

Praktické lékárenství

2016

6E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 12 | 2016

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Nová perorální antidiabetika a srdeční selhání

**Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením –
kdy a jak redukovat dávky**

Dobrovolné očkování v adolescentním věku

FYTOTERAPIE

**Fytoterapeutika používaná v terapii benigní hyperplazie prostaty –
současný stav v 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 a aktuálně i příjemné prožití vánočních svátků 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 FAMAKOTERAPIE

- 3** Jana Jiráčková, Alena Šmahelová
Nová perorální antidiabetika a srdeční selhání
- 12** Adéla Hrnčířiková, Jan Vachek
Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením – kdy a jak redukovat dávky
- 18** Rastislav Maďar
Dobrovolné očkování v adolescentním věku

FYTOTERAPIE

- 23** Luboslav Stárka
Fytoterapeutika používaná v terapii benigní hyperplazie prostaty – současný stav v ČR

INFORMACE

- 31** Pavel Grodza
XXXII. lékárnické dny v Kutné Hoře – obrazová příloha



Nová perorální antidiabetika a srdeční selhání

Jana Jiráčková^{1,2}, Alena Šmahelová^{1,3}

¹III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové

Významné rizikové faktory pro rozvoj chronického srdečního selhání (CHSS) u diabetiků představují nejen ischemická choroba srdeční a arteriální hypertenze, přispívá též specifické postižení srdeční tkáně – diabetická kardiomyopatie. Optimální diabetická kompenzace je jedním z nástrojů účinných v prevenci i terapii CHSS. V současné době je v diabetologii dostupná široká škála perorálních antidiabetik pozitivně ovlivňujících nejen glukózový metabolismus, ale též kardiovaskulární parametry. Z tradičních antidiabetik vykazuje pozitivní kardiovaskulární efekt antidiabetikum první volby – metformin, dobře využitelný i u kompenzovaných pacientů se srdečním selháním. Z novějších antidiabetik jsou u kardiovaskulárně rizikových pacientů ordinovány gliptiny, ačkoliv recentní výsledky kardiovaskulárních mortalitních studií (SAVOR, TECOS, EXAMINE) nesplnily zcela původní očekávání. Slibnou skupinou antidiabetik pro pacienty s CHSS jsou nejnověji užívané glifloziny. Výsledky první rozsáhlé kardiovaskulární studie EMPA-REG prezentují významné snížení kardiovaskulární mortality a komplikací spojených s chronickým srdečním selháním.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, glifloziny, gliptiny.

New peroral antidiabetic drugs and heart failure

Important risk factors of chronic heart failure (CHF) in diabetics represent ischaemic heart disease and arterial hypertension as well as diabetic cardiomyopathy (specific heart tissue impairment of diabetes mellitus). Optimal diabetic compensation is essential for prevention and treatment of CHF. A wide range of antidiabetic drugs can lower effectively blood glucose as well as improve cardiovascular parameters. Metformin – traditional

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jana Jiráčková, jana.jirackova@fnhk.cz

III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Interní Med. 2016; 18(2): 78–82



antidiabetic drug is a very effective insulin sensitizer with positive cardiovascular effect; metformin can be used in patients with compensated CHF. Gliptins, modern peroral antidiabetic drugs, are used in patients with cardiovascular complications however results of recent cardiovascular studies (SAVOR, TECOS, EXAMINE) were a bit confusing. Gliflozines on the other hand have become very promising for patients with CHF, based on results of EMPA-REG presenting statistically significant reduction in cardiovascular mortality and complications of chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, gliflozins, gliptins.

Srdeční selhání a diabetes mellitus

Diabetes mellitus 2. typu patří k nejfrekventovanějším diagnózám, s nimiž se setkáváme v klinické praxi. Péče o diabetika, případně řešení jeho komplikací, prostupuje širokou škálou medicínských oborů a vyžaduje jejich těsnou spolupráci. Při řešení makrovaskulárních komplikací spjatých s diabetem je zcela běžná a častá spolupráce s kardiologem. Nezřídka je to právě kardiolog, který pacienta s již plně rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním odesílá do diabetologické poradny pro nově diagnostikovaný diabetes mellitus. Největší kardiovaskulární riziko pro diabetiky představuje ischemická choroba srdeční (ICHS); v populaci diabetiků je spjata s 2–3× vyšší mortalitou v porovnání s nediabetickou populací. Vlivem četných negativních faktorů (pokročilé produkty glykace, zvýšený oxidační stres, převaha produkce vazokonstrikčních a proinflamačních faktorů, atd.) progreduje endotelová dysfunkce a aterogeneze u diabetiků rychleji a má některá svá specifika. Vaskulární léze jsou difúznější, zároveň s cévami bývá postižen i vegetativní nervový systém, klinický obraz při manifestaci kardiovaskulárních onemocnění je nezřídka modifikován.

Ischemická choroba srdeční představuje v současné době nejčastější (50–80%) příčinu srdečního selhání (1, 2). **Chronické srdeční selhání**

(CHSS) se projeví dominující systolickou a/nebo diastolickou dysfunkcí (nověji analogicky CHSS se **sníženou** či **zachovalou ejekční frakcí**). Dalším důležitým etiopatogenetickým mechanismem je *arteriální hypertenze*. V populaci diabetiků 2. typu bývá charakteru esenciální hypertenze a vyskytuje se 2–3× častěji v porovnání s pacienty bez poruchy glukózového metabolismu. Arteriální hypertenze spolu s diabetes mellitus významně přispívají především ke vzniku diastolické dysfunkce (se zachovalou ejekční frakcí (EF)). Ta u diabetiků charakteristicky předchází systolickou dysfunkci (se sníženou EF), a bývá tak prvním projevem abnormální funkce myokardu. Specifické postižení myokardu u pacientů s poruchou glukózového metabolismu v základních rysech shrnuje tabulka 1. Je projevem postižení nejen buněk myokardu jako takových, ale též poškození intersticia s cévními a nervovými svazky. Souhrnně specifické postižení srdečního svalu nazýváme *diabetickou kardiomyopatií*. Tato jednotka byla poprvé popsána v 70. letech 20. století americkou lékařkou S. Rublerovou u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, kteří zemřeli pod obrazem chronického srdečního selhání při současné absenci jiného rizikového faktoru (ICHS, arteriální hypertenze, srdeční vada, atd.) (3). Ačkoliv byla v průběhu let diabetická kardiomyopatie jako samostatná etiopatogenetická jednotka CHSS diskutována s pochybami, pravdou

**Tab. 1.** Vliv diabetes mellitus na srdeční sval**Specifické faktory ovlivňující srdeční sval diabetiků****Endotelová dysfunkce** (převaha proinflamatorních a vazokonstričních faktorů atd.)**Diabetická mikroangiopatie****Diabetická makroangiopatie****Diabetická neuropatie****Poruchy koagulace****Subcelulární změny** (zvýšená apoptóza kardiomyocytů a oxidativní stres, mitochondriální dysfunkce atd.)**Poruchy intersticia** (intersticiální fibróza atd.)

zůstává, že riziko chronického srdečního selhání u diabetiků je vyšší, než odpovídá výskytu ICHS a arteriální hypertenze (4). Je tedy zřejmé, že k jeho vzniku přispívají specifické faktory související s diabetes mellitus jako takovým.

Přístup v prevenci CHSS u diabetiků

Základní dietní a režimová doporučení s ohledem na prevenci CHSS se prakticky neliší od běžných doporučení pro pacienty s diabetes mellitus. Důležité je upozornění na negativní vliv kouření a jeho zákaz, omezení soli a konzumace alkoholu v dietě. Při formulování dietních a režimových doporučení v praxi je třeba vycházet z celkových zvyklostí a možností pacienta. Součástí prevence rozvoje CHSS je terapie arteriální hypertenze (k cílovým hodnotám 130/85 mmHg) a ischemické choroby srdeční. Vzhledem k tomu, že míra postižení srdeční tkáně úzce souvisí s hodnotou glykovaného hemoglobinu a celkovou inzulinemií (5), nelze než zdůraznit v prevenci rozvoje CHSS u diabetiků mnohokrát skloňovanou optimální diabetickou kompenzaci. V této souvislosti je vhodné

zdůraznit důležitost dobré kompenzace diabetika již v prvopočátcích poruchy glukózového metabolismu (ve stadiu prediabetu), kdy edukací a nevelkým terapeutickým zásahem můžeme nejefektivněji zpomalit progresi onemocnění diabetes mellitus a přidružených komplikací.

Srdeční selhání a perorální antidiabetika prověřená praxí

Současná diabetologie nabízí mnohá perorální antidiabetika, která lze uplatnit nejen v úpravě glukózového metabolismu; disponují širokou škálou přidružených účinků pozitivně zasahujících do patofyziologie řady jiných systémů. Vedlejší kardiovaskulární efekty patří k nejzajímavějším a nejsledovanějším charakteristikám nově vyvíjených perorálních antidiabetik.

Metformin představuje antidiabetikum 1. volby v terapii diabetes mellitus 2. typu i prediabetu (zvýšená glykemie nalačno, porucha glukózové tolerance). V současné době je nejefektivnějším a zároveň neujívanějším inzulinsenzitizérem. Pokud není kontraindikace jeho užití, měl by být základní součástí terapie diabetiků 2. typu, proto též charakteristicky bývá k dispozici ve fixních kombinacích s jinými perorálními antidiabetiky.

Vliv metforminu na kardiovaskulární systém je vesměs pozitivní (6). Nejen na glykemii závislé snížení rizika infarktu myokardu u pacientů léčených metforminem bylo prokázáno již v rámci známé studie UKPDS (7, 8). Metformin celkově významně snižuje mortalitu diabetiků trpících chronickým srdečním selháním (až o 50 % v porovnání se skupinou pacientů léčených deriváty sulfonylurey) (10, 11). Vzhledem k poznatkům z posledních let došlo k zásadnímu přehodnocení podávání metforminu u pacientů s CHSS, u něhož bylo donedávna kontraindikováno pro obavu z laktátové acidózy (LA) v terénu tkáňové hypoxie. Kauzalita mezi podáváním met-



forminu a LA byla v posledních letech zpochybněna, vzhledem k tomu, že z dosavadních údajů je zřejmý shodný výskyt LA u pacientů léčených metforminem a pacientů léčených jinými perorálními antidiabetiky (9). V Evropě bylo proto podávání metforminu doporučeno u všech nemocných se stabilním chronickým srdečním selháním (pokud mají glomerulární filtraci nad 0,5 ml/s). V klinické praxi terapii metforminem u diabetiků s pokročilým stadiem chronického srdečního selhání většinou považujeme za kontraindikovanou a medikaci vysazujeme. Pacienti s I. a II. stupněm NYHA (New York Heart Association) z takové terapie ovšem jistě profitují, při řádných kontrolách klinického stavu, kontrolách srdečních a renálních funkcí je riziko nežádoucích účinků takové terapie minimální (10, 11, 12). V případě renálních funkcí není pevná hranice ukončení terapie stanovena (nejčastěji se v literatuře/SPC setkáme s hraničními hodnotami kreatininu nad 130–150 $\mu\text{mol/l}$ a eGFR pod 30–45 ml/min/1,73 m²). Podle recentních společných doporučení České diabetologické společnosti je metformin kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGF pod 30 ml/min). Při eGF 30–60 ml/min léčbu metforminem nově nezahajujeme, u již léčených nemocných snižujeme dávku metforminu na polovinu. Celkově posouzení případné nevhodnosti terapie metforminem u diabetiků se srdečním selháním však zůstává individuální. Zvažujeme ostatní přispívající hypoxické stavy, vývoj funkce ledvin, přidruženou polymorbiditu a s ní související terapii (př. diuretika), věk pacienta atd.

