplněný moderním lékem nebude efektivní, pokud jej pacient nebude umět správně používat, proto edukace a kontrola aplikační techniky je naprosto nutná a v edukaci je důležitá role zdravotních sester.



LITERATURA

1. Feketeová E, Kašák V. Intranazální aplikace léků. Farmakoterapie 2010; 6: 443–448.
2. Petrů V. Léčebné a preventivní postupy u pacientů trpících sezonní alergickou rýmou. Medicína po promoci 2004; 5(3): 81–86.
3. Seberová E. Moderní trendy v terapii alergické rýmy. Remedia 2007; 17(1): 13–20.
4. Rybníček O. Fluticason furoát – nový intranazální kortikosteroid. Farmakoterapie 2008; 4(1): 19–22.
5. Čáp P. Několik poznámek k intranasálním kortikosteroidům. Medical Tribune 2010; 6: 4: Příloha D8.
6. Formanová J. Dymistin – nová možnost léčby rýmy. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2017; 14(3): 23–24.
7. Blaiss MS. Evolving paradigm in the management of allergic rhinitis associated ocular symptoms in patients with allergic rhinitis. Curr Med Res Opin 2008; 100: 821–836.
8. Kašák V, Feketeová E. Vliv nesprávné inhalační techniky na úroveň kontroly nad astmatem. Alergie 2010; 12: 244–257.



Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 1. díl

Miroslav Havlín

Poliklinika Anděl – Gynekologie, Praha

Článek shrnuje základní možnosti antikoncepčního zabezpečení dospívajících dívek včetně benefitů a rizik hormonální antikoncepce. Upozorňuje i na širší společenské souvislosti nežádoucích gravidit v této věkové skupině. Probírá hlavní specifika péče o mladistvé a nejčastější zdravotní stavy ovlivňující užívání kontracepce. V druhé části se podrobněji zabývá etiopatogenezí tromboembolické nemoci a analyzuje hlavní rizikové mechanismy jejího vzniku. Probírá vztah trombofilních mutací k hormonálním léčbám a uvádí preskripční doporučení pro rizikové skupiny žen. Text především zdůrazňuje multifaktoriálnost vzniku tromboembolických stavů.

Klíčová slova: dospívající dívka, nežádoucí gravidita, hormonální antikoncepce, rizikové faktory trombózy, trombofilní mutace, preskripční doporučení.

Hormonal contraception used by adolescents and the risk of thromboembolic disease – topical look

This article summarizes the basic options for contraceptive security of adolescent girls, including benefits and risks of hormonal contraception. It also draws attention to the broader social context of unwanted pregnancies in this age group. Points out the main aspects of the care for young people and the most common health problems influencing use of contraceptives. The second part deals in detail with pathogenesis of thromboembolic disease and analyzes the major risk factors for its occurrence. It discusses the relationship between thrombophilic mutations

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Miroslav Havlín, HavlinM@seznam.cz
Poliklinika Anděl – Gynekologie
Hvězdova 1 073, 140 00 Praha 4

Převzato z: Pediatr. praxi. 2017; 18(5): 300–305
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2017



to hormonal treatment and presents prescribing recommendations for risk groups of women. This text mainly underlines that the emergence of thromboembolism is multifactorial.

Key words: adolescent girl, unwanted pregnancy, hormonal contraception, risk factors of thromboembolism, prescribing recommendations.

Úvod

V posledních zhruba sto letech se stále více rozevírají nůžky mezi biologickou vyspělostí a společenskou zralostí. Sekulární (růstová) akcelerace snižovala průměrný věk menarché o $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ roku na generaci. V současné době je průměrný věk menarche u českých dívek 12,3 roku (fyziologické rozmezí 10–15 let) a zdá se, že již stagnuje. Cca 1–1,5 roku po menarche převažují anovulační cykly, poté ale nastane převaha cyklů ovulačních a dívka se stává plodnou. Oproti tomu se stále prodlužuje profesní příprava a vybudování alespoň minimálních materiálních podmínek potřebných pro založení rodiny trvá podstatně déle. Interval mezi nástupem plodnosti a sociálně-ekonomickou zralostí je u vysokoškolaček nejméně 10 až 12 let, u učnic a středoškolaček je kratší.

Zkracuje se dětské období a od mladého člověka je očekávána stále větší míra zodpovědnosti v nižším věku – včetně zábrany nežádoucího početí. Společenské klima výrazně adoruje (někdy až nekriticky) lidskou sexualitu aniž o ní poskytuje mladým lidem relevantní informace. Dle dlouhodobých sledování Zvěřiny a Weisse věk koitarche klesal do poloviny 90. let a poté se stabilizoval okolo 17. roku života. Sexuálně aktivních je 70–80 % mladistvých.

Antikoncepční zabezpečení je jediným řešením, jak překlenout období mezi biologickou a sociální zralostí. Pro adolescentní mládež je vhodná většina z nehormonálních metod, byť za cenu nižší spolehlivosti. Hormonální

antikoncepce (HA) je nejspolehlivější formou antikoncepčního zabezpečení a má i řadu léčebných efektů, jak bude probráno dále.

Antikoncepce pro mladistvé by měla splňovat následující kritéria:

- účinná
- bezpečná
- dosažitelná
- finančně dostupná
- akceptovatelná
- šetrná k reprodukčnímu zdraví

Volba antikoncepční metody by se měla odvíjet od vztahu dívky k případné graviditě. Pokud by případné těhotenství mělo být řešeno interupcí, pak je na místě zvažovat pouze vysoce spolehlivé metody, tj. především HA. V případě ambivalentního postoje je možno zvážit celé spektrum metodik, včetně nehormonálních s nižší mírou spolehlivosti. Pearl index udává procento žen, které otěhotněly během jednoho roku při používání dané metody (viz Tab. 1). Hodnoty se často výrazně liší – především dle míry pečlivosti užívání metody a konstrukce studií.

Český právní řád povoluje sexuální styk osobám starším 15 let a současně nelimituje přístup k antikoncepčním metodikám včetně HA. Proto se její preskripce řídí pouze medicínskými aspekty a lékař z jiných než odborných důvodů nemá právo pacientce ji odmítnout



(ponechme stranou rozporuplnou legislativu ohledně rodičovských souhlasů).

Těhotenství mladistvé dívky (i jejímu okolí) přináší velké dilema – interrupce se všemi zdravotními a psychologickými riziky a následky nebo porod nechtěného či nepříliš vítaného dítěte při nedostatečném sociálním zabezpečení a psychologické nepřipravenosti k mateřství. Dojde-li ke sňatku pod vlivem gravidity, pak je možno očekávat brzký rozvod. Jsou-li oba partneři nezletilí, je rozvodovost 96%, je-li nezletilý pouze jeden pak 82%. Životnost dnes častějších neformálních svazků je ještě kratší. Životní perspektivy dětí mladistvých matek jsou problematické – významná část končí v ústavní či jiné náhradní péči, jsou ohroženy syndromem zanedbaného a týraného dítěte, častěji jsou objektem sexuálního násilí, mají menší šanci na plnohodnotné vzdělání apod. Proto jsou v dospívání ve větší míře ohroženy toxikomaniemi, kriminalitou a častěji mají děti v mladistvém věku – a společensky nežádoucí kolotoč se roztáčí.

