

Praktické lékárenství

2018

2E

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

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti

Vápník a vitamin D u primární a sekundární prevence osteoporózy

Hypolipidemika a cílové hodnoty lipidů

SAMOLÉČBA

L-tryptofan – složka potravy působící na duševní zdraví



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

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 3** Zdeněk Zadák, Alena Tichá, Radomír Hyšpler
Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti
- 9** Pavel Novosad
Vápník a vitamin D u primární a sekundární prevence osteoporózy
- 19** Ondřej Kyselák, Vladimír Soška
Hypolipidemika a cílové hodnoty lipidů

SAMOLÉČBA

- 25** Dana Kamarádová, Vilím Šimánek
L-tryptofan – složka potravy působící na duševní zdraví

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...



Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti

Zdeněk Zadák, Alena Tichá, Radomír Hyšpler

Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hořčík je významným faktorem v celé řadě metabolických reakcí, zejména při tvorbě energie, ve funkci mitochondrií, je součástí kofaktorů enzymů a moduluje funkci transportních pump a kanálů buněčné membrány. Deficit hořčíku je v populaci industriálně rozvinutých zemí velmi častý a pohybuje se kolem 33% ve všech věkových skupinách mužů i žen. Diagnostika deplece hořčíku v organismu je složitá, vzhledem k tomu, že se tento iont vyskytuje v biologických systémech v několika frakcích, dále proto, že jeho maximum je obsaženo intracelulárně. Klinická symptomatologie hořčíkové deplece je velmi široká od minimálních obtíží až po život ohrožující arytmie. Správná suplementace hořčíku se řídí striktními pravidly, zejména pokud jde o cestu podání (perorální nebo parenterální).

Výskyt hypomagnezemie, zejména v industriálně rozvinutých zemích, je stále významný fenomén, který vyvolává značné medicínské problémy a je podceňován z klinického i preventivního hlediska.

Klíčová slova: hypomagnezemie, suplementace hořčíku, klinické projevy.

Magnesium supplementation: pharmacological mechanisms, routes of administration, and pitfalls

Magnesium is a significant factor in a whole range of metabolic reactions, particularly in energy production, in mitochondrial function, being a part of enzyme cofactors and modulating the function of transport pumps and cell membrane channels. Magnesium deficiency is very common in the population of industrialized countries, ranging around 33% in all male and female age groups. The diagnosis of magnesium depletion in the body is difficult, given that this ion is present in biological systems in several fractions and, furthermore, because its maxi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc., zdenek.zadak@fnhk.cz
Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2017; 31(3): 16–18
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 8. 9. 2017



mum is contained intracellularly. The clinical symptomatology of magnesium depletion is very broad, ranging from minimal complaints to life-threatening arrhythmias. Proper magnesium supplementation follows strict rules, particularly in terms of the route of administration (oral or parenteral).

The occurrence of hypomagnesaemia, mainly in industrialized countries, remains a major phenomenon causing substantial health problems, and is underrated from both the clinical and preventive viewpoint.

Key words: hypomagnesaemia, magnesium supplementation, clinical manifestations.

Úvod

Hořčík (magnézium) patří mezi nejrozšířenější prvky v zemské kůře a tím se zčásti vysvětluje jeho multifunkční postavení v živé přírodě. Hořčík je hlavním intracelulárním kationtem kovového charakteru, jeho koncentrace v cytosolu se pohybuje kolem hodnoty 0,5 mmol/l (na rozdíl od cytosolového volného ionizovaného vápníku, který činí pouze 0,0001 extracelulární koncentrace). Hořčík vykazuje jen velmi malý extracelulární koncentrační gradient ve srovnání s intracelulární koncentrací.

K lepšímu porozumění role hořčíku ve fyziologických dějích – vápník i hořčík jsou charakteristické malé kationty, které velmi pevně váží vodu. Vzhledem k vodnímu plášti, který je pevně vázán na povrch iontu, se jeví tato částice jako poměrně velká. Na rozdíl od vápníku vytváří hořčík vazby s neutrální dusíkovou skupinou, jako jsou aminoskupiny, a kromě toho se váže ke kyslíku speciálně v kyselých skupinách. Výsledkem je, že se hořčík váže na protein. Z toho důvodu se specifického stanovení hořčíku dosahuje obtížně.

Hořčík je významnou složkou ve velkém množství enzymatických reakcí, zejména ve funkci enzymů, jejichž je kofaktorem nebo substrátem. Hořčík vytváří pravidelně komplexy s fosfotransferázami a hydrolázami, jako jsou ATPázy, které mají centrální roli v energetickém metabolismu buňky. Hořčík

zajišťuje mitochondriální integritu a v procesu vazby na buněčnou membránu moduluje funkci transportních pump a kanálů. Tímto způsobem ovlivňuje např. přenos cytosolové koncentrace vápníku a hořčíku intracelulárně. Obecně můžeme tvrdit, že hořčík má stabilizující a ochranný účinek na membrány, který může být zprostředkován elektrickým nábojem a inhibicí fosfolipázy A₂.

Fyziologické a patofyziologické role hořčíku

Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu

Hořčík je absorbován převážně v ileu a kolon. Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu má primárně pasivní charakter paracelulárního mechanismu. Děje se tak pomocí koncentračního spádu. Současně s tím existuje i mechanismus antiportu vyjádřený $2\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$. Existuje také mechanismus symportu vyjádřený vztahem $\text{Mg}^{2+} - 2\text{Cl}^-$.

Hormonální modulace transportu hořčíku

Klíčovými hormony v regulaci metabolismu hořčíku jsou parathormon, kalcitonin a vitamin D. Jejich účinky jsou velmi podobné účinku na hospodaření



vápníkem. Parathormon také podobným způsobem uvolňuje hořčík z kostní hmoty a zvyšuje jeho absorpci v tenkém střevě. Mechanismus působení vitamínu D na absorpci hořčíku ze střeva je zprostředkován nezávislým aktivním transportním mechanismem. Poměrně málo dat je o účinku kalcitoninu na metabolismus hořčíku.

Aldosteron vykazuje poměrně malý efekt na vylučování hořčíku ledvinami. Inzulin zvyšuje intracelulární vstup Mg^{2+} , který má receptorový charakter a je závislý na dávce Mg. Téměř opačně než inzulin působí glukagon. S účinkem glukagonu je synergický účinek argininu a vazopresinu. Tento děj je zprostředkován funkcí adenylcyklázy a cAMP (1).

Významný je účinek alfa-1-adrenergických agonistů a beta-adrenergických agonistů na eflux Mg^{2+} v srdečních a jaterních buňkách. Hořčík se podílí na regulaci excitability CNS cestou inhibičního neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáselná). Touto cestou se Mg^{2+} uplatňuje jako ochranný faktor při neurotoxickém poškození a při potlačení nadhraničního stresu (2).

Četné klinické studie ukazují, že pacienti trpící diabetem mellitem mají zvýšený výskyt hypomagnezemie a deficit hořčíku je prokazatelně svázán s výskytem a rychlostí rozvoje diabetických komplikací, zejména diabetickou retinopatií a diabetickou nefropatií. Hypomagnezemie těsně koreluje se stupněm a závažností hyperglykemie.

Z obecného pohledu však neexistuje zcela specifický hormon nebo endokrinní mechanismus, který by byl preferenční pro Mg, jak to pozorujeme u vápníku nebo sodíku.

Příjem a potřeba hořčíku

Důležitým zdrojem v potravě jsou ořechy, cereálie, listová zelenina a luštěniny. Velmi rozdílná však je biologická dostupnost hořčíku z uvedených

potravin, protože současný exces fosfátů, vápníku a fytátů velmi snižuje absorpci hořčíku. Ostatní potraviny, jako maso, ryby, mléko a většina ovoce, jsou chudými zdroji hořčíku a postrádají vyšší biologickou dostupnost. Běžná pitná voda může krýt necelých 10% denní potřeby hořčíku, přičemž jsou výrazné rozdíly v iontovém složení vody a obsahu hořčíku v různých geografických oblastech. Doporučená dietní dávka (RDA) pro hořčík je stanovena na 350 mg za den pro muže a 280 mg za den pro ženy (3). Potřeba hořčíku stoupá během těhotenství a laktace (355 mg/den). Současné dietní studie ukazují, že průměrný příjem hořčíku v industriálních zemích je často pod požadovanou hodnotou RDA (4).

Hodnocení rovnováhy hořčíku v organismu – obtíže a úskalí

V těle dospělého člověka je obsaženo 21–28 g (přibližně 1 mol) hořčíku. Z toho polovina je přítomna v měkkých tkáních a další polovina v kostech. Pouze 1% celkového hořčíku je obsaženo v plazmě a v červených krvinkách. Z toho je zřejmé, že stanovení plazmatické koncentrace hořčíku není spolehlivým ukazatelem jeho rovnováhy, případně deficitu. V plazmě je hořčík obsažen ve třech frakcích. Je to:

1. ultrafiltrabilní ionizovaná frakce hořčíku (70–80%),
2. vázaná v biologických komplexech (1–2%),
3. neultrafiltrabilní frakce (20–30%).

Referenční hodnoty pro celkovou koncentraci hořčíku v krvi jsou 0,65–1,05 mmol/l, pro ionizovanou frakci hořčíku 0,55–0,75 mmol/l. Pro celkový hořčík v erytrocytech docházíme k hodnotám 1,65–2,65 mmol/l. V současné době je pro klinické účely nejlépe využitelná hodnota ionizovaného hořčíku.



Poměrně komplikovaný je problém průkazu deficitu hořčíku. Vyplývá ze skutečnosti, že plazmatický hořčík tvoří pouze 1 % celkové jeho zásoby a většina tohoto minerálu je umístěna intracelulárně. Z těchto důvodů se dává přednost stanovení koncentrace hořčíku v erytrocytech. Možností pro průkaz dlouhodobého deficitu hořčíku je stanovení hořčíku ve vlasech. Zde ovšem musí být poměrně velká opatrnost v interpretaci. Další možností hodnocení stavu hořčíku a jeho zásob je analýza moči. Podle našich vlastních zkušeností jsou jeho snížené hodnoty u významné části populace (deficit u 14 %, nedostatek u 42 %).

Vzhledem k problémům se správným sběrem moči za 24 hodin je lépe vztáhnout koncentraci hořčíku v moči na miligram kreatininu. Přes obtíže se spolehlivostí stanovení odpadu hořčíku za 24 hod. můžeme deficit předpokládat, pokud bude exkrece hořčíku do moči menší než 0,5 mmol/24 hod. Další problémy s hodnocením odpadu hořčíku do moči jsou způsobeny zejména zevními faktory. V první řadě dietou v době sběru moči. Daleko přesnější pro zhodnocení celkového deficitu hořčíku v organismu je intravenózní zátěžový test hořčíkem, který dá lepší informaci, je však z technického hlediska náročnější (5).

Další okolnosti, které musíme respektovat při stanovení hořčíku v plazmě, jsou následující:

1. Odběr krve musí být proveden bez zaškrcení u sedícího pacienta. Nedoporučuje se využít svalové pumpy ke zlepšení venózního odběru.
2. Změny pH a pokles tenze CO_2 zřetelně ovlivňuje rovnováhu hořčíku v séru. Z toho důvodu je důležitý anaerobní odběr s použitím Vacutaineru.
3. Nedoporučuje se používat k odběru heparin jako protisrážlivé činidlo, vzhledem k vazbě hořčíku na heparin.