Pioglitazon je dalším inzulinsenzitizérem, jediným dosud užívaným zástupcem thiazolidindionů, tedy aktivátorů receptoru PPAR γ . Do medikace pacientů jej zařazujeme většinou při intoleranci metforminu, v kombinaci s deriváty sulfonylurey, inhibitory dipeptidylpeptidázy IV. typu (DPPIV) či inkretinovými mimetiky. Medikace pioglitazonem u pacientů se srdečním

selháním (dle SPC platí pro NYHA I–IV) celkově není doporučována pro riziko retence tekutin s progresí srdečního selhání. Toto riziko je vyjádřeno především u pacientů, kteří pioglitazon užívají v kombinaci s inzulinem. U takových pacientů, bez manifestního CHSS, je třeba hodnotit i rizikové faktory rozvoje CHSS (např. anamnéza ICHS) a v rámci kontrol cíleně sledovat příznaky retence tekutin (nárůst hmotnosti, otoky atd.). Celkově jako negativní vnímáme i nárůst hmotnosti spojený s redistribucí tuku při zahájení terapie PPAR γ agonisty.

Deriváty sulfonylurey jsou hlavními představiteli skupiny inzulinových sekretagog. V současnosti máme k dispozici výhradně přípravky 2. generace těchto léčiv, pro nižší výskyt hypoglykemií a lékových interakcí. V klinické praxi je užíván především glimepirid a gliklazid. Vzhledem k rozvoji nových perorálních antidiabetik je terapie deriváty sulfonylurey (v zásadě akcelerujících vyčerpání β -buněk) v současné klinické praxi spíše na ústupu. Přesto stále existuje početná skupina pacientů, kteří užívají tato sekretagoga nejčastěji v kombinaci s metforminem, případně v trojkombinaci s DPPIV inhibitory. Kardiovaskulární mortalita spojená s užíváním derivátů sulfonylurey je celkově vyšší v porovnání s ostatní perorální terapií (13). Přispívající faktory nelze spatřovat pouze v tradičně zmiňovaném nárůstu hmotnosti a výskytu hypoglykemií. Vliv derivátů sulfonylurey na kardiovaskulární systém (myokard i hladké svaly cév) je zprostředkován účinkem na ATP-senzitivní kaliové kanály, podobné kanálům přítomným ve slinivce břišní. Interakce s kaliovými kanály kardiovaskulárního systému negativně zasahuje do endogenního protektivního systému umožňujícího srdeční tkáni vyrovnat se s obdobím krátké ischemie bez závažného poškození. Nejvyšší afinitu ke kardiovaskulární tkáni vykazuje gliben-



klamid a glipizid, naopak největší selektivitu k pankreatickým receptorům glimepirid a gliklazid. U posledně zmíněných je také nejméně zvýšené kardiovaskulární riziko a mortalita (14, 15). Terapie pacientů se srdečním selháním deriváty sulfonylurey tedy v zásadě kontraindikována není, je ovšem třeba zvážit individuální rizika vedlejších účinků takové medikace (hypoglykemie atd.) a zároveň je dobré zvážit, zda není možno z hlediska dlouhodobého vlivu na kardiovaskulární systém zvolit přípravek vhodnější.

Nesulfonylureová sekretagoga (glinidy) lze použít v kombinaci s metforminem k ovlivnění postprandiální glykemie. Jejich využití v klinické praxi je spíše okrajové (s ohledem na charakter, intenzitu účinku a frekvenci užívání tablet). U pacientů s chronickým srdečním selháním lze tato léčiva užít.

Akarbóza jako jediný v České republice užívaný představitel inhibitorů α -glukosidázy snižuje postprandiální hyperglykémii zpomalením absorpce glukózy v zažívacím traktu. Neovlivňuje tedy utilizaci glukózy ani sekreci inzulinu. U pacientů se srdečním selháním ji můžeme využít, je nutno ale počítat s relativně častými vedlejšími účinky – gastrointestinální dyskomfort charakteru průjmu a nadýmání.

Srdeční selhání a gliptiny

Gliptiny řadíme do skupiny inkretinových terapeutik spolu s GLP-1 (glucagon-like peptid 1) analogy. Pro tuto skupinu léčiv je charakteristický tzv. inkretinový efekt, tedy odlišná stimulace sekrece inzulinu při podání glukózy per os v porovnání s intravenózní aplikací (při perorálním podání glukózy je sekrece inzulinu vyšší). Inkretiny jsou tedy inzulin uvolňující látky produkované v gastrointestinálním traktu jako odpověď na stimulaci

dietou. Nejvýznamnějšími nativními inkretiny jsou GLP-1 (glucagon-like peptid 1) a GIP (glukózodependentní inzulinotropní peptid). Inkretiny jsou fyziologicky v řádu minut degradovány dipeptidylpeptidázou IV (DPPIV). Gliptiny jako inhibitory DPPIV tedy prodlužují efekt elevovaných hladin inkretinů. V klinické praxi se u pacientů se zachovalou endogenní sekrecí inzulinu užívají v kombinační terapii s metforminem (zde je k dispozici i celá škála fixních kombinací), deriváty sulfonylurey či glitazony. V současnosti je v České republice dostupný sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus), saxagliptin (Onglyza), linagliptin (Trajenta) a alogliptin (Vipidia).

Pro experimentálně pozitivní kardiovaskulární efekt při stimulaci GLP-1 receptorů (především ve smyslu zpomalení progresu endotelové dysfunkce a aterogeneze, příznivého ovlivnění krevního tlaku i lipidového spektra, a celkově kardioprotekce) byly od DPPIV inhibitorů očekávány příznivé účinky na kardiovaskulární systém i v rámci cílených klinických studií. Dosavadní výsledky neodpovídají zcela původním představám a lze je charakterizovat jako rozpačité. V současné době byla ukončena 3. velká mortalitní klinická studie s gliptiny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním. Ačkoliv tyto studie prokázaly kardiovaskulární bezpečnost DPP4 inhibitorů, nově otevřely otázku vztahu srdečního selhání a medikace DPPIV inhibitory. Nejvýrazněji se této problematice dotkla studie SAVOR u pacientů užívajících saxagliptin. Do studie bylo zahrnuto 16,5 tisíce diabetiků 2. typu se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a prakticky libovolnou konkomitantní antidiabetickou medikací. Střední doba trvání studie byla 2 roky. Ačkoliv byla prokázána non-inferiorita saxagliptinu z hlediska příhod ICHS, užívání saxagliptinu v porovnání s placebem bylo překvapivě spojeno se statisticky významným vzestupem počtu



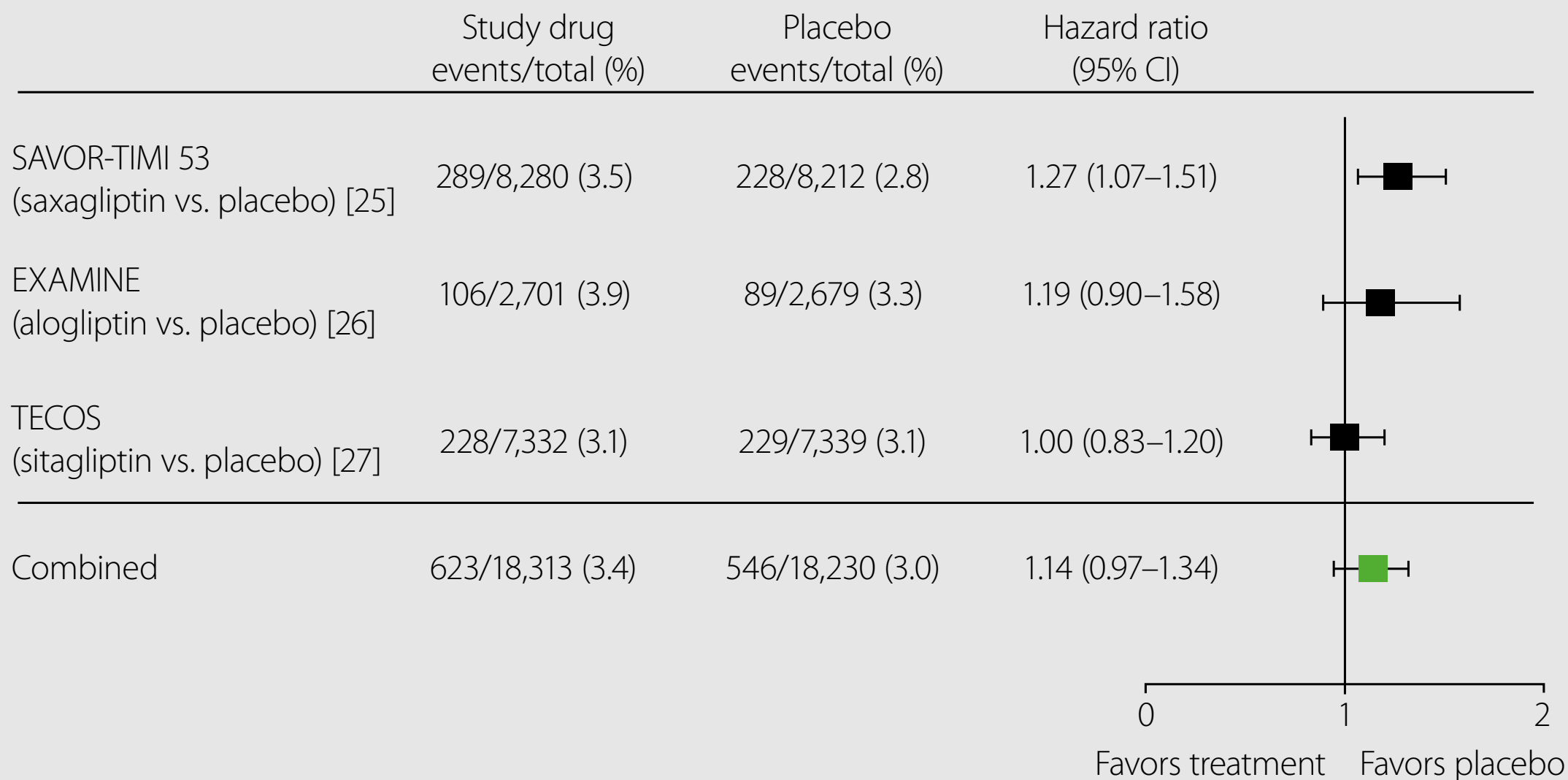
hospitalizací (27%) z důvodu srdečního selhání (16). Ve stejném roce (2013) byly prezentovány výsledky studie EXAMINE, v níž byl diabetikům 2. typu po recentně proběhlém akutním koronárním syndromu (15–90 dní) podáván alogliptin v porovnání s placebem. Do studie bylo zařazeno přes 5 tisíc pacientů, střední doba podávání aloglitptinu byla 1,5 roku. U pacientů užívajících alogliptin nebyl zaznamenán zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod ani hospitalizací z důvodu srdečního selhání (17). Poslední dosud prezentovanou studií zabývající se kardiovaskulární bezpečností DPPIV inhibitorů je studie TECOS, v níž diabetici 2. typu (v počtu cca 14,5 tisíc pacientů) užívali sitagliptin v porovnání s placebem. Ve skupině pacientů s účinnou látkou nebyl zaznamenán statisticky významný vzestup kardiovaskulárních příhod ani hospitalizací z důvodu srdečního selhání (18). Vlivem vildagliptinu na parametry srdečního selhání se zabývala placebem kontrolovaná studie VIVID (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes) zahrnující 254 diabetiků 2. typu. Nebyl zaznamenán rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání ani rozdíl v hodnotách ejekční frakce levé komory. U pacientů užívajících vildagliptin byl ovšem signifikantně zvýšen enddiastolický objem levé komory, což by mohlo souviset se zvýšeným rizikem srdečního selhání u těchto pacientů (22). Recentně byla publikována metaanalýza prezentující non-inferioritu vildagliptinu jak ve vztahu ke kardiovaskulárním příhodám, tak k srdečnímu selhání (19). Z dosavadních dat se zdá, že linagliptin není spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (20), velmi očekávané jsou výsledky intervenčních studií CAROLINA (komparátor glimepirid) a CARMELINA (placebem kontrolovaná) (21). Souhrnná analýza 3 hlavních mortalitních studií DPPIV inhibitorů u kardiovaskulárně rizikových pacientů nepro-

kázala signifikantní zvýšení hospitalizace z důvodu srdečního selhání (Obr. 1). S ohledem na některé dílčí výsledky je ovšem zřejmé, že vztah DPPIV inhibitorů k srdečnímu selhání bude nadále pod drobnohledem odborné veřejnosti a jeho další přezkoumávání cílem dalších klinických studií (22). Diskutován je především vztah k natriuretickým peptidům, které jsou substrátem dipeptidylpeptidázy IV (23).