Redukce interrupcí je jedním z největších úspěchů české gynekologie v polistopadovém vývoji. V 80. letech bylo prováděno v naší zemi 110–130 000 umělých přerušení ročně a patřili jsme k zemím s nejvyšší potratovostí na světě. S nástupem moderních přípravků HA a výrazné osvěty počátkem 90. let došlo k prudkému poklesu interrupcí – v roce 1995 šlo již jen o 50 000 výkonů, v novém tisíciletí počet klesl pod 25 000. Bohužel v posledních letech pod vlivem anti-antikoncepčních kampaní dochází k nárůstu interrupcí, zatím nikoliv v absolutních číslech, ale v procentu UPT ze všech gravidit (viz Tab. 2). Je otázkou, zda pokles v roce 2015 je začátkem trendu či ojedinělým výsledkem. Na celkovém počtu interrupcí se mladistvé podílí zhruba 9% – tj. ročně zhruba 1 900–2 000 dívek. K tomu nutno přičíst cca 1 500 porodů mladistvých matek – od počátku deva-

Tab. 1. Spolehlivost antikoncepčních metod

Metoda	Pearl index
Nechráněný styk	80–85
Přerušovaný styk	20–60
Výpočty plodných a neplodných dnů	15–40
Pesar	10–15
Spermicidy	6–8
Kondom	4–6
HA	0,1–0,4
IUD	0,2–1
Sterilizace	0–0,3

Tab. 2. Vývoj podílu UPT na počtu gravidit

Rok	Celkem gravidit	UPT	% UPT
1990	254 789	107 131	42,1
1995	156 540	48 286	30,1
2000	136 063	32 530	23,9
2005	142 521	26 453	18,6
2010	156 719	23 998	15,3
2012	146 689	23 032	15,7
2013	141 804	22 714	16,0
2014	131 753	21 893	16,6
2015	131 536	20 374	15,5



desátých let jejich počet klesá o 100–200 ročně. Zhruba 450 mladistvých samovolně potratí.

Adolescentky jsou z velké části zdravou, medicínsky nekomplikovanou částí populace a výskyt závažnějších onemocnění u nich není tak častý jako u starších žen. Složitější je komunikace s nimi – stres spojený s prvními kontakty s gynekologickým oborem v souběhu s emoční nevyvážeností vyžaduje citlivý, časově náročný přístup. Je třeba si uvědomit, že první kontakty s gynekologií ovlivní (často celoživotně) postoj k našemu oboru. Samostatnou kapitolou je boj s mediálními pověrami o antikoncepčních metodikách (především o hormonálních) se píší neuvěřitelné bludy a nesmysly. Jejich vyvracení a vysvětlování skutečnosti je často hlavní náplní prvních schůzek. Je vhodné si na první návštěvy vyhradit více času, probrat s pacientkou její představy o antikoncepčním zabezpečení a vztáhnout je na její konkrétní zdravotní stav. V současnosti jednoznačně dominuje zájem o HA, ostatní metodiky pacientky s lékařem konzultují málokdy. V praxi se osvědčilo velmi podrobně vysvětlit zvolenou metodu, používat jednoduchý, srozumitelný slovník a stěžejní informace zopakovat. Vhodná je brzká následná schůzka (obvykle po měsíci) kde se proberou první dojmy z metodiky a repetují uživatelské zásady. Další péče o mladistvé uživatelky HA se neliší od péče o dospělé ženy.

Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce (za dodržení postupů lege artis) dává ženě nejvyšší míru antikoncepčního zabezpečení spojenou s řadou zdravotních benefitů (spojuje „příjemné s užitečným“). Proto je HA dominantní antikoncepční metodikou v ČR a v současnosti ji užívá cca milion žen. Ve skupině mladistvých ji najdeme u cca 40 % dívek.

Rozlišujeme dva základní typy HA:

- kombinovanou (obsahuje estrogenní a gestagenní složku)
- gestagenní (obsahuje pouze gestagen)

Užívání kombinovaných kontraceptiv, především v tabletové formě, dlouhodobě výrazně převažuje nad čistě gestagenní antikoncepcí. Důvodem jsou lepší subjektivní tolerance a hlavně výrazně vyšší léčebné benefity (viz dále) kombinované HA, především kosmetické a regulace menstruačního cyklu. Proto se v očích laické (i části odborné) veřejnosti kombinovaná antikoncepční pilulka stala synonymem pro celou oblast metod HA. Čistě gestagenní HA nemá výraznější léčebné efekty, vede k dlouhodobé amenorhe často provázené nepravidelným špiněním či slabším krvácením. Má však nižší riziko tromboembolické nemoci (TEN) a je vhodná pro dívky s intolerancí estrogenů či s kontraindikací podávání estrogenů. Rovněž je vhodná pro kojící ženy.

Dominantním estrogenem užívaným v kombinované HA je ethinylestradiol (EE) a dle jeho dávky dělíme kombinovanou HA na (6):

- vysokodávkovanou (40–50 µg EE) – v současnosti se již nepoužívá
- nízkodávkovanou (30–35 µg EE)
- velmi nízkodávkovanou (15–20 µg EE)

V posledních letech přišly na trh kontraceptiva s dalšími estrogeny – estradiolvalerátem a estradiol hemihydrátem. Jsou velmi blízké přirozenému estradiolu, a proto je od nich očekávána lepší subjektivní tolerance a pokles estrogen-dependentních vedlejších efektů.

Z hlediska konstrukce preparátu a poměru estrogenní a gestagenní složky můžeme kombinovanou HA dělit na:

- monofázickou (všechny tablety mají stejné složení)



- bifázickou (konstantní dávka estrogenů, v druhé polovině balení stoupají gestageny)
- kombifázickou (v první i druhé fázi odlišný obsah estrogenů i gestagenů)
- trifázická (proměnlivý obsah estrogenů i gestagenů ve třech krocích)
- pentaфázická (analogicky v pěti krocích)

Český trh s kontraceptivy byl za minulého režimu výrazně deformován – celá 70. a 80. léta byly k dispozici přípravky z 60. let s vysokým hormonálním obsahem a nefyziologickými gestagenními komponentami. V důsledku toho se u značné části odborné veřejnosti (především mimogynekologické) vytvořil negativní vztah k HA. V roce 1991 vstoupily na náš trh hlavní světové firmy zabývající se kontracepcí a během krátké doby se nabídka kontraceptiv v ČR srovnala se světem – bohužel část odborné i laické veřejnosti tento posun nezaregistrovala a přenáší historické poznatky na soudobé přípravky („všechna kontraceptiva jsou stejná“). Tab. 3 shrnuje trendy vývoje estrogenních dávek od 60. let do současnosti.

Na rozdíl od estrogenní složky nemá gestagenní komponenta dominantní látku. V historii bylo užito zhruba 50 druhů gestagenů, v současné době je využíváno cca 10. Dělení gestagenů je možno dle chemického složení (od kterého steroidu je molekula odvozena), ale v praxi je užívanější dělení na generace. Z uživatelského hlediska jsou nejvíce sledovány dva parametry – antiandrogenní efekt a vliv na riziko TEN. Gestageny I. generace se již neužívají, gestageny tzv. II. generace mají reziduální androgenní efekt, ale jsou méně rizikové vůči TEN. Nejvíce homogenní skupinou jsou gestageny III. generace, které mají minimální androgenní aktivitu a pozitivní vliv na metabolismus lipidů,

Tab. 3. Vývoj estrogenní dávky

Estrogenní dávka v µg EE				
	60. léta	70.–80. léta	90. léta	současnost
Svět	150–250	(20) 30–50	(15) 20–40	15–35 (40)
ČSSR (ČR)	150–250	(50) 75–150	(15) 20–50	15–35 (40)

Tab. 4. Přehled gestagenů

	Gestagen	Relativní riziko TEN
II. generace	levonorgestrel	1,9–2,2
	norethisteron	1,9–2,3
III. generace	norgestimat	2,3–2,6
	chlormadinon	2,3–2,6
	desogestrel	3,3–3,7
	gestoden	3,4–3,8
	cyproteronacetát	3,4–3,8
Nové gestageny	drospirenon	3,2–3,5
	dienogest	3,2–3,5
	nomegestrol	2–3,5
Čistě gestagenní HA	desogestrel	1,1

ale jsou mírně rizikovější v etiologii TEN – nárůst relativního rizika je udáván na 1,7–3. Skupina nových gestagenů (termín IV. generace se neujal) se svými vlastnostmi podobá gestagenům III. generace. Řada autorů ale členění na generace zpochybňuje a doporučuje hodnotit každý gestagen zvlášť. Přehled základních gestagenů a jejich vztah



k riziku TEN ukazuje Tab. 4. Uváděná rizikovost platí při použití v kombinaci s estrogenem, poslední řádek tabulky uvádí míru rizikovosti čistě gestagenní HA.