4. Dáváme přednost stanovení ionizovaného hořčíku v plné krvi nebo v plazmě z venózní krve a musíme mít na zřeteli, že plazmatická koncentrace hořčíku reprezentuje pouze 1 % celkové zásoby hořčíku v těle.

Terapie hypomagnezemie

Léčba hypomagnezemie se zakládá na zjištění poklesu koncentrace hořčíku v plazmě pod 0,5 mmol/l, dále na sníženém odpadu hořčíku močí a závažnosti klinické a laboratorní symptomatologie. Hlavními klinickými příznaky jsou svalové křeče, závažné srdeční komorové arytmie, hypokalemie rezistentní na přívod draslíku, psychické deprese, neurologické příznaky (zejména parestézie), zvracení, zmatenost až kóma. Před účinnou suplementací hořčíku je třeba zhodnotit možnost iatrogenního vzniku (z léčiv je to např. podávání blokátorů protonové pumpy, thiazidů, cisplatin, gentamycinu, cyklosporinu A). Indikační schéma pro suplementaci hořčíku demonstruje obr. 1.

Důležité poznámky k úpravě hypomagnezemie – pasti v suplementaci

- 1) Mírná asymptomatická hypomagnezemie je upravována dietními opatřeními a nutričními suplementy. Přitom je však nutné vzít v úvahu následující skutečnosti:
 - Mg se špatně vstřebává za přítomnosti potravin obsahujících volný tuk, se kterými jsou vytvářena nevstřebatelná mýdla (strava v zařízeních rychlého občerstvení).
 - Hodnoty uvádějící obsah Mg v potravinách nemusí odpovídat biologické dostupnosti tohoto prvku pro organismus. Biologická dostupnost z některých potravin i při vysokém obsahu je nízká (ovlivnění přítomnosti hrubé vlákniny, fytátů, organických kyselin).

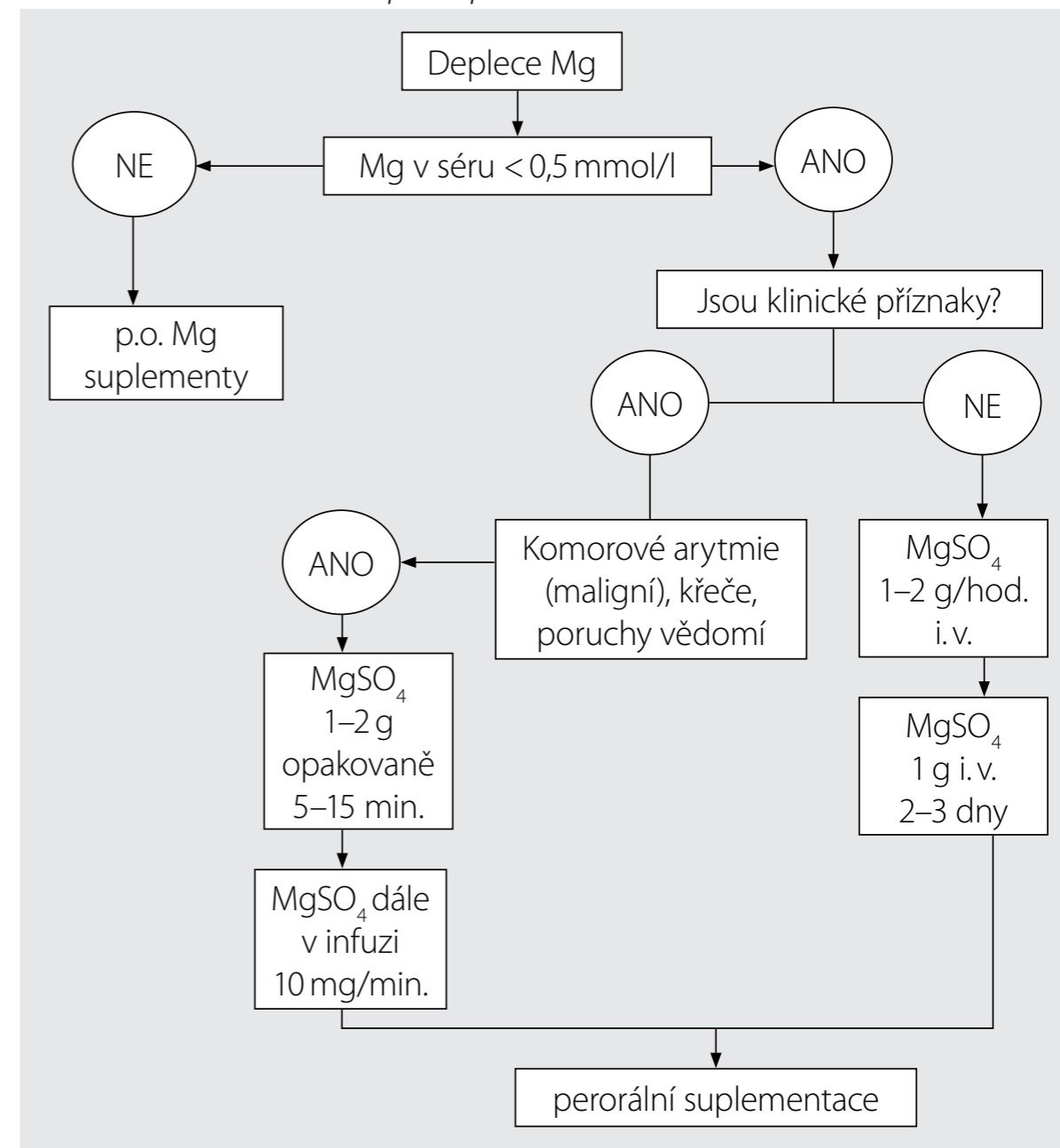


- V minerálních vodách je Mg dobře dostupné, pokud je ve formě uhličitanu, tam, kde je síran hořečnatý, je dostupnost z gastrointestinálního traktu nízká (má spíše mírný projímavý účinek).
- 2) Při akutní symptomatické hypomagnezemii (křeče, dysrytmie) je indikováno podání Mg výhradně paranterálně (6). Je nutné zajistit účinek hořčíku v minutách nebo desítkách minut. Úprava deplece Mg se při perorálním podání (šumivé tablety, doplňky stravy) projeví až za relativně dlouhou dobu (desítky hodin nebo spíše dny). Mg ze střeva se vstřebává pomalu, je z portálního oběhu zadrženo v játrech a v systémovém oběhu (a tím ve svalech, mozku, myokardu) se objeví až se zpožděním. Nelze tak očekávat efekt perorálně podaných přípravků s hořčíkem pro akutní řešení svalových křečí nebo dysrytmií.
 - 3) Při řešení akutních projevů hypomagnezemie intravenózní cestou se po překročení ledvinného prahu asi 50 % podaného hořčíku vyloučí močí. Po parenterálním podání je hladina hořčíku již krátce po podání vyšší, než je očekávání, protože k rovnováze mezi extracelulární a intracelulární koncentrací Mg probíhá pomalu. Následně však dojde opět k poklesu hořčíku, který vyžaduje další suplementaci. Tato past může být klinicky významná v případě výrazné klinické symptomatologie z deficitu hořčíku při rozhodování o pokračování v infuzním podávání Mg (7).

Závěr

Hořčík je mimořádně důležitý prvek, jehož deficit má četné akutní i chronické symptomy. Důležitost hořčíku bývá v klinické medicíně podhodnocena. Některé komplikace z deficitu hořčíku mají výrazné chronické i akutní důsledky (vznik maligních arytmií, případně současně s hypokalemií rezistentní na léčbu). To má zásadní význam pro osud

Obr. 1. Indikační schéma pro suplementaci hořčíku



nemocného. Málo jsou doceněny interakce s léčivými a mnohdy je nesprávně interpretován údaj o obsahu hořčíku v potravinách ve vztahu k jeho biologické dostupnosti. Podobně je málo využívána znalost



vyhodnocení laboratorních nálezů, zejména význam plazmatických koncentrací hořčíku, stanovení ionizovaného Mg^{2+} , odpadu Mg do

moči a zátěžového testu k objektivizaci významné deplece hořčíku intracelulárně.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

LITERATURA

1. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000; 294: 1–26.
2. Seelig MS. Consequences of Magnesium Deficiency on the Enhancement of Stress Reactions; Preventive and Therapeutic Implications (A Review). J Am Coll Nutr 1994; 13(5): 429–446.
3. National Research Council (US). Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC:National Academy Press, 1989.
4. USDA. Continuing survey of food intake by individuals 1989 and 1990, USDA Public Use Data Tape. Washington, DC:USDA, 1990.
5. Cohen I, Laor A. Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test. Magnes Res 1990; 3: 271–274.
6. Fairley J, Glassford NJ, Zhang L, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. J Crit Care 2015; 30: 1349–1358.
7. Ayuk J, Gittoes NJL. Treatment of Hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2014; 63(4): 691–695.



Vápník a vitamin D u primární a sekundární prevence osteoporózy

Pavel Novosad

Mediekos Ambulance, s. r. o., Osteologická Akademie Zlín, o. p. s.

Článek podává informaci o současném vývoji názorů na prevenci osteoporózy. Poukazuje na vývoj názorů v tomto směru, který se dnes v moderní medicíně posouvá od primární prevence k sekundární. Smysl primární prevence je prodloužit geneticky predefinovanou dobu růstu kostní tkáně, pomáhá zamezit časně osteoporóze a působí hlavně proti tzv. vysokoenergetickým zlomeninám. Měli by ji dnes provádět hlavně praktičtí lékaři ve spolupráci s patientskými institucemi a nejrůznějšími, nejčastěji neziskovými, organizacemi. Podstatou primární prevence je životní styl, strava a fyzická činnost. Strava by měla obsahovat dostatek energie, proteinů, vitamínu D a vápníku. Lze při této prevenci velmi často používat uniformních doporučení odborných společností. Sekundární prevence byla vyhlášena jako celosvětový program na kongresu ESCEO v roce 2013 v Římě. Do této prevence vstupuje již specializovaná péče o osteologické pacienty formou léčby. Zásadní rozdíl od primární péče je, že se jedná již o pacienty většinou se závažným chronickým hendikepujícím onemocněním a s prodělanou nízkoprahovou zlomeninou, buď bez nebo s operačním řešením. Pacienti bývají většinou polymorbidní. Tato preventivní opatření u takovýchto pacientů jsou zásadně individuální a měla by se z toho důvodu odehrávat ve spolupráci a pod vedením specializovaného pracoviště. Individuální jsou také dávky vápníku a vitamínu D. Článek tak podává podrobněji informace o stavu ve světě a také o stavu této problematiky v České republice.

Klíčová slova: osteoporóza, primární prevence, sekundární prevence, vitamin D, vápník, individuální terapie.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Novosad, pnovosad@mediekoslabor.cz
Mediekos Ambulance, s. r. o., Tř. T. Bati 3 910, 760 01 Zlín

Převzato z: Med. praxi 2017; 14(5): 217–223

Článek přijat redakcí: 20. 8. 2017

Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2017



Calcium and vitamin D in primary and secondary prevention of osteoporosis

The article provides information about the contemporary development of an approach to prevention of osteoporosis. It points out the development of opinion relevant to the issue which has been shifted today from primary prevention to the secondary one. The main goal of the primary prevention is to extend the genetically predefined time of growth of the bone tissue, thus to help prevent early osteoporosis and high-energy fractures. This prevention should be mainly provided by the General Practitioners in cooperation with patient organisations and other mostly non-profit organisations. The main core of such prevention lays in a healthy life style, diet and physical activities. Healthy diet should be a source of sufficient energy, proteins of Vitamin D and Calcium. Primary prevention can be based on uniform recommendations provided by relevant vocational institutions. Secondary prevention was declared a worldwide program at the ESCEO congress in Rome, 2013. This secondary prevention program includes a specialised care of osteoporotic patients in a form of health treatment. The secondary prevention mostly treats patients with a chronic handicap illness and those who suffered low-threshold fractures with or without surgery treatment, which is the main difference from the primary prevention. Those patients are mostly polymorbid. Preventive treatments of such patients have, on principle, a specialised individual character and for this reason should be arranged in cooperation with and under the guidance of a specialised workplace. Doses of Calcium and Vitamin D are individual. The article provides information about the situation in the world and in the Czech Republic.