V klinické praxi prozatím zvláštní opatrnost v medikaci gliptinů u pacientů se srdečním selháním nepanuje, všeobecně je tato terapie vnímána jako kardiovaskulárně bezpečná. Nicméně v SPC většiny užívaných přípravků je upozornění na omezenou zkušenost s těmito preparáty u pacientů s NYHA II-IV.

Srdeční selhání a SGLT-2 blokátory

Glifloziny jsou nejnovější skupinou v klinické praxi užívaných perorálních antidiabetik. Jejich účinek je zprostředkován inhibicí renální reabsorpce glukózy (inhibice sodíko-glukózových kotransportérů /SGLT 2/ v proximálních tubulárních buňkách). Vlivem glykosurie tak dochází nejen ke snížení glykemie, pozorujeme též snížení krevního tlaku, hladiny triacylglycerolů a pokles hmotnosti. Glifloziny jsou v současné době užívány v terapii pacientů s diabetes mellitus 2. typu, ačkoliv experimentální data pro diabetiky 1. typu v kombinaci s inzulínoterapií jsou slibná (24) a možnost využití této terapie u inzulindependentních pacientů je očekávaná. V České republice jsou prozatím k dispozici 3 léčiva: dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance) a kanagliflozin (Invokana). Indikovány jsou v monoterapii při intoleranci jiných léčiv či v kombinační terapii s ostatními perorálními antidiabetiky či inzulinem (pojišťovnou hrazeno v kombinaci s inzulinem a metforminem).

Obr. 1. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů zahrnutých do studie SAVOR, EXAMINE a TECOS. Převzato z (22)

V klinické praxi je užíváme většinou jako léky 2.–3. volby, s úspěchem především u významně inzulin-rezistentních pacientů s obezitou, kde jsou účinným pomocníkem v redukci hmotnosti. Pro jejich diuretický efekt je velmi výhodné jejich užití také u pacientů s inzulinoterapií a sklonem k retenci tekutin. V takových případech zároveň bývá logicky prostor pro redukci celkové denní dávky inzulinu, a tím je i sníženo

riziko případné hypoglykemie. Obezřetně je ovšem třeba postupovat u geriatrických pacientů se sklonem k hypohydrataci, zároveň u pacientů s již nastavenou diuretickou terapií. Tu nezřídka po nasazení gliflozinů musíme korigovat.

Téma chronického srdečního selhání a gliflozinů je prakticky kontinuálně diskutováno od uveřejnění výsledků studie EMPA-REG, která hodnotila



vliv empagliflozinu/placeba na kardiovaskulární komplikace a parametry u kardiovaskulárně rizikových diabetiků 2. typu. Do studie o středním trvání 3 roky bylo zahrnuto kolem 7 tisíc pacientů. Velkým překvapením byla výstupní data prezentující u skupiny pacientů s účinnou látkou významné snížení mortality z kardiovaskulárních příčin (o 38 %) a snížení hospitalizace pro srdeční selhávání (35 %) (25). Uspokojivé vysvětlení takových výsledků není doposud zřejmé. Odborná veřejnost v rámci nejrozličnějších diskuzí velmi často zmiňuje významný vliv osmotické diurézy, připomíná ovšem i pravděpodobný jiný konkomitantní mechanismus účinku, dosud neznámý. Mnohými je podporována teorie tzv. class efektu – tedy terapeutického efektu, který vykazuje skupina léčiv (gliflozinů) jako taková. Zatímco část odborné veřejnosti hovoří o průlomovém objevu a spekuluje o možném využití těchto přípravků u nediabetiků s CHSS, objevují se i skeptičtější názory upozorňující na rozdílnost konkomitantní farmakoterapie v obou sledovaných skupinách studie EMPAREG (např. v placebové skupině byla

terapie častěji intenzifikována sulfonylureou a inzulinem). K potvrzení či vyvrácení současných spekulací je třeba vyčkat výsledků probíhajících kardiovaskulárních studií zaměřených na ostatní glifloziny – DECLARE TIMI58 (dapagliflozin/placebo) a CANVAS (kanagliflozin/placebo).

Závěrem

Moderní diabetologie nabízí širokou škálu perorálních antidabetik, která lze s výhodou využít u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem či již klinicky manifestním chronickým srdečním selháním. Při preskripci je ovšem také třeba vzít v úvahu, že některá antidiabetika naopak mohou při dlouhodobém užívání zasáhnout negativně do patogeneze chronického srdečního selhání, a podílet se tak na akceleraci jeho rozvoje. Ačkoliv je vhodně vedená antidiabetická terapie účinným nástrojem snižujícím kardiovaskulární riziko, základem zůstává compliance pacienta a jeho přístup k dietním a režimovým doporučením.

LITERATURA

1. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe, Part 1: patients characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24(5): 442–463.
2. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme) – an international survey. Lancet 2002; 360: 1631–1641.
3. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595–602.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol, 1974; 34: 29–34.
5. Asghar O, Al-sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. Clin Sci (Lond), 2009; 116: 741–760.
6. DPP (Diabetes Prevention Program) Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. Diabetes 2005; 54: 2404–2414.
7. UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) Holman RR, Paul SK, Betel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1565–1576.
8. Holman RR, Paul SK, Betel MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577–1589.
9. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. Arch Intern Med. 2003; 163(21): 2594–2602.
10. Svačina Š. Systémové účinky metforminu. Postgrad Med 2010; 12: 42–45.
11. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, et al. Effect of Metformin on mortality in patients



with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1006–1010.

12. Anderson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nation-wide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546–2553.

13. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10(4): 302–314.

14. Monami M, Genovese S, Mannucci E, et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10): 938–953.

15. Pantalone KM, Katta MW, Yu Cm, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(9): 803–809.

16. Scitrica BM, Bhatt DL, Braunwald E. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317–1326.

17. White WB, Cannon CH, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327–1335.

18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232–242.

19. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(11): 1085–1092.

20. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovascular diabetology* 2015; 14: 57.

21. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA). *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12(3): 164–174.

22. Jang WS, Sung K. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A tale of three studies. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(5): 373–383.

23. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocrine Rev* 2012; 33: 187–215.

24. Henry JJ, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes care*. 2015; 38(3): 412–419.

25. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–2128.



Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením – kdy a jak redukovat dávky

Adéla Hrnčířiková¹, Jan Vachek^{1, 2}

¹Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice a.s.

²Klinika nefrologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je definováno snížením glomerulární filtrace, albuminurií a je příčinou renálního poškození. Především u starší populace je onemocnění ledvin frekventní, ale vzhledem ke své asymptomatickosti je často přehlédnuto nebo nediodnostikováno. Není-li snížení renální funkce zohledněno při volbě farmakoterapie, může snadno dojít k poškození nemocného. Nemocní s chronickým onemocněním ledvin jsou ohroženi nežádoucími účinky farmakoterapie ve zvýšené míře – onemocnění ledvin u nich vede k ovlivnění většiny farmakokinetických parametrů a současně typicky přítomné komorbidity vyžadují podávání dalších léčiv, čímž roste riziko lékových interakcí. U řady lékových skupin je třeba uzpůsobit výběr a dávku léčiva nejpozději tehdy, dojde-li k poklesu renální funkce do stadia G3b. Sdělení obsahuje příklady léčiv z nejčastěji užívaných lékových skupin v ordinacích praktických lékařů. Jsou uvedeny mechanismy potenciálního poškození nemocného nevhodnou farmakoterapií a návody, jak toto riziko snížit.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin (CKD), dávkování léčiv, glomerulární filtrace.

Dangerous drugs in patients with renal injury – when and how to reduce the doses

Chronic kidney disease (CKD) is defined by reduced glomerular filtration rate, albuminuria, and the cause of renal injury. Kidney disease, particularly in the elderly population, is frequent; however, due to its asymptomatic nature, it is often overlooked or undiagnosed. If decreased renal function is not taken into account when pharmacotherapy is chosen, the patient can easily be harmed. Patients with chronic kidney disease are

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Adéla Hrnčířiková, adela.hrnchirikova@email.cz

Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice a.s.

Plzeňská 929, 339 01 Klatovy

Převzato z: Med. praxi 2016; 13(4): 176–179



at an increased risk of adverse effects of pharmacotherapy; in them, kidney disease leads to affecting the majority of pharmacokinetic parameters and, at the same time, the comorbidities typically present require the administration of additional drugs, which increases the risk of drug-drug interactions. In elderly patients, it is advisable to follow the list of recommended and unrecommended medications in old age. In a number of drug groups, the selection and dose of the drug must be adjusted not later when reduction of renal function to stage G3b occurs. The paper presents examples of drugs from drug groups most commonly used in the surgeries of general practitioners. It includes mechanisms of potential patient harm due to inappropriate pharmacotherapy and instructions on how to reduce this risk.

Key words: chronic kidney disease (CKD), drug dosage, glomerular filtration rate.

Úvod

Pojem **chronické onemocnění ledvin** nahrazuje starší termín chronická renální insuficience. Podle platné klasifikace je chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) charakterizováno buď:

- trvalým snížením **odhadované glomerulární filtrace (eGFR**, estimated glomerular filtration rate) pod 60 ml/min (1 ml/s), nebo
- patologickým nálezem v moči (např. albuminurie, mikrohematurie) nebo při zobrazovacím vyšetření (např. nález ledvinových cyst při ultrazvukovém vyšetření), a to bez ohledu na úroveň glomerulární filtrace za předpokladu, že stav trvá nejméně tři měsíce a ovlivňuje zdraví nositele (1).

Jak nepřehlédnout snížení renální funkce

K odhadu renálních funkcí se obvykle využívá hodnoty sérového kreatininu. Toto snadno dostupné a cenově nenáročné vyšetření však má své limity: hladina sérového kreatininu je přímo úměrná množství svalové hmoty. U astenických a sarkopenických jedinců je tedy hladina kreatininu falešně nízká, což může snadno vést k nadhodnocení renální funkce. Ke zvyšování hladiny sérového kreatininu dochází až při poklesu glomerulární filtrace pod 50 ml/min (0,83 ml/s),

tedy až po snížení renální funkce na méně než polovinu normálních hodnot, resp. při ztrátě nadpoloviční většiny funkčních nefronů. Je třeba upozornit, že v případě zdravých osob, které podstoupily dárcovskou nefrektomii, by nemělo dojít ke zvýšení hladiny sérového kreatininu. Samotné konstatování „normální“ kreatinémie bez zohlednění věku, konstituce a dalších parametrů tedy může vést k přehlédnutí zhoršené funkce ledvin. Častým důsledkem pak je podávání neredukovaných dávek léčiv s potenciálním poškozením pacienta.

Preferovaným a snadným způsobem stanovení renální funkce je použití některého z výpočtů, například pomocí vzorců MDRD-2, CKD-EPI nebo Lund-Malmö (1, 2). Uvedené výpočty zohledňují kromě hladiny sérového kreatininu i věk a pohlaví nemocného, případně i antropometrické parametry (váha, výška). U pacientů s extrémní hmotností nebo abnormální konstitucí lze alternativně užít místo hodnoty sérového kreatininu novější parametr cystatin C. V běžné ambulantní praxi tento způsob stanovení glomerulární filtrace plně nahradil vyšetření clearance kreatininu pomocí sběru moči za 24 hodin.

U hospitalizovaných pacientů je nutné frekventně monitorovat hladiny sérového kreatininu a sledovat v intervalech diurézu. U pacientů s nestabilní renální funkcí nejsou výpočty eGFR uvedenými vzorci validní.