V posledních letech se objevilo několik zpráv (především z Francie) o zvýšeném riziku TEN u cyproteronacetátu a drospirenonu. Relativní riziko vzniku TEN bylo uváděno na 6–8 a tato informace byla významně medializována. Stanovisko Evropské lékové agentury (které převzal i Státní ústav pro kontrolu léčiv) navýšilo riziko TEN na zhruba dvojnásobek, ale toto zvýšení není podloženo novými studiemi, nýbrž jen zpětnou analýzou dat. Vyčíslení rizika cyproteronacetátu zcela chybí. Je jistě otázkou, zda tato debata nebyla více inspirována komerčními a ideovými záměry než ryzí odborností.

Každá žena je jiná, má odlišné požadavky na svou antikoncepci, a proto každé ženě vyhovuje jiný typ HA – Tab. 5 uvádí přehled základních aplikací forem hormonální antikoncepce.

Mechanismus účinku HA je komplexní. Stěžejní je blokáda ovulace na centrální i periferní úrovni. HA v nukleus arcuatus mění charakter sekrece GnRH (gonadotropin releasing hormon) z intermitentního na kontinuální, čímž snižuje celkový výdej FSH (folikulostimulační hormon) a LH (luteinizační hormon) z hypofýzy a především blokuje preovulační vzestup LH. Na ovariální úrovni klesá produkce estrogenů a gestagenů. Tyto změny mají za následek anovulaci. Při ultrazvukovém vyšetření se dají zachytit drobné folikuly, obvykle do průměru 6–7 mm, pouze výjimečně větší. Méně významné jsou změny v hlenu hrdla děložního, který je trvale nepropustný – tím odpadá efekt „otevřených dveří“ v ovulačním období. Vedlejším produktem tohoto antikoncepčního efektu je nižší výskyt děložních a adnexálních zánětů v důsledku omezení ascendentní infekce.

Tab. 5. *Aplikační formy*

Kombinovaná	Tableta
	Vaginální kroužek
	Náplast
Gestagenní	Tableta
	Depotní injekce
	Podkožní implantát
	Nitroděložní systém

Endometrium obvykle zůstává nízké a téměř nikdy nedochází k sekreční transformaci.

Benefity HA

Významná část žen užívá HA nejen z důvodů antikoncepčního zabezpečení, ale čerpá celou řadu jejich benefitů – shrnuje Tab. 6. Tyto pozitivní vlastnosti HA musíme brát v úvahu při rozhodování risk versus benefit léčby. Část žen – především v adolescenci – často bere HA pouze jako hormonální terapii a antikoncepční efekt využívá minimálně či vůbec ne. Adolescentní dívky využívají a oceňují především dva okruhy benefitů:

1. Kosmetický efekt se realizuje po dvou liniích. V současnosti všechny používané gestageny mají antiandrogenní efekt a jsou přínosné pro léčbu většiny forem lehčí a střední akné. K léčbě těžších forem akné jsou registrována kontraceptiva s obsahem chlormadinonacetátu, cyproteronacetátu a dienogestu. Je třeba mít na paměti pomalý metabolismus testosteronu (poločas životnosti je 110 dnů), proto hodnotit léčebný efekt je možno po 8–12 cyklech. Zde se často chybuje překotnou obměnou

Tab. 6. Léčebné efekty HA

Léčba akné a mastné pleti
Léčba hyperandrogenních stavů vč. hirsutismu
Regulace nepravidelného cyklu
Léčba nadměrně silných menstruačních krvácení
Léčba dysmenorhey a premenstruačního syndromu
Minimalizace výskytu ovariálních cyst
Snížení rizika mimoděložní gravidity
Snížení frekvence pánevních zánětů
Z předchozích plyne redukce operačních zákroků v malé pánvi
Snížení výskytu benigních lézí prsou
Redukce incidence karcinomu ovarií, endometria a kolorektálního karcinomu
Snížení obtíží u některých forem záchvatovitých onemocnění (epilepsie, migrény)
Zlepšení aterogenního indexu (vzestup HDL a pokles LDL)

preparátu po pár cyklech. U těžších forem akné je vhodná i spolupráce s dermatologem. Druhým kosmeticky přínosným efektem je indukce tvorby SHBG (sex hormone-binding globulin) estrogenní složkou kontraceptiv. Zde jsou vhodné přípravky s dávkou 30–35 µg EE.

2. Léčba nepravidelností cyklu a menstruačního dyskomfortu. Současná gynekologie považuje za fyziologický cyklus v délce 25 až 35 dnů. V prvním roce po menarché jsou drobnější odchylky přijatelné, poté je již potřeba pravidelný cyklus k jednak zajištění budoucího reprodukčního zdraví a dozrávání kostní hmoty. Cca 35 % adolescentek

má nepravidelný cyklus a 40–80% dysmenorheu. Bohužel je častou chybou nasazovat HA jako léčbu první volby při nepravidelnosti cyklu – pro dívky nevyžadující antikoncepční zajištění je vhodnější (leč náročnější) léčit individuálními rozpisy gestagenů či estrogenů s gestageny. Tyto léčby pozitivně ovlivňují dozrávání hypothalamo-hypofyzární osy. Též je na místě kontrola štítné žlázy – třetina dívek má poruchy její funkce a nepravidelnosti menses jsou často jedním z prvních klinických známek.

Diskutované nemoci v adolescenci

Juvenilní hypertenze je HA ovlivňována minimálně. Preparáty s vysokým hormonálním obsahem zvyšovaly tlak krevní (TK) v systole o 5–10 mm sloupce rtuti a v diastole o 2–5 mm. Středně dávkovaná kontraceptiva zvyšovala TK a 1–3 mm a u přípravků s velmi nízkým obsahem již není popisováno ovlivnění TK. Ojedinele se popisuje potřeba mírně zvýšené medikace antihypertenzivy v prvních 3 až 6 měsících, poté se většinou dávkování vrací do výchozích hodnot. Na druhou stranu ztráta stresu z nežádoucí gravidity může mít pozitivní vliv na hodnoty TK.

Kardiopatie nemají jednotný vztah k HA, je třeba postupovat individuálně ve spolupráci gynekologa s kardiologem. Infarkt myokardu a centrální mozková příhoda se v tomto věku vyskytují raritně a vliv HA na ně je minimální.

Diabetes mellitus I. typu je lehce ovlivněn estrogenní složkou kontracepce (ta mírně zvyšuje inzulinovou rezistenci), proto byl diabetes dlouho považován za relativní kontraindikaci HA. S klesající hormonální dávkou tato obava odpadá a zvláště přípravky s velmi nízkým obsahem se jeví vhodnými i pro juvenilní diabetičky, především v režimu self-monitoringu.



V prvních 2 až 5 cyklech je někdy potřeba mírné zvýšení dávky inzulínu (do 4 jednotek za den), poté se dávkování vrací do výchozích hodnot.

Současná HA nezvyšuje riziko žádného maligního nádoru, naopak u části redukuje incidenci na 1/3–1/2 obecného výskytu (především u karcinomu vaječníků, endometria a kolorektální oblasti). Vztah hormonální léčby ke karcinomu prsu je v této věkové skupině neaktuální – týká se žen po 40. roce života. Klesající hormonální dávky odbouraly i většinu obav z hepatálních nádorů.

Stále se setkáváme s názory na vztah HA a karcinomu čípku děložního. Starší práce s vysokodávkovanými kontraceptivy nepřinesly jednoznačný průkaz vlivu HA na vznik tohoto onemocnění. S objevem role HPV v etiopatogenezi karcinomu čípku se staly tyto úvahy bezpředmětnými. Pro vznik karcinomu čípku jsou další rizikové faktory časná koitarche (před 15. rokem), porod před 17. rokem, sexuální promiskuita spojená s pohlavně přenosnými nemocemi (především genitálním oparem) a drogové závislosti (především tabakismus). Lze shrnout, že karcinom čípku je dán životním stylem a nikoliv užíváním HA. V této souvislosti lze zachytit teorii šířenou bigotními kruhy, že HA dělá ze slušných dívek nemravné. Toto je nutno striktně odmítnout.