Key words: osteoporosis, primary prevention, secondary prevention, vitamin D, calcium, individual therapy.

Tento text je určen především praktickým lékařům. Proto bude nejprve vysvětlen **pojmem primární a sekundární prevence**. V Česku není zdaleka jasný a nepoužívá se přesně. V druhé části pak bude vysvětleno použití vápníku a vitamínu D u těchto forem prevence, neboť se používají u obou.

Primární prevence je dnes používána zejména praktickými lékaři, patientskými organizacemi, spolky a nevýdělečnými společnostmi nej-různějšího typu. Pro kvantitu této péče jsou nezastupitelné. **Sekundární prevence** by měla být zcela v rukou lékařů ze specializovaných pracovišť (jsou tím míněna pracoviště zabývající se osteologií – oficiální definice osteologických center není uzákoněna) a praktických lékařů. V České republice tomu tak není, protože neexistuje systém, do kterého by byla tato pracoviště logisticky zapojena.

Osteoporóza a fraktura

Je třeba připustit, že ve světě se začíná měnit pohled na řešení osteoporózy a směr péče se zaměřuje na problematiku fraktury (1). Proto je důležité pochopit rozdíl v primární a sekundární péči. Tam je možné hledat řešení tohoto velkého medicínsko-ekonomického problému.

Osteoporóza je onemocnění se sníženou kostní masou a narušenou mikroarchitekturou, což má za následek snížené mechanické napětí a zvýšení rizika následné fraktury, dokonce po minimálním traumatu (2). Tyto fraktury po minimálním traumatu (na rozdíl od vysokoenergetické zlomeniny) nazývané jako zlomenina osteoporotická, nízkoprahová či fragilní jsou známkou chronického a hendikepujícího onemocnění jak u žen, tak u mužů. Dle statistických podkladů více než 50 % žen po



Tab. 1. Doporučený denní příjem vápníku dle IOM (Institute of medicine of the US National Academy of Science)

Věk	Kalcium (mg/den)
Od narození po dospělost	
0–6 měsíců	200
6–12 měsíců	260
1–3 roky	700
4–8 let	1 000
9–13 let	1 300
14–18 let	1 300
Ženy	
19–50 let	1 000
Postmenopauza	(51 let+)
V průběhu těhotenství / laktace 14–18 let	1 300
V průběhu těhotenství / laktace 19–50 let	1 000
Muži	
19–70 let	1 000
70 let+	1 200

menopauze a 30 % mužů po 60 letech utrpí tento druh zlomeniny ve své další životní etapě (3, 4). Osteoporotické fraktury pak mají sklon k refrakturám až předčasné smrti (5, 6). Ze statistiky je pak zřejmé, že ženy i muži s nízkoprahovou frakturou mají 2–3× vyšší predispozici k další fraktuře (7). Zde je pak důležité provádět to, co nazýváme sekundární prevencí.

Tab. 2. Doporučený příjem vitamínu D potravou dle IOM a IOF (Institute of medicine of the US National Academy of Science and International Osteoporosis Foundation)

Věk	Doporučené dávky (IU/den)
Novorozenec 0–6 měsíců	400
Novorozenec 6–12 měsíců	400
1–60 let	600
60 let+	800–1 000

Primární prevence

Nezastupitelnou roli v tvorbě kostní tkáně hrají genetické faktory, které také určují životní období, kdy je jedinec náchylný ke zlomenině či nikoli. Nicméně životní styl, dieta a fyzická činnost může prodloužit tuto geneticky predefinovanou dobu růstu kostní tkáně, jež končí mezi 20.–30. rokem věku, a pomáhá zamezit časně osteoporóze a působí preventivně proti zlomeninám tzv. vysokoenergetickým (pádem z výšky, úraz při sportu apod.).

Z literatury vyplývá, že 10% zvýšení kostní hmoty v dětství redukuje riziko zlomeniny o 50 %. Podstatou této primární prevence je v dětském věku strava obsahující dostatek energie, proteinů, vitamínu D a kalcia (Ca) jako hlavního iontu při tvorbě matrix kostí, dále působí pozitivně vyhýbání se pobytem s možností sekundárního (pasivního) kouření a u dospělých vynechání nadměrné konzumace alkoholu. Pro tyto účely primární prevence bylo vypracováno mnoho tabulek a grafů z nejrůznějších pohledů a od různých organizací, které se ale prakticky pohybují kolem stejných hodnot a pravidelně se opravují s postupem poznání. V tabulce 1 jsou doporučené kvantitativní příjmy Ca dle IOM (Institute of Medicine of the US National Academy of Science),



v tabulce 2 doporučené hodnoty příjmu vitamínu D potravou. Tyto udávané hodnoty předpokládají prakticky zdravého jedince ve smyslu hormonálních regulací, nepřítomnosti sekundárních onemocnění ovlivňující jejich potřebu (jinak musí být příjem řízen individuálně). Tento tabulkový příjem je uvažován u zdravého jedince pohybujícího se na slunci a mající pestrou stravu prakticky zajištěnou.

Dnešní doba změny stylu života však přináší více patologií, hlavně v období puberty, a je třeba se o fyziologickém stavu často přesvědčit laboratorními vyšetřeními Ca a 25(OH)D.

Celkovou situaci v oblasti osteoporózy a následných zlomenin primární prevence neřeší ani po stránce zdravotní, ani z pohledu ekonomické efektivity. Samotná ztráta kostní hmoty není tak závažný problém. Je spíše součástí širokého syndromu zahrnujícího osteoporózu, sarkopenii a ostatní faktory vedoucí ke zlomenině. Zde je třeba přistoupit k problematice sekundární prevence, na kterou se dnes moderní medicína zaměřuje.

Sekundární prevence

Byla provedena rozsáhlá metaanalýza pacientů s osteoporózou ze 574 referencí, 42 článků z toho bylo hodnotitelných (8). Péče byla rozdělena do 4 skupin. Skupina A – byli vyhodnoceni pacienti, jejichž součástí péče byla i terapie, B – podobní pacienti bez léčby, C – s účastí lékaře v primárním stadiu, D – pacienti jen poučení. Pouze skupina A pak prokazuje signifikantně úbytek refraktur. Skupiny A a B byly při řešení ekonomicky efektivní. Na tomto základě je pak závěr takový, že do sekundární prevence musí vstoupit lékařská péče, a to lékařská péče specializovaná. Praktičtí lékaři by pak měli být napojeni na specializované pracoviště podle daných pravidel, jež byly vypracovány IOF (International Osteoporosis Foundation). IOF pak

organizuje tento program celosvětově (9). O stavu tohoto programu v ČR bude pojednáno v dodatku.

Z nadpisu článku je zřejmé, že se má věnovat hlavně vápníku a vitamínu D v primární i sekundární prevenci.

Nejprve rozebereme jednotlivé entity a pak přidělíme jejich rozsah do forem preventivních opatření proti osteoporóze, resp. refraktuře.

Je třeba říci, že nejsou prakticky známy články, které by oddělovaly Ca a vitamin D od sebe. Používají se vždy společně. Z didaktického pohledu je ale rozebereme jednotlivě.

Vápník

Rozšíření vápníku a přípravků z něho v medicíně je docela značné. Pro medicínské účely se používají tyto formy vápníku: Kalcium acetát, Kalcium karbonát, Kalcium chlorid, Kalcium citrát, Kalcium glubionát, Kalcium glukonát, Kalcium laktát. Kalcium se prakticky u osteoporózy používá společně s vitamínem D. V praxi se z výše jmenovaných možností nejčastěji používá Kalcium karbonát a Kalcium citrát (ten hlavně u pacientů, kteří užívají H₂ blokátory nebo mají achlorhydrii). Ostatní přípravky jsou používány spíše v zahraničí nebo pro speciální účely (např. použití Kalcium chloridu v akutní medicíně). Kalcium společně s vitamínem D se používá jak v primární, tak sekundární prevenci. V sekundární prevenci pak bývá použit prakticky vždy se specializovanou terapií.

Optimální dávky vápníku či vitamínu D nejsou zcela přesně definovány. U postmenopauzální ženy s osteoporózou je doporučováno 1 200 mg kalcia a 800 IU vitamínu D, u premenopauzálních žen je za optimum považováno 1 000 mg a 600 IU vitamínu D, dávka vápníku menší než 600–800 mg/den se považuje za nízkou pro zajištění mineralizace kosti.

**Tab. 3.** Dostupnost kalcia z některých potravin

Potravina	1 porce v mg	Obsah Ca v mg	Odhad absorpce v %	Absorpce Ca v mg	Množství adekvátní hrnku mléka
Mléko (1 hrnek 250 mg)	260	315	32	101	1,0
Kapusta	69	95	59	56	1,8
Čínské zelí	90	84	54	45	2,2
Mandle pražené	73	206	21	43	2,3
Řepa	90	43	61	26	3,9
Brokolice	100	46	53	24	4,1
Sezam semínka	68	89	21	19	5,3
Fazole	95	85	17	14	7,1
Květák	66	10	69	7	14
Špenát	95	129	5	6	16,8

Vápník je vstřebáván jak aktivním transportem přes enterocyty za účasti aktivního vitamínu D (1,25 dihydroxyvitamínu D₃), tak pasivní paracelulární cestou. Do příjmu 500 mg vápníku převažuje aktivní transport, který se vysytí a nad tuto dávku se uplatňují pasivní paracelulární mechanismy. Při nízkém příjmu vápníku se zvyšuje absorbovaná frakce vápníku, snižuje se hladina ionizovaného vápníku a zvyšuje se sekrece PTH (Parathormon), který stimuluje renální alfa-hydroxylázu. Ta zvyšuje aktivní vitamin D, a tím je stimulován aktivní transport v duodenu (10, 11). Účinnost střevní absorpce u lidí je v průměru nízká, přibližně jen 15% a je závislá na věku. V dětském věku dosahuje až 60% a pak v dospělosti klesá. Střevní ztráty vápníku jsou pasivní a odhadují se na 100–150 mg/den.

Dostupnost kalcia z potravin je v tabulce 3. Z uhlíčitanu vápenatého je max. 25%. Vstřebaný vápník se částečně ukládá do kostí a zčásti se vylučuje ledvinami. Tubulární reabsorpce je účinná z 98–99%. Denně se močí vyloučí asi 100 mg vápníku, při velkém pocení i více. Denně se resorbuje z kosti asi 6,25 mmol vápníku (250 mg) a stejné množství se deponuje do kosti zpět při mineralizaci osteoidu. S věkem se však bilance stává negativní. V dětství je vysoce pozitivní při růstu skeletu a více Ca se ze skeletu uvolňuje.