**Tab. 1.** *Stadia chronického onemocnění ledvin (1, 2)*

Stadium chronického onemocnění ledvin	Glomerulární filtrace v ml/min.	Glomerulární filtrace v ml/s	Typické hodnoty sérového kreatininu	Komentář
CKD G1	90 ml/min. a více	1,5 ml/s a více	60–80 µmol/l	Jde o normální úroveň glomerulární filtrace. Ke stanovení diagnózy CKD G1 je zapotřebí jiného kritéria CKD (patologický nález v moči nebo zobrazení ledvin)
CKD G2	60–89 ml/min.	1–1,5 ml/s	80–100 µmol/l	Renální funkce je lehce snížena, ale pokud není jiný patologický nález (moč, zobrazení), nejde o patologický stav a nejsou splněna kritéria CKD.
CKD G3a	45–59 ml/min.	0,75–1 ml/s	110–130 µmol/l	Bez ohledu na močový nález nebo zobrazení ledvin jde již o dg. chronického onemocnění ledvin. Nemocný je v tomto stadiu asymptomatický, ale již dochází k akumulaci nefrotoxinů a metabolickým změnám. Konzultace nefrologa je v tomto stadiu vhodná, systematické nefrologické sledování není zatím nutné.
CKD G3b	30–44 ml/min.	0,5–0,75 ml/s	140–160 µmol/l	Nefrologické sledování je vhodné, objevují se laboratorní změny (např. hypokalcemie, hyperfosfatemie).
CKD G4	15–29 ml/min.	0,25–0,5 ml/s	180–250 µmol/l	Nefrologické sledování je nutné, nemocný je připravován na náhradu funkce ledvin. Nutná úprava dávkování řady léčiv.
CKD G5	pod 15 ml/min.	pod 0,25 ml/s	nad 250 µmol/l	Při pečlivém sledování je obvykle možné zahájit náhradu funkce ledvin až při poklesu eGFR pod 10 ml/min.

Farmakoterapie při snížené funkci ledvin

Před nasazením nového léčiva pacientovi s onemocněním ledvin se doporučuje následující postup:

- Zvážení, zda je farmakoterapie nezbytná (zvážení nefarmakologických opatření).
- Stanovení funkce ledvin dle výše uvedeného postupu.
- Zjištění způsobu eliminace léčiva (renální X hepatální) a zvážení možných interakcí s ostatními současně podávanými léky (častá polymorbidita a po-

lypragmazi u pacientů s CKD). Pokud je to možné, mělo by být zvoleno léčivo co nejméně rizikové při onemocnění ledvin.

- U léků eliminovaných renálně je nutné zvážit snížení dávek či prodloužení dávkovacího intervalu, případně kombinace obou těchto opatření, jinak dochází ke kumulaci farmaka v organismu.
- Neméně důležitá je průběžná revize trvalé medikace a případné vysazení léků, které již nejsou dále indikovány (např.: inhibitory protonové pumpy, antikoagulancia, analgetika).



- Samozřejmým požadavkem je kvalitní odběr farmakologické anamnézy a komunikace s dalšími lékaři, kteří pečují o pacienta, stejně tak poučení nemocného, aktualizace lékového seznamu apod.
- Kontrola hladin léčiv, je-li to možné (therapeutic drug monitoring).

Některé časté problémy u pacientů s onemocněním ledvin

Antibiotika

Dávkování antibiotik u pacientů s onemocněním ledvin vyžaduje zohlednění více faktorů. Základním kritériem úspěšné antibiotické terapie je výběr antibiotika dle zjištěné nebo předpokládané citlivosti infekčního agens, dále dle tíže infekce. Dalšími faktory, které hrají roli při výběru vhodného antibiotika, jsou např. předpokládaná lokalizace zánětlivého procesu, potenciální lékové interakce, alergie, způsob podávání, nefrotoxicita.

Většina antibiotik podávaných v běžné ambulantní praxi (beta-laktamy, makrolidy, tetracykliny, chinolony, linkosamidy) patří mezi relativně málo nefrotoxická a jejich dávkování není obvykle nutné zásadněji upravovat. Naopak redukce dávek těchto antibiotik často vede k riziku poddávkování a selhání terapie, což může nemocného poškodit více než případné zhoršení renální funkce (3, 4).

Zároveň je nutné upozornit, že doporučená dávkování v SPC vycházejí často z citlivosti patogenů i před 20 lety a neodrážejí současný stav, kdy dochází k nárůstu rezistence mikrobů a nutnosti podávání vyšších dávek antibiotik.

Z antibiotik podávaných často ambulantně je třeba upozornit na riziko nefrotoxicity sulfonamidů (především kotrimoxazol), který precipituje v kyselém prostředí, a při nedostatečné hydrataci může vést k obturaci tubulů. Nemocného je třeba upozornit na nutnost vysokého obrátu tekutin (umožňuje-li to klinický stav) a na nutnost vynechání kyselých potravin.

Mezi antibiotika, jejichž dávkování je nutné upravit při snížené funkci ledvin, patří zejména aminoglykosidy (gentamicin, amikacin) a glykopeptidy (vankomycin), tato však jsou podávána v ambulantním režimu jen výjimečně.

Analgetika

Mezi nejčastěji užívaná analgetika patří nesteroidní antiflogistika, která představují významné nefrotoxiny. Jejich mechanismus nefrotoxicity je kombinovaný – především dochází k snížení produkce prostaglandinů, které garantují renální perfuzi, zároveň však vykazují i tubulotoxický a glomerulotoxický efekt.

Je-li podávání nesteroidních antiflogistik nevyhnutelné, je nutné pravidelně kontrolovat renální funkce. Riziková je kombinace nesteroidních antiflogistik, ACE inhibitorů a diuretik (tzv. trio infernal), která vede k současnému snížení glomerulární filtrace více mechanismy a významně zvyšuje riziko poškození ledvin. Při zhoršení renální funkce je třeba nesteroidní antiflogistika vysadit a nahradit je bezpečnější alternativou (např. metami-zol po nezbytně dlouhou dobu nebo tramadol, který není nefrotoxický).

COX-2 inhibitory nejsou při renálním onemocnění bezpečnější volbou.

Paracetamol podávaný v monoterapii je při krátkodobém podávání bezpečný, ale při dlouhodobém podávání, resp. abúzu, byly popsány případy nefrotoxicity, vyvolané zřejmě transformací paracetamolu na prodrug s výrazným nefrotoxickým potenciálem (fenacetin).

Směsná analgetika, která dříve vedla ke vzniku analgetické nefropatie, se již prakticky neužívají (problematické byly především kombinace fenacetinu nebo aminofenazonu v kombinaci s psychoaktivními látkami). V současnosti užívané racionální kombinace (např. tramadol s paracetamolem nebo paracetamol s guaifenesinem a kofeinem) je možno hodnotit při krátkodobém podávání jako bezpečné.



Většina opiátů je při krátkodobém podávání bezpečná (např. fentanyl), ale u starších zástupců (pethidin, morfin) dochází po opakovaném podávání ke kumulaci aktivních metabolitů a riziku vzniku křečí.

Je třeba připomenout často nevyužitý potenciál nefarmakologických opatření (např. přiložení čerstvě nažehleného ručníku na obličej mává dobrý efekt na tenzní cefaleu), je vhodné též s pacientem probrat otázku příjmu tekutin, případně vyzkoušet efekt magnezia, relaxace apod. V úporných případech je vhodné pacienta doporučit do centra bolesti.

Antihypertenziva

ACE inhibitory a sartany jsou často považovány za kontraindikované při pokročilejším selhání ledvin z obav před dalším vzestupem renálních parametrů, k němuž často dochází po jejich nasazení. Vzestup hladiny sérového kreatininu cca o 30 % s postupným poklesem na výchozí hodnoty během tří měsíců však není projevem nefrotoxicity, ale funkčního poklesu glomerulární filtrace způsobeného dilatací eferentní arterioly (vas efferens). Naopak jde o mechanismus nefroprotektivity této lékové skupiny. Dojde-li však po nasazení ACE-I nebo sartanů k významnému vzestupu kreatininemie bez návratu do výchozích hodnot, je nutné zvažovat ischemickou nefropatii (bilaterální stenózu renálních tepen) (3).

Výběr diuretik je v pokročilejších stádiích onemocnění ledvin omezen. Nejpozději ve stadiu CKD G4 ustává efekt hydrochlorothiazidu a jemu podobných diuretik, především jsou-li podávána v monoterapii, a je nutné pacienta převést na furosemid podávaný ve vyšších dávkách než u osob bez onemocnění ledvin. Vysoké dávky furosemidu však vykazují ototoxický efekt. Spironolakton je obvykle kontraindikován rovněž od stadia CKD G4 pro riziko hyperkalemie.

Ostatní antihypertenziva je možno podávat bez větších omezení, pouze při podávání betablokátorů se řídíme především klinickým efektem (tepová frekvence) a zahajujeme terapii nižšími dávkami.

Antidiabetika

Podávání metforminu bylo dlouho považováno za kontraindikované při poklesu eGFR pod 60 ml/min, především kvůli obavě ze vzácné, ale často fatálně probíhající, laktátové acidózy (5). V současnosti je názor na riziko plynoucí z terapie metforminem přehodnocován, experimentálně byl metformin použit i u pacientů ve stadiu CKD G5 léčených peritoneální dialýzou. Aktuálně se terapie metforminem považuje za přípustnou až do stadia CKD G3a, někteří autoři připouštějí podávání až do eGFR 30 ml/min za předpokladu dobré spolupráce pacienta a vysazení metforminu v případě situací zvyšujících riziko laktátové acidózy (horečnaté infekty, nadměrná fyzická zátěž).

Deriváty sulfonylurey (gliklazid, glimepirid, glibenklamid) jsou transformovány na renálně eliminované metabolity, jejich kumulace při renálním selhání může vést k těžkým protrahovaným hypoglykemiím. Novější antidiabetika je obvykle možné při onemocnění ledvin podávat. Nelze automaticky spoléhat na class effect, při výběru léčiva je třeba respektovat konkrétní farmakokinetické vlastnosti zvažované léčby. Např. ze skupiny DPP-4 inhibitorů je nejvýhodnější linagliptin, který je eliminován z největší části hepatálně, a může tak být podáván při onemocnění ledvin bez redukce dávky.

Antikoagulancia

Vedení antikoagulační terapie ve stádiích CKD G4 a G5 je obvykle v režii anebo aspoň za spolupráce nefrologa.



Warfarin je možno podávat ve všech stádiích renálního onemocnění, ale především ve stadiu CKD G5 je nutné benefit z jeho podávání hodnotit individuálně. V poslední době se upozorňuje na riziko nefrotoxicity warfarinu (warfarin-induced nephropathy) a na riziko vzniku vzácné, ale potenciálně fatální komplikace v podobě kalcifikující uremické arteriolo-patie (kalcifylaxe).

Nízkomolekulární i nefrakcionovaný heparin je možno podávat rovněž, z LMWH je v pokročilejších stádiích preferován enoxaparin – jiné LMWH jsou formálně kontraindikovány. Z forenzního hlediska je vhodné upozornit na rozdílné indikace a omezení u jednotlivých LMWH a na vhodnost sledování účinku pomocí monitorace antiXa. Použití nových antikoagula-cí je u onemocnění ledvin omezeno, dabigatran je třeba zcela vysadit při zhoršení renální funkce do stadia CKD G4 a je nutné v této souvislosti upozornit na riziko kolísání renální funkce, především pokud se již renální funkce blíží hranici 30 ml/min. Inhibitory Xa, tj. rivaroxaban a apixaban, je možné podávat v redukováných dávkách i ve stadiu CKD G4, ve stadiu G5

zatím není jejich užívání doporučeno. Zdá se však, že nová antikoagulancia by mohla i u nemocných s renální insuficiencí představovat ve srovnání s warfarinem účinnější a přitom méně rizikovou možnost prevence vzniku tromboembolických stavů (6–8).