Snad nejrozšířenějším omylem je tvrzení, že z antikoncepce se tloustne. Estrogenní dávky pod 100 µg EE nemají anabolický efekt. V době brání HA je možno přibrat – stejně jako v jiné životní etapě. Hlavní příčiny změn hmotnosti v době užívání HA:

- u části žen stoupá chuť k jídlu (mechanismus není znám)
- onemocnění štítné žlázy (v adolescenci velmi časté)
- geneticky naprogramovaný růst končí v prostoru 21–23 let
- ztráta stresu z nežádoucí gravidity (stres hormony mají katabolický efekt)
- retence tekutin se snadno vyřeší změnou přípravku

Tab. 7. Přiznané chyby v užívání HA

	Cyklů	Přiznaných chyb (% cyklů)
Adolescentky	41 753	4,3
Dospělé ženy	18 531	5,2

Často diskutovanou otázkou je vztah hormonální dávky k vývoji kostní hmoty. Studie prováděné na toto téma jsou většinou krátkodobé a na malých souborech, což vede k velmi rozdílným závěrům. Po metaanalýze dat je možno doporučit v prvních 2–3 letech po menarche preferovat přípravky s 30–35 µg EE, později již dávka nemá významnější dopad a podstatnější je compliance kontraceptiva.

Mezi přípravky HA stále dominují tabletové formy, u nichž je pro značnou část populace problém s pečlivostí jejich užívání. Různé studie udávají 10–75 % chyb na jeden cyklus. Ohromné rozdíly ve výsledcích jsou dány odlišnou skladbou souborů a různými metodikami sběru dat. Klesající hormonální obsah zvyšuje nároky na pravidelnost užívání tablet – u většiny přípravků je třeba dodržovat odchylku od optimální doby ± 1 až 3 hodiny. Častým argumentem proti užívání HA mladistvými je teze, že nejsou schopny pečlivého užívání. V Tab. 7 uvádím vlastní data – počet zpětně přiznaných uživatelských chyb. Schopnost pečlivého užívání tablet je dána osobností, nikoliv věkem. Vhodným řešením obtíží s pečlivostí užívání je přestup na netabletové formy HA, které jsou podstatně méně uživatelsky náročné.

Kontraindikace HA

Pro mladistvé uživatelky platí stejné kontraindikace jako pro dospělé ženy. Riziko užívání moderních antikoncepčních přípravků je



velmi nízké a při respektování kontraindikací je možno rizika ještě více minimalizovat. Pacientkám s absolutní kontraindikací by neměla být HA předepsána a měla by být zvolena jiná metodika. U žen s relativní kontraindikací je potřeba postup striktně individuálně, pečlivě zvážit přínosy a rizika. Často je vhodná mezioborová spolupráce. Záludným problémem může být souběh více relativních kontraindikací, které v souhrnu mohou dosáhnout váhy absolutní kontraindikace. Následující dvě tabulky (8 a 9) ukazují absolutní a relativní kontraindikace HA. Je třeba konstatovat, že názory (zvláště na relativní kontraindikace) se v čase mění.

Závěr

Volba vhodné antikoncepční metody pro mladistvou je náročný a zodpovědný úkol, který by měl s pacientkou řešit gynekolog dobře znalý problematiky dorostového věku. Musí se zohlednit nejen medicínské, ale i společensko–psychologické aspekty a přihlídnout k postoji dívky k případnému těhotenství. Při jednoznačně odmítavém postoji je na místě spolehlivé zabezpečení, nejlépe pomocí HA. Nehormonální metody jsou spíše vhodné pro dívky, které si graviditu nepřejí, ale případné selhání metody by nebylo řešeno interupčně.

Adolescentkám dává moderní hormonální antikoncepce účinný nástroj ochrany před nežádoucím početím, což ve svém důsledku vede k redukci umělých přerušení těhotenství, a tím i ke zlepšení budoucího reprodukčního zdraví. Celospolečensky přínosný je též pokles porodů mladistvých matek se všemi následnými sociálně–společenskými problémy.

Tab. 8. Absolutní kontraindikace HA

Hluboká žilní trombóza, embolie plicní a centrální mozková příhoda
Estrogen dependentní nádory
Nekorigovaná hypertenze s orgánovými změnami
Diabetes mellitus s orgánovými změnami
Benigní i maligní tumory jater
Metabolicky závažné jaterní léze
Dlouhodobí imobilizace
Gravidita

Tab. 9. Relativní kontraindikace HA

Některé trombofilie
Rodinná anamnéza tromboembolické příhody
Tabakismus (především u žen nad 35 let)
Migrény s aurou
Stabilizovaná HT
Komplikované chlopenní vady srdeční
Kompenzovaný diabetes

Každá medikace má klady i zápory a obě stránky je třeba hodnotit ve světle medicíny založené na důkazech. Respektování indikací a kontraindikací, dobrá rodová anamnéza případně doplněná dotazníkem rizikových faktorů významně snižuje riziko preskripční chyby. Při dodržení těchto pravidel klady hormonální antikoncepce výrazně převyšují nad jejími riziky.



LITERATURA

1. Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, et al. Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol.* 2010; 143.
2. Botzenhardt S, Toni I, Rascher W, et al. Venous thromboembolism in adolescents associated with fourth-generation oral contraceptives. *Klin Padiatr.* 2013; 225(5): 268–276.
3. Cibula D, Henzl MR, Živný J, et al. *Základy gynekologické endokrinologie.* Grada Publishing. 2002: 340 s.
4. Dinger J, Assman A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam PlannReprod Health.* 2010; 3: 123–129.
5. Duchene C, Olindo S, Chausson N, et al. Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. *Rev Neurol (Paris).* 2010; 166(4): 438–442.
6. Dulíček P. Riziko venózního tromboembolismu. *Moderní gynekologie, Supplementum B.* 2010; 19(1): 86–92.
7. Elikowski W, Małek M, Kurosz J, et al. Severe pulmonary embolism in a young marijuana smoker. *Kardiolog Pol.* 2011; 69(11): 1168–1170.
8. Hořejší J a kol. *Dětská gynekologie, Mladá fronta* 2017: 304 s.
9. Hadačová I. Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek. *Pediatr. praxi* 2012; 13(4): 225–226.
10. Havlín M. Použití nízkodávkované antikoncepce u mladistvých, *Lékařské listy* 2001; 32: 29–35.
11. Havlín M. Prevence chyb při užívání hormonální antikoncepce, *Gynekolog*, 2004; 6: 266–268.
12. Hořejší J. *Dětská gynekologie.* Avicenum 1990: 284 s.
13. Kessler P. Trombofilní stavy. *Interní Med.* 2006; 9: 374–379.
14. Křepelka P. Hormonální antikoncepce a kardiovaskulární systém. *Postgrad Med*, 2012; 3: 255–260.
15. Kvasnička J. Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetických vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému. *Vnitř Lék* 2010; 56(12): 1251.
16. Lidegaard O. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009: 339.
17. Martínez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007; 12(2): 97–106.
18. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, 2010.
19. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(3): 186–188.
20. Rott H. Contraception, venous thrombosis and biological plausability. *Minerva Med.* 2013; 104(2): 161–167.
21. Rott H. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. *Hamostaseologie.* 2012; 32(1): 15–21.
22. Roztočil A. *Moderní gynekologie.* Grada Publishing. 2011 508 s.
23. Schramm G, Schrah B. The Efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlor-madiononacetate: result of pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception* 2011; 84: 390–401.
24. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception.* 2013; 87(1): 93–100.
25. Verhaeghe J. Clinical practice: Contraception in adolescents. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(6): 895–899.
26. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood.* 2011; 118(8): 2055–2061.
27. Sultan C. *Pediatric and Adolescent Gynecology.* Karger 2012.
28. Unzeitig V, Čepický P, Dvořák V, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Česká gynekologie* 2012; 6: 597–599.
29. Weiss P, Zvěřina J. *Sexuální chování v ČR Portal* 2001: 160 s.
30. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování české populace. *Urol. praxi.* 2009; 10(3): 160–163.



Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 2. díl

Miroslav Havlín

Poliklinika Anděl – Gynekologie, Praha

Článek se podrobněji zabývá etiopatogenezí tromboembolické nemoci a analyzuje hlavní rizikové mechanismy jejího vzniku. Probírá vztah trombofilních mutací k hormonálním léčbám a uvádí preskripční doporučení pro rizikové skupiny žen. Text především zdůrazňuje multifaktoriálnost vzniku tromboembolických stavů.

Klíčová slova: dospívající dívka, nežádoucí gravidita, hormonální antikoncepce, rizikové faktory trombózy, trombofilní mutace, preskripční doporučení.

Hormonal contraception used by adolescents and the risk of thromboembolic disease – topical look – part 2

This article deals in detail with pathogenesis of thromboembolic disease and analyzes the major risk factors for its occurrence. It discusses the relationship between thrombophilic mutations to hormonal treatment and presents prescribing recommendations for risk groups of women. This text mainly underlines that the emergence of thromboembolism is multifactorial.

Key words: adolescent girl, unwanted pregnancy, hormonal contraception, risk factors of thromboembolism, prescribing recommendations.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Miroslav Havlín, HavlinM@seznam.cz
Poliklinika Anděl – Gynekologie
Hvězdova 1 073, 140 00 Praha 4

Převzato z: Pediatr. praxi. 2017; 18(6): 348–351
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2017



Tromboembolická nemoc (TEN)

V současné době jde o nejdiskutovanější problém hormonální antikoncepce (HA), navíc umocněný značnými mediálními kampaněmi, obvykle velmi pochybné objektivity. Je třeba si uvědomit, že problematika TEN se netýká jen antikoncepce, ale hormonálních terapií obecně:

- HA je u mladistvých nejrozšířenější hormonální léčbou,
- gestagenní či kombinovaná estrogen-gestagenní léčba ke korekci nepravidelného cyklu je v dětské a dorostové gynekologii hojně využívána,
- HRT (hormonal replacement therapy) se užívá v dorostové gynekologii vzácně, především při těžších formách hormonálních deficitů (dysgeneze gonád, předčasné selhání ovariální funkce apod.),
- metodiky asistované reprodukce se této věkové skupiny netýkají, u dívek starších 18 let nastupuje otázka stimulace při darování oocytů.

První podrobnější popis tromboembolismu podal v 60. letech 19. století profesor Rudolf Virchow, který její etiopatogenezi popsal jako hemodynamickou poruchu mikrocirkulace v periferních cévách. Připomeňme si, že v té době pohlavní hormony byly prozkoumány minimálně a neexistovaly hormonální terapie. Virchow stanovil dodnes uznávanou (a po autorovi pojmenovanou) trias:

- oblenění krevního toku
- poškození cévní stěny
- nadměrná krevní srážlivost

V posledních dvou dekadách problematika TEN byla bohužel redukována pouze na vztah k HA a trombofilním mutacím, byť se jedná o komplexní multifaktoriální onemocnění.

Epidemiologie a etiologie TEN

Frekvence TEN je výrazně vázána na věk – u žen do 45 let je incidence onemocnění 1/10 000 žen, ve vyšším věku 10/10 000. Specifická data pro adolescentky nejsou k dispozici. Nejsou žádná objektivní data, že incidence TEN v ČR narůstá – natož pak v adolescenci. Proto není prokázán vztah mezi nárůstem preskripce HA a hypotetickým vzestupem TEN, kterým rádi operují odpůrci HA.

V roce 2012 užívalo HA cca 1,1 milionu uživatelů – téměř 45 % žen ve fertilním věku. Ve věkovém pásmu 15–49 let byl výskyt trombózy cca 30/100 000 žen, tj. cca 350 trombotických příhod za rok. Z nich je cca 90 % vázáno na hormonální terapie – čili jde o zhruba o 310–320 případů TEN spojených s HA. Riziko plicní embolie při hluboké žilní trombóze je 1–2 %, což znamená 3–6 případů ročně. Mladistvé tvoří zhruba 9 % uživatelů HA – to značí cca 30 případů žilní trombózy za rok v této věkové skupině a s výskytem embolizační příhody jednou za několik let. Jde o prvouživatelky s možností neodhalených trombofilních mutací, ale toto riziko je vyváжено lepším zdravotním stavem oproti dospělým ženám a nižší pravděpodobností TEN v tomto věkovém pásmu.

Po nasazení HA dochází ke komplexním změnám hemostázy:

- stoupání aktivity koagulačních faktorů (fibrinogen, FII, F VII, F VIII, F X)
- snížení inhibitorů krevního srážení (protein S, někdy i antitrombin)
- změny fibrinolýzy (stoupá trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy TAFI a plazminogen, klesá tkáňový aktivátor plazminogenu tPa a inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu PAI-I)

Výsledkem těchto změn je mírné vychýlení hemostázy k většímu trombotickému potenciálu a k nepřiměřeně zvětšené reakci na drobný



trombotický podnět. Tyto změny jsou velmi individuální a podílí se na nich estrogenní i gestagenní složka HA. Po 3–6 měsících hormonální léčby se koagulační poměry stabilizují na nové rovnováze hemostázy a hormonální vliv se zmenšuje.

Snížování dávky EE vedly ke klesajícímu výskytu TEN, pokles na 50 µg EE vedl k signifikantnímu poklesu TEN, další pokles byl již méně výrazný. Dávka 30–35 µg EE snížila riziko TEN na polovinu. V současné době nejsou jednoznačné důkazy o poklesu výskytu TEN vázaném na snížení estrogenní dávky na 15–20 µg EE. Shoda je na faktu, že gestageny III. generace zvyšují riziko TEN 1,7 až 3krát oproti II. generaci. Na druhou stranu gestageny III. generace svým pozitivním efektem na aterogenní index více chrání cévní stěnu. Pro zdravou ženu jsou rozdíly mezi gestageny II. a III. generace nevýznamné, u žen rizikovějších je vhodnější volit kontraceptiva s II. generací. Konstrukce konkrétního kontraceptiva (monofázický, bifázický či jiný typ) nemá žádný vliv na incidenci TEN.

Trombofilní mutace

Rozvoj molekulárně genetických vyšetření v posledních dvou dekádách přinesl zvýšený zájem o vrozené vady ovlivňující hemokoagulační poměry – tzv. trombofilní mutace. Jejich výskyt je udáván 3–8 % u bílé populace, u ostatních ras je významně nižší. Trombofilní mutace se vyskytují v heterozygotní a rizikovější homozygotní formě. Tab. 1 ukazuje nejčastější trombofilní mutace, jejich výskyt v populaci a míru rizikovosti. Izolovaná mutace genu pro enzym MTHFR (methylenetetrahydrofolátreduktáza) bez zvýšené hladiny homocysteinu není rizikovým faktorem pro vznik TEN.

Aktuální distribuci dvou nejpodstatnějších mutací v české populaci znázorňuje Tab. 2. Prognosticky je důležitá lokalizace případné trombózy

Tab. 1. Nejčastější trombofilní mutace

	Výskyt v populaci (%)	Relativní riziko TEN
Leidenská mutace	3–6	heterozygot 3–7 homozygot 80
Mutace protrombinu	1–2	heterozygot 3 homozygot 15–18
Deficit antitrombinu	0,002	25–50
Deficit proteinu C	0,2	7–10
Deficit proteinu S	0,1	12
MTHFR s hyperhomocysteinemií	< 0,1	2,5–4

Tab. 2. Frekvence trombofilních mutací v české populaci

	Heterozygot (%)	Homozygot (%)
Leidenská mutace	8,2	0,42
Mutace protrombinu	2,4	0,07

– pro Leidenskou mutaci je charakteristický méně rizikový výskyt v distálních částech těla, především lýtku. Mutace protrombinu je častěji (cca 27 %) spojena s rizikovějšími lokalizacemi (pánevní plexy, cerebrální splavy), a proto je klinicky závažnější – naštěstí méně častá.