V běžném životě přijímáme vápník hlavně z potravin a z nesčetných doplňků stravy (většinou ve formě karbonátu), které jsou dnes velmi rozšířené (při dnešní velké dostupnosti doplňků je třeba sledovat, jaká sloučenina Ca je obsažena v daném doplňku). V potravinách se vápník vyskytuje hlavně ve formě Calcium carbonátu (viz výše).



Pokud přípravky obsahují 200–600 mg, příjem je tedy 50–150 mg (12). Ke vstřebávání je nutná acidita, změna na chlorid vápenatý, jež je vstřebáván v tenkém střevu. Diskuze o výšce příjmu vápníku se odráží v doporučení jednotlivých společností, pohybují se od 700 ve Velké Británii až po 1 500 mg ve Spojených státech (13) pro postmenopauzální ženy. V rozvojových zemích je příjem mnohem nižší, kolem 350 mg/den, ve vyspělých kolem 850 mg/den.

Samotné vstřebávání je v rozvojových zemích ovlivněno stravou bohatou na šťavelan, fytyáty a vlákninu, které brání vstřebávání vápníku. Tato populace nemá ale vyšší prevalenci osteoporózy. Možným vysvětlením je rozdíl v příjmu vitamínu D. Závěrem k dávkám vápníku je možné říci, že dávka 600–800 mg/denně se pokládá za příliš nízkou, na druhé straně je nepravděpodobné, že příjem Ca 1 300 mg/den a více je škodlivý (až do maxima, které není přesně definováno a které se pohybuje kolem 2 500 mg/den). Možný přístup k optimalizaci dávky vápníku je dostatečný příjem vitamínu D k podpoře transcelulárního vstřebávání (14).

Vitamin D

Vitamin D je pleiomorfní steroidní hormon, který hraje zásadní roli v rozvoji a údržbě kostní tkáně, svalů, imunity, regulaci a ochraně před srdečními a onkologickými onemocněními. Aktivita vitamínu D na kost je komplexní. Reguluje diferenciaci osteoblastů a stimuluje expresi alkalické fosfatázy na kostní proteinový matrix. Stimuluje také formaci osteoklastů cestou buněčné interakce s osteoblasty a buněčnými prekursory osteoklasty. Vitamin D nepřímo stimuluje formaci osteoklastů, je také zvyšována absorpce kalcia, podporuje mineralizaci a inhibuje PTH, který indukuje kostní resorpci (15). Znalosti v tomto směru se ale velmi rychle vyvíjejí.

Metabolismus vitamínu D od počátku bude popsán jen krátce. Je velmi podrobně znám a popsán v doporučené literatuře a literatuře uvedené v závěru, resp. některých našich článcích (16).

Vitamin D získáváme ze dvou zdrojů, stravy rostlinné (vitamin D2) a živočišné (vitamin D3). Klinické stavy nízké hodnoty vitamínu D se prakticky vždy řeší vitamínem D3. Je nejméně dvakrát účinnější při doplnění v krvi (17). Zisk ze stravy je pouze limitovaný, hlavní proud vitamínu D3 získáváme konverzí v kůži působením slunce. Zde dochází velmi často ke kontroverzním výrokům vzhledem ke Ca kůže. Je třeba říci, že dostatečné množství vitamínu D3 v kůži získáme osluněním 15 minut hlavy a ramen (oblek „V“ tričko). Pacienti, kteří toto netolerují, jsou velmi výjimeční. Kosmetické filtry zabraňující vzniku vitamínu D jsou již od hodnoty 3.

Slunce ozařuje prekursor vitamínu D (7-dehydrocholesteol), který je dodán z diety, který je konvertován na previtamin D, resp. pak isomerizován na vitamin D3 (cholecalciferol), následuje hydroxylace v játrech na 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), mitochondriálním enzymem CYP27A1 a znovu pak v ledvinách na 1,25 (OH)2D I-alfa hydroxylázou CYP27B1. Tato forma – kalcitriol – je aktivní složkou vitamínu D. Hlavní transportní složkou po organismus je vitamin D vázající protein (DBP). Je to polymorfní protein o velikosti 52–59 kDa, který je syntetizován v játrech.

25(OH)D je mírou hodnoty vitamínu D v organismu. K tomu došlo po celosvětové dohodě z analytických důvodů (16). Pro praktické využití je toto hlavní metabolit, který by měl být kdykoli k dispozici v příslušné laboratoři. Kalcitriol pak působí přes VDR receptor a měl by být k dispozici minimálně při sekundární prevenci, protože je nezbytný při hodnocení komplikovaných metabolických stavů. Také by měly být známy základní polymorfismy VDR, které mají vysoký výskyt poruch (celostátní data neexistují, naše lokální data

**Tab. 4.** Koncentrace vitamínu 25(OH)D

Deficit vitamínu 25(OH)D	hodnoty nižší než 10 ng/ml (25 nmol/l)
Insuficience	hodnoty mezi 10–35 ng/ml (20–80 nmol/l)
Normální hodnoty	hodnoty mezi 35–80 ng/ml (80–200 nmol/l)
Toxické hodnoty	hodnoty nad 80 ng/ml (200 nmol/l)

Tab. 5. Přibližný obsah vitamínu D v některých potravinách

Strava	IU v porci	Doporučený příjem ve věku 51–65 let dle FAO/WHO*
Olej z tresčích jater 1 polévková lžice	924	231
Grilovaný losos 100 g	284	71
Grilovaná makrela 100 g	352	88
Tuňák v láku 100 g	144	36
Sardinky v oleji 100 g	184	46
Vločky z otrub 30 g	52	16
Vajíčka slepičí 50 g	36	9
Játra jehněčí 100 g	36	9

*Doporučený příjem je míněn ten, který vyhovuje nutričním požadavkům cca 97,5 % populace

ukazují podobnou frekvenci jako v Polsku, tj. 30–36 %) (18). Podobné je to u transportní formy DBP (18).

Jak bylo řečeno, mírou saturace vitamínem je hodnota vitamínu 25(OH)D. Dle IOF je klasifikace vitamínu D v tabulce 4. Abychom zajistili tyto hodnoty, je třeba zajistit příjem vitamínu alespoň v doporučených hodnotách dle IOF (tabulka 5). Podrobný rozbor monitoringu a klinického pohledu na

vitamin D jsme podrobně popsali v práci z roku 2016 (19). Poslední rozsáhlá doporučení v tomto směru vychází ve Nature review Endocrinology (20) v článku Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Denní potřeba se zde pohybuje mezi 200–2 000 IU, tato hodnota by se neměla dle doporučení překračovat. Za minimální koncentraci vitamínu D v tomto článku je považováno ve všech skupinách 25 nmol/l. Na druhé straně práce pojednávající o problematice prevence karcinomu zažívacího traktu doporučují hodnoty vyšší než 100 nmol/l (18). U pacientů s rizikem zlomeniny pak dochází k dávkování až 4 000 IU D3 denně (21). Velkou otázkou je pak poměr účinku volného vitamínu D a vázaného na bílkovinné nosiče, protože hodně přidružených chorob množství nosičů ovlivňuje a může tím zásadně měnit jeho bioefektivitu (22). Předávkování vitamínem D je velmi vzácné a prakticky způsobeno vždy arteficiálním podáním léků, pohybujícím se v hodnotách denního příjmu 5 000–10 000 IU. V nevhodné kombinaci se stravou to může být již hodnota kolem 4 000 IU, kdy v klinickém a laboratorním obraze převažuje výrazně zvýšené Ca v krvi i v moči. Samozřejmě k těmto poruchám mohou vést některé genetické odchylky. Některé země (Kanada, USA, severské země Evropy) obohacují vybrané potraviny (mléko, chléb) o vitamin D (fortifikace stravy) (22, 23). V České republice, byť není žádná zábrana jak technologická, tak v českém resp. EU právu, se zatím o této úpravě stravy, která je nesmírně výhodná při řešení problematiky hypovitaminózy, a tím celkového profilu zdraví populace, prakticky neuvažuje (18).

Závěr

Z výše popsaného je zřejmé, že věnovat pozornost kalcium a vitamínu D při péči o kostní tkáň je velmi důležité. Je třeba si uvědomit zcela zásadně odlišný přístup v primární a sekundární prevenci pro praktického lékaře.



1. Závěr pro použití vitaminu D a Ca u primární prevence

Primární prevence je založena na udržování rovnováhy příjmu základních stavebních kamenů pro kost, kam Ca, a vitamin D, patří. Příjem a hodnoty Ca resp. vitaminu D se pohybují kolem klasických tabulkových hodnot. U pacienta, který nemá žádnou vedlejší chorobu toho dosáhne tím, že mu doporučíme, aby přijímal pestrou stravu, zachovával přiměřenou fyzickou zátěž a přiměřený pobyt na slunci. V praxi je velmi výhodné pro pacienty vypracovat kalkulátory pro podrobnější informaci o stravě, se kterými jak praktičtí lékaři, tak pacienti velmi rádi pracují. Např. IOF má takový kalkulátor pro kalcium <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>. Naše pracoviště vypracovalo kalkulátor pro komplexní složení stravy, který zapůjčujeme pacientům k domácímu použití.

Větší pozornost se zde musí věnovat jedincům vybočujícím ze standardu, jako jsou vrcholoví sportovci, vojáci, lidé zabývající se extrémními fyzickými výkony apod. Tedy jedinci mající na kostní tkáň mimořádné požadavky. Samozřejmě jsou to i lidé s vedlejšími chorobami vyvolávající sekundární postižení skeletu.

2. Závěr pro použití vitaminu D a Ca u sekundární prevence

Sekundární prevence je většinou péče o pacienta s již prodělanou nízkoprahovou zlomeninou buď bez, nebo s operačním řešením. Jedná se totiž o již nemocné se závažným chronickým hendikepujícím onemocněním. Tato prevence by se měla odehrávat vždy ve spolupráci se specializovaným pracovištěm a péče by měla být 3–5 let vedena tímto pracovištěm. V praxi se jedná o většinou závažné stavy. Terapie (tedy i dávky Ca a vitaminu D) i monitoring klinického stavu jsou prakticky vždy individuální. U vitaminu D je to zvláště závažné (24), protože se používají při terapii i aktivní metabolity (např.

Alfacalcidol TEVA) a většina pacientů je polymorbidních (22). Každé pracoviště si musí vypracovat monitorovací systém pro danou oblast a komunikovat o ní s praktickými lékaři (25). Celostátní monitorovací systém a systém správné péče není pro Českou republiku definován. Proto jsme správnou praxi a monitorovací protokol konzultovali cestou IOF s předními pracovišti světa (Kossim Javid (UK), prof. Kristina Akesson (Fin) – zabývající se touto problematikou). Celý systém sekundární péče rozvíjející se dnes ve světě se jeví také jako jediná možnost, jak ekonomicky a medicínsky zvládnout tuto větev medicíny.

Současný stav primární a sekundární prevence v České republice

Primární prevence

Je velmi smutným zjištěním, že v žádných světových přehledech, které jsou skutečně již velmi ilustrativní, nejsou populační hodnoty České republiky, na rozdíl od všech sousedních zemí včetně Slovenska (26). Proto musíme vycházet z toho, že pravděpodobně hodnoty naší populace budou příbuzné nebo si musíme stanovit hodnoty regionální, jak jsme učinili v našem případě (18). To platí o hodnotách při primární prevenci, která je postavena na nutričním příjmu Ca a vitaminu D, životním stylu a pohybovém režimu.