Závěr

Správný výběr farmakoterapie při onemocnění ledvin předpokládá především znalost renální funkce a eliminace léčiva. Současně je však nutné zohlednit celou řadu dalších faktorů jak na straně pacienta, tak z hlediska zvažovaného léčiva. U geriatrických pacientů je onemocnění ledvin vysoce prevalentní a je třeba na ně myslet. Samotné stanovení sérového kreatininu, jak se často v praxi děje, většinou ke kvalifikovanému odhadu renální funkce nepostačuje. U geriatrických pacientů lze k výběru vhodných léčiv využít seznamy doporučených i nedoporučených léčiv, jež berou v potaz i další kritéria relevantní v seniorském věku (např. riziko hepatotoxicity, myelotoxicity, anticholinergního působení apod.) (9).

LITERATURA

1. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Co-labora-tion. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. Am J Kidney Dis 2009; 54: 33–42.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiolo-gy Col-laboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604–612.
3. Zakiyanov O, Vachek J, Tesař V. Chronické onemocnění ledvin – novinky v diagnostice a terapii. Kardiolog Rev Int Med 2014, 16(1): 49–52.
4. Czock D, Keller F: Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antimicrobial drug effects. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34: 727–751.
5. Almirall J, Bricullé M, Gonzalez-Clemente JM: Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2436–2438.
6. SPC Eliquis. www.sukl.cz
7. SPC Pradaxa, www.sukl.cz
8. SPC Xarelto, www.sukl.cz
9. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (December 8, 2003). "Up-dating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts". Archives of Internal Medicine 163(22): 2716–2724.



Dobrovolné očkování v adolescentním věku

Rastislav Maďar

Centrum očkování a cestovní medicíny Avenier, Ostrava-Hrabůvka

Koalice pro podporu očkování

Adolescentní věk je obdobím, kdy je možné navázat na mandatorní, pravidelné nepovinné i doporučené očkování aplikované v dřívějším dětském věku. Pokud k očkování dobrovolnými vakcínami v dřívějším věku nedošlo, je toto období života vhodným k zahájení primovakcinace hned proti několika nemocem. Kategorie označovaná podle vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem jako „očkování na žádost“ vyžaduje souhlas rodičů s přímou platbou za aplikovanou vakcínu, s možností následné parciální kompenzace z preventivního balíčku zdravotní pojišťovny. Adolescentní věk by z hlediska primární prevence nemocí formou vakcinace neměl být přehlíženou ani podceňovanou věkovou kategorií. Ordinance primární péče by se neměly zaměřovat výlučně na ty vakcíny, které jsou v dětském věku poskytovány zdarma. I ty ostatní patří k významným prostředkům pro snížení morbidit i mortality dětské populace a mnoho rodičů má přes nutnost úhrady o tuto formu ochrany zájem. K tomu je však nutné podání srozumitelné informace a osobní doporučení praktickým lékařem.

Klíčová slova: očkování, adolescenti, revakcinace, primovakcinace, rizikové skupiny.

Recommended vaccination in adolescent age

Adolescent age is a period when it is possible to continue mandatory, voluntary regular as well as recommended vaccination started in earlier childhood. In case recommended childhood vaccination has not yet been administered, it can be initiated in a form of a primary vaccination against several diseases. The category stated by legislation as the „vaccination on request“ demands parental agreement with direct payment, with possible partial reimbursement from a health insurance company. Adolescent age should not be overlooked nor underestimated with respect to primary prevention of diseases by means of vaccination. Pediatric primary care physicians should not focus only on those vaccines that



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Rastislav Maďar, Ph.D., MBA, FRCPS,
rastislav.madar@avenier.cz, Centrum očkování a cestovní medicíny Avenier
Poliklinika Hrabůvka, Dr. Martínka 7, 700 30 Ostrava

Převzato z: Pediatr. praxi. 2016; 17(2): 80–82



are provided free of charge. Other vaccines may also play an important part in the reduction of morbidity and mortality of child population and many parents are interested in this form of protection for their children. It requires understandable information provided by pediatric GP and his/her personal unequivocal recommendation.

Key words: vaccination, adolescents, re-vaccination, primary vaccination, risk groups.

Očkování nejmenších dětí – základní východisko pro dodatečnou ochranu v adolescentním věku

Očkovací kalendář v ČR začíná obvykle v kojeneckém věku mandatorním očkováním hexavakcínou (DTaP-HBV-IPV-Hib), které doplňuje nepovinné ale rovněž bezplatně poskytované pravidelné očkování proti pneumokokovým infekcím (s úhradou podle druhu zvolené vakcíny).

Z infekčních nemocí endemických v ČR přichází v tomto období v úvahu i vakcinace proti rotavirovým a meningokokovým infekcím séro skupiny B nebo samostatnou vakcínou proti séro skupině C, za jistých okolností už v prvním roce života i proti varicelle a chřipce – ve všech těchto případech již s plnou úhradou rodičů – samoplátců. Je však možné využít parciální kompenzaci ceny vakcíny z preventivního balíčku své zdravotní pojišťovny.

K uvedenému se v druhém roce života přidává mandatorní očkování vakcínou MMR, případně za doplatek MMR-V (morbili, parotitida, rubeola, varicella). Od 12 měsíců věku je možné očkovat nepovinnými a rodiči hrazenými vakcínami: kvadrivalentní meningokokovou zahrnující antigeny séro skupin A, C, Y, W-135, dále proti virové hepatitidě A i klíšťové encefalitidě.

Pro nástup do kolektivního zařízení se vyžadují alespoň dvě dávky hexavakcíny (s následnou booster dávkou ve schématu 2 + 1 nebo ide-

álně 3 + 1) a jedna dávka vakcíny MMR (s doporučenou druhou dávkou v pozdějším období).

V předškolním a školním věku se provádí přeočkování proti záškrtu, tetanu a černému kašli, později společně s poliomyelitidou.

Míra využití mandatorních vakcín v raném dětském věku, stejně jako možnosti bezplatného očkování proti pneumokokům a vakcinace za úhradu rodiči proti dalším uvedeným nemocem vytváří základ i pro pozdější dětský a adolescentní věk.

Výjimku představuje protekce proti rotavirům, která je klíčová v předškolním věku, později závažnost těchto infekcí klesá. U obou v ČR registrovaných rotavirových vakcín je nutné aplikovat 2, resp. 3 dávky (podle druhu zvolené vakcíny) v prvním půlroce života. Pozdější očkování se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku postvakcinační komplikace ve formě intestinální intususcepce.

Mezi dovršeným 13. a 14. rokem života mají rodiče na základě zákona o veřejném zdravotním pojištění možnost využít pro své dcery bezplatné nepovinné očkování proti HPV infekcím. Nejnovější možností vyšší protekce proti HPV (zatím mimo úhradu zdravotní pojišťovnou dle platné legislativy) je moderní nonavalentní vakcína. Tuto očkovací látku označovanou jako HPV-9 je možné aplikovat i adolescentům již v minulosti kompletně očkovaným vakcínami HPV-2 nebo HPV-4 kvůli rozšíření spektra protekce (v režimu úhrady žadatelem).



Očkování v adolescentním věku

V adolescentním věku je možné v režimu dobrovolné vakcinace začít nebo pokračovat v dříve zahájeném očkování proti těmto nemocem:

Meningokokové infekce

Vzhledem k dominanci séro skupiny B na území ČR v posledních letech je pro domácí populaci prioritou ochrana vakcínou MenB (1). Od věku 11 let se aplikuje ve dvou dávkách s min. odstupem 1 měsíce. Maximální odstup stanovený nebyl, stejně jako zatím ani přesná délka protekce. Současně (avšak do jiného ramena) nebo následně s odstupem alespoň 2 týdnů je vhodné aplikovat i kvadrivalentní konjugovanou vakcínu proti meningokokům séro skupin A, C, Y, W-135. Druhou nejčastější séro skupinou v ČR je C, v mnohem menší míře se vyskytují i W-135 a Y. V souvislosti s migrací obyvatel Blízkého východu a subsaharské Afriky, kde dominuje W-135 a častěji se vyskytuje séro skupina A, do evropských zemí lze očekávat proporční změnu cirkulujících séro skupin meningokoků na našem území v příštích letech. Metaanalýza z 89 studií v 28 zemích ukázala, že nejvyšší prevalence nosičství meningokoků je právě mezi adolescenty a mladými dospělými (2). Jak prokázaly zkušenosti z Velké Británie, plošné očkování populace nezletilých konjugovanými vakcínami (MenC) ovlivňuje slizniční nosičství a přispívá k poklesu incidence této nemoci i v neočkovaných věkových kategoriích (3).

Očkování proti meningokokovým infekcím je součástí protiepidemických opatření v ohnisku nákazy.

Virová hepatitida A

Vakcíny proti virové hepatitidě A (VHA) nepatří do pravidelného očkování a spadají do kategorie očkování na žádost. Z praktické zkušenosti center

očkování a cestovní medicíny vyplývá, že nemálá část rodičů má mylný názor o ochraně svých potomků proti této nemoci v rámci mandatorní vakcinace. Praktický lékař pro děti a dorost by se proto měl ujistit, že u rodičů nedošlo k změně vnímání protekce proti typu A a B virové hepatitidy. První dávka vakcíny proti VHA poskytuje imunitu na 18 měsíců až 5 let (podle druhu použité vakcíny), aplikace druhé dávky před uplynutím tohoto intervalu (ideálně však s odstupem 6–12 měsíců) zajistí dlouhodobou až doživotní imunitu. Kontakt s virem hepatitidy A u očkované osoby působí jako přirozený booster zvyšující hladinu protektivních protilátek. Z uvedených důvodů se očkování mladých osob vyznačuje vysokým cost-benefitem. Virová hepatitida A je endemická nejen v méně vyspělých zemích, sporadické i epidemické případy hrozí i v rozvinutých oblastech, včetně evropského regionu. V ČR došlo meziročně v letech 2014–2015 k nárůstu VHA o 7 % na více než 700 případů (4). Průkaz postvakcinačních protilátek antiHAV IgG umožňuje v případě kontaktu s nakaženou osobou vyhnout se zvýšenému zdravotnímu doзору a tzv. karanténním opatřením. Infikovaná osoba vylučuje virus hepatitidy A již v druhé polovině inkubační doby, tj. několik týdnů před prvními příznaky, virus je navíc značně odolný vůči vnějším vlivům, při pokojové teplotě vydrží na površích a předmětech až několik týdnů.

Očkování proti virové hepatitidě A je opatřením realizovaným v ohnisku nákazy touto infekcí.

Klíšťová encefalitida

Česká republika hlásí tradičně nejvyšší výskyt klíšťové encefalitidy ze všech zemí EU. Endemicky se u nás tato arbovirová infekce vyskytuje již ve všech krajích a rizikové oblasti se nachází i ve všech sousedních zemích. Na západě zasahují až po Francii, na jihu k severnímu Řecku a Albánii a na



severu do všech skandinávských zemí. Vysoká incidence je ve Slovinsku a v zemích Pobaltí. Alimentární přenos tepelně neupravenými mléčnými výrobky, včetně letálních případů, je relativně častý zejména na Slovensku. Nižší objem očkovací látky (0,25 ml) se aplikuje do 16, resp. 12 let věku podle zvolené vakcíny, nad touto hranicí se používá 0,5 ml forma. U imunokompetentních osob je možné akceptovat (nikoliv však doporučovat!) jeden výrazně delší přesah intervalu doporučeného v SPC: mezi první a druhou dávkou až 1 rok, mezi druhou a třetí dávkou až 3 roky a po třetí nebo kterékoliv další dávce až 10 let (5). V případě opakovaného přesahu nebo ještě výraznějšího nedodržení intervalu uvedeného v SPC je vhodné aplikovat jednu dávku vakcíny s následným ověřením hladiny protilátek virus-neutralizačním testem za 4 týdny. I když do 18 let věku se v porovnání s dospělostí vyskytuje v rámci postižení CNS častěji prognosticky méně závažná virová meningitida, neměla by být preventivní vakcinace u exponovaných dětí zbytečně odkládána. Části nezletilých zůstávají trvalé postinfekční potíže různé závažnosti, změny na EEG a psychologicko-neurologické následky, zejména poruchy paměti a koncentrace, vzácněji dokonce i epilepsie (6). Fowler a kol. (7) pozorovali u 67 % dětí po klíšťové encefalitidě perzistenci 3 reziduálních postinfekčních symptomů, zejména výrazný pokles pracovní paměti. Krbková a kol. (8) zjistili výskyt kognitivní dysfunkce u 11 % dětí 6–12 měsíců po prodělané infekci. Kaiser a kol. (9) zaregistrovali v adolescentním věku i závažnější případy virové encefalitidy (33–35 % případů) a dokonce vzácněji i myelitidu s velmi nepříznivou prognózou (1–4 % případů).