Trombofilní mutace jsou dobře vystopovatelné v pečlivě odebrané rodinné (spíše rodové) anamnéze, kde nacházíme zvýšený výskyt samotné TEN či stavů spojených s hyperkoagulací (infarkt myokardu, cévní mozkové příhody apod.). Varovnou známkou jsou tato onemocnění v mladším věku (pod 50 let).

Pro vznik tromboembolických stavů je charakteristický vznik krátce po nasazení HA – vyskytují se obvykle v prvních 3 až 6 měsících užívání. Zde



často nenajdeme výrazný spouštěcí mechanismus trombózy. Pro vznik TEN při dlouhodobějším užívání je třeba masivnější trombogenní podnět (např. úraz dolní končetiny).

Rizikové faktory vzniku TEN

Ženy užívají HA především proto, aby neotěhotněly. Od toho banálního faktu se ale odvíjejí častá nedorozumění mezi gynekology a lékaři jiných oborů, kteří s gravidními ženami přichází do kontaktu podstatně méně či vůbec. Značná část studií je koncipována jako žena užívající versus neužívající HA a není zahrnuta populace gravidních. Nezapomínejme, že přes všechny pokroky moderní medicíny období gravidity, porodu a šestinedělí představuje pro ženu zdravotně rizikovější životní etapu. Proto v Tab. 3 porovnávám hlavní rizikové faktory vzniku TEN s riziky gravidity a porodu.

Z uvedeného jasně vyplývá, že s výjimkou závažných trombofilních mutací a zřejmě i drogového abúzu jsou všechny rizikové faktory (včetně HA) méně rizikové než těhotenství, porod a šestinedělí.

Drogová scéna mladistvých v ČR patří mezi nejaktivnější v Evropě a v konzumaci marihuany máme evropský primát. Téma ale není u nás ani ve světě významněji studováno a je proto málo relevantních dat. Nicméně i z nečetných sdělení se zdá, že drogy (především marihuana a amfetaminy) mají významný protrombotický efekt. U nitrožilních drog hraje významnou roli i znečištění a nedokonalá sterilizace aplikovaného roztoku.

Významným rizikovým faktorem TEN je tabakismus. V ČR kouří okolo 35 % populace a zhruba 55 % tvoří ženy. V adolescentní populaci je procento obdobné jako u dospělých.

Tab. 3. Rizikové faktory TEN

	Relativní riziko
Gravidita	7–9
Porod a šestinedělí	10–15
Hormonální antikoncepce	2,5–4
I. v. aplikace drog	20–40 (?)
Tzv. měkké drogy (marihuana, amfetaminy)	5–10 (?)
Závažné trombofilie	6–80
Tabakismus	3–7
Nehybné sezení (cestování, počítače)	2–5
Varixy dolních končetin	2–4
Deficitní pitný režim	2–4
Obezita (BMI > 30)	2–5
Úrazy dolních končetin, polytraumata, imobilizace, maligní tumory, kardiopatie...	2–6

V posledních dekádách narůstá výskyt obezity v mladé populaci. U dívek s BMI nad 35 je relativní riziko až 10. Je otázkou, jakou měrou se na nárůstu TEN u obézních podílí pasivnější životní styl a jakou změny v metabolismu lipidů.

Literárně bývá zdůrazňován syndrom turistické třídy – ale jak často létáme přes Atlantik? Podobný protrombotický efekt mají každodenní hodiny nehybného sezení ve školách, zaměstnání či u počítačů. Není žádným tajemstvím, že značná část mládeže v těchto „disciplínách“ vyniká.



Analogickým problémem je dlouhé sezení při autokarových zájezdech. Nedostatečný pitný režim tyto rizikové faktory výrazně potencuje.

Pro mladší generaci je též typická vyšší míra sportovních aktivit přinášejících úrazy dolních končetin.

Preskripční doporučení

Co tedy učinit pro redukci rizika TEN u ženy s hormonální léčbou? Především začít již zmiňovanou podrobnou anamnézou – během studií medicíny jsme se dozajista setkali s výrokem „anamnéza je polovina diagnózy“. Vhodnou pomůckou mohou být různé dotazníky s výčtem rizikových faktorů, které buď pacientka vyplní sama či lékař během odebrání anamnézy. Tímto postupem se snižuje pravděpodobnost opomenutí některé z důležitých informací.

V případě pozitivní rodinné či osobní anamnézy je indikováno molekulárně-genetické vyšetření. Přehledné je doporučení Molekulárně-genetického vyšetření u trombofilních stavů spojených s žilním tromboembolismem a jeho komplikacemi – konsenzus České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Společnosti pro lékařskou genetiku ČLS JEP z roku 2010.

- I. Tromboembolická nemoc (žilní trombóza a plicní embolie) je multifaktoriální onemocnění, a proto nelze při hodnocení rizika trombofilie v současné době vycházet jen z určení molekulárně genetických znaků.
- II. Z molekulárně-genetických vyšetření mají při pátrání po trombofilním stavu spojeného s TEN za dnešního stavu vědomostí zásadní klinický význam pouze určení mutace FV Leiden (1691 G>A) a mutace genu pro protrombin (20210 G>A).

III. Vyšetření těchto 2 genetických vyšetření doporučujeme zdravotnickým zařízením indikovat pouze selektivně:

- a) před zahájením kombinované perorální hormonální kontracepce a/nebo hormonální substituční léčby estrogeny (HRT) u žen s pozitivní osobní anamnézou prodělané TEN, nebo s pozitivní rodinnou anamnézou výskytu TEN u blízkých příbuzných (matky, otce, jejich rodičů a u sourozenců),
- b) u osob se stavem po prodělané idiopatické TEN, při pátrání po vyvolávající příčině a kvůli rozhodování o délce antikoagulační léčby,
- c) u žen po opakovaných 3 potratech v 1. trimestru gravidity, nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity,
- d) u těhotných žen s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou prodělané TEN (viz 3a) nebo s těmito komplikacemi v graviditě: při těžkých formách preeklampsie, retardaci plodu a po abrupci placenty.

IV. Mimo vyšetření FV Leiden (1691 G>A) a mutace genu pro protrombin (20210 G>A) jsou vyšetření jiných polymorfismů, spojovaných s TEN indikována ve vybraných případech pouze trombotickými centry, nebo Ústavem hematologie a krevní transfuze v Praze.

V. Molekulárně genetická vyšetření spojovaná s TEN provádějí pouze laboratoře s ověřenou, 1x ročně prováděnou externí kontrolou kvality provedenou Referenční laboratoří ÚHKT, nebo jinou mezinárodně uznávanou referenční laboratoří, například INSTAND, UKNEQUAS aj. Dalším předpokladem je dokumentovaná pravidelná vnitřní kontrola kvality u každé série vyšetření.

VI. Při pozitivním záchytu uvedených mutací je vhodné provést tato vyšetření i u jejich blízkých příbuzných, pokud se u nich vyskytují další



rizika spojená s trombofilií. U dětí ale až po 12 letech jejich věku, pokud k tomu nejsou jiné důvody.

Hojně diskutovanou otázkou je testování na trombofilní mutace. Při počtu cca 1,1 milionu uživatelů a ceně za vyšetření okolo 2000 Kč by se jednalo u zhruba 2,2 miliardy Kč. Testování pouze nových uživatelů HA (cca 50 000 žen za rok) by vyšlo na zhruba 100 milionů Kč. Náklady na léčbu TEN jsou vyčíslovány na zhruba 5 milionů Kč. Z uvedených ekonomických důvodů žádný zdravotní systém na světě nepřistoupil na plošné testování trombofilních mutací. Lékař rozhoduje o medicínsky indikovaném vyšetření při rizikových faktorech. V případě obav nerizikových pacientek je možno doporučit dostupné komerční, pacientkou hrazené testování trombofilních mutací.