Sekundární prevence

Sekundární prevence je záležitostí spolupráce specializovaných pracovišť a praktických lékařů. Ve světě byla jako program oficiálně vyhlášena v roce 2013 na kongresu ESCEO v Římě, Osteologická Akademie Zlín byla do Říma přizvána k primárnímu uvedení modelu pro ČR pro zlomeniny páteře přednáškou (20). Od té doby byl námi vypracován model pro



Českou republiku, přednesen skupině poradců MZ ČR, předáno do oficiálních struktur a v současné době jsou na světové mapě pracovišť se správnou praxí uvedeny – Zlín a Uherské Hradiště. Systémová spolupráce u nás neexistuje a celý projekt zmizel v oficiálních strukturách mimo náš dosah. Bylo by velkým přínosem tohoto článku oživit debatu nad tímto

problémem, protože možnost ekonomické úspory je nebývalá. Na druhé straně je nechuť nebo neschopnost medicínských struktur v této zemi na něčem systémově spolupracovat. Rádi bychom, aby tento článek byl kamínkem k restartu této závažné problematiky, jak z pohledu medicínského, tak ekonomického.

LITERATURA

1. Binkley N, Blank RD, Leslie WD, et al. Osteoporosis in crisis: Its time to Focus on Fracture. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017; 32(7): 1391–1394.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study group Geneva: WHO, 1994 (Technical report Series 843). In: *Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy*, JAMA 2001; 285: 785–795.
3. Kanis JA, Johnell O, Aea O. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000; 11(8): 669–674.
4. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center Jr, et al. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res*. 2007; 22(6): 781–788.
5. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301(5): 513–521.
6. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353(9156): 878–882.
7. Langsetmo L, Goltzman D, Kovacs CS, et al. Repeat low-trauma fractures occur frequently among men and women who have osteopenic BMD. *J. Bone Miner Res* 2009; 24(9): 1515–1522.
8. Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 393–406.
9. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. DOI10.1007/s00198-013-2348-z.
10. Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimons ML. Influence of calcium load on absorption fraction: *J. Bone Miner Res* 1990; 5: 1135–1138.
11. Mac Donald HM, New S, Golden M. Nutrition association with bone loss during the menopausal transition evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 155–165.
12. Deborah A, Straub MS. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007; 22(3): 286–296.
13. Heaney RP. There should be a dietary guideline for calcium intake. *Am. J. Clin Nutr* 2000; 71: 661–664.
14. Michael F, Holick, Jeri W. Nieves. *Nutrition and Bone Health*. Sec. Ed, 2015; P: 231–215.
15. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Amn. J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8–28.
16. Novosad P. Vitamin D – vývoj znalostí od nejstarších dob až po dnešek. *Farmakologická léčba* 2016; 10: 63–68.
17. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, et al: Daily supplementation with 15 µg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *Am J Clin Nutr*. 2017: 5.
18. Novosad P. Vitamin D a jeho význam pro zdraví populace v ČR. Souhrn referátů konference o vitaminu D ve Zlíně, 2016. *Medicína po promoci* 2016; 18(1).
19. Novosad P. Monitoring metabolismu a léčby vitaminem D. *Medical Tribune* 2016; 12(8): C6.
20. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Clinical and Experimental Endocrinology* 2017; 13: 466–479.
21. Hin H, Tomson J, Newman C, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporosis Int*. 2017; 28: 841–851.
22. Whiting DSJ, Kohrt WM, Warren S. Kraenzlin and Bonjour JP. Review. Food fortification for bone health in adulthood a scoping review, *European Journal of Clinical Nutrition* 2016.
23. Cashman KD. Review. Vitamin D: Dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2015; 148: 19–28.



24. Bouillon R. Optimal vitamin D supplementation strategies. *Endocrine* 2017; 56: 225–226.
25. Novotná H, Novosad P, Hrdý P, Fojtík P, Janura M, Janurová K. Monitoring optimization of treatment with vitamin D. *Osteoporosis International* 2016; 27(Suppl. 1): 343.
26. Palacios C, Gonzales L. Is vitamin D deficiency a major global health problem? *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2014; 144: 138–145.

LITERATURA DOPORUČENÁ K ROZŠÍŘENÍ ZNALOSTÍ

1. Holick MF, Nikeves JW. *Nutrition and Bone Health*, Second Edition Human Press.
2. Springer New York Heidelberg Dordrecht London 2015.
3. Duque G, Kiel DP. *Osteoporosis in Older Persons (Advances in Pathophysiology and Therapeutic Approaches)*. Second Edition. Springer International Publishing Switzerland 2016.
4. Yoichi S, Naohisa M. *Osteoporosis in Orthopedics*. Springer Japan 2016.

27. Novosad P, Hrdý P, Blahoš J. A Common Project The Osteological Centre at Osteology Academy Zlin Together With The Neurosurgical Department of Tomas Bata Regional Hospital in Zlin Diagnostics, Therapy and Aftercare of Patients with Vertebral Fractures in Osteoporotic Etiology. *Osteoporosis International* 2013; 24(Suppl. 1): 62–63.

5. Matt R. Martin KM, Martin GM. *Handbook the Biology of Aging*. Eighth Edition Academic Press, London UK 2016.
6. Anderson JJB, Garner SC, Klemmer PJ. *Diet, Nutrients and Bone Health*, Taylor and Francis Group USA 2012.



Hypolipidemika a cílové hodnoty lipidů

Ondřej Kyselák¹, Vladimír Soška^{1,2}

¹Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika; Biochemický ústav, Lékařská fakulta MU Brno

Hypolipidemika jsou jedna z celosvětově nejvíce předepisovaných léčiv. V roce 2016 vyšla nová odborná doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi a také nová společná doporučení ESC a EAS (Evropské společnosti pro aterosklerózu) pro management dyslipidemií, ve kterých se objevilo několik změn oproti předchozí verzi doporučení. Jde například o změny v kategorizaci pacientů do jednotlivých skupin kardiovaskulárního rizika a některé změny v cílových hodnotách LDL-cholesterolu. Dosahování těchto cílových hodnot, které je většinou velmi obtížné či nemožné u pacientů s familiární hypercholesterolemií, by měl usnadnit příchod velmi účinné skupiny hypolipidemik, PCSK9 inhibitorů.

Klíčová slova: dyslipidemie, kardiovaskulární onemocnění, LDL cholesterol, triglyceridy, statiny, PCSK9 inhibitory.

Hypolipidemic treatment and target values of lipids

Hypolipidemics are one of the most frequently prescribed drugs in the world. Last year, the updated guidelines were released: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice by European Society of Cardiology (ESC) and ESC/EAS (European Atherosclerosis Society) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Both of them contain changes mainly in estimation of individual cardiovascular risk and target levels of LDL-cholesterol. Targeting these goals is usually very difficult and often impossible in patients with familial hypercholesterolemia. PCSK9 inhibitors are a new and very potent hypolipidemics that should make target LDL-cholesterol levels reachable.

Key words: dyslipidemia, cardiovascular diseases, LDL cholesterol, triglycerides, statins, PCSK9 inhibitors.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ondřej Kyselák, ondrej.kyselak@fnusa.cz
Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(2): 82–84
Článek přijat redakcí: 17. 11. 2017
Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2018



Úvod

Hyperlipidemie patří mezi nejčastější metabolická onemocnění v populaci rozvinutých zemí. Zvýšená hladina LDL cholesterolu (LDL-CH) je jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních (KV) onemocnění, především ischemické choroby srdeční či infarktu myokardu. Bylo prokázáno, že léčba statiny, která vede ke snížení LDL-CH o 1 mmol/l, vede k poklesu rizika vzniku KV příhod o 20–25 % (1). Tento jednoznačný benefit ze snižování LDL-CH odráží také vzrůstající preskripce hypolipidemik u nás i ve světě. Mezi lety 2003–2012 vzrostl ve Spojených státech počet lidí ve věku 40 a více let užívajících léky na snížení cholesterolu z 20 na 28 %. Také preskripce statinů, které jsou lékem první volby ke snížení LDL-CH, vzrostla ve sledovaném období z 18 na 26 % (mezi roky 2011–2012 je v USA užívalo 93 % všech dospělých léčených pro hypercholesterolemii) (2). V ČR je nyní statiny léčen přibližně milion nemocných.

Cílové hodnoty lipidů a kategorizace rizika

V roce 2016 vydala Evropská kardiologická společnost (ESC) ve spolupráci s Evropskou společností pro aterosklerózu (EAS) společná doporučení pro management dyslipidemií (3), která se od doporučení předchozích z roku 2011 (4) liší mimo jiné i v cílových hodnotách LDL-CH. Ve stejném roce také vyšla odborná doporučení ESC pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (5). V obou jmenovaných doporučeních je k výpočtu KV rizika i nadále doporučeno použití tabulek SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) a zůstávají i 4 kategorie rizika. Cílové hodnoty jsou však již pouze pro LDL-CH (dříve byly stanoveny i pro cholesterol celkový). Jako sekundární cílové parametry lze použít také apolipoprotein B

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL cholesterolu dle ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias (2016)

Cílové hodnoty LDL-CH (pacienti v nízkém a středním KV riziku)	< 3 mmol/l
Cílové hodnoty LDL-CH (pacienti ve vysokém KV riziku)	< 2,6 mmol/l nebo snížení alespoň o 50 %, pokud byla výchozí hodnota LDL-CH bez hypolipidemik mezi 2,6 a 5,2 mmol/l
Cílové hodnoty LDL-CH (pacienti ve velmi vysokém KV riziku)	< 1,8 mmol/l nebo snížení alespoň o 50 %, pokud byla výchozí hodnota LDL-CH bez hypolipidemik mezi 1,8 a 3,5 mmol/l

a non-HDL cholesterol. Tyto parametry jsou vhodné zejména u pacientů s hypertriglyceridemií.

Pro nízké a střední KV riziko (riziko dle tabulek SCORE ≥ 1 a < 5 %), kam mohou být nyní zařazeni i mladí diabetici 1. typu bez dalších hlavních rizikových faktorů (kouření, závažná hypertenze či hypercholesterolemie) a bez orgánového postižení, zůstaly cílové hodnoty LDL-CH nezměněny ($< 3,0$ mmol/l) (3, 5).

V kategorii vysokého KV rizika se cílová hodnota LDL-CH z původních $< 2,5$ mmol/l (4), změnila na $< 2,6$ mmol/l (3). Pokud je výchozí koncentrace LDL-CH bez léčby mezi 2,6 a 5,2 mmol/l, měl by být LDL-CH snížen alespoň o 50 %. Vysoké KV riziko by mělo být podle nových doporučení přiřazeno následujícím pacientům v primární prevenci aterosklerotického KVO (AS KVO): diabetici 1. i 2. typu bez orgánového poškození a bez dalších hlavních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolemie, kouření), pacienti s chronickým renálním onemocněním s glomerulární filtrací mezi 0,5 a < 1 ml/s/1,73 m², pacienti se závažnou hypertenzí ($\geq 180/110$ mmHg)



či hypercholesterolemií > 8 mmol/l (především pacienti s familiární hypercholesterolemií) a osoby s rizikem dle tabulek SCORE ≥ 5 a $< 10\%$ (3).