Standardní konvenční očkovací schéma je prioritní zrychlenému, které by se mělo aplikovat jen při nedostatku času v rizikovém období vyšší aktivity klíšťat. S vysokou mírou protekce lze počítat cca 14 dní po druhé dávce obou u nás dostupných vakcín. V případě nedávného přisátí klíštěte není

nutné odkládat aplikaci třetí nebo kterékoliv další dávky vakcíny. U první a druhé dávky je vhodné (nikoliv však nezbytné) dodržet odstup 28 dní od přisátí klíštěte (5), jejich podání v případné inkubační době však nezhoršuje průběh nemoci (na rozdíl od některých jiných flavivirových infekcí) a naopak pomůže rychlému nástupu postvakcinační imunity. Vzhledem k násobně vyššímu počtu malých nymf v ohnisku nákazy než dospělých samiček je pravděpodobné, že mnoho očkovaných v běžné praxi nemá povědomí o recentním přisátí klíštěte, není však známý negativní dopad této skutečnosti na prognózu nemoci nebo na výskyt nežádoucích reakcí po vakcinaci.

Očkování vnímavé osoby proti klíšťové encefalitidě neposkytuje post-expoziční protekci.

Chřipka a pneumokokové infekce

Očkování proti chřipce lze v adolescentním věku doporučit bez ohledu na výskyt rizikových faktorů v anamnéze. Klinicky závažné formy infekce se vyskytují nejen u starších a chronicky nemocných osob. V chřipkové sezóně 2015/2016 byly v Evropě hlášené případy komplikovaných chřipkových infekcí včetně letálních případů chřipky AH1N1 i u nerizikové populace mladších osob. Vedle přímé protekce je výhodou, že očkovaní se nepodílejí na přenosu viru na vnímavé osoby ve svém okolí. Vakcinace proti chřipce je jednoznačně indikovaná adolescentům s chronickou kardiovaskulární a respirační nemocí, onemocněním ledvin, s diabetes mellitus a imunodeficitem, vhodná je i pro osoby s nadváhou. Identické rizikové skupiny je možné očkovat i proti pneumokokovým infekcím, pokud nebylo dítě řádně očkováno v dřívějším věku.

Všechny vakcíny proti meningokokovým infekcím, virové hepatitidě A, klíšťové encefalitidě, chřipce a pneumokokovým nákazám jsou neživé a aplikují se adolescentům intramuskulárně prioritně do svalu ramena.



Očkování proti varicelle

Pokud je adolescent vnímavý k planým neštovicím, což je možné verifikovat sérologicky, doporučuje se vakcinace proti varicelle. S věkem závažnost klinického průběhu této infekce stoupá. Nakažená osoba vylučuje virus vzdušnou cestou již 2–3 dny před prvními příznaky. Vzhledem k jeho vysoké infekčnosti dochází k nákaze drtivé většiny vnímavých kontaktů. Očkování monovakcínou proti varicelle je možné od 9 měsíců věku bez horní věkové hranice, a to dvěma dávkami v odstupu min. 6 týdnů. Předpokládá se, že prevence nákazy virem VZV aplikací živého atenuovaného vakcinačního viru snižuje pravděpodobnost vzniku herpes zoster později v životě. V USA je vakcína proti planým neštovicím poskytována dětské populaci plošně zdarma, což vedlo k dramatickému poklesu nemocnosti a úspoře značných finančních nákladů na léčbu této nemoci.

Část osob s uváděnou negativní anamnézou má pozitivní IgG protilátky po prodělané infekci, která zřejmě proběhla v mírné formě nerozpoznané rodiči. Případné očkování séropozitivních osob s mylně uváděnou negativní anamnézou však nepředstavuje rizikový faktor. Délka ochranného efektu

vakcinace není přesně známá, i zde působí kontakt očkované osoby s virem jako přirozený booster prodlužující protekci. Očkovací látka proti varicelle je živá a aplikuje se subkutánně, u adolescentů nejčastěji do oblasti m. deltoideus.

Vakcínu lze aplikovat i postexpozičně do 72 hodin po kontaktu s virem za účelem prevence nebo zmírnění průběhu nemoci.

Závěr

Pokud adolescent v minulosti neabsolvoval kompletní pravidelné očkování v doporučeném věkovém rozpětí, přichází v tomto věku v úvahu doočkování nebo zahájení vakcinace proti nemocem jako např. virová hepatitida B, dTap, přenosná dětská obrna nebo MMR, vždy po zvážení konkrétní specifické situace individuálně. Jejich catch-up schémata přesahují rámec tohoto textu.

Z vakcín aplikovatelných v adolescentním věku před cestou do zahraničí je možné při hrozbě rizikové expozice podat neživé vakcíny proti vzteklině (tři základní dávky), japonské encefalitidě (dvě dávky), břišnímu tyfu (jedna dávka), orální vakcínu proti choleře a enterotoxigenní *E. coli* (dvě dávky ve formě nápoje) i živou vakcínu proti žluté zimnici (jedna dávka).

LITERATURA

1. Křížová P, a kol. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2014. Zprávy CEMI, SZU Praha 2015; 24(3).
2. Christenson H, et al. Neisseria meningitidis carriage rates by age group. Lancet Infect Dis. 2010; 10(12): 853–861.
3. Trotter CL, et al. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004; 364(9431): 365–367.
4. Státní zdravotní ústav Praha, Infekce v ČR EPIDAT, dostupné z: www.szu.cz/publikace/data/kumulativni-nemocnost-vybranych-hlasenych-infekci-v-ceske.
5. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup ČVS pro prevenci a očkování

proti klíšťové encefalitidě [8.2.2016].

6. Mukhin, et al. Epilepsia partialis continua in tick-borne Russian spring-summer encephalitis. Acta Neurol Scand 2012. 125(5): 345–352.
7. Fowler, et al. TBE carries a high risk of incomplete recovery in children. J Pediatr 2013; 163(2): 555–560.
8. Krbková L, Štroblová H, Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). Eur J Pediatr. 2015; 174(4): 449–458.
9. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. Infect Dis Clin North Am 2008; 22: 561–575.



Fytoterapeutika používaná v terapii benigní hyperplazie prostaty – současný stav v ČR

Luboslav Stárka, Lucie Kolátorová Sosvorová

Endokrinologický ústav

Jednou z možností léčby příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP) je použití různých přípravků rostlinného původu. Užívají je v celém světě miliony mužů s touto zdravotní komplikací, ačkoli zmíněná fytofarmaka nejsou odbornými lékařskými společnostmi pro tyto účely doporučována především z důvodů nevyhovujících požadavků medicíny důkazů. Jistá účinnost pro ně byla ve starší literatuře proklamována, výsledky však mají malou validitu, jednak pro nedostatečnou standardizaci přípravků, jednak pro chyby v designu studií. U správně prováděných studií byly sice zaznamenány jisté příznivé účinky některých rostlinných přípravků na syndrom dolních cest močových (LUTS), ale ty se nijak dramaticky nelišily od účinků placeba. V přípravcích, které jsou u nás k dostání v lékárnách ve volném prodeji, bývá nejčastěji hlavní složkou extrakt serenoy plavivé (*Serenoa repens*), který je nejrozšířenější i ve světě. Až na tři přípravky, které mají registraci SÚKL, je ostatních 23 vedeno jako doplňky stravy.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, rostlinné přípravky, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Curcubita pepo*, *Urtica dioica*, *Epilobium parviflorum*.

Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia – present state in Czech Republic

Among the facilities for the treatment of the symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) herbal preparations are used by millions of men affected by BPH, though these drugs are not recommended by urological societies due to lack of compliance with the requirements of the medicine of evidence. The results with herbal pharmacy announced in the older literature have a low validity due insufficient standardisation of the preparations and due to the weak design of the studies. In well-designed studies some positive effects on the low urinary tract syndrome (LUTS)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc., lstarka@endo.cz
Endokrinologický ústav
Národní 8, 100 00 Praha 1

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(6e): e23–e30
Článek přijat redakcí: 8. 9. 2016
Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2016



were shown, however, these did not differ dramatically from the effects of placebo. Among the herbal drugs obtainable in our pharmacies the most frequent main component is the extract from saw palmetto (*Serenoa repens*), which is also the most popular in other countries. With exception of three herbal drugs, which are registered by State Institute of Drug Control (SÚKL), the remaining 23 are listed as dietary supplements.

Key words: benign prostatic hyperplasia, herbal preparations, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Curcubita pepo*, *Urtica dioica*, *Epilobium parviflorum*.

Úvod

O léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP) a syndromu dolních cest močových (LUTS) existuje obsáhlá literatura. Jde o velmi širokou škálu přístupů počínaje bedlivým pozorováním (watchful waiting) přes farmakologickou léčbu až po chirurgické zákroky. Pro léčbu mírného až středního stupně potíží významnou roli zaujímá farmakoterapie, ať již alfa-blokátory, inhibitory 5alfa-reduktázy nebo inhibitory androgenních nebo estrogenních receptorů. Velmi širokou oblastí jsou přípravky na bázi rostlinných látek. O rostlinné terapii BHP existuje rozsáhlá literatura, také v domácích časopisech bylo publikováno několik článků, týkajících se této problematiky (1–5). Cílem tohoto sdělení není podrobněji opakovat znalosti o fytoterapii BHP, ale spíše upozornit na současný stav na našem trhu.

Živý zájem o fytofarmaka pro léčbu lehkých nebo mírných příznaků benigní hyperplazie prostaty může být přičten intenzivní reklamě a snadnému přístupu k těmto přípravkům a také negativním zkušenostem pacientů s nežádoucími účinky standardní léčby. Na tomto místě je proto nutno zdůraznit, že urologické společnosti i mezinárodní odborné kapacity k léčbě BHP fytofarmaky své doporučení nedávají. Důvodem je, že účinnost nebyla většinou potvrzena podle zásad medicíny důkazů a že účinnost různých přípravků i u téhož rostlinného přípravku je často vysoce odlišná.

Tato situace se sice v poslední době poněkud lepší, zejména se objevují studie, které jsou provedeny lege artis na dostatečném počtu pacientů, jsou randomizované a dvojité slepé, ale často z důvodů etických kontrolované nikoli placebem, ale standardními léky typu flutamidu nebo tamsulosinu. Preklinické a klinické zkoušení jednotlivých herbálních přípravků je podrobněji prezentováno v recentních přehledech (6, 7). Nicméně ani některé správně postavené studie nedokázaly prokázat, že by se rostlinné přípravky svým účinkem na příznaky BHP podstatněji lišily od placeba (7). Zmíněná fytofarmaka odpovídají svým charakterem potravinovým doplňkům a nevykazují žádné závažnější nežádoucí účinky.