Pochopení multifaktoriální etiologie TEN vede k závěru, že prodělaná TEN či trombofilní mutace nejsou jednoznačnou absolutní kontraindikací HA či jiné hormonální léčby, nýbrž důvodem k přísně individuálnímu posouzení stavu pacientky. Je nutno zohlednit následující kritéria:

A. Anamnéza a celkový zdravotní stav

B. Trombofilie (pokud je prokázána)

- typ
- homo či heterozygotní forma

C. Prodělaná TEN

- vazba na hormonálně změněné situace
- obecné vlivy zvyšující riziko TEN

Za absolutní kontraindikaci je považována TEN vázaná na hormonálně změněnou situaci (gravidita, HA či jiná hormonální léčba) bez výrazného trombotického podnětu a při homozygotní formě Leidenské mutace

a mutace protrombinu. U těchto žen je na místě rozvaha o gestagenní antikoncepci či nehormonálních metodikách (zvláště při souběhu více rizikových faktorů). Heterozygotní formy trombofilních mutací jsou řazeny mezi kontraindikace HA spíše z opatrnosti – nejsou přesvědčivá data o jejich rizikovosti. Diskutabilní je zákaz kombinované HA u dlouhodobé, nerizikové uživatelek, která prodělala TEN ve vazbě na výrazný zevní podnět (např. úraz dolní končetiny). Podobně je sporná i anamnestická TEN bez vazby na hormonální léčbu či graviditu. V těchto situacích je na místě důkladné hematologické vyšetření dalších koagulačních parametrů a vysoce individuální rozvaha.

Heterozygotní formy uvedených mutací jsou dnes chápány spíše jako relativní kontraindikace HA. Její případná preskripce může následovat po vyloučení dalších rizikových faktorů TEN. Je možno použít gestagenní HA a při kombinované HA preferovat přípravky s II. generací gestagenů. V případě jiných trombofilních mutací či při souběhu více mutací je vhodná spolupráce s hematologem.

Nasazení HA – a především u mladých prvouživatelů – je vhodné spojit se zdravotní osvětou, především s poučením o nevhodnosti tabakismu a dalších abúzů a propagací zdravého životního stylu (boj proti obezitě, pohybové aktivity, pitný režim apod.). Osvědčilo se mi krátké poučení o příznacích TEN. U rizikových dívek je potřeba poučení podstatně důkladnější.

Postkoitální antikoncepce

Vhodné řešení pro havarijní situace – neplánovaný nechráněný styk či selhání jiné metody (např. prasknutí či sklouznutí prezervativu), zvláště pokud k havárii došlo v potenciálně plodném období. Principem metody je podání gestagenního nárazu v jedné či dvou dávkách do 72 hodin po



nechráněném styku (výhodnější je časnější aplikace). Výhodou je snadná dostupnost, přípravky jsou volně prodejné. Nevýhodou je poměrně významný podíl vedlejších efektů – cca 40 % žen udává nauzeu až zvracení a u cca 60 % dojde k atypickému krvácení. Proto je třeba zdůraznit, že se jedná o výjimečnou „záchrannou brzdu“ při antikoncepční havárii, nejde o metodu častějšího použití. Doporučuje se užít postkoitální HA jednou, maximálně dvakrát za cyklus. Častější potřeba postkoitální HA by měla pacientku vést k přehodnocení stávajících antikoncepčních zvyklostí z důvodů zdravotních i finančních (měsíční balení HA je obvykle levnější než postkoitální antikoncepce).

Variantou postkoitální HA je Yuzpeho metoda spočívající v podání minimálně 100 μ ethinylestradiolu a adekvátní dávky gestagenu. Obvykle se použije několik tablet klasické HA a dávka se opakuje po 12 hodinách. Se snadnou dostupností gestagenní postkoitální HA význam metody klesá.

Závěr

Volba vhodné antikoncepční metody pro mladistvou je náročný a zodpovědný úkol, který by měl s pacientkou řešit gynekolog dobře znalý

problematiky dorostového věku. Musí se zohlednit nejen medicínské, ale i společensko-psychologické aspekty a přihlídnout k postoji dívky k případnému těhotenství. Při jednoznačně odmítavém postoji je na místě spolehlivé zabezpečení, nejlépe pomocí HA. Nehormonální metody jsou spíše vhodné pro dívky, které si graviditu nepřejí, ale případné selhání metody by nebylo řešeno interupčně.

Adolescentkám dává moderní hormonální antikoncepce účinný nástroj ochrany před nežádoucím početím, což ve svém důsledku vede k redukci umělých přerušení těhotenství, a tím i ke zlepšení budoucího reprodukčního zdraví. Celospolečensky přínosný je též pokles porodů mladistvých matek se všemi následnými sociálně-společenskými problémy.

Každá medikace má klady i zápory a obě stránky je třeba hodnotit ve světle medicíny založené na důkazech. Respektování indikací a kontraindikací, dobrá rodová anamnéza případně doplněná dotazníkem rizikových faktorů významně snižuje riziko preskripční chyby. Při dodržení těchto pravidel klady hormonální antikoncepce výrazně převyšují nad jejími riziky.

LITERATURA

1. Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, et al. Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol.* 2010; 6: 143.
2. Botzenhardt S, Toni I, Rascher W, et al. Venous thromboembolism in adolescents associated with fourth-generation oral contraceptives. *Klin Padiatr.* 2013; 225(5): 268–276.
3. Cibula D, Henzl MR, Živný J, et al. *Základy gynekologické endokrinologie.* Grada Publishing. 2002.
4. Dinger J, Assman A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest – and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam PlannReprod Health.* 2010; 3: 123–129.
5. Duchene C, Olindo S, Chausson N, et al. Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. *Rev Neurol (Paris).* 2010; 166(4): 438–442.
6. Dulíček P. Riziko venózního tromboembolismu. *Moderní gynekologie, Supplementum B.* 2010; 19(1): 86–92.
7. Elikowski W, Małek M, Kurosz J, et al. Severe pulmonary embolism in a young marijuana smoker. *Kardiolog Pol.* 2011; 69(11): 1168–1170.
8. Hořejší J a kol. *Dětská gynekologie, Mladá fronta* 2017.
9. Hadačová I. Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek. *Pediatr. praxi* 2012; 13(4): 225–226.



10. Havlín M. Použití nízkodávkované antikoncepce u mladistvých, Lékařské listy 2001; 32: 29–35.
11. Havlín M. Prevence chyb při užívání hormonální antikoncepce, Gynekolog, 2004; 6: 266–268.
12. Hořejší J. Dětská gynekologie. Avicenum 1990.
13. Kessler P. Trombofilní stavy. Interní Med. 2006; 9: 374–379.
14. Křepelka P. Hormonální antikoncepce a kardiovaskulární systém. Postgrad Med. 2012; 3: 255–260.
15. Kvasnička J. Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetických vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému. Vnitř Lék 2010; 56(12): 1251.
16. Lidegaard O. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ. 2009; 13: 339.
17. Martínez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2007; 12(2): 97–106.
18. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, 2010.
19. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013; 26(3): 186–188.
20. Rott H. Contraception, venous thrombosis and biological plausability. Minerva Med. 2013; 104(2): 161–167.
21. Rott H. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. Hamostaseologie. 2012; 32(1): 15–21.
22. Roztočil A. Moderní gynekologie. Grada Publishing. 2011.
23. Schramm G, Schrah B. The Efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlor-madiononacetate: result of pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. Contraception 2011; 84: 390–401.
24. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception. 2013; 87(1): 93–100.
25. Verhaeghe J. Clinical practice: Contraception in adolescents. Eur J Pediatr. 2012; 171(6): 895–899.
26. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. Blood. 2011; 118(8): 2055–2061.
27. Sultan C. Pediatric and Adolescent Gynecology. Karger 2012.
28. Unzeitig V, Čepický P, Dvořák V, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. Česká gynekologie 2012; 6: 597–599.
29. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování v ČR. Portál 2001.
30. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování české populace. Urol. Praxi. 2009; 10(3): 160–163.