Cílové hodnoty LDL-CH pro pacienty ve velmi vysokém KV riziku se nemění ($< 1,8$ mmol/l). Je-li však výchozí koncentrace LDL-CH bez hypolipidemik v rozmezí 1,8–3,5 mmol/l, opět platí, že bychom měli statinovou léčbou snížit LDL-CH alespoň o 50% (3). Kategorie velmi vysokého rizika náleží pacientům s manifestním AS KVO, dále diabetikům 1. i 2. typu s orgánovým poškozením nebo s přítomností dalšího hlavního rizikového faktoru (kouření, závažná hypertenze či závažná hypercholesterolemie), pacientům s chronickým renálním onemocněním s $GF < 0,5$ ml/s/1,73 m² a pacientům s rizikem dle tabulek SCORE $\geq 10\%$ (3).

Hypolipidemika

Hypolipidemika jsou indikována u pacientů ve vysokém a velmi vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody, součástí farmakoterapie mají být vždy i změny životního stylu (nefarmakologický přístup). Pro přehled uvádíme pouze hypolipidemika, která byla schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Statiny

Lékem první volby pro pacienty s hypercholesterolemií jsou statiny, které snižují v hepatocytech syntézu cholesterolu. Deplece intracelulárního cholesterolu vede k „up regulaci“ LDL receptorů (LDLR) na povrchu jaterních buněk, čímž se zvýší clearance LDL částic z krevního oběhu (6). Monoterapie statinem je z hlediska dosahování velmi nízkých cílových hodnot LDL-CH často nedostatečná, dalšího poklesu LDL-CH lze dosáhnout jeho kombinací s ezetimibem. Statiny lze použít v kombinaci s ne-

farmakologickou léčbou i u dětských pacientů ve věku 8–10 let s familiární hypercholesterolemií (FH) (7). Nežádoucími účinky statinů mohou být nejčastěji svalové bolesti a svalová slabost, některé statiny mohou mírně zvyšovat hodnoty glykemie.

Ezetimib

Ezetimib (Ezetrol®) blokuje ve střevě tzv. Niemann – Pick C1-like 1 protein (NPC1L1) a omezuje tak resorpci cholesterolu ze střevního lumen. Lze jej použít u pacientů, kteří statiny netolerují, ale v monoterapii je málo účinný. U pacientů léčených ezetimibem v monoterapii byl zaznamenán signifikantní pokles koncentrace cholestanolu (markeru cholesterolové absorpce), nicméně došlo k nárůstu hodnot lathosterolu, markeru cholesterolové syntézy (8). Ezetimib je proto určen především do kombinace se statiny, které reaktivně zvýšení syntézy cholesterolu v játrech blokují. Účinnost této kombinace prokázala i studie IMPROVE-IT. U pacientů s již prodělanou akutní koronární příhodou došlo přidáním ezetimibu ke statinu ke snížení LDL-CH o dalších 24%. Oproti pacientům s kombinací simvastatin + placebo, skupina pacientů léčená simvastatinem s ezetimibem navíc dosáhla signifikantního snížení rizika KV příhod (9). Pro zvýšení adherence pacientů k léčbě je k dispozici na trhu fixní kombinace atorvastatinu s ezetimibem (Zoletorv®), či simvastatinu s ezetimibem (Inegy®). Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem zatím k dispozici není.

Fibráty

Fibráty působí jako aktivátory tzv. PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha) a ovlivňují tak především metabolismus triglyceridů (TG) a HDL cholesterolu (HDL-CH) (10). Snižují plazmatickou hladinu TG inhi-



bicí jejich syntézy a zvýšením jejich clearance. Indukují β -oxidaci mastných kyselin, čímž snižují jejich dostupnost pro syntézu TG a tedy i pro sekreci VLDL částic (lipoproteinů s velmi nízkou hustotou) (11, 12), ve kterých jsou TG hojně zastoupeny. Dále stimulují aktivitu lipoproteinové lipázy, která TG odbourává (13). Jediným doporučeným fibrátem, který má za sebou klinické intervenční studie s průkazem ovlivnění kardiovaskulárních cílů jak v monoterapii (14), tak i v kombinaci se statinem (15), je fenofibrát. Monoterapie fenofibrátem snižuje sérové hladiny TG přibližně o 20–50 % (16) a snižuje mírně i LDL-CH. Posouvá poměr malých denzních, silně proaterogenních LDL částic ve prospěch těch velkých (17), které vykazují vyšší afinitu k LDLR a jsou tak snadněji odstraňovány z krve. U diabetiků fenofibrát snižuje riziko diabetické mikroangiopatie (18). Fenofibrát (Lipanthyl®) je indikován především do kombinace u pacientů léčených statiny, kteří dosáhli cílových hodnot LDL-CH, ale přetrvává u nich hypertrglyceridemie. Z kombinace statinu s fibrátem profitují stran KV rizika především pacienti s vysokými TG a nízkým HDL-CH (15). Kombinační léčba fenofibrátu se simvastatinem měla stejný výskyt nežádoucích účinků jako monoterapie simvastatinem. Na trhu je k dispozici fixní kombinace fenofibrátu se simvastatinem (Cholib®).

Pryskyřice

Pryskyřice ve střevě váží žlučové kyseliny a přerušují tak jejich enterohepatální oběh. Deplece žlučových kyselin zvyšuje v hepatocytu jejich novotvorbu z cholesterolu. Zvýšená poptávka po cholesterolu vede k „up regulaci“ LDLR, čímž dochází k poklesu koncentrace LDL-CH v krvi (19). Vzhledem ke špatné toleranci pryskyřic a jejich nežádoucím účinkům ze strany gastrointestinálního traktu (nadýmání, nevolnost), je jejich použití

omezené. V ČR je dostupný pouze cholestyramin (Vasosan P®), který lze indikovat především u dětí s familiární hypercholesterolemií (20) a je také jediným hypolipidemikem, které lze použít u těhotných žen léčených pro FH (21).

Inhibitory PCSK9 (PCSK9-I)

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin typu 9 (PCSK9) představují novou a vysoce účinnou léčbu ke snížení LDL-CH. Alirocumab (Praluent®) a evolocumab (Repatha®) jsou plně humanizované monoklonální protilátky proti molekule PCSK9, která je klíčovým mechanismem v regulaci počtu LDLR a tím i ke vstupu LDL částic do jaterní buňky. LDLR „označené“ touto molekulou jsou po vazbě LDL částice a endocytóze do nitra jaterní buňky degradovány – nemohou se vrátit zpět na povrch buňky a vázat další LDL částici. Alirocumab a evolocumab se naváží na PCSK9 a znemožní vazbu PCSK9 na LDLR, které pak mohou opakovaně recirkulovat do buněčné membrány jaterní buňky a vázat další LDL částice. PCSK9-I tedy zvyšují množství funkčních LDLR a tedy i clearance LDL částic. Jejich použitím lze snížit hladinu LDL-CH v průměru o 50–60 % (22). Vliv evolocumabu na výskyt KV příhod byl předmětem studie FOURIER, do které bylo zařazeno více jak 27 000 pacientů s klinicky definovaným aterosklerotickým KVO (prodělaný infarkt myokardu, non-hemoragická CMP, nebo symptomatické onemocnění periferních tepen) a s koncentrací LDL-CH při statinové léčbě 1,8 mmol/l nebo vyšší. Ti byli randomizováni do dvou skupin (statin + evolocumab 140 mg každé 2 týdny nebo 420 mg každé 4 týdny versus placebo v subkutánních injekcích). Primárním cílem studie byl výskyt úmrtí na KVO, výskyt infarktu myokardu, CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace. Ve



skupině pacientů léčených statinem s evolocumabem bylo dosaženo průměrných hodnot LDL-CH 0,78 mmol/l (23). Výsledky studie FOURIER potvrdily, že přidání evolocumabu ke statinu signifikantně snížilo riziko KV příhod u pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním (23).

Pokud se jedná o výskyt nežádoucích účinků, nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi evolocumabem a placebem v dopadu na neurokognitivní funkce, svaly či nově vzniklý diabetes mellitus (23). Výskyt lokálních reakcí v místě vpichu je málo častý (2,1 % u evolocumabu vs. 1,6 % u placeba) (23). PCSK9-I jsou určeny především do kombinace se statiny u pacientů spadajících do kategorie velmi vysokého KV rizika, u kterých nebylo dosaženo cílové hodnoty LDL-CH na statinové léčbě (event. kombinací statin + ezetimib). Jde zejména o pacienty v sekundární prevenci a pacienty s familiární hypercholesterolemií. Aplikace léku v předplněných injekčních perrech je pro pacienty velmi jednoduchá a komfortní. V ČR ale zatím PCSK9-I nemají stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Potravinové doplňky

Ke snížení hladiny TG přispívá i terapie omega-3 mastnými kyselinami v dávce 2–4 g denně (kyselina eikosapentaenová a dokosaheptaenová) (3).

LITERATURA

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
2. Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, et al. Prescription Cholesterol-lowering Medication Use in Adults Aged 40 and Over: United States, 2003–2012. US National Center for Health Statistics, Division of Health and Nutrition Examination Surveys, 2014. Zdroj dostupný z: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db177.pdf>.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Manage-

Kombinační léčba

Vedle již zmíněných fixních kombinací statinu s fibráty či statinu s ezetimibem je na trhu dostupná i kombinace statinu s antihypertenzivou: Lipertance®, což je trojkombinace atorvastatinu, amlodipinu a perindoprilu v jedné tabletě.

Závěr

Dyslipidemie zaujímá v rozvinutých zemích jedno z předních míst na žebříčku rizikových faktorů pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Základem populačního přístupu nadále zůstává nefarmakologická léčba (změny životního stylu). U nemocných ve vysokém a velmi vysokém riziku s vyšší než cílovou hodnotou LDL-CH je indikována farmakoterapie hypolipidemiky. Základními léky zůstávají statiny (ev. v kombinaci s ezetimibem), v nejbližší budoucnosti k nim přibudou PCSK9-I jako velmi potentní, LDL-CH snižující biologická léčba. Cílové hodnoty LDL-CH stanovené nejnovějšími doporučeními ESC/EAS pro pacienty v nejvyšším riziku však zůstávají pro pacienty s těžkými formami hypercholesterolemie i při intenzivní hypolipidemické terapii často stále obtížně dosažitelné.

ment of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.

4. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769–1818.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016; 37: 2315–2381.



6. Duriez P. Mechanisms of actions of statins and fibrates. *Therapie*. 2003; 58(1): 5–14.
7. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36(36): 2425–2437.
8. Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. *The Journal of Medical Investigation* Vol. 58 2011.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
10. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Milionis HJ, Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 525–539.
11. Minnich A, Tian N, Byan L, Bilder G. A potent PPARalpha agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(2): E270–E279.
12. Hahn SE, Goldberg DM. Modulation of lipoprotein production in Hep G2 cells by fenofibrate and clofibrate. *Biochem Pharmacol*. 1992; 43(3): 625–633.
13. Desager JP, Horsmans Y, Vandenplas C, Harvengt C. Pharmacodynamic activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase, and pharmacokinetic parameters measured in normolipidaemic subjects receiving ciprofibrate (100 or 200 mg/day) or micronised fenofibrate (200 mg/day) therapy for 23 days. *Atherosclerosis*. 1996; 124 Suppl: S65–S73.
14. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
15. Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 2): S107–S108.
16. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med*. 1987; 83(5B): 50–59.
17. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, et al. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(6): 763–772.
18. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, et al. Fibrates and microvascular complications in diabetes – insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5): 537–552.
19. Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S, et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(Suppl 1): S53–S58.
20. Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2): 76–81.
21. Mombelli R, Mombelli G. Familial Hypercholesterolemia and Pregnancy: Risk and Management. *Obstet Gynecol cases Rev* 2015, 2: 8.
22. Wayne TF. Jr. PCSK9 inhibitors in the current management of atherosclerosis. *Arch Cardiol Mex*. 2016 Dec 27.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376; 18, May 4, 2017.