Mechanismy působení rostlinných léčiv užívaných u BHP

Existuje řada rostlinných léčiv užívaných u BHP s různými typy mechanismu působení. Uvádí se zejména inhibice androgenního účinku na některém stupni, ať je to inhibice steroidní 5alfa-reduktázy snižující tvorbu dihydrotestosteronu (DHT) z testosteronu a inhibice vazby DHT na androgenní receptory, inhibice translokace androgenního receptoru do jádra buňky, modulace koncentrace sexuální hormonu vázajícího globulinu (SHBG) nebo jiné příčiny antiandrogenního účinku (prakticky u všech rostlin uváděných jako hlavní složka u nás dostupných přípravků). Dále se uvádí inhibice aromatázy (*Urtica*), antioxidační aktivita a odstraňování volných



radikálů (*Epilobium*, *Pygeum*), protizánětlivá aktivita (prakticky u všech), antiproliferativní aktivita (*Epilobium*, *Sereona*), proapoptická aktivita (*Pygeum* a *Secale*), analgetické účinky (*Epilobium*) a alfaadrenergní antagonismus (*Secale*, *Sereona*). Mechanizmy působení přípravků z některých rostlin však dosud nejsou přesněji známy, u jiných navržené mechanismy působení nebyly potvrzeny (8, 9). Účinek je většinou výsledkem souhry více mechanismů vzhledem k rozmanitosti složek jednotlivých rostlinných přípravků.

Hlavní účinné složky rostlin používaných při terapii BHP

Některé rostlinné substance, které mechanismus působení ovlivňují, jsou známy, o jiných ze stovek složek rostlinného materiálu zatím znalosti nemáme. Účinky se považují za multifaktoriální. K hlavním poznaným aktivním substancím patří oenothain B, icaritin, xanthohumol, diarylheptanoid, 2,6,4'-trihydroxy-4-methoxybenzofenon, emodin, mastné kyseliny, kyselina atrarová (2,4-dihydroxy-3,6-dimethylbenzoát), n-butylybenzen-sulfonamid, theaflavin-3,3'-digallat, penta-O-galloyl-b-D-glukosa, lykopen, sinalbin, β -sitosterol, seco-isolariciresinol diglukosid, genistein, apigenin, baikalein a daidzein.

Rostlinné extrakty obsažené v přípravcích dostupných v lékárnách v ČR

Rostlinné přípravky dostupné na domácím trhu jsou stručně charakterizovány v tabulce 1. Nejčastěji jsou předepisovány a užívány přípravky s extrakty ze *Serenoa repens* jako hlavní složkou. Jako další hlavní složka se pak objevuje i extrakt z *Epilobium parviflorum*, *Pygeum africanum*, *Urtrica dioica* a *Secale cereale*.

Serenoa repens – extrakt z plodů palmy serenoy plazivé (saw palmetto) původem z Karibiku a jihovýchodních států USA je v naší litera-

tuře po farmakologické stránce podrobně charakterizován v Praktickém lékárenství (5). Hlavními účinky jsou inhibice vazby dihydrotestosteronu na androgenní receptor, protizánětlivý účinek, spasmolytická a antiproliferativní aktivita, sympatomimetické účinky a alfa1-adrenoreceptorový antagonismus. Bohatě je dokumentován preklinický i klinický výzkum tohoto přípravku (6). Z metaanalýzy 18 kontrolovaných klinických studií vyplývá účinnost srovnatelná s finasteridem. Zlepšuje potíže LUTS, zdá se však, že nesnižuje objem prostaty. Některé publikace však účinek přípravku obsahujícího *Sereona repens* zcela popírají (10). Snad to může být vysvětleno i velkou mírou rozptylu kvality přípravků z této rostliny. Při analýze 57 produktů pro léčbu BHP se *Serenoa repens* jako účinnou složkou byla nalezena až zarážející heterogenita různých produktů v obsahu celkových i jednotlivých mastných kyselin (11). Přípravky se *Serenoa repens* jsou považovány za bezpečné, vedlejší nežádoucí příznaky jsou málo časté a mírné (12). Nejčastěji je zaznamenána abdominální bolest, průjem, nauzea, únava, bolesti hlavy, pokles libida a rýma. Vzácně byla zjištěna pankreatitida a koagulopatie, kauzalita však byla sporná (13). Je však třeba přihlídnout i ke kvalitě a dávkování přípravků, vždyť jen u nás v dostupných přípravcích se dávka hlavní herbální složky *Serenoa repens* pohybuje podle příbalového doporučení SPC o dávkování mezi 80–1 500 mg (viz tabulka 1).

Epilobium parviflorum – vrbovka malokvětá (její kořen a nať) je bohatá na flavonoidy (myricitrin, isokvercetin, kvercetin, guajaverin apod.), oenothain A a B a sitosterol a jeho estery. Do mechanismu působení se zahrnuje působení oenotheinu jako inhibitoru DNA biosyntézy a dále obecné působení dalších složek extraktu jako antioxidantů, odstraňovačů volných radikálů, protizánětlivých látek, inhibitorů hyaluronidázy, myeloperoxidáz a lipooxygenáz. Prokazován byl i specifický účinek bloádou aromatázy a 5alfa-reduktázy typu

2. Žádný pokus o novější klinické zkoušení nebyl publikován, kombinovaný přípravek s dalšími herbálními extrakty (*Cucurbita*, *Pygeum* a *Sereona*) měl asi třikrát lepší účinek než 8% zlepšení LUTS na placebo (14).

Pygeum africanum – extrakt z kůry slivoně africké *Pygeum africanum* je označován někdy jako Tadenan® (Fournier, Dijon, France). Obsahuje β -sitosterol (β -D-glukosid, β -sitostenon), pentacyklické triterpenové kyseliny, pentacyklické kyseliny (ursolová, oleanolová a jejich homologa), estery kyseliny ferulové (n-docosanol a jeho deriváty), lignan isolarici-resinol-9-hydroxy-7,8-dimethyl etheru a proanthocyanidiny. Z kůry slivoně byly izolovány také dvě složky s antiandrogenním účinkem (26): N-butylbenzensulfonamid (NBBS) a atrarová kyselina. *Pygeum africanum* inhibuje androgenní a progesteronové receptory, nikoli však receptory pro estrogeny a glukokortikoidy. Inhibuje také endogenní expresi PSA (prostatického specifického antigenu). Ishani et al. (15) vyhodnotili výsledky 18 klinických studií, v nichž bylo zahrnuto 1 562 mužů léčených v průměru 2 měsíce přípravkem s *Pygeum africanum*. Mírné zlepšení bylo u příznaků LUTS. Ze starších studií však nebylo možno vyvodit jednoznačný obraz o účinnosti a bezpečnosti této drogy. Starší souhrn (16) ukázal, že muži užívající *Pygeum africanum* udávali dvakrát častěji zlepšení LUTS než muži užívající placebo. Nykturie byla snížena o 19%, zbytkový objem moči o 24% a maximum průtoku moče bylo zvýšeno o 23%. Nežádoucí účinky byly mírné a srovnatelné s placebem. O něco novější studie (17) uvádí účinnost jako stejnou se *Serenoa repens*.

Urtica dioica – v tradiční medicíně má kopřiva dvoudomá velmi široké spektrum užití. Listy obsahují fytosteroly (především β -sitosterol) a hydroxy-sitosterol, flavonoidy a taniny, v kořenech pak byla nalezena velmi pestrá směs látek. Pro léčbu BHP bylo uvažováno několik mecha-

nizmů: diuretické a protizánětlivé působení, vliv na vazbu androgenů na SHBG nebo vazbu epidermálního růstového faktoru na receptor. Starší randomizovaná, dvojitě slepá studie prokazovala zlepšení příznaků LUTS i mírné zmenšení objemu prostaty (18), ale jiná studie tyto výsledky nepotvrdila (19). Novější projekty se zabývaly extrakty z *Urtica dioica* jenom v kombinaci s jinými rostlinami používanými pro léčbu BHP.

Secale cereale – používá se extrakt z žitného pylu, ve kterém se nacházejí různé proteiny, sacharidy, vitaminy a minerály a pro léčebný účinek důležité beta-sitosteroly, ale hlavní účinná látka není dosud známa. Působení extraktu je dáno zřejmě několika mechanismy včetně relaxace močových sfinkterů, zvýšením kontrakce svalů močového měchýře, zvýšením apoptózy epitelových buněk prostaty, ale také inhibicí 5 α -reduktázy a bloádou alfa-adrenergických receptorů nebo inhibicí biosyntézy prostaglandinů. Extrakt pylu je znám také jako Cernilton®. O Cerniltonu® bylo zjištěno, že nebyl účinnější než placebo ve zlepšení zbytkového objemu moči, rychlosti toku nebo velikosti prostaty, zlepšoval mírně nykturii. Novější práce ukazují, že některé příznivé účinky se dostavují až po několikaletém užívání přípravku se *Secale cereale* (20).

Cucurbita pepo – v tradiční medicíně byl olej z dýňových semínek používán k léčbě potíží močového měchýře. Působí svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem. Dostatečné důkazy o účincích na příznaky BHP dosud chybí.

Novější prostředky fytoterapie BHP

Možnost použití pro léčbu příznaků BHP byla studována u nejrůznějších rostlinných přípravků. Šlo zejména o přípravky z kukuřice, česneku, pros-kurníku lékařského, přesličky rolní, třapatky nachové, lociky kompasové,



medvědice lékařské nebo z četných tropických rostlin (např. *Zanthoxylum simulans*, *Boerhavia diffusa*). V experimentu vykazovaly určité příznivé účinky i čisté složky izolované z rostlin, jako např. nadějný kurkumin (21), který ovlivňoval nejen příznaky BHP, ale i snižoval velikost prostaty, podobně jako extrakt z pomerančů (22) nebo lněného semínka (23).

Množí se i moderní přístupy k hodnocení tradičních asijských postupů k léčbě BHP. Tak byl zhodnocen (24) soubor 34 nejčastějších přípravků tradiční čínské medicíny. Přípravky indické tradiční ayurvédské medicíny jsou charakterizovány stručně v článku (25).

Přípravky dostupné v ČR při prodeji v lékárnách

V přípravcích u nás dostupných v lékárnách (tabulka 1) je nejčastější hlavní složkou *Serenoa repens* (serenoa pilovitá), po ní následuje *Epilobium parviflorum* (vrbovka malokvětá) a po jednom zastoupení v hlavní složce

má *Pygeum africanum* (slivoň africká), *Urtica dioica* (kopřiva dvoudomá) a *Secale cereale* (žito seté – extrakt z pylu). Jako další rostlinné složky se v těchto přípravcích vyskytuje *Cucurbita pepo* (dýně obecná) jako rostlina zmiňující LUTS a dále celá škála rostlinných přípravků se známým širokým spektrem různých účinků, jako je měsíček lékařský (*Calendula officinalis*), zlatobýl obecný (*Solidago virgaurea*), houba shiitake, houževnatec jedlý (*Lentinula edodes*), ženšen pravý (*Panax ginseng*), jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*), vřes obecný (*Calluna vulgaris*) nebo brazilské přírodní afrodiziakum muira puama (*Ptychopetalum olacoides*) vedle čistých látek rostlinného původu jako lykopen nebo resveratrol. Jen tři přípravky jsou v registraci SÚKL, ostatní jsou prodávány jako doplňky stravy.

Poděkování: Článek vznikl za podpory projektu MZ ČR RVO (Endokrinologický ústav – EÚ 00023761).

Tab. 1. U nás dostupné rostlinné přípravky pro léčbu BHP (** registrované SÚKL, ostatní jako doplňky stravy)

Přípravek/výrobce	Hlavní složka	Další rostlinné složky	Dávkování (lék. forma/den)	Cena/měsíc*
Prostafit plus Medinterra Brno	<i>Serenoa repens</i> 200 mg	<i>Ptychopetalum olacoides</i> 50 mg, <i>Panax ginseng</i> 40 mg, <i>Ginkgo biloba</i> 30 mg	1	do 100 Kč
Grešík kapky Prostatin Ing. Valdemar Grešík – Natura	<i>Urtica dioica</i> <i>Epilobium parviflorum</i>	<i>Calluna vulgaris</i> , <i>Solidago farfara</i> , <i>Polygonum aviculare</i> , <i>Betula pendula</i> , <i>Filipendula ulmaria</i> , <i>Onozis spinosa</i> , <i>Tropaeolum majus</i>	2× denně 20 kapek	
Prostata formula MedPharma	<i>Serenoa repens</i> 187,5 mg	<i>Pygeum africanum</i> 15 mg, <i>Urtica dioica</i> 50 mg, <i>Cucurbita pepo</i> 50 mg	1	
Capistan** P. Fabre Med	<i>Serenoa repens</i> 160 mg		1	do 250 Kč



MultiPROSTI +pharma Arzneimittel Gmbh	Serenoa repens dilutio homeopatica	Cucurbita pepo, Panax ginseng	1	do 250 Kč
FytoProst duo Onapharm	Serenoa repens 320 mg	Resveratrol 25 mg	1	
Prostalex Advance Nutraceutics	Serenoa repens 320 mg	Pygeum africanum 50 mg, Urtica dioica 50 mg, Beta-sitosteroly 20 mg	1	
Prostata Media representations	Serenoa repens 187.5 mg	Cucurbita pepo 50 mg, Panax ginseng 25 mg, Pygeum africanum 15 mg	1–2	
Protease Saw Palmetto Jamieson laboratories	Serenoa repens 125 mg	Cucurbita pepo, Lecithin	1	
Prostenal FORTE Walmark	Serenoa repens 320 mg,	Urtica dioica 240 mg	1	
PM Elixír na prostatu Purus-meda	Serenoa repens 60 mg	Solidago virgaurea 60 mg, U. dioica 30 mg, P. africanum 15 mg, Rhaponticum carthamoides 15 mg	2	do 350 Kč
Di-prostan Urocont	Pygeum africanum 100 mg	Urtica dioica 50 mg	1	
No-prostal Urocont	Serenoa repens 60 mg Epilobium parviflorum 60 mg		1	
Proval EXTRA Valosun	Epilobium parviflorum	Calendula officinalis, Echinacea angustifolia	2x denně 15 kapek	
Prostamol Uno** Berlin Chemie	Serenoa repens 320 mg		1	
Prostakan Forte** Schwabe Gmbh	Serenoa repens 160 mg	Urtica dioica 120 mg	2	
Prostatan Olimp sport nutrition	Serenoa repens 160 mg	Cucurbita pepo 100 mg, Urtica dioica 100 mg, Lykopen 0,5 mg	2	do 350 Kč
GS Triomen Forte Green Swan	Pygeum africanum 100 mg	Lepidium meyenii 15 mg, Eleutherococcus senticosus 10 mg	1–2	do 550 Kč



SWISS Zdravá Prostata Swiss Herbal Remedies Ltd.	Serenoa repens 80 mg	Pygeum africanum 15 mg	1–2	
Indonal Man Sabinsa Utah	Serenoa repens 100 mg	Indol-3-karbinol 150 mg	2	
SWISS Mini Palma Swiss Herbal Remedies Ltd.	Serenoa repens 500 mg		1–3	
Anti-prostat Labofarm	Urtica dioica 330 mg		12	nad 550 Kč
Polenal Forte Elanatura	Secale cereale L. 250 mg		2–6	
Prostatae Dr. Egrt	Epilobium parviflorum 110 mg	Rostlinné steroly 140 mg	2	
Proval EPI forte Valosun	Epilobium parviflorum 160 mg	Serenoa repens 115 mg, Pygeum africanum 30 mg	1–2	

*při maximálním doporučeném dávkování; **přípravek v registraci SÚKL, ostatní jako potravinové doplňky

Všechny přípravky jsou volně prodejné. Cena v Kč/měsíc je určena na základě cen jednoho z největších lékárenských velkoobchodů, může se lokálně anebo časem měnit.

LITERATURA

1. Veselský Z. Význam fytotherapie u nemocných s benigní hyperplasií prostaty. Urologie pro praxi 2006; 7(5): 220–225.
2. Porš J, Kolombo I, Poršová M. Fytopreparáty v léčbě benigní hyperplasie prostaty, Urologie pro praxi 2009; 10(1): 22–24.
3. Stárka L, Sosvorová L, Mikšátková P. Herbální přípravky používané při léčbě benigní hyperplazie prostaty. Urologie pro praxi 2012; 13(6): 239–244.
4. Jezdinský J. Komentář. Urologie pro praxi 2012; 13(6): 244–245.
5. Tůmová L. Serenoa repens – terapeutické účinky a možné interakce. Praktické lékařství. 2011; 7(2): 86–86.
6. Alikanjari O, Vitalone A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? Life Sci 2015; 126: 42–56.
7. Keehn A, Taylor J, Lowe FC. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. Curr Urol Rep 2016; 17: 53.
8. Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. Prostate 2004; 61(1): 73–80.
9. Cao N, Haynes JM, Ventura S. Saw palmetto is an indirectly acting sympathomimetic in the rat-isolated prostate gland. Prostate 2006; 66(2): 115–123.
10. Ricco J, Prasad S. The shinking case of saw palmetto. J Pharm Pract 2012; 61(7): 418–420.
11. Booker A, Suter A, Krnjic A, Strassel B, Zloh M, Said M, Heinrich M. A phytochemical comparison of saw palmetto products using gas chromatography and (1) H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profiling. J Pharm Pharmacol 2014; 66(6): 811–822.
12. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E. Serenoa repens (saw palmetto): a systematic review of adverse events. Drug Saf 2009; 32(8): 637–647.
13. Azimi H, Khakshur AA, Aghdasi I, Fallah-Tafti M, Abdollahi M. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products:



perspective of new pharmacological agents. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(3): 207–221.

14. Coulson S, Rao A, Beck SL, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: a herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complement Ther Med*. 2013; 21(3): 172–179.

15. Ishani A, Macdonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med* 2000; 109(8): 654–664.

16. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001044

17. Hutchison A, Farmer R, Verhamme K, Berges R, Navarrete RV. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries, *Eur Urol* 2007; 51(1): 207–215.

18. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005; 5(4): 1–11.

19. Schneider T, Rübber H, Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, doubleblind, placebo controlled multicenter study after 12 months, *Urologe A* 2004; 43(3): 302–306.

20. Xu J, Qian WQ, Song JD. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(6): 533–537.

21. Kim SK, Seok H, Park HJ, et al. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 380.

22. Ammar AE, Esmat A, Hassona MD, Tadros MG, Abdel-naim AB, Guns ES. The effect of pomegranate fruit extract on testosterone induced BPH in rats. *Prostate* 2015; 75(7): 679–692.

23. Said MM, Hassan NS, Schlicht MJ, Bosland MC. Flaxseed suppressed prostatic epithelial proliferation in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Toxicol Environ Health A* 2015; 78(7): 453–465.

24. Chun Ho Ma, Wai Ling Lin, Sing Leung Lui, Xun-Yuan Cai, Vivian Taam Wong, Eric Ziea, Zhang-Jin Zhang. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for benign prostatic hyperplasia: systematic review of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2013; 15(4): 471–482.

25. Shrivastava A, Gupta VP. Various treatment options for benign prostatic hyperplasia: A current update. *J Midlife Health* 2012; 3(1): 10–19.

26. Papaioannou M, Schleich S, Roell D, Schubert U, Tanner T, Claessens F, Matusch R, Baniahmad A. NBBS isolated from Pygeum africanum bark exhibits androgen antagonistic activity, inhibits AR nuclear translocation and prostate cancer cell growth. *Invest New Drug* 2010; 28(6): 729–743.

XXXII. lékárnické dny v Kutné Hoře – obrazová příloha ke zprávě z Prakt. lékáren. 2016; 12(6): 251

Pavel Grodza

Lékárna Panacea, Příbor

Obr. 1. Prof. Pavel Klener



Obr. 2. MUDr. Jarmila Čelakovská



Obr. 3. PharmDr. Lenka Doležalová**Obr. 4.** MUDr. Eva Jirsová**Obr. 5.** MUDr. Eva Jirsová, SÚKL Praha**Obr. 6.** PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Obr. 7. Doc. Zoltán Paluch**Obr. 8.** PharmDr. Jindřiška Voláková**Obr. 9.** Prof. Jakub Hort**Obr. 10.** PharmDr. Eva Procházková

**Obr. 11.** PharmDr. Sylva Klovřzová**Obr. 12.** Účastníci panelové diskuze**Obr. 13.** Účastníci panelové diskuze**Obr. 14.** Auditorium Tylova divadla



Praktické lékárenství

Ročník 12, 2016, číslo 6e, vychází 6x 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

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.

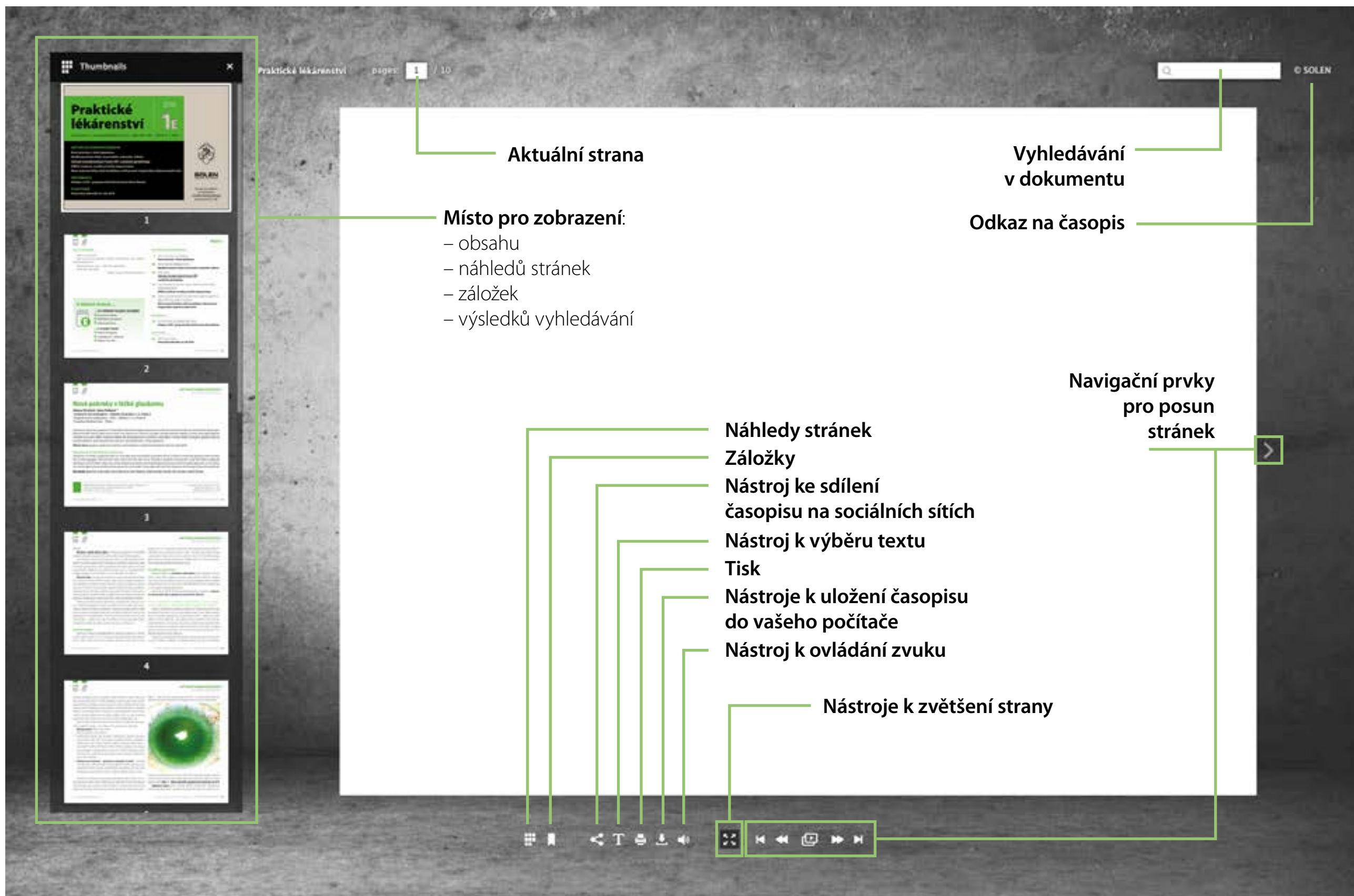
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

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.**





www.praktickelekarenstvi.cz