Kontaminace cytotoxickými léčivy a jejich dekontaminace v lékárnách a nemocnicích ČR

Lenka Doležalová

Ústavní lékárna Masarykova onkologického ústavu, Brno

V rámci Pracovního dne onkologické farmacie konaného v Praze 25. 5. 2018 byla formou „miniworkshopu“ diskutována problematika kontaminací pracovišť připravujících cytotoxická léčiva (CL). Dr. Lucie Bláhová z výzkumného centra RECETOX při Masarykově univerzitě (Brno) se nejprve zabývala léčivy ve smyslu „hazardous drugs“. Zopakovala zdroje profesní expozice CL a nastínila možnosti jejich monitoringu. Zdůraznila nutnost uvědomění si rizika při nalezené kontaminaci v řádech desetitisíců a více pikogramů na čtvereční centimetr (pg/cm^2). V těchto případech je nutné vědět, že při realizaci dekontaminačních procesů provedených na 90 % se nalezená kontaminace „sníží pouze“ o řád a stále se pohybuje v hodnotách, které vysoce převyšují doporučované limity kontaminace (řádově desítky pg/cm^2). Dále byla zopakována používaná metodika stanovení a představeny nové analyty, které je možné monitorovat – od roku 2017 je to paklitaxel a od roku 2019 jsou v plánu jednotlivé platinové deriváty. Dr. Bláhová promítla také mapu monitorovaných lékáren v rámci České

Obr. 1. Přípravna CL ÚL MOÚ



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Lenka Doležalová, dolezalova@mou.cz
Ústavní lékárna Masarykova onkologického ústavu
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2018; 14(3e): e38–e40

**Obr. 1.** Nejčastější činidla pro likvidaci úniku havárie v ČR

Účinná látka	Přídavné látky	Četnost použití v soupravách	Účinek na CL
NaClO	(3–5%)	26	oxidace, aktivní O, Cl ₂ , HCl
NaClO	+Na ₂ S ₂ O ₃ , C ₃ H ₈ OH, detergent, H ₂ O ₂ , KMnO ₄ , NaOH, H ₂ SO ₄ , Oxiper		oxidace, aktivní O Cl ₂ , HCl + další
alkoholy	C ₃ H ₈ OH 4×, +NaOH 1×, CH ₃ OH+NaOH 3×, C ₂ H ₅ OH 1×	10	zvýšení rozpustnosti
Na ₂ S ₂ O ₃	0,5–1%	8	komplexace kovu, neutralizace NaClO, redukce
detergenty	saponáty naředěné H ₂ O	7	zvýšení rozpustnosti
KMnO ₄	1%	6	oxidace
H ₂ SO ₄	10%	4	oxidace, hydrolýza
H ₂ O ₂	3 a 9%	4	oxidace, aktivní O

Nejčastější činidla pro likvidaci havárie na pracovištích přípravy CL v ČR

republiky (ČR). Do monitoringu se zapojila téměř všechna Komplexní onkologická centra s výjimkou Zlínského a Severočeského kraje. Dále byly ukázány příklady z monitoringu porovnávající kontaminaci lékáren a nemocnic v ČR. Lékárny jsou obecně kontaminovány méně než místa aplikace CL (sanitární místnosti, WC pacientů a stacionáře). Nejvyšší nalezené hodnoty v lékárnách bývají v izolátorech, přičemž mediánové hodnoty kontaminací jsou v porovnání s prostory aplikace o řády (!) nižší. Na odděleních nemocnic a stacionářů lze běžně nalézt hodnoty v řádech desetitisíců pg/cm². Doktorka Bláhová představila také nový projekt CYTO+ (AZV) s názvem „Monitoring expozice cytotoxickým léčivům u pracovníků ve zdravotnictví a rodinných příslušníků onkologických pacientů, analýza rizik“, který poběží v letech 2018–2021. Díky tomuto projektu bude sle-

dována kontaminace CL také v menších zdravotnických zařízeních (malé stacionáře, pečovatelské domy, LDN) a domácnostech onkologických pacientů. Plánuje se také rozšíření metodiky o stanovení dalších analytů.

Další část „miniworkshopu“ byla věnována dekontaminaci. Zdánlivě jednoduchý proces, který má za úkol odstranit kontaminanty či snížit jejich škodlivý efekt, zahrnuje 5 důležitých kroků (rozklad, snížení toxicity, zvýšení rozpustnosti, vymytí, dezinfekce). **V současné době neexistuje univerzální postup, kterým by bylo možné odstranit všechny druhy CL.** Problematické jsou také „vedlejší produkty“, které při vlastní dekontaminaci z dezinfekčního činidla vznikají a které mohou být nebezpečné nejen pro dýchací cesty, kůži a odpadní vody, ale také pro pracovní povrchy (!), kde mohou způsobit korozi. Dr. Lenka Doležalová z Ústavní lékárny Masarykova



onkologického ústavu (Brno) představila výsledky ankety zaměřené na konkrétní používaná dekontaminační a dezinfekční činidla na pracovištích přípravy CL v ČR. Ankety se zúčastnilo 77,3 % pracovišť s přípravou CL (celkem 34 ze 44 pracovišť s oprávněním připravovat CL). Výstupem jsou informace o nejčastěji používaných dekontaminačních činidlech v havarijních soupravách, dále v izolátorech a v prostorách přípraven CL. Co do četnosti činidel, je na pracovištích pro vlastní dekontaminaci voleno nejčastěji 2–5 prostředků (jak v havarijních sadách, tak izolátorech i přípravnách), přičemž v izolátorech a přípravnách dochází k jejich střídání. V havarijních sadách se nejvíce používá chlornan sodný (26 pracovišť), dále alkoholové přípravky (10 pracovišť), thiosíran sodný (8 pracovišť) a detergenty (7 pracovišť). V izolátorech se nejvíce používají prostředky na bázi peroxidu vodíku (27 pracovišť) a alkoholová činidla (19 pracovišť). Na úklid čistých prostor přípraven CL jsou nejčastěji používány taktéž prostředky na bázi peroxidu vodíku (33 pracovišť) a alkoholová činidla (18 pracovišť). V rámci ankety udávala pracoviště časté používání jednorázových vlhčených ubrousků s alkoholem, či na bázi aktivního kyslíku. V rámci bohaté diskuze, která následovala, byla řešena problematika koroze povrchů při použití prostředků na bázi chlornanu sodného, který je nejčastěji použí-

vaným prostředkem při likvidaci úniku CL. Této agresivní korozi je možné zabránit neutralizací (pomocí thiosíranu sodného) či vymytím zbytkového chlornanu sodného. Co do četnosti výskytu havárií CL se účastníci diskuze shodli, že ji řeší spíše výjimečně (1–2× ročně). Shoda účastníků panovala také nad smysluplností monitoringu. Pokud pracovníci zacházející s CL znají úroveň kontaminace vlastního pracoviště, dokáží si lépe uvědomit riziko své profesní práce a více se zapojují do realizace nápravných opatření. Limitací jsou samozřejmě finanční prostředky nutné na provedení monitoringu. Tuto situaci lze řešit dobrou přípravou na rozpočty v jednotlivých zdravotnických zařízeních s odkazem na platné právní předpisy týkající se povinnosti zaměstnavatele monitorovat pracovní prostředí. Diskutována byla také problematika pracovišť s dlouhodobě nízkou kontaminací. Není pravidlem, že pracoviště s nižším počtem příprav bývají méně kontaminovaná. Počet příprav a zkušenost připravujících pracovníků jsou faktory, které úroveň kontaminace mohou ovlivnit, nezbytné jsou ale i pečlivost a preciznost provedení nejen vlastní přípravy CL, ale i úklidu a sanitace.

Všem pracovištím, která se do ankety o dekontaminacích zapojila, patří upřímné poděkování! Prezentace přednášejících budou k dispozici na stránkách www.nemlek.cz.



Praktické lékárenství

Ročník 14, 2018, 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.**



Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

© SOLEN

Aktuální strana

Vyhledávání
v dokumentu

Odkaz na časopis

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Navigační prvky
pro posun
stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení
časopisu na sociálních sítích

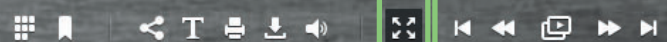
Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu
do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany





www.praktickelekarenstvi.cz