L-tryptofan – složka potravy působící na duševní zdraví

Dana Kamarádová¹, Vilím Šimánek²

¹Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Olomouc

L-tryptofan je esenciální aminokyselina, kterou člověk získává z potravin. V organismu je součástí řady bílkovin. Kromě této role je L-tryptofan substrátem pro syntézu serotoninu a dalších neurotransmiterů v mozku a trávicím ústrojí. Článek je přehledem o použití L-tryptofanu ke zvýšení hladiny serotoninu v mozku a tím ke zlepšení nálady, smyslových schopností a sociálního chování.

Klíčová slova: L-tryptofan, dieta, metabolity, 5-hydroxytryptofan, serotonin, poruchy nálady, chování.

L-tryptofan – a nutraceutical with impact on mental health

L-tryptophan is an essential amino acid of the human diet. Apart from its incorporation into body proteins, L-tryptophan is the precursor of serotonin and other neurotransmitters in the brain and gastro intestinal tract. This brief overview covers the role of L-tryptophan in brain serotonin synthesis as an important factor in mood, cognition and social behaviour.

Key words: L-tryptophan, nutrition, metabolites, 5-hydroxytryptophan, serotonin, mood disorder, behaviour.

Úvod

Profylaxe biologicky aktivními složkami potravin (nutraceutiky) s pozitivním vlivem na celkový zdravotní stav lidského organismu se stává

součástí životního stylu (ŽS) člověka 21. století. Do ŽS rovněž patří způsoby chování, projevu, řešení vztahů a zvyklostí individuálních pro jednu osobu nebo společné pro skupinu lidí. Vhodně zvolená denní dieta

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D., dana.kamaradova@fnol.cz

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(1): 38–42

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2018



Tab. 1. L-tryptofan a L-aminokyseliny, soutěžící v transportu přes hematoencefalickou bariéru, v některých druzích potravin. Poměr L-trp/LNAA je ukazatelem biodostupnosti volného L-tryptofanu pro syntézu serotoninu v mozku (1)

Potravina	Množství	L-trp (mg)	LNAA* (mg)	L-trp/LNAA
Krůtí maso	500 g	451	10 457	0,043
Kuřecí maso	500 g	261	5 634	0,046
Mléko 4,5 %	1 000 ml	732	8 989	0,081
Mléko 2 %	1 000 ml	551	12 516	0,044
Tuňák (konzerva)	100 g	1571	35 268	0,045
Čokoláda 70 %	100 g	60	983	0,061
Arašídý	100 g	216	5 241	0,041
Banány	1 kus	11	237	0,046
Jablka	1 kus	2	70	0,029

* – LNAA; L-leucin; L-izoleucin; L-valin; L-fenylalanin; L-tyrosin

obsahuje nutraceutika, která mají klinicky prokazatelný vliv na kvalitu spánku, smyslových vlastností, nálady a sociální chování člověka. Jsou to sloučeniny nebo jejich metabolity působící v organismu jako neurotransmitery. Esenciální aminokyselina L-tryptofan (L-trp) je jedním z nutraceutik, které je prekurzorem několika neurotransmiterů (1, 2). Jeho metabolity serotonin, melatonin, tryptamin, kynurenin a niacin (vitamin B3) mají svou fyziologickou funkci i terapeutické indikace. Změny v jejich koncentraci ovlivňují některé neurologické projevy, zánětlivé procesy a mají vliv na imunitní ochranu organismu. L-tryptofan je nabízen jako doplněk stravy pro zvýšení koncentrace serotoninu s pozitivním vlivem na náladu, zdravý spánek, smyslové funkce a pro snížení závislosti na konzumaci cukru.

Na trhu jsou také kombinace L-trp s extraktem ze semen africké rostliny *Griffonia simplicifolia*, který obsahuje 5-hydroxytryptofan (5-Htrp, metabolit L-trp), nebo s melatoninem. Obě tyto sloučeniny nejsou v České republice jako doplňky stravy volně prodejné. L-trp a 5-Htrp nezáskaly od Evropské agentury pro bezpečné potraviny (EFSA) pro výše uváděné indikace zdravotní tvrzení (3, 4).

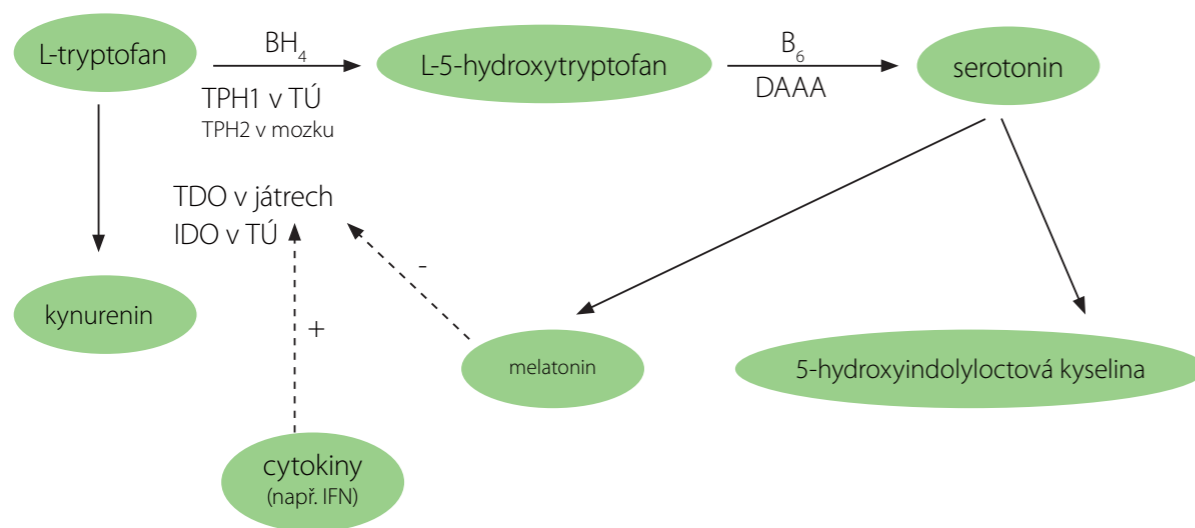
Tento článek je stručným přehledem fyziologických funkcí volného L-tryptofanu, biologické aktivity některých jeho metabolitů, odpovědi organismu na nedostatečný příjem L-trp a jeho nízkou koncentraci v krvi a serotoninu v mozkové tkáni. Na základě publikovaných výsledků klinických zkoušek je hodnocena účinnost užívání L-trp ve formě doplňku stravy u reaktivní deprese, poruch spánku a negativního sociálního chování.

L-tryptofan – biodostupnost a transformace na serotonin

L-tryptofan je jednou z 20 aminokyselin obsažených v rostlinných a živočišných bílkovinách. V tabulce 1 je uvedeno několik potravin s vyšším obsahem L-tryptofanu a aminokyselin, které mají vliv na jeho transport přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Doporučený denní příjem L-trp pro člověka o hmotnosti 80 kg je udáván v množství 278 až 476 mg. V organismu je většina L-trp využita v játrech k syntéze bílkovin. Fyziologický metabolismus volného L-trp v játrech, enterochromafinních buňkách střevní sliznice a mozkové tkáni je schematicky znázorněn na obrázku 1. Následující text je zaměřen na L-tryptofan jako prekurzor serotoninu (5-hydroxytryptaminu, 5-HT), neuromediátoru regulujícího některé gastrointestinální a neurologické funkce. Na serotonin se metabolizuje asi 1 % celkové koncentrace volného L-tryptofanu v krvi (2). V trávicím ústrojí je L-trp transformován na 5-hydroxytryptofan (5-HTP) za katalýzy



Obr. 1. Metabolismus a regulace L-tryptofanu v játrech, enterochromafinních buňkách a mozku



BH₄ – tetrahydrobiopterin; TPH1/2 – L-tryptofanhydroxyláza1/2; IDO – indolamin-2,3-dioxygenáza; TDO – L-tryptofan-2,3-dioxygenáza; DAAA – dekarboxyláza aromatických aminokyselin; IFN – interferon; TÚ – trávicí ústrojí

L-tryptofanhydroxylázou 1 (THP1). Dekarboxylací 5-HTP katalyzovanou dekarboxylázou L-aromatických aminokyselin vzniká serotonin, který reguluje kontrakce a peristaltiku hladkého svalstva. Do mozkové tkáně je L-tryptofan transportován přes hematoencefalickou bariéru spolu s vyššími neutrálními L-aminokyselinami (LNAA) a to L-leucinem, L-izoleucinem, L-valinem, L-fenylalaninem a L-tyrosinem. Transport L-tryptofanu a LNAA přes HEB je regulován transportérem L-aminokyselin 1 (LAT1). Množství L-tryptofanu, které projde přes HEB, je závislé na poměru koncentrací L-tryptofanu a LNAA. V mozku je L-tryptofan transformován na serotonin stejnou sekvencí reakcí jako v enterochromafinních buňkách (obrázek 1). Na rozdíl od buněk střevního epitelu, tvorbu 5-HTP katalyzuje isoenzym THP2. Pro 5-hydroxytryptofan, ne však pro serotonin, je hematoencefalická bariéra oboustranně propust-

ná. V mozku je serotonin prekurzorem dalších neurotransmiterů jako například melatoninu a tryptaminu. Serotonin je klíčovou molekulou pro etiologii deprese, změny nálady a sociálního chování u člověka. Metabolitem serotoninu, vylučovaným ledvinami, je kyselina 5-hydroxyindolyloctová.

Strach, úzkost, smutek, negativní nálada a asociální chování

Se strachem či úzkostí se většina lidí potýká každý den. Jedná se o běžné emoce, které patří k životu a neznamenaají vždy patologický stav. Strach je emoce vznikající v reakci na konkrétní nebezpečí. Na rozdíl od úzkosti jsou lidé schopni pojmenovat objekt svého strachu (například pavouci, výšky, cestování autobusem apod.). Úzkost je obtížněji uchopitelná, bývá pocíťována bez jasně definovaného vyvolávajícího faktoru. Jak strach, tak úzkost jsou doprovázeny řadou somatických příznaků. Tyto často obtěžují víc než psychická komponenta. Úzkost je spojená zejména s aktivací autonomního nervového systému (5). Sympatikus stojí například za pocity palpitace, tachykardie, pocity dušení, nauzeou, zvracením, návaly horka a chladu, pocity derealizace a depersonalizace (6). Aktivita parasympatiku má pak za následek pocity nucení na močení či defekaci (7). Stížnosti na právě tyto symptomy mohou vést nemocné do ambulancí praktických lékařů.

Řada lidí nemluví o úzkosti či strachu, ale raději užívají pojem stres. Stres je definován jako soubor psychických a tělesných reakcí na zátěž (stresor). V roce 1975 zavedl Hans Selye pojem eustres a distres. Eustres je přiměřený stres, který nás stimuluje k běžnému fungování. Oproti tomu distresem rozumíme nadměrný stres, který může jedince poškodit (8).

Obdobně k běžnému lidskému životu patří pocity smutku. Někteří pacienti přicházejí do ambulancí lékařů se žádostí prožívání permanentní radosti nebo úplné absence smutku. Tuto „zakázku“ není možné pacientům splnit.



Nálada běžně, fyziologicky kolísá v průběhu času, závisí na vnějších faktorech, životním období apod. Oproti tomu deprese je zcela neopodstatněný smutek, který je stabilní, není možné ho zvrátit prožíváním radostných událostí a je spojena i se změnami na somatické úrovni, např. změnou tělesné hmotnosti.

Současné možnosti zvládnání úzkosti a smutku

Za zlatý standard léčby úzkostí a poruch nálady jsou považovány látky ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Z psychoterapeutických přístupů je pak doporučována léčba pomocí kognitivně-behaviorální terapie (9). U mírných forem deprese je jako léčebný přístup doporučována psychoterapie. Užívání psychofarmak by mělo být vyhrazeno až pro středně těžké a těžké depresivní epizody. Stejná doporučení také platí pro úzkostné poruchy. Navzdory těmto doporučením je v posledních letech zaznamenáván trvalý nárůst preskripce antidepresiv (10). Otázkou je, zda jsou antidepresiva indikována správně a nejsou nadužívána. Vysvětlení nárůstu jejich spotřeby může mít několik příčin. Zvýšené zneužívání psychofarmak, ale i zlepšení diagnostiky a léčby poruch, rozšíření indikací antidepresiv, větší ochota pacientů psychofarmaka užívat nebo rozšíření možnosti předepisovat antidepresiva lékaři jiných odborností. V současné době není dostatek informací na to, aby tyto otázky mohly být zodpovězeny. Dalším problematickým bodem léčby pomocí antidepresiv je adherence při jejich užívání. Podle studie prováděné v České republice přiznalo vysazení medikace v minulosti 37 % dotázaných pacientů v psychiatrické péči (11). Jednou z diskutovaných příčin takto vysoké míry nespolupráce je míra stigmatizace. Pro řadu pacientů je užívání nepřijatelné, protože tím by přijali nálepku „blázna“. Tato skupina pacientů vyhledává jiné možnosti zvládnání svých potíží, než je užívání léků předepisovaných na recept.

Terapeutické limity L-tryptofanu a 5-hydroxytryptofanu

Prvním, doposud užívaným, antidepresivem je imipramin, který byl syntetizován v padesátých letech minulého století, jehož mechanismus účinku spočívá v zabránění zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (12). Krátce po vynalezení antidepresiv se podařilo prokázat, že u pacientů s depresí jsou v mozkomíšním moku snížené hladiny metabolitu serotoninu kyseliny 5-hydroxyindolové (13). Od této doby byla vytvořena řada antidepresiv s různými mechanismy účinku, obvykle však ovlivňují hladiny serotoninu, noradrenalinu, dopaminu nebo melatoninu. I když jsou obecně antidepresiva považována za bezpečné látky, mohou s sebou nést jistá rizika, neměla by být předepisována bez rozmyslu a měla by zůstat vyhrazena pro indikované případy.

Byla publikována řada studií, které zkoumají vliv běžné stravy na náladu a zdravotní stav člověka (14–16). Na trhu je široká nabídka různých potravin a doplňků stravy, které proklamují příznivý efekt na fyzické, ale i psychické zdraví člověka. Jedněmi z velmi slibných látek se ukazují být L-tryptofan a 5-hydroxytryptofan. Jejich efekt byl v minulosti zkoumán celou řadou studií, bohužel jen v málo případech se jednalo o randomizované, placebem kontrolované klinické studie. Nedostatek studií znemožňuje hlubší popis látek, např. nežádoucích účinků, což však neznamená, že nejsou účinné. Naopak počet prací, které se zabývají účinky L-trp a L-Htrp jak na sociální chování, tak na náladu se v posledních letech výrazně zvyšuje (17, 18).

Zajímavé jsou studie, které zkoumají vliv užívání L-tryptofanu, látky vedoucí ke zvýšené serotoninergní transmisi, na změnu fungování v mezilidských vztazích. Jeho pozitivní vliv byl prokázán zejména u osob s nízkou přívětivostí a vysokou mírou hádavosti (19, 20). Největší efekt se ukázal být u lidí, kteří se snadno nechali vyprovokovat ke vzteku, mají tendenci



s okolím manipulovat, jsou soutěživí a často se s okolím přou. Z užívání L-tryptofanu nejvíce profitovali lidé, kteří mají problémy s kontrolou impulzivního chování. Impulzivní lidé jednají bez rozmyslu, neuvažují možné negativní důsledky svého chování. Podrážděnost a impulzivita negativně ovlivňuje jak život postiženého, tak jeho okolí, může stát za poklesem pracovní výkonnosti, negativně ovlivňovat sociální vztahy, snižovat kvalitu života. Lidé s podobnými problémy se necítí být duševně nemocní. Z psychiatrického hlediska také nenaplnují kritéria duševní nemoci, ale zároveň jejich potíže s nepříznivým psychickým stavem souvisí.

Kromě toho existují i práce, které prokazují účinnost v léčbě klinických stavů, např. deprese (21). L-tryptofan a 5-hydroxytryptofan ukázaly svou superioritu zejména při srovnávání s léčbou pomocí placeba. Jejich užívání se ve studiích ukázalo být bezpečné, uváděnými nežádoucími účinky byla nevolnost, průjem a bolest břicha. Další početnou skupinou pacientů, která by mohla profitovat z užívání L-tryptofanu, jsou lidé nadužívající alkohol (22).

L-tryptofan a 5-Htrp lze užívat buďto samostatně nebo jako přídatnou při léčbě pomocí antidepresiv. Jedním z důvodů kombinované léčby může být vysoké procento rezistence. Udává se, že na léčbu zůstává rezistentních až 60% pacientů trpících depresí (23). 5-Hydroxytryptofan s pomalým uvolňováním se ukazuje být slibnou látkou v léčbě farmakorezistentních depresí tím, že zvyšuje hladinu extracelulárního 5-hydroxytryptofanu a potencuje účinek SSRI (24). Jiná práce poukazuje na možnost využití L-trp u pacientů s depresí a komorbidní emočně nestabilní poruchou osobnosti a to jednak jako augmentační strategie k antidepresivní medikaci, ale i v monoterapii (25). Kazuistické zprávy mluví o efektu kombinace L-tryptofanu s lithiem a clomipraminem (26). Levitan et al. (27) poukázali na to, že společné podávání fluoxetinu a L-trp vede k rychlejšímu zlepšení stavu během prvního týdne léčby.

Závěr

L-tryptofan je nepostradatelné nutraceutikum, které získáváme v denní dietě většinou ve fyziologicky dostatečném množství. L-trp je výchozí sloučeninou pro řadu látek v metabolických dějích probíhajících v lidském organismu. Je součástí bílkovin, jeho metabolity jsou nervovými přenašeči, nikotinamidovými koenzymy, regulátory zánětlivých procesů a imunitní odpovědi organismu. Pokles koncentrace volného L-tryptofanu, dostupného pro syntézu serotoninu v mozku, má negativní vliv na celkovou náladu jedince a jeho sociální chování. U zdravého jedince deficit serotoninu vede ke špatné náladě a poruchám spánku, což bylo prokázáno v řadě klinických studií (18). Deficit volného L-trp lze upravit adekvátním příjmem potravin s optimálním poměrem L-trp vůči LNAA, fyzickou aktivitou nebo doplňky stravy obsahující L-tryptofan. Co je však nezbytné pokud se lékař rozhodne doporučit pacientovi zvýšit příjem L-trp formou doplňku stravy:

- zvolit odpovídající velikost denní dávky (většinou mezi 200 až 3 000 mg L-trp);
- vzít v úvahu personalizovaný účinek a placebo efekt;
- posoudit možné interakce s antidepresivy a inhibitory monoaminooxidázy. U většiny pacientů lze očekávat, že doplnění příjmu L-trp má očekávaný účinek na náladu získaný účinnou a bezpečnou cestou. Navzdory tomu, že se psychiatrická obec staví k podávání L-trp spíše skepticky, stále narůstající počet kvalitních studií (včetně studií na experimentálních zvířatech) naznačuje značný budoucí potenciál této aminokyseliny. Do budoucna je však nezbytné získat dostatečné množství kvalitních dat ke kritickému zhodnocení možného benefitu L-tryptofanu.



LITERATURA

1. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Inter J Tryp Res.* 2009; 2: 42–60.
2. Le Floch N, Otten WE. Tryptophan metabolism from nutrition to potential therapeutic application. *Amino Acids.* 2011; 41(5): 1195–1105.
3. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-tryptophan and maintenance of normal sleep (ID 596, 1671), enhancement of mood (ID 596), contribution to normal cognitive function (ID 596), and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 604) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9(4): 2073 [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2073.
4. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to 5-hydroxytryptophan and enhancement of mood (ID 1575) and attention (ID 1828) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009; 7(9): 1273. [11 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1273.
5. Kreibig SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol.* 2010; 84(3): 394–421.
6. Woodward SH, Arsenault NJ, Voelker K, et al. Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: a mattress actigraphic study. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(1): 41–46.
7. Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol.* 2001; 42(2): 123–146.
8. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J Human Stress.* 1975; 1(2): 37–44.
9. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. Psychiatrie: Doporučené postupy v psychiatrické péči. *Psychiatrická společnost ČLS JEP* 2014.
10. Kopeček M. Dopis redakci. *Psychiatrie* 2016; 20(2): 115–116.
11. Kamarádová D, Látalová K, Praško J, et al. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 1289–1298.
12. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(14): 1563–1586.
13. Ashcroft GW, Crawford TBB, Eccleston D, Sharman DF, Macdougall E, Stanton JB, Binns JK. 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet.* 1966; 288: 1049–1052.
14. Higginbotham E, Taub PR. Cardiovascular Benefits of Dark Chocolate? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015; 17(12): 54.
15. Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, Xu W. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(2): 100–109.
16. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016; 6: e756.
17. Steenbergen L, Jongkees BJ, Sellaro R, Colzato LS. Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64: 346–358.
18. Hogenelst K, Schoevers RA, aan het Rot M. The effects of tryptophan on everyday interpersonal encounters and social cognitions in individuals with a family history of depression. *Inter J Neuropsychopharm.* 2015: 1–8.
19. Moskowitz DS, Zuroff DC, Aan het Rot M, Young SN. Tryptophan and interpersonal spin. *J Res Personalit.* 2011; 45(6): 692–696.
20. Young SN. The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Phil Trans R Soc B* 2013; 368(1615): 20110375.
21. Shaw KA, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003198. doi: 10.1002/14651858.CD003198.
22. Badawy AAB. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Nutrition research reviews.* 2002; 15(1): 123–152.
23. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 53(8): 649–659.
24. Jacobsen JPR, Krystal AD, Krishnan KRR, Caron MG. Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37(11): 933–944.
25. Thomas SR. L-Tryptophan as an antidepressive agent in the management of treatment-resistant unipolar depression in borderline personality disorder: Three case reports. *Advances in Integrative Medicine.* 2015; 2(1): 68–71.
26. Hale AS, Procter AW, Bridges PK. Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. *Br J Psychiatry.* 1987; 151: 213–217.
27. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, Driver HS, Kennedy SH, Shapiro CM. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatry Neurosci.* 2000; 25(4): 337–346.



Praktické lékárenství

Ročník 14, 2018, číslo 2e, 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 nese 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.



Thumbnaily Praktické lékárenství | pages: **1** / 10 © SOLEN

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

- Náhledy stránek
- Záložky
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích
- Nástroj k výběru textu
- Tisk
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače
- Nástroj k ovládání zvuku
- Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz