



practicus

Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

tip tohoto čísla

Lékové interakce s warfarinem a NOAC

č. 6/2015

ročník 14

pro
praktické
lékaře
zdarma



**Dílí výsledky dotazníkového šetření k očkování proti chřipce u zdravotníků
v rámci projektu RAISE**

Lékové interakce warfarinu

Lékové interakce nových orálních antikoagulancií

Léčba hypertenze k dlouhodobé spokojenosti pacienta i lékaře

Individualizace farmakoterapie v personalizované medicíně

**Komplexní dekongestivní terapie hyperosmolárních otoků aneb lymfedém,
flebedém a lipedém v ambulanci praktického lékaře**

Rizikový pacient z pohledu internisty, diabetologa a praktického lékaře

Spokojení uživatelé jsou pro úspěšnou elektronizaci zdravotnictví podmínkou

EGIS a kombinační léčba hypertenze

Co zaznělo na JIK

13th WONCA World Rural Health Conference

Vydává
Společnost
všeobecného
lékařství ČLS JEP

www.practicus.eu

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

INFO SVL

04 | EDITORIAL

- 08 | DÍLČÍ VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ K OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE U ZDRAVOTNÍKŮ V RÁMCI PROJEKTU RAISE**
MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

ODBORNÉ ČLÁNKY

- 10 | LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU**
PharmDr. Alena Linhartová
- 14 | LÉKOVÉ INTERAKCE NOVÝCH ORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ**
MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

ZPRÁVY Z KONFERENCE

- 22 | LÉČBA HYPERTENZE K DLOUHODOBÉ SPOKOJENOSTI PACIENTA I LÉKAŘE**
doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
- 25 | INDIVIDUALIZACE FARMAKOTERAPIE V PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNĚ**
prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc., FCMA
- 26 | KOMPLEXNÍ DEKONGESTIVNÍ TERAPIE HYPEROSMOLÁRNÍCH OTOKŮ ANEB LYMFEDÉM, FLEBEDÉM A LIPEDÉM V AMBULANCI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE**
MUDr. René Vlasák
- 29 | RIZIKOVÝ PACIENT Z POHLEDU INTERNISTY, DIABETOLOGA A PRAKTICKÉHO LÉKAŘE**
prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MUDr. Otto Herber

KOMERČNÍ SDĚLENÍ

- 35 | SPOKOJENÍ UŽIVATELÉ JSOU PRO ÚSPĚŠNOU ELEKTRONIZACI ZDRAVOTNICTVÍ PODMÍNKOU**
- 37 | EGIS A KOMBINAČNÍ LÉČBA HYPERTENZE**

PC A DOKTOR

- 40 | CO ZAZNĚLO NA JIK**
MUDr. Petr Machek

AKTUALITY

- 42 | EVROPSKÝ OBEZITOLOGICKÝ KONGRES A JEHO DOZVUKY**

NAPSALI JSTE NÁM

- 43 | REAKCE NA ČLÁNEK**
- 43 | KOMENTÁŘ ČLENA REDAKČNÍ RADY**

ZŮČASTNILI JSME SE

- 44 | 13TH WONCA WORLD RURAL HEALTH CONFERENCE, 15.–18. 4. 2015 DUBROVNIK**
MUDr. David Halata

46 | ZNALOSTNÍ TEST

Vydavatel:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Adresa redakce:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
U Hranic 16, 100 00 Praha 10
tel.: 267 184 064
fax: 267 184 041
e-mail: practicus.svl@cls.cz
www.practicus.eu

Redakce:

Šéfredaktor:

MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.,
konstackys@seznam.cz

Zástupci šéfredaktora:

MUDr. Dana Moravčíková
dana.moravcikova@medicina.cz,
MUDr. Jana Vojtíšková
janav.doktor@volny.cz

Manažerka časopisu:

Hana Čížková
practicus.svl@cls.cz

Redakční rada: MUDr. Kamil Běský,
MUDr. Pavel Brejník, MUDr. Jiří Burda,
doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., MUDr. Rudolf Červený, MUDr. Eva Grzegorová, MUDr. David Halata, MUDr. Alice Havlová, MUDr. Jiří Havránek, MUDr. Otto Herber, MUDr. Petr Herle,
MUDr. Ambrož Homola, Ph.D., MUDr. Toman Horáček, MUDr. Jiří Horký, MUDr. Igor Karen,
MUDr. Mgr. Josef Kořenek, CSc., MUDr. Vladimír Marek, MUDr. Petra Mestická, MUDr. Zuzana Miškovská, Ph.D., MUDr. Cyril Mucha,
MUDr. Šárka Drbalová, doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., MUDr. Bohumil Skála, Ph.D.,
MUDr. Alexandra Sochorová, MUDr. Helena Stárková, MUDr. Jan Šindelář, MUDr. Jozef Štolfa

Spolupracovnice časopisu:

Andrea Vrbová, Romana Hlaváčková

Náklad 6000 ks. ••• Vychází 10× ročně. ••• **Pro praktické lékaře v ČR zdarma.** ••• Roční předplatné pro ostatní zájemce **610 Kč.** ••• Příhlášky přijímá redakce. ••• Toto číslo bylo dáno do tisku 29. 6. 2015 MK ČR E13477, ISSN 1213-8711.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. ••• Redakce neodpovídá za správnost údajů uvedených autory v odborných článcích. ••• Texty neprochází jazykovými korekturami. ••• Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele. •••

© SVL ČLS JEP, 2014

Editorial

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

obvykle se v tomto období zabýváme objednáváním chřipkové vakcíny. Jak je známo, celou řadu let se nám nedaří zvýšit proočkovanost české populace. V evropském i celosvětovém srovnání máme velké rezervy.

V článku MUDr. Kynčla se můžete dozvědět předběžné výsledky dotazníkového šetření, které proběhlo loni na podzim a týkalo se našeho postoje vůči očkování proti chřipce. Z tohoto vyplývá, že očkujeme klienty v riziku pravidelně a ve vysokém procentu, nicméně skutečnost tomuto ne vždy odpovídá. Proto bychom Vás rádi požádali, abychom se společně pokusili zvýšit proočkovanost alespoň u rizikových skupin. Na podporu Národního akčního plánu pro zvýšení proočkovanosti proti chřipce, byla ustanovena pracovní skupina, která zahrnuje tyto organizace:

- SPOLEČNOST VŠEOBECNÉHO LÉKARSTVÍ ČLS JEP
- SDRUŽENÍ PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ ČR
- ČESKOU VAKCINOLOGICKOU SPOLEČNOST ČLS JEP
- SPOLEČNOST PRO EPIDEMIOLOGII A MIKROBIOLOGII ČLS JEP
- MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR
- NÁRODNÍ IMUNIZAČNÍ KOMISI
- STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV
- SVAZ ZDRAVOTNÍCH POJIŠŤOVEN
- VŠEOBECNOU ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNU
- DODAVATELE VAKCÍN

Výše uvedení se rozhodli společně usilovat o postupné dosažení cíle 75 % proočkovanosti rizikových skupin v roce 2020. Dílčím cílem pro rok 2015 je navýšit proočkovanost z cca 25 % na 30 % u rizikových pacientů, což znamená v průměru naočkovat 150 osob v riziku na každého všeobecného praktického lékaře (VPL). Dle dostupných dat má každý VPL v databázi v průměru 500 pacientů, kteří spadají do rizikových skupin, z toho 340, jež spadají do kategorie věku 65+, proto se zdá tento cíl realistický.

Díky zapojení všech nezbytných subjektů a jejich součinnosti jde o mimořádnou možnost a příležitost ochránit zdraví našich spoluobčanů, kteří spadají do rizikových skupin a **mají očkovací látku plně hrazenou**. Jde o osoby nad 65 let věku, pacienty po odstranění sleziny, s chorobami srdce, cév, astmatiky a diabetiky, nejen ty na inzulínu, ale jakkoli „farmakologicky léčené“.

Důvody pro očkování v tomto roce jsou zcela na místě. Jen minulý rok zemřelo přímo na chřipku 51 osob, 214 pacientů s vážným průběhem chřipky bylo hospitalizováno a přibližně 2 500 osob zemřelo na komplikace spojené s chřipkou. V roce 2015 bude vakcína krytá dva nové chřipkové kmeny, a i proto je vhodné zvýšit proočkovanost mezi rizikovými skupinami.

Doporučená příprava pro očkování je nejlépe během měsíce června předobjednat požadovaný počet vakcín u distributora (na jednoho VPL připadá cca 150 vakcín). Tato předobjednávka praktického lékaře nezavazuje je přesně odebrat. Bude je totiž následně v očkovací sezóně postupně objednávat dle své skutečné potřeby po částech. Předobjednávku je ale důležité udělat v plné výši již v červnu, abyste měli jistotu, že distributor bude schopen pro Vaše pacienty vakcínu zajistit.

Na podporu očkování proti chřipce je připravováno několik aktivit, jak ze strany zdravotních pojišťoven, Státního zdravotního ústavu, tak Ministerstva zdravotnictví, o kterých budete včas informováni. Do začátku očkovací sezóny obdržíte edukační letáčky do čekáren Vašich ordinací a plakáty informující o potřebě očkování. Zdravotní pojišťovny budou tuto aktivitu vyhodnocovat pro následná jednání. Pokusme se tedy o systematický přístup k této problematice.

Výbor SVL ČLS JEP



Klameme své pacienty?

MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc.
Šéfredaktor časopisu Practicus

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) uspořádala 26. května 2015 již svou druhou oficiální tiskovou konferenci s názvem Jak jsou lidé a pacienti klamáni, která byla věnována především diskuzím o metodách tzv. alternativní medicíny.

Tiskové konference se zúčastnilo 30 novinářů a mnoho hostů. K nejvýznamnějším patřila náměstkyně ministra zdravotnictví JUDr. Lenka Teska Arnoštová, ředitelka kanceláře WHO v Praze MUDr. Alena Šteflová, výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu Mgr. Jakub Dvořáček, odborník na zdravotnické právo JUDr. Ondřej Dostál, vedoucí kanceláře Koalice pro zdraví Jana Petrenko. Za výbor ČLS JEP (kromě řečníků) tiskovou konferenci svou účastí podpořili prof. MUDr. Jan Švihovec, doc. MUDr. Vilma Marešová, doc. MUDr. Antonín Pařízek a další odborníci. V průběhu i po skončení tiskové konference padlo mnoho dotazů a zaznělo mnoho (i kontroverzních) názorů.

Úvodem shrnul předseda ČLS JEP, prof. MUDr. Štěpán Svačina poslání Purkyňovy společnosti jak v podpoře správných léčebných postupů vůči lékařům, tak v edukaci pacientů.

ČLS JEP prozatím neřešila vztahy k patientským organizacím, kterých jsou v ČR stovky. Krokem k zlepšení situace je navázání kontaktů s některými patientskými organizacemi (Koalice pro zdraví, Platforma pojištěnců). Pozitivní je, že vznikají i organizace společné pro pacienty i lékaře. Edukaci patientských organizací podporuje i Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP), která pořádá Akademii patientských organizací, v níž je proškolenáno celkem 75 patientských organizací.

ČLS JEP dbá o rozvoj a rozšiřování vědecky podložených poznatků lékařských věd a příbuzných oborů, usiluje o jejich využívání v péči o zdraví občanů se zvláštním důrazem na preventivní činnost.

Podle prof. Svačiny je česká společnost velmi málo vzdělaná v prevenci nemocí, což poskytuje prostor pro šíření nevědeckých a alternativních postupů. ČLS JEP dosud vyvíjela jen malé aktivity směrem k občanům ve smyslu edukace k primární prevenci chorob a podpoře zdraví. Proto byla ustanovena společná komise s ČLK pro nevědecké léčebné postupy, jejímž jedním z cílů je upozorňovat na možná nebezpečí alternativních diagnostických a léčebných postupů. Podle legislativy EU je zakázána reklama na léky, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis, a tudíž je zde velké pole pro výrobce volně prodejných přípravků a neověřených postupů. Rovněž ve školách není odpovídající vzdělávání.

Na Podzimním zdravotnickém veletrhu v Brně ve dnech 23. a 24. října ČLS JEP uspořádá dva tříhodinové bloky: Lékaři

vzdělávají pacienty, na nichž se bude diskutovat o zdravotních tématech: prevenci diabetu, kardiovaskulárních a onkologických onemocněních, fyzické aktivitě, nových infekcích a pracovním lékařství (projekt zdravá firma).

Základní vyjádření k alternativní medicíně za ČLS JEP přednesl prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.

Takzvaná doplňková a alternativní medicína (dále CAM – z anglického *complementary and alternative medicine*), což je výstižnější název pro „alternativní medicínu“, bývá zejména lékaři podceňována, přestože ovlivňuje chování pacientů a je pro ně zdrojem rizik. Odpovědnost léčitele za poskytnutou službu nebývá odborně garantovaná, nebo je definována jen občansko-právně. Popularita CAM se zvyšuje na celém světě. Proniká prakticky do všech oblastí medicíny snad s výjimkou medicíny urgentní. S nejtragičtějšími důsledky alternativně medicínských postupů, zejména s odrazováním pacientů od účinných metod medicíny založené na důkazech (evidence based medicine, EBM) se můžeme setkat v onkologii. Účinnost CAM je zprostředkována především v důsledku placebo efektu, výjimkou může být ale chiropraxe, tedy manipulační výkony při vertebrogenních potížích, masáže nebo aplikace některých rostlinných drog. Světové písemnictví je však chudé na tzv. dvojité zaslepené klinické studie, které by prokazovaly specifickou účinnost CAM při diagnózách, které nemají charakter psychosomatických onemocnění. Průkaznost takových výsledků je nesnadná.

Jsou velké rozdíly mezi EBM a CAM, kdy první respektuje přírodní zákony a druhá uvažuje o nepoznaných nebo iracionálních silách. U EBM se používá přesná terminologie, objektivní poznání a experimenty, přesná diagnostika a reprodukovatelnost výsledků, kauzální nebo symptomatická léčba, zatímco CAM používá terminologii zahalenou tajemstvím, vágní a nepřesné termíny, odmítá statistické metody, nevede záznamy o výkonech, mnohdy je poskytována laiky bez medicínského vzdělání. CAM je velkým etickým problémem: Lékař by měl pacientovi pomáhat způsobem co nejučinnějším, měl by se tedy vyhýbat metodám, jejichž účinnost je sporná, malá či nulová. Lékař, ač by CAM využívat aktivně neměl, musí rozhodovat, zda ji pacientovi doporučí (nebo povolí) či nikoliv, pokud bude dotázán. U rizikových metod by mělo být jeho stanovisko jednoznačně záporné, avšak jindy může být i kladné. Kladný vztah lékaře k CAM může vést ke ztrátě důvěry u pacientů, kteří tyto metody vnímají jako šarlatánské, případně může být záštitou pro laické léčitele.

Komentář MUDr. Aleny Šteflové (WHO) se věnoval nízké zdravotní gramotnosti české populace. V sociologickém šetření na základě metodiky WHO bylo zjištěno, že Češi

neznají základní zásady podpory zdraví a prevence nemocí. Mezi osmi evropskými zeměmi zaujali předposlední místo před obyvateli Bulharska. Na špici jsou Nizozemci a Irové. Češi se však dobře orientují v systému české zdravotní péče. Dále dr. Šteflová hovořila o Akčním plánu zdravotní gramotnosti v rámci programu Zdraví 2020, který si klade za cíl zvýšení informovanosti pacientů, vytvoření portálu zdravotní gramotnosti, jedním z kroků jsou doporučené postupy všeobecných praktických lékařů s okruhy informací pro pacienty.

O vynikajících výsledcích české neonatologie informoval primář Lumír Kantor. Úmrtnost novorozenců v ČR v roce 2014 činila 1,27 promile. Jedná se o historicky nejnižší úmrtnost novorozenců. Také v pozdní morbiditě, tedy u těžkých a středních celoživotních postižení (dětská mozková obrna, psychomotorická retardace, těžké smyslové poruchy) dosahujeme nejnižších hodnot. Trvalé postižení u nejzranitelnější skupiny dětí s porodní hmotností pod 1 500 gramů začala odborná společnost exaktně sledovat v roce 2000 v souladu s požadavky Evropské asociace perinatální medicíny. Incidence dětí s těžkým a středním hendikepem poklesla z tehdejších 29 % na 18 %. To plně odpovídá jiným velmi vyspělým zemím. Znepokojující je stoupající trend počtu předčasných porodů. V současné době je to přes 8 procent, v období před deseti lety to bylo 6,2 procent (EU 6,5). Superspecializovaná síť perinatologických center bude v dalších letech podpořena 720 miliony korun a tuto péči ještě zlepší. Jisté nebezpečí představují aktivity zastánců domácích porodů, jejichž argumentace je postavena na nepravdivých údajích. Neexistují data o úmrtnosti a celoživotním postižení doma narozených dětí, ale minimálně každý rok jedno dítě doma narozené zemře. Doma se odehraje ročně asi 400 porodů ne vždy úmyslných. Fyziologický novorozenec s porodní hmotností nad 2500 gramů je v ČR vystaven 10x většímu riziku úmrtí při porodu doma než při porodu v porodnici. Zastánci domácích porodů nemají žádný statistický přehled o množství těchto porodů a jejich výsledků. Neuveřejňují fakta o úmrtích a porodem poškozených dětech, zkrslují celkový obraz o této situaci.

Komentář doc. MUDr. Antonína Pařízka ještě zdůraznil všechna rizika, s nimiž je domácí porod spojen. V zemích, kde se „historicky“ rodilo vždy doma, jako je například Nizozemsko, počet domácích porodů dramaticky klesá. Země s naprosto nejnižší novorozeneckou úmrtností, Japonsko, domácí porody v podstatě nezná. Domácí porody jsou velmi atraktivní mediální téma, které však vyjadřuje přání úzké skupiny porodních asistentek a žen s nízkou zdravotní gramotností. V domácím prostředí není vždy zajištěna rychlá zdravotnická pomoc, která v některých případech je nutná pro záchranu dítěte i rodičky. U porodu by vždy měl být někdo, kdo zná problematiku resuscitace.

Měli bychom si vážit výsledků dosažených v oblasti neonatologie a novorozenecké úmrtnosti, ale vynikající výsledky nahrávají právě do karet zastáncům porodů doma, podle nichž porod nepředstavuje riziko! Do budoucna by bylo vhodné usilovat, aby se prostředí porodu ve

zdravotnických zařízeních ještě více přiblížilo domácímu.

Nové aktivity zastánců domácích porodů

Na tiskové konferenci bylo otevřeno i téma před několika měsíci založené Pracovní skupiny k porodnictví při Radě vlády pro rovné příležitosti žen a mužů. Žijeme v demokratické zemi a každý si může zakládat skupiny k prosazení svých zájmů. Porodnictví se však netýká jen rovného přístupu žen k volbě místa porodu, ale především práv dítěte na nejvyšší možný standard péče. Ženy sice mají právo vybrat si, kde chtějí родit, ale když se „něco nepovede“ – každý i očekávaný fyziologický porod se může nečekaně zkomplikovat – pak veškeré náklady na léčbu, péči a odpovědnost přebírá společnost. Jaké následky si nese dítě do života po „komplikovaném domácím porodu“, o tom v současnosti nejsou dostupná relevantní data.

V době konání tiskové konference platilo, že odborná neonatologická společnost nebyla přizvána do Pracovní skupiny k porodnictví při Radě vlády pro rovné příležitosti žen a mužů.

JUDr. Ondřej Dostál, člen této pracovní skupiny upozornil, že je nutné nastavit takové právní prostředí, které by umožňovalo svobodnou volbu způsobu porodu, ale současně přesně definovalo (i trestní) odpovědnost porodních asistentek u domácího porodu.

Ministerstvo zdravotnictví k aktuální problematice

Velmi vítaným hostem vystoupením na konferenci byla náměstkyně ministra zdravotnictví, JUDr. Lenka Teska Arnoštová, Ph.D., která informovala o Programu Zdraví 2020, kde je kladen důraz především na kvalitu a bezpečí pacientů, posilování jejich práv a rolí. Připomenula nutnost rozšiřování elektronizace zdravotnictví.

Z jejího komentáře také vyplynulo, že je velmi žádoucí spolupráce odborných společností sdružených v ČLS JEP při revizi mnoha doposud hrazených léčebných metod, o nichž neexistují účinnostní data. Současně JUDr. Arnoštová naznačila, že ministerstvo chce naslouchat názorům odborných společností.

Mýty o hubnutí nejen z Evropského obezitologického kongresu, který se konal v květnu 2015, komentoval závěrem tiskové konference prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, přednosta III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Evropský obezitologický kongres se vrátil do Prahy po 11 letech. Podle klesajícího počtu účastníků (sešlo se asi 1 000 odborníků oproti 3 000 v minulosti) lze usuzovat i na určité rozpaky evropské obezitologie. V USA je již 4 roky dostupné nové centrálně působící antiobezitikum, Evropa nemá žádnou novinku pro farmakoterapii obezity. I to je možná důvodem úbytku klinických praktických témat. Na kongresu převládala teoretická, vědecká, psychologická a epidemiologická sdělení.

K novinkám, které zaujaly klinické účastníky, patřilo: možnost ovlivnění mikrobů trávicího traktu, například vakcinací proti mikrobům trávicího traktu, nové trendy v bariatrické/metabolické chirurgii, biologická léčba v obezitologii a vývoj nových léčivých přípravků.

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ



Dílčí výsledky dotazníkového šetření k očkování proti chřipce u zdravotníků v rámci projektu RAISE

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Státní zdravotní ústav Praha

Projekt RAISE (Raise Awareness of Influenza Strategies in Europe) je komunikační iniciativa ke zvýšení povědomí o chřipkových strategiích v Evropě. Vznikla v návaznosti na doporučení WHO a EU ohledně zvýšení proočkovanosti vakcínou proti sezónní chřipce; tato doporučení se však v řadě evropských zemí nedaří plnit a proočkovanost zůstává na nízké úrovni.

V závěru loňského roku se i v České republice uskutečnil výzkum, který pomocí dotazníku studoval chování zdravotníků ohledně vakcinace proti chřipce. Tato behaviorální studie využívala jednotného dotazníku pro všechny zúčastněné evropské země s tím, že někteří účastníci využili možnosti standardizovaný dotazník rozšířit o specifické otázky. Globální zpracování sice ještě probíhá, ale v tuto chvíli bych rád využil příležitosti Vás seznámit s několika národními tématy. Dotazník byl k dispozici na podzimních seminářích pro praktické lékaře a byl také vložen do časopisu Practicus, tedy možnost ho vyplnit měli všichni praktičtí lékaři a lékařky. Celkově se průzkumu zúčastnilo 454 praktických lékařů (325 žen a 129 mužů), což není málo. Otázky nebyly povinné, tedy zejména některé konkrétnější otázky všichni dotazovaní nezodpověděli.

Na otázku „jak často očkujete pacienty, kteří mají vakcínu hrazenou zdravotní pojišťovnou“ reagovalo celkem 380 respondentů, přičemž 269 z nich (71 %) doporučuje očkování proti chřipce svým pacientům často. Vždy očkování doporučuje 62 lékařů (16 %), někdy 43 lékařů (11 %). K možnosti nabídky očkování zřídka se přihlásilo 5 lékařů a pouze jeden očkování nenabízí nikdy.

Na otázku „jak často očkujete proti chřipce samoplátce“ se odpovědi liší. 168 lékařů (44 %) doporučuje očkování někdy, 116 (31 %) zřídka a 80 (21 %) často. Jen 12 lékařů tak činí vždy a pouze tři lékaři naopak očkování nenabízí nikdy.

Při prvním pohledu na tyto výsledky se situace zdá být relativně slibná. Nicméně pokud vyhodnotíme odpovědi na další otázky (počet naočkovaných pacientů a celkový počet registrovaných pacientů), výsledky již zdaleka tak příznivé nejsou. Doporučeného cíle WHO a EU, tj. naočkovat 75 % „rizikových“ pacientů, dosahuje jen 10 % praktických lékařů, kteří se zúčastnili průzkumu. Nemluvě o skutečnosti, že dotazníkového průzkumu se s vysokou pravděpodobností zúčastnili spíše obecně pozitivně naladěni lékaři, neboť realita České republiky ohledně proočkovanosti vakcínou proti sezónní chřipce je nepříznivější.

Na osobní otázku „necháte se v letošní sezoně očkovat proti chřipce“ reagovalo 371 praktických lékařů, přičemž 253 z nich (68,2 %) se očkovat nechá. 83 lékařů (22,4 %) se očkovat nebude a 35 lékařů (9,4 %) se zatím nerozhodlo.

Pokud jde o vlastní očkování v minulé sezoně, na kterou reagovalo o něco menší množství respondentů (327), 75,5 % z nich uvedlo, že se očkovat nechalo, a 24,5 % očkováno nebylo.



Losování cen na JIK

Následně byly zjišťovány důvody, proč se praktický lékař nechává, resp. nenechává očkovat proti chřipce.

Z celkového počtu 134 sdělených důvodů, proč se praktický lékař nechal očkovat proti chřipce, plyne jednoznačně vnímání preventivního aspektu očkování. Do souhrnné skupiny „prevence, snížení rizika onemocnění, ochrana sebe, pacientů, rodiny“ bylo možné zařadit 81 reakcí. Dalších 35 lékařů uvádí důvěru v očkování, nechává se opakovaně očkovat či posiluje imunitu. 21 respondentů uvedlo ekonomický aspekt, omezení nepřítomnosti v práci, 7 zmiňuje své rizikové onemocnění a 7 každodenní kontakt s nemocnými. Považuji za důležité uvést, že jedna lékařka se nechala očkovat vzhledem ke svému těhotenství, což vysoce oceňuji, neboť v ČR mnozí naopak z nepochopitelných důvodů naopak těhotným ženám očkování proti chřipce spíše nedoporučují. Přitom fakt, že chřipka u těhotných má závažný průběh, je znám již od 50. let 20. století. Další čtyři respondenti chtějí být vzorem a jeden se nechává očkovat, protože „svým očkováním chrání ty, co nemohou být očkovaní“. Všechny pět zdravotníků si rozhodně též zaslouží ocenit, kež by takových reakcí bylo více.

Pokud se naopak podíváme na poskytnuté důvody, proč se praktický lékař nenechal očkovat proti chřipce, tak z celkového počtu 65 reakcí vyplynuly tři nejčastější oblasti: 18 lékařů je zdravých či nebývá nemocných a pro očkování tedy nevidí důvod, 9 mělo v době vhodné pro očkování akutní onemocnění a 7 se domnívá, že je přirozeně promořeno kontaktem s nemocnými. Mezi další, méně často uváděné důvody, bylo zmiňováno: nedostatek vakcíny, chronické onemocnění, těhotenství či kojení, obava z nežádoucích účinků po očkování, případně výskyt takové reakce. Tři lékaři uvedli nedostatek času, resp., že zapomněli, případně další tři se chrání mytím rukou a otužováním. Dva lékaři zmínili, že se nechali očkovat a přesto onemocněli, což samozřejmě možné je. Pomineme-li driftovou změnu chřipkového viru (k čemuž došlo v právě skončené sezoně, kdy vakcína bohužel proti jednomu kmenu chřipky měla v důsledku změny cirkulujícího viru značně omezenou účinnost), tak je třeba připomenout, že očkování proti chřipce nemá stoprocentní účinnost, lze tedy i po očkování onemocnět, výrazně se však snižuje pravděpodobnost závažného průběhu nebo úmrtí.

Závěrem bych rád všem účastníkům dotazníkového průzkumu poděkoval za jejich odpovědi. Výstupy z projektu by měly přispět k cílenějším strategiím na zlepše-

ní současné nepříznivé situace s proočkovaností v ČR a dalších zemích. Z dotazníků, kde praktičtí lékaři poskytli své kontaktní údaje, bylo vylosováno několik výherců, kteří obdrží některé z uvedených cen: odbornou knihu, jednorázové rukavice, sterilní roušku, přístroj na měření TK či tablet.

Jsou to:

MUDr. Běrská Šárka	Opava 9
MUDr. Černá Věra	Žďár nad Sázavou 4
MUDr. Černochová Irena	Ostrava
MUDr. Dlouhý Václav	Ostrava - Hrabůvka
MUDr. Dobrovolná Marie	Opava
MUDr. Horáková Alexandra	Praha 2
MUDr. Hrončková Jitka	Šumice
MUDr. Kratochvílová Helena	Viničné Šumice
MUDr. Martinec Lubomír	Brno
MUDr. Rež Jaromír	Brandýs nad Labem
MUDr. Štveráková Ivana	Litoměřice
MUDr. Vinklářová Miloslava	Humpolec
MUDr. Vlček Jan	Prostějov

Výhercům blahopřeji a nám všem přeji co nejméně trampot s chřipkou.

Vzdělávací semináře SVL ČLS JEP v září 2015

Hlavní témata

Compliance pacienta při kombinaci terapií. Očkování proti chřipce v ordinaci praktického lékaře.

den	datum	čas	město a místo konání
čtvrtek	3. 9.	16.30–20.30	Karlovy Vary, Hotel "U Šimla", Závodní 1
čtvrtek	3. 9.	16.00–20.00	Liberec, Clarion Grandhotel Zlatý Lev, Gutenbergova 3
sobota	5. 9.	9.0–13.00	Olomouc, Aula Právnické fakulty UP Olomouc, tř. 17. listopadu 8
pondělí	7. 9.	16.30–20.30	Zlín, Aula SZŠ, Příluky 372
úterý	8. 9.	16.00–20.00	Pardubice, Hotel Zlatá Štika, Štrossova 127
čtvrtek	10. 9.	16.00–20.00	Ústí nad Labem, Best Western Hotel Vladimír, Masarykova 36
sobota	12. 9.	9.00–13.00	Brno, Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39
středa	16. 9.	17.00–21.00	Jihlava, presbytář Hotelu Gustav Mahler, Křížová 4
čtvrtek	17. 9.	16.00–20.00	Hradec Králové, Nové Adalbertinum, Velké náměstí 32
čtvrtek	17. 9.	16.00–20.00	Praha, Lék.dům, Sokolská 31
sobota	19. 9.	9.00–13.00	Plzeň, Šafránkův pavilon, alej Svobody č. 31
středa	23. 9.	16.00–20.00	Praha, Lék.dům, Sokolská 31
středa	23. 9.	16.00–20.00	České Budějovice, Clarion Congress Hotel, Pražská třída 2306/14
čtvrtek	24. 9.	16.00–20.00	Ostrava, Hotel Imperial, Tyršova č. 6



Lékové interakce warfarinu

PharmDr. Alena Linhartová

Oddělení klinické farmacie, Lékárna, Thomayerova nemocnice, Praha

Warfarin je léčivo s řadou nevýhodných vlastností (úzké terapeutické spektrum, značná inter- i intraindividuální variabilita v odpovědi na léčbu, vysoký interakční potenciál, nezbytnost monitoringu, vysoké nároky na compliance pacienta, pomalý nástup a pomalé odeznívání účinku). Tyto nevýhodné vlastnosti často komplikují průběh warfarinizace, a to především u pacientů, kteří jsou polymorbidní, s polyfarmakoterapií, s kognitivním či funkčním deficitem a/nebo se slabým sociálním zázemím. Warfarin však přes- to zůstává široce využívaným antikoagulanciem – dokonce i v době, kdy jsou již k dispozici terapeutické alternativy ze skupiny nových perorálních antikoagulancií (gatrany, zabany).

Předložený text shrnuje problematiku lékových interakcí warfarinu a jejich řešení.

Farmakodynamika warfarinu

Warfarin působí jako antagonist vitamínu K.

Vitamin K je ve své redukované formě kofaktorem enzymatické reakce, při které dochází k aktivaci koagulačních faktorů II, VII, IX a X – redukována forma vitamínu K se při této reakci přeměňuje na formu epoxidovou. Následná recyklace epoxidové formy zpět na formu redukovanou je podmínkou opětovného zapojení vitamínu K do aktivace koagulačních faktorů. Warfarin potlačuje tento recyklační proces vitamínu K inhibicí jednoho z klíčových enzymů, vitamín K epoxid reduktázy.

S terapeutickým (antikoagulačním) účinkem warfarinu pak souvisí i jeho nejčastější nežádoucí účinek – krvácení.

Lékové interakce warfarinu na farmakodynamické úrovni

Při farmakodynamických lékových interakcích dochází ke změně účinku (zvýšení/snížení) jednoho či obou interagujících léčiv, aniž by tomu předcházela změna jejich koncentrace na cílových strukturách.

Jak vyplývá z mechanismu účinku warfarinu, jeho antikoagulační působení je zesíleno při deficitu vitamínu K. Ten může být navozen mj. iatrogeně – typicky např. v důsledku eliminace endogenní mikroflóry, která je přirozeným producentem vitamínu K, **antibiotickou léčbou**. Riziková jsou v tomto ohledu především antibiotika se širokým antibakteriálním spektrem a/nebo s enterohepatálním oběhem. → Řešení: Provést kontrolní vyšetření INR v adekvátním časovém odstupu po zahájení antibioterapie, dle výsledku případně upravit dávkování warfarinu.

Naopak, podání vitamínu K má potenciál snížit až zcela zrušit antikoagulační účinek warfarinu – **vitamin K** je proto využíván jako jeho antidotum. Podání vysoké dávky a/nebo rychlé opakování dávek vitamínu K je spojeno s rizikem

nežádoucího překorigování účinku warfarinu s následnou několikanásobnou rezistencí k jeho působení. → Řešení: Preferovat nízké dávky vitamínu K (0,5–5 mg, v případě velkého krvácení 5–10 mg), neopakovat dávku předčasně (plný efekt je dosažen za 24 h jak po perorálním, tak po parenterálním podání – výhodou parenterálního podání je výraznější pokles INR již v prvních hodinách účinku).

S vyšším rizikem krvácení je třeba počítat při kombinaci warfarinu s jakýmkoliv dalším **antitrombotikem**. V této souvislosti je vhodné připomenout také léčiva, která nebyvají s antitrombotickým účinkem běžně spojována. Např. **paracetamol** ve vyšších dávkách inhibuje vitamín K dependentní karboxylázu, enzym zodpovědný za aktivaci koagulačních faktorů II, VII, IX a X. → Řešení: Omezit denní dávku paracetamolu u warfarinizovaných pacientů na max. 2 g/den.

Nesteroidní antiflogistika jsou léčiva, která disponují nejen antitrombotickým (konkrétně protidestičkovým) účinkem, ale mají rovněž iritační až ulcerogenní potenciál vůči sliznici gastrointestinálního traktu (GIT). Krevní ztráty do GIT pak mohou být u warfarinizovaného pacienta rozsáhlé. → Řešení: Volit nesteroidní antiflogistikum s nižším rizikem GIT toxicity (např. ibuprofen, diklofenak, meloxicam), po dobu léčby nesteroidním antiflogistikem zařadit do léčivého režimu gastroprotektivum, ideálně inhibitor protonové pumpy (pozn. protektivní působení antisekrečních léčiv je bohužel limitováno na horní část GIT).

Dalšími léčivy s možným ulcerogenním působením v GIT jsou **kortikosteroidy**. Ačkoliv klinický význam tohoto jejich efektu bývá předmětem odborných diskuzí, gastroprotektce inhibitorem protonové pumpy je u rizikových skupin warfarinizovaných pacientů, léčených souběžně kortikosteroidy, jistě správným postupem (např. pacienti s pozitivní osobní anamnézou GIT onemocnění, pacienti užívající kortikosteroidy ve vysokodávkových režimech apod.).

Upozornění: Farmakodynamické interakce warfarinu s léčivy, která nezasahují do vnější či společné cesty koagulační kaskády, nejsou provázeny změnou INR!

Farmakokinetika warfarinu

Biologická dostupnost warfarinu po perorálním podání je vysoká – dosahuje téměř 100 % a není ovlivněna současným příjmem potravy. Významná je také vazba warfarinu na plazmatické bílkoviny (99% podané dávky). Vazba však není příliš pevná a látky s vyšší afinitou k bílkovině mohou warfarin snadno vytěsnit. Distribuční objem činí pouze 0,14 l/kg. Warfarin je extenzivně metabolizován v hepatocytech, do kterých vstupuje prostřednictvím polypeptidového přenašeče pro organické anionty (organic anion transporting polypeptide, OATP). Vlastní biotransformace

je zprostředkována cytochromem P450, a to izoformou 2C9 (S-izomer warfarinu) a izoformami 3A4 a 1A2 (R-izomer warfarinu). Vzniklé neaktivní metabolity jsou z organismu exkretovány renální cestou. Eliminační poločas warfarinu je dlouhý (18–34 hod u S-izomeru, 20–80 hod u R-izomeru).

Z praktického hlediska je třeba upozornit, že různé přípravky obsahující warfarin nelze vzájemně volně zaměňovat – jednotlivé přípravky se totiž mohou lišit formou, v jaké je warfarin přítomen, a následně proto i dosaženou koncentrací a mírou účinku warfarinu.

Lékové interakce warfarinu na farmakokinetické úrovni

Při farmakokinetických lékových interakcích je změna účinku (zvýšení/snížení) jednoho či obou interagujících léčiv vázána na změnu jejich koncentrace na cílových strukturách.

Farmakokinetické interakce warfarinu lze očekávat na úrovni většiny dějů, kterými warfarin v organismu prochází, konkrétně na úrovni absorpce, distribuce (vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny) i metabolismu (indukce či inhibice CYP 450).

Absorpce warfarinu může být významně snížena při současném podání např. **cholestyraminu** nebo léčiv s adsorpním účinkem (**aktivní uhlí, diosmektit**). → Řešení: Podat warfarin s odstupem alespoň 3 hodiny od podání uvedených léčiv.

Riziko spojené s vytěsněním warfarinu z vazby na plazmatické bílkoviny spočívá ve zvýšení jeho volné (tj. účinné) frakce. Vzhledem k vysoké vazebnosti warfarinu (vázaná frakce 99 %, volná frakce 1 %) dochází již při uvolnění dalšího 1 % warfarinu z vazby k dvojnásobnému navýšení množství volné frakce. Při malém distribučním objemu lze očekávat podobně významné navýšení koncentrace volné frakce a tedy i účinku warfarinu. Klinický význam interakce je však obvykle malý – jednak každé léčivo má na bílkovině pouze 2–3 vazebná místa (tj. pravděpodobnost, že warfarin a další souběžně podávané léčivo budou kompetovat

o shodná vazebná místa, je relativně nízká), jednak případné zvýšení koncentrace volné frakce warfarinu je u pacientů s dobrou funkcí eliminačních orgánů pouze přechodné (v důsledku kompenzačního zvýšení eliminace „nadbytečné“ volné frakce). S ohledem na úzký terapeutický index warfarinu je však vhodné přistupovat i k tomuto typu interakcí se zvýšenou opatrností.

Lékové interakce na úrovni metabolismu jsou založeny na změně aktivity biotransformačních enzymů. Metabolická indukce je spojena se zvýšením metabolismu a následně snížením koncentrace a účinku warfarinu. Jedná se o relativně pomalý proces, limitovaný především rychlostí syntézy nových biotransformačních enzymů – svého maxima proto může dosáhnout i s odstupem 2–3 týdnů po zahájení chronické terapie metabolickým induktorem. Metabolická inhibice je pak spojena se snížením metabolismu a následně zvýšením koncentrace a účinku warfarinu. Tento proces je obecně rychlejší než proces indukce, s maximem efektu po době odpovídající 5 poločasům metabolického inhibitoru. Příklady enzymatických induktorů a inhibitorů, které mohou vstupovat do lékových interakcí s warfarinem, uvádí *tabulka č. 1*.

V řadě farmakokinetických lékových interakcí se může současně uplatňovat i více než pouze 1 mechanismus. Příkladem může být interakce mezi warfarinem a fenytoinem, kdy dochází k vytěsňování z vazby na plazmatické bílkoviny i k metabolické indukci. Přístupy k řešení této interakce ve vybraných klinických situacích jsou popsány v *tabulce č. 2*.

Obdobně, léková interakce mezi warfarinem a dalším léčivem se může realizovat zároveň na farmakokinetické i na farmakodynamické úrovni (např. interakce mezi warfarinem a klaritromycinem, která je založena jednak na inhibici CYP 3A4, jednak na eliminaci střevní mikroflóry klaritromycinem).

Interakce warfarinu s potravou a umělou výživou

Potrava jako taková nemění rychlost ani rozsah absorpce warfarinu. Některé složky potravy však mohou vstupovat

Tabulka č. 1: Příklady induktorů a inhibitorů metabolismu warfarinu

Léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém:

Amiodaron	Inhibice CYP 2C9 a 3A4, riziko zvýšení účinku warfarinu
Verapamil	Inhibice CYP 3A4, riziko zvýšení účinku warfarinu

Antiepileptika:

Fenytoin	Indukce CYP 3A4, riziko snížení účinku warfarinu
Karbamazepin	Indukce CYP 3A4, riziko snížení účinku warfarinu

Antiinfektiva:

Ciprofloxacin	Inhibice CYP 1A2, riziko zvýšení účinku warfarinu
Flukonazol	Inhibice CYP 2C9 a 3A4, riziko zvýšení účinku warfarinu
Klaritromycin	Inhibice CYP 3A4, riziko zvýšení účinku warfarinu
Rifampicin	Indukce CYP 2C9 a 3A4, riziko snížení účinku warfarinu

s warfarinem do farmakodynamických a/nebo farmakokinetických interakcí – stejně jako léčiva.

Warfarinizovaný pacient by měl mít stabilní příjem vitamínu K potravou – není nutné ani žádoucí dodržovat tzv. warfarinovou dietu (tj. eliminovat z jídelníčku potraviny s vyšším obsahem vitamínu K), ale je třeba zachovávat stálé stravovací návyky a vyvarovat se dietních excesů. Určitý potenciál snížit účinek warfarinu může mít díky své strukturní podobnosti s vitamínem K také **koenzym Q10**.

Léčivé a jiné rostliny, které obsahují kumariny, mohou mít přídatný antikoagulační účinek (např. **anýz, arnika, heřmánek, jetel, křen, mučenka, petržel**), jiné disponují protidestičkovým účinkem (např. **ginkgo, zázvor**) či mají komplexní antitrombotický efekt (např. **česnek** – antikoagulační, protidestičkový, fibrinolytický účinek). Jejich užívání souběžně s warfarinem proto může znamenat vyšší riziko krvácení.

Učebnicovými příklady potravin, které ovlivňují metabolismus warfarinu, jsou **grapefruit** či **grapefruitová šťáva** (inhibice CYP 3A4, tj. riziko zvýšení účinku warfarinu) a **třezalka** (indukce CYP 3A4, tj. riziko snížení účinku warfarinu). Do metabolismu warfarinu však zasahuje také např. **granátové jablko** či **džus z granátového jablka** (inhibice CYP 3A4 a 2C9, tj. riziko zvýšení účinku warfarinu).

U řady potravin, resp. jejich aktivních složek, není mechanismus interakce s warfarinem přesně znám (např. **chondroitin a glukosamin** – riziko zvýšení účinku warfarinu, **sója** – riziko snížení účinku warfarinu).

Množství i kvalita informací o interakcích warfarinu s potravinami bývají bohužel nízké. Přesto by tyto interakce neměly být opomíjeny – zejména, jsou-li potenciálně rizikové potraviny užívány ve větším množství (ať v dietě, nebo např. ve formě doplňků stravy v rámci samoléčby určitého zdravotního problému).

Problém může nastat rovněž u pacientů, kteří nepřijímají per os a jsou živeni **umělou enterální výživou** podávanou do sondy.

Podání warfarinu do této sondy současně s výživou je spojeno s rizikem nedostatečného a variabilního účinku warfarinu až rezistence k jeho působení. → Řešení: Podat warfarin s odstupem alespoň 1 hodiny od podání výživy (výživa v bolusovém či cyklickém režimu), příp. přerušit podávání výživy na 1 hodinu před a po podání warfarinu (výživa v kontinuálním režimu). Není-li uvedené opatření účinné, je nutné převést pacienta na alternativní antikoagulační terapii.

Závěr

Warfarin je léčivo s významnou dispozicí k lékovým interakcím. Lékové interakce a jejich důsledky je proto nutné zvažovat při každé změně v lékovém režimu pacienta (nasazení či vysazení léčiva, úprava dávkování).

Do interakcí s warfarinem mohou vstupovat i potraviny. Pacient musí být poučen o významu stabilního přísunu vitamínu K dietou a nutnosti konzultovat případné užívání volně prodejných doplňků stravy s lékařem nebo farmaceutem.

Přehledné informace o lékových interakcích warfarinu lze získat v řadě odborných publikací. Nicméně, klinický význam lékové interakce mezi warfarinem a dalším léčivem je třeba posuzovat u každého pacienta individuálně. Mezi faktory, které mohou ovlivnit výslednou míru rizika, patří velikost dávky a režim terapie interagujícím léčivem (dle potřeby vs. pravidelně, jednorázově vs. chronicky), pořadí a časový odstup, v jakém jsou warfarin a toto léčivo zařazovány do lékového režimu, funkční stav eliminačních orgánů pacienta apod. Management téže lékové interakce se tak může v různých klinických situacích zásadním způsobem lišit.

Literatura

K dispozici u autorky.

Tabulka č. 2:

Přístupy k řešení lékové interakce mezi warfarinem a fenytoinem ve vybraných klinických situacích

Klinická situace č. 1: Zahájení terapie fenytoinem u dlouhodobě warfarinizovaného pacienta.

Efekt lékové interakce se v různých fázích souběžného podávání obou léčiv liší: Krátce po nasazení fenytoinu a také krátce po každém novém navýšení jeho dávky v průběhu titrační fáze léčby dochází k přechodnému zvýšení účinku warfarinu (důsledek vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické bílkoviny). Později naopak dochází ke snížení účinku warfarinu (důsledek metabolické indukce, tj. zvýšeného odbourávání warfarinu navozeného fenytoinem). → Řešení: Provádět častější kontroly INR jak během titrace dávky fenytoinu, tak ještě v průběhu cca 2–3 týdnů po dosažení cílové dávky; dle výsledku upravit dávkování warfarinu.

Klinická situace č. 2: Zahájení terapie warfarinem u pacienta dlouhodobě užívajícího fenytoin.

Léčbu warfarinem lze zahájit standardním způsobem, žádná zvláštní opatření nejsou třeba. Upozornění: Případný pokles celkové plazmatické koncentrace fenytoinu, zachycený v rámci pravidelného monitoringu, nevyžaduje úpravu dávkování. Jedná se o konečný důsledek vytěsnění fenytoinu z vazby na plazmatické bílkoviny, kdy přechodně zvýšená koncentrace volné (tj. účinné) frakce již opět klesla na svou původní hodnotu – za současného snížení monitorované celkové koncentrace fenytoinu.

Klinická situace č. 3: Ukončení dlouhodobé terapie fenytoinem u chronicky warfarinizovaného pacienta.

Efekt lékové interakce přetrvává ještě určitou dobu po ukončení terapie fenytoinem – tato doba je limitována životností naindukovaných biotransformačních enzymů. → Řešení: Provádět častější kontroly INR ještě v průběhu cca 2–3 týdnů po ukončení terapie fenytoinem; dle výsledku upravit dávkování warfarinu.

MIKULOV

4.–6. září 2015



pátek 4. září 2015

- 17.00–17.30** Moderní léčba alergické rýmy
doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.
- 17.30–18.00** Tyreopatie v ordinaci VPL
doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.
- 18.00–18.30** Jak zefektivnit léčbu pacientů
s DM a komorbiditami
MUDr. Igor Karen
- 18.30–19.00** Význam a současné možnosti léčby
krátkodobých poruch spánku v ordinaci
praktického lékaře
MUDr. Milan Sova

sobota 5. září 2015

- 9.00–12.00** Kurz neodkladné péče (Workshop)
MUDr. Jiří Pokorný, Ph.D.
- 15.00–16.30** Využití přístrojové techniky u pacientů
s hypertenzní chorobou (TK Holter)
- analýza a rozbory výsledků AMTK
a oscilometrického vyšetření ABI
u pacientů v ordinaci VPL (Workshop)
MUDr. Igor Karen
- 17.00–17.30** Péče o revmatického pacienta v ordinaci VPL
MUDr. Dana Moravčíková
- 17.30–18.00** Racionální použití ATB v léčbě
respiračních onemocnění
a kůže v primární péči
MUDr. Igor Karen
- 18.00–18.30** 20 let, které otřásly sexem v České republice
MUDr. Zlatko Pastor, Ph.D.

Jak se můžete zaregistrovat?

1. Na webových stránkách www.praktik-intranet.cz
2. E-mailem: sekretariat@target-md.com

Program má postgraduální charakter a je garantován Českou lékařskou komorou a Českou asociací sester jako akce kontinuálního vzdělávání. Účastníci obdrží potvrzení o účasti s kredity ČLK/ČAS. Podmínkou pro získání kreditů je osobní účast na přednáškách.



Lékové interakce nových orálních antikoagulancií

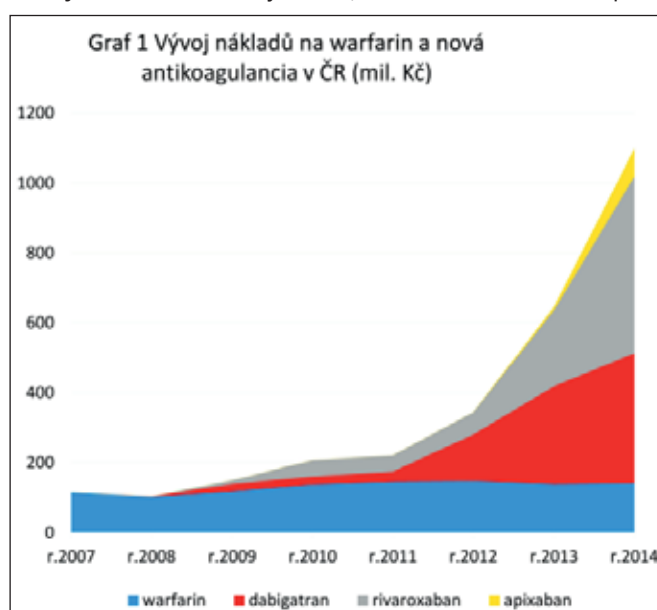
MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár
INFOPHARM a.s.

Úvod

Zavedení nových orálních antikoagulancií (NOAC, Non-vitamin K Oral AntiCoagulants) bylo označeno za nejvýznamnější inovaci ve farmakologii v prvním desetiletí našeho století. Nyní s odstupem můžeme lépe hodnotit přínosy a slabiny těchto léků, neboť bezpečnostní rizika NOAC, ke kterým patří i některé lékové interakce, nejsou zanedbatelná. Prospěch NOAC i jejich rizika je třeba poměřovat s prospěchem a rizikem warfarinu, neboť hlavním důvodem zavedení NOAC do praxe bylo nahradit warfarin lepším lékem. Warfarin je léčivo s prokázanými přínosy u řady indikací, zejména ve smyslu účinné léčby i prevence tromboembolické nemoci. Z dat SÚKLu (1) vyplývá, že spotřeba warfarinu za posledních 10 let stoupla z 6,5 na 11,5 definovaných denních dávek (DDD) na 1000 obyvatel a den, což znamená, že warfarinem je průběžně léčeno více než 100 000 obyvatel v ČR. K těmto pacientům je nyní třeba připočítat dalších 50 000 pacientů, kteří jsou léčeni NOAC. Náklady na NOAC ovšem mnohonásobně převýšily náklady na warfarin (viz graf 1), neboť NOAC jsou zhruba 50 krát dražší než warfarin. Zajímavé je, že ani několik let po vstupu NOAC na trh spotřeba warfarinu neklesla, což je zřejmě dáno tím, že antikoagulační léčba je indikována téměř u 200 000 obyvatel ČR a řada pacientů tuto léčbu v nedávné době zřejmě nedostávala, jak uvádí Bultas et al, 2011 (2).

Bultas J, 2015 (3) upozorňuje, že každý zásah do tak důležitého reparačního mechanismu, jakým je hemostáza, představuje určité riziko. Účinnost warfarinu je u různých pacientů značně odlišná, což je dáno rozdílnou genetickou výbavou. U některých vyvoláme předávkování warfa-

rinem již denní dávkou 1,5 mg, u jiných k vyvolání účinku nestačí ani 15 mg. Takové rozdíly jsou způsobeny rozdílnou genetickou výbavou pacientů. U mnoha pacientů účinnost warfarinu kolísá, což je v řadě případů způsobeno potravinovými a lékovými interakcemi. Proto je třeba účinek warfarinu na rozdíl od NOAC monitorovat pomocí protrombinového času, respektive INR. Možnost monitorování je však zároveň výhodou, neboť v daném čase přes-



ně víme, na jaké úrovni antikoagulace se pohybujeme a můžeme na případné výkyvy reagovat. U NOAC je situace v určitém ohledu jednodušší, neboť variabilita jejich účinku je podstatně menší a není vyžadováno rutinní sledová-

Tabulka 1: Základní charakteristiky warfarinu a NOAC, podle Bultas et al, 2015 a Cheng et al, 2014

	warfarin	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
mechanismus účinku	antivitamin K - inhibitor více faktorů	přímá kompetitivní inhibice trombinu	přímá kompetitivní inhibice faktoru Xa	
proléčivo	ne	ANO	ne	
plazmatický poločas	2–3 DNY	12–17 hod	5–9 hod, u seniorů 11–13 hod	11–14 hod
vyučování ledvinami	-	80 %	33 %*	25 %
riziko kumulace u renální insuficience	-	vysoké riziko, nutná redukce dávky, respektive Ki	nízké riziko	střední riziko
eliminace při jaterním selhání	snížená	neovlivněná	mírně snížená	
účast P-gp na bioeliminaci	-	ano, ale pouze u proléčiva - dabigatran etexilátu	ano	
účast isoenzymů CYP na biotransformaci	CYP2C9, méně CYP3A4	ne	CYP3A4	

* další třetina rivaroxabanu je eliminována ledvinami již jako inaktivní metabolit

ní jejich efektu. Za určitých okolností však premisa „jedné dávky pro všechny“ neplatí. Ukázalo se, že výskyt krvácení vzniklých během užívání NOAC je závislý na expozici antikoagulantů, je tedy třeba při preskripci zohledňovat skutečnosti, které vedou ke zvýšení plazmatických koncentrací NOAC, mezi které patří i lékové interakce. Bohužel účinky NOAC nelze snadno monitorovat (viz níže), o to důležitější je při jejich užívání přísně dodržovat pokyny uvedené v SPC těchto přípravků, které jsou volně dostupné na webových stránkách SÚKLu. Řadu praktických otázek týkajících se NOAH ve svých článcích řeší Bultas et al, 2015 (3,4,5) a také Vojáček et al, 2014 (6), naše práce je zaměřena především na lékové interakce NOAC.

Základní charakteristiky warfarinu a NOAC

Přehled základních charakteristik podává *tabulka 1*, sestavená podle údajů Bultas et al, 2015 (3,4,5) a Cheng et al, 2014 (7).

Je třeba upozornit, že dabigatran je podáván jako dabigatran-etexilát, který je substrátem glykoproteinu P (P-gp). Po absorpci z GIT je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě a který již substrátem P-gp není. Abychom snížili vliv působení inhibitorů P-gp na absorpci dabigatranu, je vhodné podávat nejprve dabigatran-etexilát a teprve za 2 hodiny inhibitor P-gp (například verapamil), viz níže.

Účinek NOAC se na rozdíl od warfarinu dostavuje v řádu několika málo hodin a poločas eliminace NOAC je úměrně tomu kratší. To má velký význam při krvácivé příhodě: Je-li způsobena NOAC, po přerušení jejich podávání jsou tyto eliminovány z organismu mnohem rychleji než warfarin. Porušení funkce ledvin má vliv na eliminaci NOAC, nikoliv však warfarinu. Klesne-li clearance kreatininu pod 30 ml/min, je eliminační poločas dabigatranu prodloužen na dvojnásobek. Expozice dabigatranem je

zvýšena u pacientů starších 75 let a u žen je o 40–50 % vyšší než u mužů.

Mechanismy farmakodynamických interakcí

Farmakodynamické interakce jsou takové, při kterých dojde ke změně účinku léčiva bez toho, aby byly změněny jeho plazmatické koncentrace a/nebo jiné farmakokinetické parametry. *Obrázek 1* ukazuje místa zásahu jednotlivých antikoagulantů do koagulační kaskády. Zatímco warfarin působí jako antivitamin K a tedy brání syntéze koagulačních faktorů v játrech, dabigatran je přímým inhibitorem trombinu (faktor II) a rivaroxaban a apixaban jsou přímými inhibitory aktivovaného faktoru X.

Při současném podávání různých typů léčiv a antikoagulačním a/nebo antiagregačním účinkem lze očekávat vzájemné zvýšení účinků, což bylo opakovaně prokázáno a tyto interakce se obecně považují za klinicky významné, což potvrzují i Bultas et al, 2015 (5).

Mechanismy farmakokinetických interakcí

Farmakokinetické interakce jsou takové, kdy jsou snižovány nebo zvyšovány plazmatické koncentrace léčivé látky v organismu. Tyto změny jsou zpravidla vyvolány změnou absorpce léčiva, distribuce léčiva v organismu, metabolismem léčiva a jeho eliminací (akronym ADME). Z *tabulky 2* vyplývá, že všechny NOAC jsou substráty P-gp a že rivaroxaban a apixaban jsou též substráty CYP3A4, proto v následujícím textu podáváme vysvětlení takových lékových interakcí.

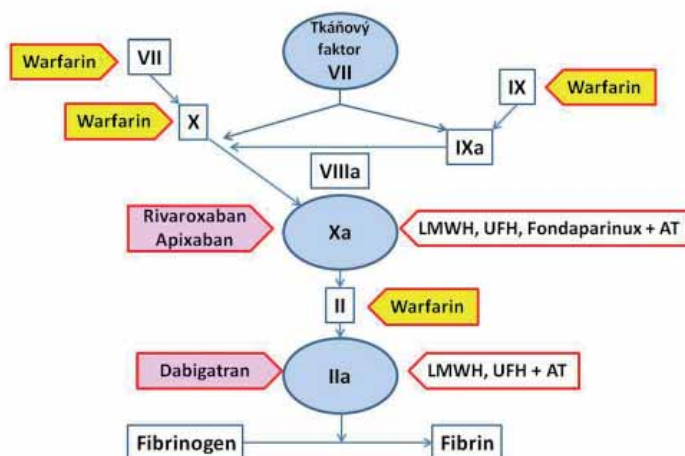
Cytochrom CYP3A4

U dvou třetin z léčiv, které jsou v organismu metabolizovány, tato metabolizace probíhá prostřednictvím cytochromu P450, který jsou lokalizován především v játrech a ve střevě. Cytochrom P450 tvoří pestrou rodinu asi 100 isoenzymů, z nichž 50 je u člověka významných. Jedním z nejvýznamnějších isoenzymů je CYP3A4, na němž se metabolizuje kromě jiných léčiv i rivaroxaban a apixaban. Jinými slovy, rivaroxaban a apixaban jsou substráty CYP3A4.

Rychlost metabolizace léčiv je možno změnit jinými léčivy, a to ve smyslu zpomalení, nebo urychlení jejich metabolizace. Látky, které zpomalují rychlost metabolizace na určitých isoenzymech se nazývají inhibitory. Tyto inhibitory snižují rychlost metabolizace substrátu a proto vedou ke zvýšení plazmatických koncentrací a tedy i expozice substrátem. Léčivé látky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, jako jsou například azolová antimykotika ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, klinicky významným způsobem zvyšují plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4, jako jsou například rivaroxaban a apixaban, a zvyšují tedy i jejich účinky.

Kromě inhibitorů existují i induktory jednotlivých isoenzymů, které zvyšují rychlost metabolizace. Mezi induktory CYP3A4 patří například

Obr 1 Koagulační kaskáda a místa působení jednotlivých léčiv



Vysvětlivky: LMWH - nízkomolekulární hepariny, UFH - nefrakcionovaný heparin, AT – antithrombin

rifampicin (lék proti tuberkulóze) a karbamazepin nebo fenytoin (antiepileptika) a dále třezalka tečkovaná, která je často využívána v lidovém léčitelství. Tyto léčivé látky urychlují metabolizaci substrátů CYP3A4 včetně rivaroxabanu a apixabanu a mohou tedy snížit jeho účinek.

Výše zmíněné lékové interakce jsou významné pro ty látky, jejichž eliminace je z velké míry závislá na cytochromu P450, kdežto u látek, které se převážně vylučují v nezměněné formě močí, se taková interakce vůbec nemusí projevit.

Glykoprotein P

Glykoprotein P (P-gp) a jiné transmembránové přenašeče transportují určité látky přes buněčnou membránu ven z buňky. Za jejich objev vděčíme onkologii: Při terapii nádorových onemocnění cytostatiky se ukázalo, že některé nádorové buňky se pomocí takových přenašečů dokáží cytostatik účinně zbavovat. Po opakovaných cyklech chemoterapie se mohou vyselektovat klony, jejichž nádorové buňky přetransportují veškeré cytostatikum, které do nich pronikne, přes buněčnou membránu opět ven. Takové nádorové buňky jsou vysoce rezistentní vůči podávaným cytostatikům a nádorové onemocnění se tak stává farmakorezistentní. Fyziologická funkce P-gp spočívá v ochraně organismu před toxickými látkami.

U léků, které jsou substráty P-gp (jsou jím přenášeny), glykoprotein P:

- omezuje jejich absorpci ze střevního lumen,
- omezuje jejich distribuci do mozku,
- podporuje jejich vylučování do žluči a do moči.

Substráty P-gp je kromě NOAC též řada dalších léků, například antipsychotika a antidepresiva.

Inhibitory P-gp snižují výše zmíněné účinky P-gp na jeho substráty, k nimž patří i rivaroxaban a apixaban, a tedy zvyšují absorpci dabigatran-etexilátu, rivaroxabanu a apixabanu a snižují jejich vylučování do žluči i moči.

Induktory P-gp urychlují činnost P-gp a proto snižují absorpci dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu ze střeva a jejich vylučování do žluči i moči. Nejsilnějšími induktory P-gp jsou rifampicin a karbamazepin.

Z výčtu výše zmíněných inhibitorů a induktorů je zřejmé, že řada léčiv působí současně jak na metabolizaci rivaroxabanu i apixabanu prostřednictvím CYP3A4, tak i na jejich transport prostřednictvím P-gp. Takové léky působí klinicky nejvýznamnější lékové interakce rivaroxabanu i apixabanu.

Význam farmakokinetických lékových interakcí

V dalším textu i v tabulce 4 uvádíme, jaké změny plazmatických koncentrací NOAC působí interagující léky. Silné inhibitory P-gp nebo CYP3A4, jako je např. ketokonazol, jsou z důvodů výrazného zvýšení plazmatických koncentrací NOAC kontraindikovány. U středně silných inhibitorů P-gp a CYP3A4 je situace složitější. Bultas et al, 2015 (5) při hodnocení významu farmakokinetických interakcí NOAC vychází ze studie RE-LY, ve které byla v jedné větvi podávána pacientům dávka 110 mg dvakrát denně, ve druhé větvi dávka 150 mg dvakrát denně, tedy o necelých 40 %

vyšší. Tato vyšší dávka vedla ke zvýšení frekvence všech závažných krvácení o 20 %, přičemž závažná krvácení do GIT byla zvýšena o 37 %. Proto lze konstatovat, že i relativně malé zvýšení koncentrace antikoagulancia typu NOAC vede k nárůstu četnosti hemoragických příhod a tedy že takové interakce jsou klinicky významné, i když to výrobci v SPC vždy nezdůrazňují. Bultas, 2015 (3,5) konstatuje, že takové zvýšení plazmatických koncentrací může pacienty ohrozit, a to zejména krvácením z GIT. Z klinické praxe je zřejmé, že ohrožení jsou zejména pacienti s tělesnou hmotností nižší než 60 kg a/nebo s renálním selháním a/nebo senioři, v dalším textu tyto skupiny označujeme jako „citliví pacienti“. Ke krvácivé příhodě totiž zpravidla dochází při současném působení více faktorů, mezi něž patří i současné podávání středně silného inhibitoru P-gp a CYP3A4.

Lékové interakce NOAC

Protože NOAC jsou na trhu poměrně krátkou dobu a informace z běžné klinické praxe jsou zatím omezené, hlavním zdrojem informací o lékových interakcích jsou fáze I – III klinických studií, které jsou uváděny v souhrnech údajů o přípravku (SPC) přípravku Pradaxa (8), Xarelto (9) a Eliquis (10). V řadě případů se jedná o interakce, které nebyly u lidí přímo zjištěny, ale které výrobci předpokládají na základě analogií s jinými podobnými léčivy. V následujícím textu přinášíme lékové interakce NOAC podle jednotlivých lékových tříd tak, jak je popisují jednotlivá SPC s tím, že vždy doplňujeme i údaje z jiných zdrojů, pokud jsou takové dostupné. Zkrácený přehled interakcí uvádíme v tabulce 2.

Antacida

Pantoprazol snížil plazmatické koncentrace dabigatranu o 30 %, což zřejmě není klinicky významné, významné interakce se nepředpokládají ani u jiných inhibitorů protonové pumpy nebo antagonistů H₂ receptorů, jako je např. ranitidin, u žádného z NOAC.

Antikoagulační léčiva

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, jako jsou například nízkomolekulární hepariny (LMWH) i nefrakcionovaný heparin (UFH), fondaparinux, warfarin a ostatní NOAC, potencuje účinek NOAC. Proto je jejich souběžné podávání kontraindikováno pro všechna NOAC s výjimkou stavů, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby nebo když je UFH podáván pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru.

Antiagregační léčiva a NOAC

Z údajů získaných ve fázi III studie RE-LY bylo zjištěno, že současné podávání antiagregancií, ASA nebo klopidoogrelu přibližně zdvojnásobuje riziko závažného krvácení jak u dabigatranu, tak u warfarinu, podobně i u rivaroxabanu a apixabanu se doporučuje opatrnost, kombinovat klopidoogrel s apixabanem není doporučeno (10). Tikagrelor též zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatranu, proto se nasycovací dávky tikagreloru doporučují podávat s odstupem alespoň dvou hodin. Z tabulky 3 je zřejmé, že počty krvácivých příhod se při současném podávání jednoho antiagregancia zvyšují a že duální antiagregace tato čísla dále zdvojnásobují.

Tabulka 2: Přehled lékových interakcí NOAC (převážně podle SPC jednotlivých přípravků)

ATC	Léčivo	Mechanismus	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
A02 antacida	pantoprazol	kompetice P-gp	snížení Dabi o 30 %, NE-rel.	nepředpokládají se závažné Li	nepředpokládají se závažné Li
B01AA03	warfarin	pot AA a AK	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!
B01AB	hepariny	pot AA a AK	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!
B01AC04	klopidogrel	pot AA a AK	zvýšení krvácivosti	někteří pac. zvýšení krvácivosti	není doporučeno, Ki
B01AC06	KAS	pot AA a AK	zvýšení krvácivosti	zvýšení krvácivosti, opatrnost!	zvýšení krvácivosti, opatrnost!
B01AC24	tikagrelor	inh P-gp a pot AA a AK	zvýšení Dabi o 26–49 %	předpokládá se podobné zvýšení krvácivosti jako u jiných NOAC	zvýšení krvácivosti, opatrnost!
B01AE-F	jiná NOAC	pot AA a AK	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!
B01AX05	fondaparinux	pot AA a AK	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, Ki!	zvýšení krvácivosti, opatrnost!
C01BD01	amiodaron	inh P-gp, CYP3A4	zvýšení Dabi o 60 %, snížit Dabi	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	minimální zvýšení Api
C01BD07	dronedaron	inh P-gp, CYP3A4	zvýšení Dabi více než 2 násobně, Ki!	zvýšení Riva, Ki	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!
C08DA01	verapamil	inh P-gp, CYP3A4	zvýšení Dabi o 20–180 %, odstup dávek, sledovat	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	minimální zvýšení Api
C08DB01	diltiazem	inh CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	zvýšení o 40 %, NE-rel.
J01AF09	klarithromycin	inh P-gp, CYP3A4	zvýšení Dabi o 19 %, sledovat	zvýšení Riva o 50 %, NE-rel.	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!
J02AB02	ketokonazol	inh P-gp, CYP3A4	zvýšení Dabi o 150 %, Ki!	zvýšení Riva o 250 %, Ki	zvýšení Api o 100 %, Ki
J02AC01	flukonazol	inh CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	zvýšení Riva o 40 %, NE-rel.	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!
J002AC02	itrakonazol	inh P-gp, CYP3A4	zvšení Dabi, Ki!	zvýšení Riva, Ki	zvýšení Api, Ki
J02AC03	vorikonazol	inh P-gp, CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	zvýšení Riva, Ki	zvýšení Api, Ki
J02AC04	posakonazol	inh P-gp, CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	zvýšení Riva, Ki	zvýšení Api, Ki
J04AB02	rifampicin	indukce P-gp	snížení Dabi o 67 %, Ki!	snížení Riva, Ki!	snížení Api o 54 %, opatrnost!*
J05AE	inh proteáz	inh P-gp, CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	zvýšení Riva, Ki	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!
L04AD01	cyklosporin	inh P-gp	výrazné zvýšení Dabi, Ki!	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!
M01A	NSA obecně	pot AA účinků	krátce: beze změn, dlouze: zvýšení krvácivosti cca o 50 %	zvýšení krvácivosti, opatrnost!	zvýšení krvácivosti, opatrnost!
M01AE02	naproxen	pot AA účinků	výrobce Li nezmiňuje, platí zřejmě totéž co pro NSA obecně	někteří pac. zvýšení krvácivosti	zvýšení Api o 50 %
N03AB02	fenytoin	indukce P-gp	snížení Dabi, Ki!	snížení Riva, Ki!	snížení Api, opatrnost!*
N03FA01	karbamazepin	indukce P-gp	snížení Dabi, Ki!	snížení Riva, Ki!	snížení Api, opatrnost!*
N06A	SSRI a SNRI	porucha fce trombocytů	zvýšení krvácivosti	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrnost!
Jiné	třezalka	indukce P-gp	snížení Dabi, Ki!	snížení Riva, Ki!	snížení Api, opatrnost!*

Poznámka * (apixaban): U silných induktorů při preventivním podávání výrobce doporučuje opatrnost.

Vysvětlivky:

Ki! – kontraindikovaná kombinace, které je třeba se vyhnout

Ki – výrobce nedoporučuje kombinovat (a tedy je vhodné se takové kombinaci vyhnout)

inh – inhibice

ind – indukce)

pot – potenciace

AA – antiagregační

AK – antikoagulační

P-gp – glykoprotein P

NE-rel. – výrobce nepovažuje za relevantní

Citlivý pacient: Pacient s hmotností pod 60 kg a/nebo s renální nedostatečností a/nebo senior

Tabulka 3: Počty pacientů s krvácivými příhodami, které byly hlášeny v pěti velkých klinických studiích během současného podávání antiagregační terapie jedním nebo dvěma antiagregancii, podle Hellwig et al, 2013 (11).

Studie	Sledované léčivo	Podávání jednoho antiagregancia		Podávání dvou anti-agregancí	
		Léčivo	Placebo	Léčivo	Placebo
APPRAISE-I	Apixaban 2,5 mg 2xd, 5 mg 1xd, nebo placebo	5/152	4/143	38/466	14/449
APPRAISE-II	Apixaban 2,5 mg 2xd, 5 mg 1xd, nebo placebo	15/773	4/718	102/2940	41/2924
ATLAS ACS-TIMI46	Rivaroxaban 5 mg 1xd nebo 2xd, nebo placebo	10/253	4/253	63/584	33/907
ATLAS ACS2-TIMI51	Rivaroxaban 2,5 mg nebo 5 mg 2xd	-	-	1129/10229	282/5113
REDEEM	Dabigatran 50, 75, 110 nebo 150 mg 2xd nebo placebo	-	-	88/1490	8/371

Antiarytmika amiodaron a dronedaron a NOAC

Obě antiarytmika jsou inhibitory P-gp i CYP3A4 a tedy zvyšují plazmatické koncentrace všech NOAC, otázkou však je, jakou měrou. Jednorázová dávka amiodaronu 600 mg p. o. zvýšila plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu asi o 60 % a maximální plazmatické koncentrace o 50 %. Protože amiodaron má extrémně dlouhý plazmatický poločas, může se interakce projevit ještě týdny po vysazení amiodaronu. Při preventivním podávání dabigatranu je při jeho kombinaci s amiodaronem vhodné snížit jeho dávku na 75 mg denně, obecně je třeba zachovávat značnou opatrnost. Výrobce apixabanu (10) očekává pouze minimální zvýšení plazmatických koncentrací apixabanu při jeho podávání s amiodaronem, o takové interakci se výrobce rivaroxabanu nezmiňuje, ale u citlivých pacientů může jít o interakci významnou. Dronedaron opakovaně podávaný zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu o 136 %, pokud byly oba léky podávány současně, a pouze o 60 %, pokud byl dronedaron podán s odstupem 2 hodin po podání dabigatranu. V ČR výrobci dabigatranu (8) i rivaroxabanu (9) považují jeho podávání s dronedaronem za kontraindikované. Pro apixaban je možno očekávat podobné působení, i když interakci jeho výrobce s dronedaronem neuvádí.

Verapamil a diltiazem a NOAC

Blokátory kalciového kanálu verapamil a diltiazem jsou inhibitory CYP3A4, přičemž verapamil je silnějším inhibitorem než diltiazem a inhibuje též P-gp. Výrobce dabigatranu (8) uvádí, že s verapamil s okamžitým uvolňováním zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu po prvním podání verapamilu o 180 % a po opakovaných podáních verapamilu o 70 %, ale opakované dávky verapamilu s prodlouženým podáváním zvýšily plochu pod křivkou dabigatranu pouze o 50 %. Proto výrobce doporučuje dávku dabigatranu snížit. Nebyla však pozorovaná významná interakce v případě, že byl verapamil podán 2 hodiny po podání dabigatranu, vzestup plazmatických koncentrací dabigatranu byl pouze 20 %. Vysvětlením je, že dabigatran (podaný jako dabigatran-etexilát) je po 2 hodinách již plně absorbován z GIT a že substrátem P-gp je pouze dabigatran-etexilát, nikoliv samotný aktivní dabigatran. V rámci klinické studie RE-LY Liesenfeld et al, 2011 (12) zjistili, že verapamil zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu průměrně o 23 % ($p < 0,001$). Pokud je tedy verapamil podán 2 hodiny po podání dabigatranu, není třeba dávky dabigatranu snižovat a pouze je vhodné pacienty sledovat. Výrobce rivaroxabanu (9) se o jeho interakci s verapamilem ani s diltiazemem nezmiňuje. Výrobce apixabanu (10) uvádí, že diltiazem způsobil pouze 40 % nárůst plochy pod křivkou plazmatických koncentrací apixabanu, což prý není klinicky významné a že i v případě verapamilu lze očekávat takové minimální změny plazmatických koncentrací apixabanu. Lze však usoudit, že přinejmenším u citlivých pacientů by interakce verapamilu i diltiazemu s rivaroxabanem i apixabanem mohla být klinicky významná (viz výše).

Klarithromycin a NOAC

Klarithromycin je inhibitorem P-gp i CYP3A4. Výrobce dabigatranu (8) uvádí, že u zdravých dobrovolníků klarithromy-

cin způsobil pouze 20 % vzestup plochy pod křivkou dabigatranu, avšak nelze vyloučit klinicky významný vzestup u některých pacientů, zejména u těch se sníženou funkcí ledvin. Výrobce rivaroxabanu (9) zmiňuje 50 % vzestup plochy pod křivkou rivaroxabanu, což nepovažuje za klinicky významné. Výrobce apixabanu (10) se o takové interakci nezmiňuje vůbec. Naštěstí klarithromycin se podává po časově omezený časový úsek, jinak by se mohlo jednat o klinicky významnou interakci přinejmenším u citlivých pacientů.

Azolová antimykotika a NOAC

Systémově podávaná antimykotika se užívají u řady nemocných, od vaginálních mykóz nebo onychomýkóz až po závažná systémová onemocnění u imunokomprimovaných pacientů. Ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol jsou silnými inhibitory P-gp a zároveň silnými inhibitory CYP3A4. Opakovaně podávaný ketokonazol 400 mg denně zvýšil plochu pod křivkou dabigatranu o 153 % (8), u rivaroxabanu byl pozorován 250 % nárůst (9) a u apixabanu 100 % nárůst (10). Výrobce dabigatranu považuje za kontraindikované jeho podávání s ketokonazolem a itraconazolem, výrobce rivaroxabanu též s vorikonazolem a posakonazolem. Výrobce apixabanu považuje jeho kombinaci s uvedenými antimykotiky za „nedoporučené“, což má z hlediska právní zodpovědnosti lékaře stejný význam jako „kontraindikované“.

Flukonazol, který je pouze středně silným inhibitorem CYP3A4, zvýšil plazmatické koncentrace rivaroxabanu o 40 %, což výrobce rivaroxabanu považuje za klinicky nevýznamné, výrobci dabigatranu ani apixabanu se o takové interakci nezmiňují. Obecně lze považovat interakce azolových antimykotik a NOAC za významné i tam, kde je výrobci přímo nezmiňují, přinejmenším u citlivých pacientů.

Inhibitory proteáz a NOAC

Inhibitory proteáz, jako je například ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir a další, jsou důležitou složkou kombinované léčby HIV. Tato léčiva jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp. Mueck et al, 2013 (13) ve studii u 18 zdravých dobrovolníků podávali ritonavir 600 mg denně po dobu 5 dnů, před zahájením podávání ritonaviru a s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka rivaroxabanu (9) ve výši 10 mg. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou rivaroxabanu o 153 % a ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 55 %, výrobce rivaroxabanu takovou kombinaci nedoporučuje. U dabigatranu ani apixabanu taková interakce nebyla zkoumána a jejich výrobci nedoporučují současné podávání inhibitorů proteáz s dabigatranem ani s apixabanem, neboť se předpokládá podobné zvýšení jejich plazmatických koncentrací jako u rivaroxabanu. Obecně lze považovat interakce inhibitorů proteáz a NOAC za významné i tam, kde je výrobci přímo nezmiňují, přinejmenším u citlivých pacientů.

Cyklosporin a NOAC

Cyklosporin je imunosupresivum široce užívané nejen u pacientů po transplantaci orgánů, ale též u nejruznějších autoimunních onemocnění. Je silným inhibitorem P-gp. Výrobce dabigatranu (8) považuje jeho současné podává-

ní s cyklosporinem za kontraindikované, neboť z analogie s ketokonazolem očekává výrazné zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu. Interakce cyklosporinu s rivaroxabanem ani apixabanem nebyla zkoumána a jejich výroci se o ní nezmiňují, ale taková interakce může být významná přinejmenším u citlivých pacientů.

Nesteroidní antiflogistika a NOAC

Krátkodobé podávání NSA v rámci pooperační analgezie souběžně s dabigatranem nepřineslo žádné navýšení rizika krvácení, avšak při chronickém podávání ve studii RE-LY NSA zvýšila riziko krvácení přibližně o polovinu jak u dabigatranu, tak u warfarinu, proto výrobce dabigatranu (8) doporučuje pacienty užívající oba léky pečlivě sledovat. Ve studii u 11 zdravých dobrovolníků autorů Kubitz et al, 2007 (14) naproxen nezvýšil účinek rivaroxabanu na aktivitu faktoru Xa, na protrombinový čas, na aPPT ani na HepTest, avšak statisticky významně prodloužil krvácivost. U většiny dobrovolníků nebylo takové prodloužení klinicky významné, avšak u jednoho z nich ano. Kwong et al, 2012 (15) provedli analýzu čtyř studií fáze 3 RECORD u 6 093 pacientů léčených rivaroxabanem, z nichž 4 396 po určitou dobu užívalo NSA. U pacientů se samotným rivaroxabanem byla četnost krvácivých příhod 1,26 na 100 pacientotýdnů a u pacientů s rivaroxabanem, kteří po určitou dobu užívali NSA, byla četnost krvácivých příhod 2,67 na 100 pacientotýdnů, rozdíl byl na hranici statistické významnosti. Četnost velkých krvácivých příhod byla u pacientů léčených samotným rivaroxabanem 0,57 na 100 pacientotýdnů a u pacientů s rivaroxabanem, kteří po určitou dobu užívali NSA, byla tato četnost 1,15 na 100 pacientotýdnů, tento rozdíl však nepřekročil hladinu statistické významnosti. Interakce apixaban – naproxen: Ve studii autorů Frost et al, 2014 (16) u 21 zdravých dobrovolníků 500 mg naproxenu nezměnilo výsledky testu agregace trombocytů indukované kyselinou arachidonovou, INR ani anti-Xa aktivity, avšak došlo k prodloužení krvácivosti: Délka krvácení měřená 3 hodiny po podání naproxenu činila 6,9 minut, po podání apixabanu 5,8 minut a po podání naproxenu i apixabanu 9,1 minut. Výrobci dabigatranu, rivaroxabanu i apixabanu proto doporučují opatrnost při současném podávání NSA.

Antiepileptika fenytoin a karbamazepin a NOAC

Obě uvedená antiepileptika jsou silnými induktory P-gp a CYP3A4, tímto mechanismem snižují absorpci dabigatranu, rivaroxabanu i apixabanu z GIT a urychlují jejich vylučování z organismu a tedy snižují jejich plazmatické koncentrace (8, 9, 10).

Antidepresiva typu SSRI a SNRI a NOAC

Mezi antidepresiva typu SSRI patří fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin a escitalopram, mezi SNRI patří venlafaxin a duloxetin. Tato antidepresiva, která selektivně inhibují zpětné vstřebávání serotoninu (a SNRI serotoninu a noradrenalinu) tímto působením narušují schopnost krevních destiček k agregaci. Krevní destičky totiž serotonin ke své činnosti potřebují, uvolňují jej v místě poškození cév, avšak samy o sobě serotonin nevytváří, nýbrž jej vstřebávají z okolí. Inhibitory (zpětného) vstřebávání serotoninu tuto schopnost blokuje, jak uvádí

Labos et al, 2011 (17) a tímto způsobem do jisté míry potlačují činnost krevních destiček. Je známo, že samotné SSRI zvyšují frekvenci krvácivých příhod zejména první měsíc po zahájení jejich podávání a že zvyšují frekvenci krvácivých komplikací způsobených současným podáváním kyseliny acetylsalicylové, NSA a warfarinu, je tedy logické předpokládat, že podobně tomu bude i u NOAC. Výrobce dabigatranu (8) na tuto interakci upozorňuje a uvádí, že SSRI a SNRI ve studii RE-LY zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách, výrobci rivaroxabanu ani apixabanu tuto interakci v SPC neuvádí, lze však předpokládat, že se vyskytuje i u těchto NOAC a že může být klinicky významná přinejmenším u citlivých pacientů.

Třezalka tečkovaná a NOAC

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) je léčivá bylina, která se užívá v různých indikacích v přírodním léčitelství, včetně „očistění organismu“. Organismus ovšem očisťuje i od řady léčiv, neboť je induktorem P-gp, CYP3A4 a řady dalších isoenzymů P450. Výrobci dabigatranu, rivaroxabanu i apixabanu (8, 9, 10) doporučují vyhnout se jejímu podávání s uvedenými NOAC, neboť předpokládají, že třezalka snižuje plazmatické koncentrace a tedy i účinnost těchto léčiv.

Monitorování účinku NOAC

Účinek NOAC nemusí být monitorován, ale existují situace, kdy je vhodné jejich účinek změřit, jako například u lékových interakcí. Kvasnička et al, 2013 (18) ve své přehledové práci uvádí, že účinek dabigatranu je možno měřit testem aPTT, který je snadno dostupný, avšak tento test má omezenou citlivost, neboť není vhodný pro přesné stanovení antikoagulačního účinku, zvláště při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Citlivějším testem je např. kalibrováný ředěný (dilutovaný) trombinový test (dTT) se setem Hemoclot. Lze užít také ekarínový test, překročení trojnásobku horní hranice normálních hodnot v době „minima“ účinku léku ukazuje na hrozící riziko krvácení, ale tento test je drahý a nebývá dostupný. Pro rivaroxaban a apixaban není test aPTT vhodný, doporučovány jsou chromogenní metody stanovení anti-Xa aktivity. Kromě toho je možno též stanovit plazmatické koncentrace jednotlivých léčiv, při interpretaci výsledků je samozřejmě nutno zohlednit dobu, která uplynula od podání léčiva, pokud možno je třeba odebrat vzorek krve těsně před podáním další dávky NOAC, aby výsledek mohl být lépe interpretován.

Postup při předávkování NOAC

Jak postupovat v případě předávkování nebo krvácení popisují Klauser et al, 2013, (19). Doporučuje se přerušit podávání NOAC, podat aktivní (živočišné) uhlí a symptomaticky léčit krevními produkty nebo plnou krví. V případě rivaroxabanu a apixabanu je možno zvážit podání koncentráty protrombinového komplexu (PCC) nebo aktivovaného PCC (přípravek FEIBA) nebo faktoru VIIa, jedná se ale o dosti drahou léčbu, přičemž uvedenou indikaci tato léčiva v SPC nemají, šlo by tedy o „off-label“ podání. U dabigatranu je třeba udržovat dostatečnou diurézu a doporučuje se podat čerstvě zmraženou plazmu. Částečného úspěchu

bylo dosaženo podáním faktoru VIIa a aktivovaného PCC. Očekává se, že tento neuspokojivý stav bude brzy změněn: Ve fázi III klinického hodnocení (tedy „za dveřmi“) je univerzální antidotum rivaroxabanu i apixabanu jménem adaxanet alfa a antidotum pro dabigatran idarucizumab. Ve fázi II je zajímavá molekula aripazin (PER977), která by měla být univerzálním antidotem NOAC.

Diskuse

NOAC se v současné době staly součástí našich terapeutických schémat a v některých případech je mohou na úhradu zdravotních pojišťoven předepisovat i praktičtí lékaři. Jejich širšímu rozšíření stojí v cestě kromě jiného i jejich vysoká cena a tedy i vysoká úhrada, jak uvádí *tabulka 4* (20), a také poněkud nepřehledné podmínky úhrady (21).

Bez omezení na odbornost lze NOAC předepisovat v rámci primární prevence žilních tromboembolií u pacientů, kteří podstoupili elektivní operativní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, tedy při krátkodobém podávání. Specialisté (INT, KAR, NEU a u rivaroxabanu též HEM, ORT, CHI) mohou NOAC předepisovat v zásadě v indikacích warfarinu (kromě pacientů s umělými chlopenními náhradami), v případě nemožnosti kontrol INR, nemožnosti udržet INR v terapeutickém rozmezí a v přítomnosti dvou a více rizikových faktorů. Rivaroxaban je hrazen též v indikaci tzv. idiopatické trombózy a u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou. Bohužel SUKL stanovil různá omezení pro různá balení NOAC (21).

Nebezpečí krvácivých příhod bylo popsáno jednak v klinických studiích v reálné klinické praxi. Výsledky klinických studií napovídají, že bezpečnost NOAC je poněkud vyšší než je bezpečnost warfarinu. V metaanalýze 15 randomizovaných studií Cameron et al, 2014 (22) zjistili, že léčba rivaroxabanem a dabigatranem v dávce 150 mg dvakrát denně přináší srovnatelné riziko s léčbou warfarinem a že apixaban i dabigatran v dávce 110 mg dvakrát denně snižují počet velkých krvácivých příhod oproti warfarinu o 18 až 24 na 1000 pacientů za rok. Ve studii RE-LY frekvence velkých krvácivých příhod byla při podávání dabigatranu 110 mg dvakrát denně o 20 % nižší než při podávání warfarinu (4). Mezi „skleníkovým“ prostředím klinických studií, kdy jsou důsledně dodržována všechna bezpečnostní kritéria, a klinickou praxí, kdy bývají pravidla porušována, však může být

významný rozdíl, jak upozorňují Bultas et al, 2015 (5). Minimálně to platí do té doby, než si lékaři nový léčebný postup osvojí. Příkladem může být Nový Zéland, kde byl v prvních měsících po zavedení NOAC do klinické praxe pozorován výrazný nárůst výskytu závažného krvácení, a to zejména krvácení do GIT, jak popisuje Harper et al, 2012 (23). Bylo zjištěno, že tento nárůst byl způsoben chybným způsobem převodu pacientů z warfarinu na dabigatran a podáváním dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí, přičemž ke krvácivé příhodě přispěl vysoký věk pacientů a nízká hmotnost pod 60 kg. Podobné varování přinesla populační studie Sorensen et al, 2011 (24), kde byl zaznamenán vyšší výskyt krvácivých příhod při podávání dabigatranu 110 mg dvakrát denně než u warfarinu. Ve studii nad databází Medicare, USA autorů Hernandez et al, 2015 (25) podávání dabigatranu 150 mg dvakrát denně bylo spojeno s 1,58 krát (1,36–1,83 na 95 % hladině spolehlivosti) vyšším rizikem vzniku krvácivé příhody oproti warfarinu, přičemž se zpravidla jednalo o závažné krvácení do GIT. Zajímavé ale je, že riziko intrakraniálního krvácení bylo při podávání dabigatranu nižší než u warfarinu. Tronsco et al, 2014 upozorňují (26), že nerespektování snížení dávky NOAC při lékových interakcích patří mezi nejčastější chyby, které vedou ke krvácivé příhodě.

Je vhodné převádět pacienty z warfarinu na NOAC z důvodů lékových interakcí?

Autoři Karetová a Bultas, 2013 (27) doporučují, aby na NOAC nebyli převáděni ti pacienti, kteří dobře tolerují warfarin a kteří mají INR ve více než 65 % stanovení INR v terapeutickém limitu (zpravidla 2–3). Pro léčbu NOAC nejsou vhodní ani pacienti v pokročilé fázi renální insuficience (clearance kreatininu pod 30 ml/min), i když bioakumulace hrozí především u dabigatranu. Také nemocní s umělými chlopenními náhradami nemohou být NOAC léčeni. Pacienti s onemocněním GIT s vyšším rizikem vzniku krvácení (např. divertikulóza, nespecifický zánět střeva a vředová choroba GIT) jsou v případě současného kardiovaskulárního onemocnění indikováni spíše k léčbě warfarinem, protože reverze jeho účinku je v případě krvácení rychle schůdná. Ostatně dabigatran sám o sobě vyvolává dyspepsii u 10 % pacientů. Zapomětliví pacienti by (snad) měli být též raději léčeni warfarinem, neboť vynechání jedné dávky warfarinu (na rozdíl od NOAC) ještě neznamená snížení ochrany.

Tabulka 4: Úhrada warfarinu a nových orálních antikoagulantů

	Dávky denně (mg)	Přípravek	Balení	Úhrada Kč	Průměrný doplatek Kč / bal.*
warfarin	5	Warfarin Orion	100x5mg	121 Kč	0 Kč
dabigatran	220	Pradaxa	3x60x110 mg	6 079 Kč	807 Kč
rivaroxaban	10	Xarelto	100x10 mg	7 923 Kč	0 Kč
apixaban	5	Eliquis	168x2,5 mg	2 670 Kč	2 718 Kč

*Průměrné doplatky byly zjištěny z webové stránky Ministerstva zdravotnictví (23) dne 24. 4. 2015, úhrady byly zjištěny ze Seznamu léčivých přípravků SÚKL platného od 2. dubna 2015 (21).

U farmakodynamických interakcí antikoagulancií, např. s antiagregancii, s NSA, s antidepresivy SSRI, lze předpokládat stejnou míru interakce warfarinu i NOAC, proto by převod pacientů z warfarinu na NOAC z důvodů takové interakce neměl smysl. Řada dalších léků, které interagují s warfarinem, interaguje i s NOAC, jako například amiodaron, verapamil, azolová antimykotika, klarithromycin, a další. Protože u warfarinu na rozdíl od NOAC lze jeho dávku dobře vytitrovat za pomoci INR, od převedení na NOAC bychom nemohli očekávat žádný užitek.

Závěr

Výše uvedený výčet interakcí NOAC je pravděpodobně neúplný, protože lze očekávat, že některé z lékových interakcí, které se projeví pouze u menší části pacientů, dosud nebyly objeveny. Naopak u warfarinu, který představuje alternativní léčbu, bylo publikováno velké množství poznat-

ků z reálné klinické praxe a lékových interakcí známe více, ale v řadě případů jsou důkazy o lékové interakci přesvědčivé a na změně účinku warfarinu se významně podílely i jiné vlivy, jako například horečka u interakce warfarinu s antibiotiky. Přesto lze odhadnout, že NOAC mají méně klinicky významných interakcí než warfarin, a podávání NOAC se obecně považuje za méně rizikové než podávání warfarinu. Aby tomu tak bylo i ve skutečnosti u našich pacientů, je třeba jejich klinický stav pečlivě sledovat a dodržovat ustanovení, která v SPC uvádí výrobci NOAC, včetně těch, které se týkají lékových interakcí. Protože řada skutečností o těchto relativně nových lécích nemůže být ještě dobře známa, je třeba, aby lékaři hlásili jejich nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, což lze snadno učinit pomocí internetu (28), neboť jde o bezpečnou léčbu nás všech, kteří léky užíváme.

Literatura

- Elektronická databáze AISLP, 2015.2, verze platná od 1. 4. 2015, a předcházející verze
- Bultas J: Nová antikoagulancia k profylaxi tromboembolie u pacientů s fibrilací síní. *Medicína pro praxi* 2011; (2): 44-49
- Bultas J: Nová perorální antikoagulancia – přednosti a úskalí léčby. *Gastroent Hepatol* 2015; 69 (2), v tisku
- Bultas J, Karetová D: Výběr nemocných k léčbě NOAC – co zohlednit? *Interní medicína pro praxi*, 2015; 17(3): v tisku
- Bultas J, Karetová D: Nová perorální antikoagulancia – o čem se nemluví. *Remedia*, 2015; 25 (2): v tisku
- Vojáček J: Praktické otázky léčby novými antitrombotiky. *Vnitř Lék* 2014; 389-395
- Cheng JW, Barillari: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharmacol Ther* 2014; 39: 118-135
- SPC přípravku Pradaxa, Boehringer Ingelheim, 2014, SUKL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- SPC přípravku Xarelto, Bayer Pharma, 2014, SUKL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- SPC přípravku Eliquis, Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, 2014, SUKL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- Hellwig T, Gulseth M: Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: What do they mean for patients with atrial fibrillation? *Am J Pharmacother* 2013; 47: 1478-1487
- Liesenfeld HK, Lehr T, Dansirikul C, et al: Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2168-2175
- Mueck W, Kubitz D, Becka M: Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 455-466
- Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlendorf M: Rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 469-476
- Kwong LM, Tong LM: Drug interactions with rivaroxaban following total joint replacement surgery. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1232-1238
- Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al: Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 877-885
- Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, et al: Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011; 183: 1835-1843
- Kvasnička J, Malíková I: Laboratorní kontrola nových přímých antikoagulancií. *Remedia* 2014; 24: 108-112
- Klauser W, Dütch M: Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. *Musculoskelet Surg* 2013; 97: 189-197
- Seznam léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění, <http://www.sukl.cz/sukl/oprava-predchoziho-seznamu-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-2-4-2015>
- Pomocné číselníky XLS.zip, <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-4-2015>
- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al: Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Br med J Open* 2014; 4(6) Jun 2, e004301. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004301. <http://bmjopen.bmj.com/content/4/6/e004301.long>
- Harper P, Young L, Merriman E: Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012; 366: 864-866
- Sorensen R, Gaislason G, Torp-Pederson C, et al: Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *Br Med J Open* 2013; 3: (5). pii: e002758. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
- Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y: Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (1) 18-24, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8398.
- Tronsco A, Diogene E: Dabigatran and rivaroxaban prescription for atrial fibrillation in Catalonia, Spain: the need to manage the introduction of new medicines. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 249-250
- Karetová D, Bultas J: Perorální antitrombotická léčba v roce 2013 – přehled léčiv, indikace a řešení komplikací léčby. *Geriatric a gerontologie* 2013; 2: 16-23
- Webová stránka SÚKL: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>



Léčba hypertenze k dlouhodobé spokojenosti pacienta i lékaře

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

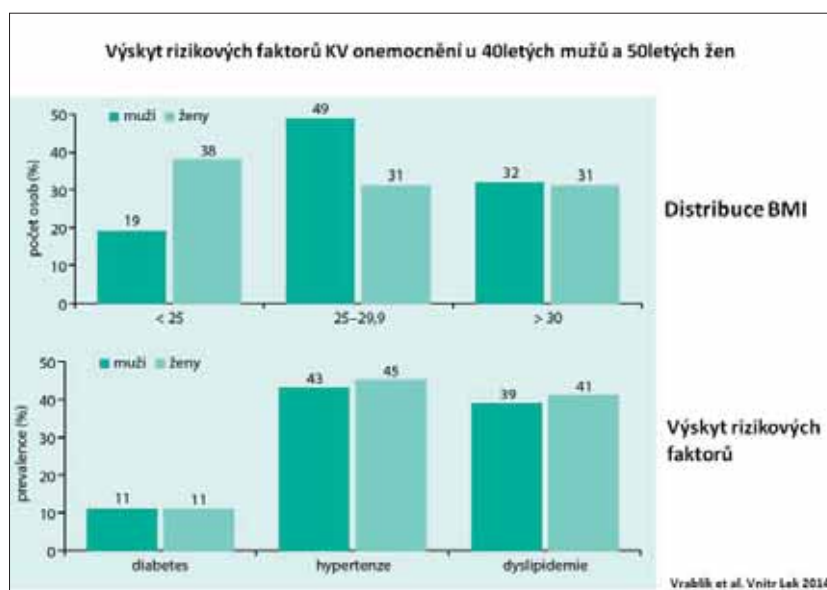
Centrum preventivní kardiologie, 3. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Komplikace aterosklerózy vznikají plíživě a pomalu během desítek let. U někoho v souvislosti s nepříznivou konstelací rizik dochází k akceleraci aterosklerózy a koronární nebo cerebrovaskulární příhody aterosklerotické etiologie se nevyhnou ani osobám před čtyřicátým rokem věku. Přitom tabulky SCORE sloužící k odhadu rizika koronární příhody naznačují, že riziko ve věkových skupinách pod 40 let je nízké. Ve skutečnosti nemálo mladších osob má kumulaci rizikových faktorů a často neuspokojivě kontrolovanou, jak dokumentovalo nedávno provedené šetření v ambulancích praktických lékařů (obrázek 1).

Dokonce víme, že nositel byt i jediného rizikového faktoru má z dlouhodobého hlediska (30–40 let) riziko cévních příhod zvýšené 6–7krát ve srovnání s osobou s optimální konstelací rizik. Navíc jsme se ze zcela nedávno uzavřených studií sledujících vliv nejmodernějších antidiabetik na makrovaskulární riziko opět dozvěděli, že ani od těchto léčiv nemůžeme očekávat zásadní snížení výskytu makrovaskulárních komplikací diabetu. Vracíme se tak ke konceptu úspěšných studií s diabetiky 2. typu (UKPDS, STENO), které doložily, že včasnost a komplexnost zahájení intervence jsou rozhodujícími faktory. Víme tedy, že s léčbou rizikových nemáme otálet a v té souvislosti se do popředí dostává otázka dlouhodobé spolupráce s pacienty v oblasti farmakologické léčby. Zahájíme-li terapii včas, musíme počítat s několika desítkami let léčby. V tak dlouhém období musíme pro spolupráci získat pacienta a i my sami musíme být přesvědčeni o nutnosti takového postupu. Přitom řešíme řadu problémů, některé z nich uvádí *tabulka 1*.

Z hlediska ovlivnění celkového KV rizika se nejúčinnější jeví intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie, dvou nejčastějších rizikových faktorů. Jeden příklad za všechny. V analýze studie SPARCL sledující vliv podávání atorvastatinu na riziko opakování ischemické cévní mozkové příhody zaznamenali autoři pokles rizika o více než 2/3 u těch, kteří dosahovali cílové hladiny sérových lipidů za optimální kontroly hypertenze (obrázek 2).

Uvědomme si, že my i naši pacienti si klademe v souvislosti s terapií podobné otázky, byť úroveň odpovědí na ně se liší. Pro motivaci nemocných k dlouhodobé spolupráci se některé aspekty terapie jeví zásadní a společné pro zdravotníka i pacienta. Účinnost léčby bude na prvním místě. Z tohoto poznání vycházejí poslední doporučené postupy pro léčbu hypertenze doporučující současné zaháje-



Obrázek 1: Výskyt rizikových faktorů KV onemocnění u 40letých mužů a 50letých žen

Problémy dlouhodobé spokojenosti pacienta i lékaře při intervenci KV rizika

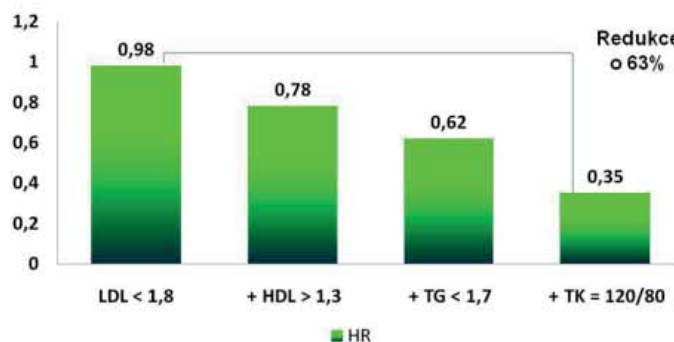
problém	Pacienti	Zdravotníci
Absence znalosti	+/-	-
Nesrozumitelnost informací	+	-
Nedůvěra v důkazy o rizicích	+	+/-
Nedůvěra v důkazy o účinnosti terapie	+	-/+ (?)
Složitost doporučení	+	+
Nepohodlí spojené s důslednou intervencí	+	+
Bonusy a malusy za snahu	-	-

Tabulka 1: Vybrané problémy dlouhodobě vedené terapie na straně nemocného i lékaře 50letých žen

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

ní terapie dvojkombinací antihypertenziv u nemocných s hypertenzí 2. a vyššího stupně. V léčbě dyslipidemie využíváme u nás naštěstí široce dostupné statiny poslední generace (atorva- a rosuvastatin), které mohou při adekvátním dávkování snižovat LDL-cholesterol o více než 50%, což je v řadě situací nezbytné k dosažení cílové hodnoty. Stejnou důležitost jako účinnost léčby má bezpečnost a s ní spojená tolerance léčby. Opět máme řadu údajů o toleranci jednotlivých intervencí. V oblasti léčby vysokého krevního tlaku v poslední době nejvíce využíváme možnost kombinace inhibitoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a blokátoru kalciových kanálů. Kromě synergického působení na kontrolu krevního tlaku (zejména ve fixních kombinacích při zlepšení adherence) dochází při kombinaci těchto léčiv k omezení nežádoucích účinků provázejících použití jednotlivých složek kombinace. Spektrum fixních kombinací, které bychom měli vždy preferovat (jsou-li ve vhodném dávkování dostupné), se v poslední době rozšiřuje a dnes můžeme snižovat „tabletovou nálož“ pacientů poměrně efektivně. Máme příznivé zkušenosti s použitím dvojkombinací antihypertenziv, antidiabetik i hypolipidemik. První trojkombinace perindopril-amlodipin-indapamid si také našla své místo v léčbě hypertoniků, u nichž dvojkombinace nestačí k dosažení uspokojivé kontroly. Je zajímavé, že trend k lepším výsledkům pokračuje i při vyhodnocování výsledků použití fixních trojkombinací tak, jak jsme viděli při srovnání použití volných a fixních kombinací dvou přípravků. Ve sledování maďarských autorů bylo použito výše popsané fixní trojkombinace dosaženo uspokojivé kompenzace hypertenze u téměř 80% léčených při

Léčba hypertenze a dyslipidemie má největší význam



Amarenco P. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the SPARCL trial. American Academy of Neurology 2009 Annual Meeting: April 29, 2009; Seattle WA. Abstract LBS.006.

Obrázek 2: Léčba hypertenze a dyslipidemie má největší význam

hodnocení pomocí 24hodinového monitorování TK. Jistě to souvisí i s „pohodlím“, které snížení počtu tablet ze tří na jednu provází.

Za zásadní považujeme synergický efekt na riziko cévních příhod prokázaný pro terapii hypertenze založené na blokádě kalciových kanálů a inhibici systému RAAS za současné léčby dyslipidemie statinem. Dosud nepřekonané výsledky studie ASCOT, v níž autoři dosáhli snížení rizika KV příhody o více než 50% představují dostatečně pádný argument. Abychom tyto výsledky přenesli do praxe, měli bychom myslet i na otázky dlouhodobé spolupráce s nemocnými a snažit se dostupnými prostředky zvyšovat jejich (a dokonce i naše vlastní) „pohodlí“ použitím co nejjednodušších a nejeftivnějších léčebných schémat.

Literatura:

1. Soška V, Vavřková H, Vrablík M et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. DMEV 2013, 16: 24-29.
2. Filipovský J, Widimský J Jr., Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostická a léčebná postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Léč 2012;58:785–801.
3. Amarenco P, Labreuche J, Touboul P-J. High-density lipoprotein-cholesterol

and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis 2008, 196: 489-496

4. Sever P, Dahlof B, Poulter N et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J 2006, 27: 2982-2988.
5. Toth K et al (PIANIST Investigators). Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study. Am J Cardiovascular Drugs 2014, 14:137-145.



Individualizace farmakoterapie v personalizované medicíně

prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc., FCMA

CEITEC (Central European Institute of Technology;

Středoevropský technologický institut), Masarykova univerzita, Brno

Na principy koncepce personalizované medicíny, které je v posledních letech věnována tak velká pozornost, upozorňoval vlastně již koncem devatenáctého století Sir William Osler, často právem nazývaný otcem moderní medicíny. Vždyť co jiného se skrývá za jeho známým nabádáním: “Neptej se jakou nemoc má pacient, ale raději jaký pacient nemoc má” (“Ask not what disease the patient has, but, rather what patient the disease has”)? Vyzývá k přísně individuálnímu přístupu k diagnostice a léčení pacienta. Učebnice personalizované medicíny (Jain K.K: Textbook of Personalized Medicine, Springer, 2009) byla autorem dedikována prezidentu Baracku Obamovi, který se vydáním zákona “On the Genomics and Personalized Medicine Act (S.976), 2007” s velkou finanční podporou (2008–2013) zasloužil o rozvoj genomiky a personalizované medicíny v USA. Koncepce personalizované medicíny podporuje principy medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine), avšak s využíváním všech současných důkazů i o heterogenitě nemocí při rozhodování o péči o jednotlivé pacienty. To umožňuje rozvoj genetiky, genomiky, farmakogenetiky a farmakogenomiky, které jsou základem pro personalizovanou medicínskou péči.

Pro individualizovanou farmakoterapii v personalizované medicíně zkoumá farmakogenetika (akronym: PGx – Pharmacogenetics; Pharmacogenomics) odchylky geneticky kódovaných proteinových struktur, které se mohou uplatňovat v působení léčiv. Jsou to tedy odchylky: v absorpci a distribuci léčiv, v biotransformačních a jiných enzymových enzymech, v proteinových receptorových systémech, transportérech, iontových kanálech a další. Popisovaná 20–85 % variabilita v dosahované účinnosti a toxicitě léčiv může být tedy působena odlišnou individuální farmakokinetikou a farmakodynamikou podmíněnou geneticky, s přihlédnutím k dalším individuálním faktorům jako jsou např. věk, pohlaví, etnikum, Body Mass Index, současná i dřívější onemocnění, placebo reakce a také přidatným environmentálním faktorům, např. výživě, životnímu stylu (kouření, alkohol, stres), cirkadiánní rytmitiče, lékovým interakcím. Genetické variace způsobující jinou odpověď na lék mohou být monogenní (variace alely, jeden gen), polygenní (odlišnosti ve 2 či více genech), polymorfní (monogenní varianty s výskytem s větší než 1 % frekvencí). Z desítek milionů genetických polymorfizmů u člověka tvoří přes 90 % jednonukleotidový polymorfismus (SNP - Single Nucleotide Polymorphisms), který většinou nemá vývojové nebo zdravotní dopady. Některé SNP však mohou sloužit jako biologické markery pomáhající lokalizovat geny spojené s rozvojem nemoci.

Farmakogenetické (-genomické) testování pacientů má proběhnout před zahájením farmakoterapie,

aby umožnilo volbu nejvhodnějšího léčiva a jeho dávkování. Stanovení konkrétního genu nebo proteinů určujících genotyp se dnes nejčastěji děje z odebrané tělesné tekutiny (krve, moči, slin, mozkomíšního moku apod.), která je laboratorně zkoumána metodami proteomickými (2D elektroforéza proteinů, hmotnostní spektrometrie, hybridizační metody - vazba na protilátky) a genomickými (microarray), které umožňují měření úrovně exprese tisíců genů současně, kdy ‘čip’ obsahuje seřazenou soustavu mikroskopických teček (array) sekvencí DNA nebo RNA nebo proteinů na pevném povrchu. Technologie “-omics”: a) genomics (stanovující genom, epigenom, transkriptom), b) proteomics, c) metabolomics, poskytují biomarkery pro predikci odpovědi na farmakoterapii.

Jako biomarkery jsou označovány indikátory biologického stavu, které mohou být objektivně měřeny a hodnoceny a pomáhají charakterizovat normální nebo patologické biologické procesy a také farmakologické odpovědi na terapeutickou intervenci. Biomarkery jsou vyhledávány v animálních modelech nemoci a poté validovány v lidském fenotypu. Pro nemoc specifické biomarkery jsou určeny k identifikaci nemoci a k posuzování stavu nemoci, predikci odpovědi na lék, určení účinnosti léčby, monitorování adherence k léčbě a progresu či rekurence nemoci. V současnosti jsou rozlišovány 3 hlavní typy biomarkerů. Typ 0: Koreluje s klinicky známými ukazateli historicky dobře popsané nemoci; Typ 1: Zachycuje účinky terapeutické intervence v souladu s jejími mechanismy účinku; Typ 2: Může poukázat na průběh a dopad terapie, klinický prospěch nebo poškození.

K usnadnění využívání farmakogenetických či farmakogenomických biomarkerů pro zvažování možné variability v klinické odpovědi na farmakoterapii, rizika nežádoucích účinků, individuálního dávkování dle genotypu, mechanismu či mechanismů účinku (možné interakce) má sloužit zavedení povinnosti uvádět je ve značení léků. V současnosti jsou podle “US Food and Drug Administration (FDA)” takové údaje již u 176 léků a podle “European Medicines Agency” u 132 léků (Ehmann F, et al: Pharmacogenomics J., 2015).

Mnozí se ptají, zda jsou předpoklady personalizované medicíny a personalizované farmakoterapie dosažitelné. Většina však věří, že brzy, ale jsou si vědomi, že si to vyžádá profesionální školení lékařů všech oborů v genomice a farmakogenomice, spojené s osvětou a nemalými náklady (Morse BL, Kim RB: Is personalized medicine a dream or a reality? Crit Rev Clin Lab Sci, 2015; 52(1):1-11).



Komplexní dekongestivní terapie hyperosmolárních otoků aneb lymfedém, flebedém a lipedém v ambulanci praktického lékaře

MUDr. René Vlasák

Centrum preventivní medicíny - Prevence 2000, spol. s.r.o

V rámci letošní IX. jarní interaktivní konference Společnosti všeobecného lékařství (SVL ČLS JEP) organizovala společnost Servier sympozium věnované hyperosmolárním otokům. Poukázalo na význam diagnostiky a léčby otoků žilně-lymfatické etiologie v každodenní praxi. Rovněž ukázalo nové možnosti diferenciální diagnostiky hyperosmolárních otoků (lymfedému, flebedému a lipedému), která nabízejí specializovaně lymfologická pracoviště. Přiblížilo účastníkům hlavní metodu jejich léčby - komplexní dekongestivní terapii jako soubor léčebných opatření sloužících k dosažení redukce otoku a udržení sníženého objemu postižené části těla. Přednášející vyzdvihli přínos Detralexu, který disponuje rozsáhlými důkazy o klinické účinnosti na redukci otoku a o komplexním mechanismu účinku zahrnujícím zvýšení žilního tonu, snížení kapilární hyperpermeability, podporu lymfatické drenáže.

Chronické žilní onemocnění je časté, progresivní onemocnění vyžadující adekvátní léčbu

MUDr. Jana Vojtíšková (1. LF UK, Praha) věnovala svoji přednášku chronickým otokům dolních končetin žilní etiologie a možnostem jejich léčby v ordinaci praktického lékaře. Jak uvedla, chronické žilní onemocnění (CVD) dolních končetin je sice spojeno s nízkou mortalitou, jeho výskyt je však častý, průběh progresivní a je provázeno sníženou kvalitou života.

CVD je charakterizováno morfologickými a funkčními změnami žilního systému. Projevuje se subjektivními symptomy, jako je bolest, pocit otékání a napětí v dolních končetinách, pocit těžkých nohou (stadium C0s), ale i viditelnými známkami, které zahrnují teleangiektázie (C1), retikulární či varikózní žíly (C2), otok (C3), kožní změny (C4) a v nejpokročilejším stadiu také ulcerace (C5-6). Pojmem chronická žilní insuficience (CVI) označujeme pokročilé funkční poruchy chronického charakteru (stadia C3 až C6). V patofyziologii CVD se uplatňuje porucha návratu žilní krve s výslednou žilní hypertenzí a poškození žilní stěny a chlopni díky zánětlivým procesům. Výsledný reflux dále zhoršuje žilní insuficienci a vzniká circulus vitiosus (obrázek 1).

V diferenciální diagnostice otoků dolních končetin je třeba odlišit otoky kardiální, ledvinové (nefrotický syndrom), otoky vyvolané jaterním postižením, endokrinními chorobami, alergické otoky, poúrazové otoky, lokální záněty, erysipel a artritidu. Algoritmus léčby chronického žilního onemocnění dle doporučení SVL ukazuje *obrázek 2*. V konzervativní léčbě se uplatňuje úprava životosprávy, kompresivní léčba a venofarmaka. Jediným venoaktivním lékem (venofarmakem), které získalo silná doporučení v nových mezinárodních standardech pro léčbu CVD z roku 2014 je mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce - Detralex (stupeň doporučení 1 B). Ostatní venoaktivní látky jako prostý diosmin, rutosidy, kalcium dobesilát, extrakt z koňského kaštanu (aescin), ginkgo biloba aj. dostala doporučení slabé (2 B/2C). Detralex je také doporučen se stejnou silou (tzn. 1 B) v léčbě žilních bérceových vředů. Důvodem jsou nejrozsáhlejší údaje o jeho účinnosti na klíčové parametry v patofyziologii žilního onemocnění a jasné důkazy o klinickém efektu (což potvrzuje i každodenní praxe lékařů): Detralex zmírňuje zánět (infiltraci žilní stěny aktivovanými lymfocyty), snižuje žilní reflux a chrání strukturu chlopni, jak prokázaly recentní studie u pacientek s CVD. Antiedematózní

ní účinnost Detralexu je dána jednak jeho rychlým venotonickým efektem, jednak přímou stimulací lymfatické drenáže a zvýšením počtu funkčních lymfatických cév při jeho užívání (důkazy na snížení postmastektomického edému po ablaci mammy).

Jak uzavřela MUDr. Vojtíšková, otokům dolních končetin a CVD je třeba v ambulanci praktického lékaře věnovat pozornost, zejména z důvodu progresivního charakteru stavu. V terapii pamatujeme na úpravu životosprávy, kompresivní a venofarmakologickou léčbu.

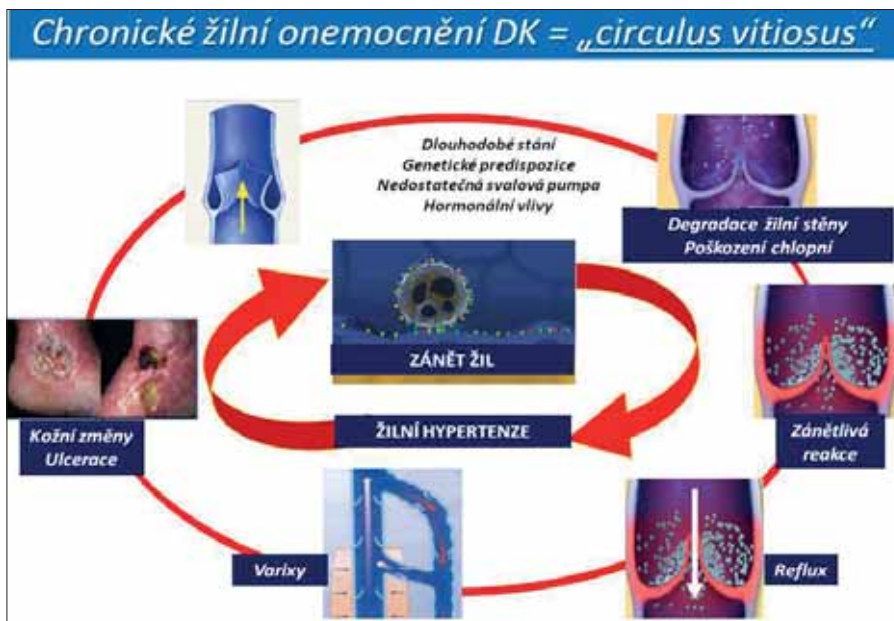
Moderní lymfologie umožňuje přesnou diagnostiku hyperosmolárních otoků a nabízí komplexní dekongestivní terapii

Poutavou přednáškou bylo sdělení MUDr. René Vlasáka (Centrum preventiv-

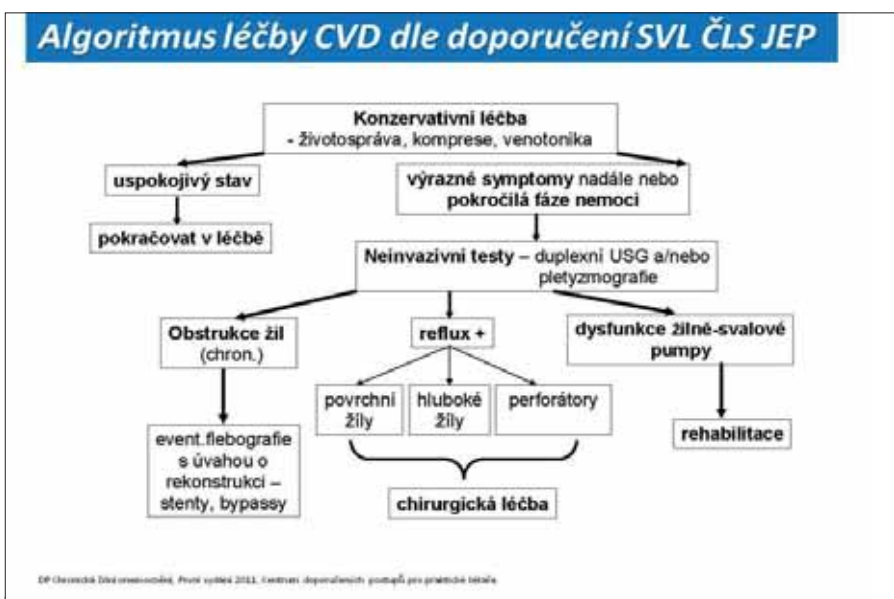
ní medicíny, Praha), který se věnoval hyperosmolárním otokům. Hyperosmolární otoky jsou charakterizovány nadbytkem bílkovin a vody v intersticiu a často bývají provázené zánětlivými reakcemi v podkoží. Podle etiologie je rozdělujeme na lymfedém, flebedém a lipedém. Zatímco **lymfedém** je podmíněn většinou snížením transportní kapacity lymfatického systému nebo bloádou odtoku lymfy, **flebedém** vzniká na podkladě chronické žilní insuficience, kdy zvýšený nitrožilní tlak vede nadměrné kapilární filtraci, která překročí kapacitu lymfatického řečiště. **Lipedém** je dán ztíženým odtokem lymfy z důvodu bloády odvodných lymfatických cest zbytnělou tukovou tkání. U otoků DK se většinou setkáváme se smíšenou etiologií. Se stárnutím populace se do popředí dostává i specifika léčby otoků u gerontologických pacientů.

Dnešní lymfologie má již řadu diagnostických nástrojů umožňujících vizualizaci a objektivizaci otoků, ale za zlatý standart diagnostiky vedle klinického vyšetření je považována lymfoscintigrafie (obrázek 3) a za lege artis léčbu hyperosmolárních otoků je považována **komplexní dekongestivní terapie** zahrnující **lymfodrenáž** (manuální nebo přístrojovou), podporu funkce lymfatického systému prostřednictvím **komprese** (bandážování, kompresivní pomůcky, taping), **lokální péči o kůži**, **farmakoterapii** využívající antibiotika, venofarmaka, enzymy, dále **lázeňskou léčbu** a v závažných případech i **lymfochirurgii**. Podstatným aspektem léčby je však compliance pacienta.

Nejčastější komorbiditou u hyperosmolárních otoků je obezita. Zde MUDr. Vlasák upozornil, že především problematiku hyperosmolárních otoků dolních končetin u žen provází gynoidní obezita, která se ve své etiopatogenezi výrazně liší od centrálního resp. viscerálního typu ukládání tuků. Pro své charakteristické vlastnosti ve spojení s dalšími symptomy, především lipedémem a hypermobilitou jí označuje jako **metabolický**



Obrázek 1: Bludný kruh v patofyziologii chronického žilního onemocnění

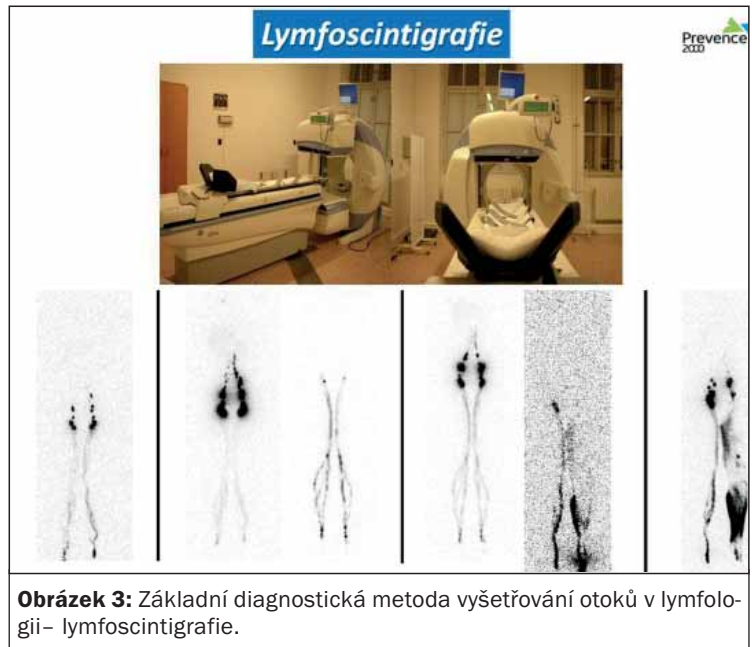


Obrázek 2: Algoritmus léčby chronického žilního onemocnění DK dle doporučení SVL

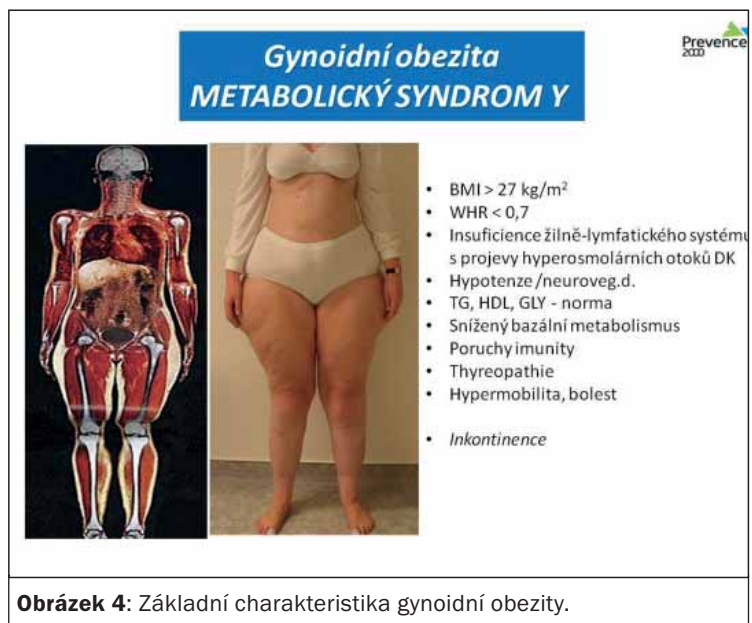
syndrom Y (obrázek 4). Na rozdíl od androidní obezity (metabolický syndrom X), je charakterizována $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ a poměrem obvodů pas/boky $< 0,7$. Bývá spojen s insuficiencí žilně-lymfatického systému, hyperosmolárními otoky dolních končetin, hypotenzí, normální glykemií a lipidemií, sníženým bazálním metabolismem, poruchami imunity, thyreopatií, hypermobilitou a popř. inkontinencí. V rámci komplexní dekongestivní terapie je třeba v porovnání s léčbou lymfedému a flebedému zařadit určité modifikace, jako je strava s vyšším obsahem bílkovin, pohyb či cílená destrukce tukové tkáně. Nedílnou součástí terapie je pohyb, aktivace lymfatického systému, komprese a medikace. Nelze opomíjet dlouhodobé a systematické monitorování výsledků léčby.

MUDr. Vlasák doplnil svoji prezentaci řadou kazuistik, které dokládají současné diagnostické a terapeutické možnosti hyperosmolárních edémů, podtrhují přínos komplexní dekongestivní terapie, ale také význam spolupráce specialisty - praktika - pacienta - při léčbě chronických onemocnění.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová



Obrázek 3: Základní diagnostická metoda vyšetřování otoků v lymfologii – lymfoscintigrafie.



Obrázek 4: Základní charakteristika gynoidní obezity.



Rizikový pacient z pohledu internisty, diabetologa a praktického lékaře

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha



doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha



MUDr. Otto Herber

Ústav všeobecného lékařství I. LF UK, Praha

Úvod

V rámci IX. interaktivní jarní konference Společnosti všeobecného lékařství proběhlo v Praze 25. dubna 2015 sympozium věnované léčbě rizikových diabetiků. Diabetiků léčených u praktických lékařů přibývá, a proto účastníci konference uvítali aktuální pohled na metabolickou a kardiovaskulární kompenzaci těchto pacientů, ale i na možnosti dosažení vyšší adherence k léčbě. Přednášeli prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. (3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha), doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha) a MUDr. Otto Herber (Ústav všeobecného lékařství I. LF UK, Praha).

Souhrn

Jak zaznělo na IX. jarní interaktivní konferenci Společnosti všeobecného lékařství, pro diabetiky 2. typu je největším přínosem včasná intenzivní léčba, která snižuje riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. Proto je velký důraz kladen na screening diabetu. U dlouhodobě nekompenzovaných diabetiků s rozvinutými komplikacemi již intenzivní antidiabetická léčba nevede ke snížení kardiovaskulárního rizika. Proto se zde doporučuje méně těsná kompenzace a co nejbezpečnější léčba. Diabetika nejvíce ohrožují kardiovaskulární komplikace. Podle dosavadních výsledků má největší význam při snižování kardiovaskulárního rizika u diabetiků korekce dyslipidémie.

Hypolipidemickou léčbu je třeba směřovat k cílovým hodnotám na základě stanoveného kardiovaskulárního rizika. Největší účinnost při snižování LDL-cholesterolu prokázaly atorvastatin a rosuvastatin. U atorvastatinu navíc není třeba snižovat dávku u pacientů s poruchou renálních funkcí.

Zásadním předpokladem dobrých výsledků terapie je adherence k léčbě. Průzkumy ukazují velmi neuspokojivé hodnoty adherence k léčbě perorálními antidiabetiky a statiny. Lékař může adherenci diabetika podpořit edukací zaměřenou na celkové riziko, stanovením postupných

cílů, nastavením terapie, která vede ke zlepšení stavu a minimalizuje výskyt nežádoucích účinků, a předepisováním terapeutických režimů, které optimalizují adherenci.

Největší přínos má u diabetiků včasná intenzivní léčba

Prof. Haluzík připomněl vysoký výskyt diabetu v České republice. Podle ÚZIS bylo v naší zemi k 31. 12. 2013 registrováno přes 860 000 diabetiků, z nichž mělo 91,7 % diabetes 2. typu.¹ Vedle diagnostikovaných pacientů ovšem zůstává v naší populaci značný počet nepoznaných diabetiků. Absolutní počet diabetiků navíc narůstá a s ním se zvyšuje i počet pacientů s mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi.

Záchyt diabetiků

Screening diabetu je doporučen u všech osob starších 40 let každé 2 roky jako součást preventivní prohlídky.² U osob se zvýšeným rizikem (po kardiovaskulární příhodě, s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu, s obezitou, hypertenzí, dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance či gestačním diabetem v anamnéze) je screening třeba provádět každý rok a u jedinců se zjevnými příznaky se provádí okamžitě. Pro screening lze dnes již využít nejen žilní krev, ale i kapilární krev nebo glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}). Hraniční hodnoty ukazuje *tabulka 1*.

Tabulka 1: Pozitivní výsledky screeningového vyšetření poruch glukózové homeostázy²

Náhodná glykémie (kdykoliv během dne)	V plné kapilární krvi (i dle glukometru)	≥ 7,0 mmol/l
	V žilní plazmě	≥ 7,8 mmol/l
Glykémie nalačno	V žilní krvi stanovená v laboratoři	≥ 5,6 mmol/l
Glykovaný hemoglobin (HbA _{1c})	Stanovený v laboratoři ≥ 3,9 %	(≥ 39 mmol/mol)

Tabulka 2: Cíle léčby diabetu 2. typu²

Glykovaný hemoglobin (HbA _{1c})		< 45 (< 60) mmol/mol
Glykémie v žilní plazmě nalačno		≤ 6,0 (< 7,0) mmol/l
Glykémie v plné kapilární krvi nalačno	nalačno	4,0–6,0 (< 8,0) mmol/l
	postprandiální	5,0–7,5 (< 9,0) mmol/l
Krevní tlak		< 130/80 mm Hg
Celkový cholesterol		< 4,5 mmol/l
LDL-cholesterol		< 2,5 mmol/l
HDL-cholesterol muži	muži	> 1,0 mmol/l
	ženy	> 1,2 mmol/l
Triglyceridy		< 1,7 mmol/l
Body mass index (BMI)		19–25 kg/m ²
Obvod pasu muži	muži	< 94 cm
	ženy	< 80 cm
Celková dávka inzulínu za 24 hodin		< 0,6 m.j./kg hmotnosti

Při podezření na diabetes je diagnózu třeba potvrdit standardním postupem. Diabetes mellitus je definován jako:

- přítomnost klinických příznaků spolu s náhodnou glykemií > 11,0 mmol/l a následně glykemií v žilní plazmě nalačno ≥ 7,0 mmol/l,
- glykémie v žilní plazmě nalačno ≥ 7,0 mmol/l po 8 hodinách lačnění (nejméně 2×),
- glykémie v žilní plazmě při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) po 2 hodinách > 11,0 mmol/l.

Hraniční glykémie nalačno (IFG) odpovídá hodnotám 5,6–6,9 mmol/l a porušená glukózová tolerance (IGT) je diagnostikována, pokud je glykémie při oGTT po 2 hodinách v rozmezí 7,8–11,0 mmol/l.

Cíle léčby diabetu 2. typu

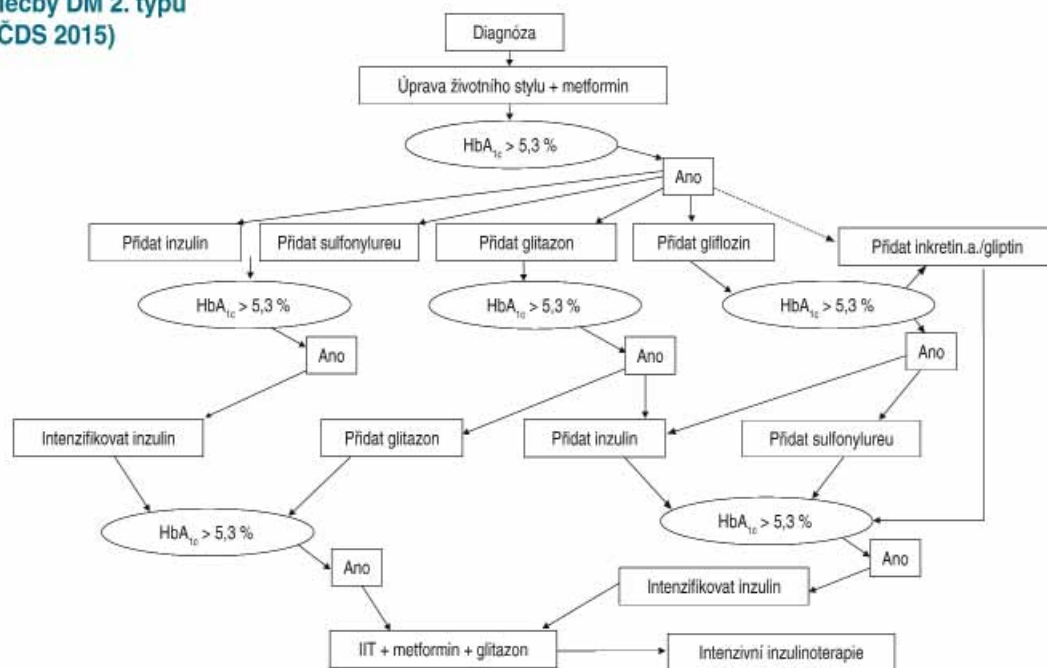
Diabetes mellitus 2. typu je progresivní onemocnění. O rychlosti progresu rozhoduje pokles sekrece inzulínu. Cíle léčby diabetika 2. typu ukazuje *tabulka 2*. Časná intenzivní léčba při které je dosaženo uspokojivé kompenzace glykémie (HbA_{1c} < 45 mmol/mol), snižuje riziko makro- a mikrovaskulárních komplikací. U dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků však intenzivní léčba zpomalí pouze progresi mikrovaskulárních komplikací, ale nesníží kardiovaskulární riziko. Navíc je třeba zvážit riziko hypoglykémie a zvýšení tělesné hmotnosti. Zde by tedy měla být léčba méně razantní.

Současná doporučená léčba diabetu 2. typu

Léčba diabetu vychází z režimových opatření. Zásadní je zanechat kouření, upravit stravu a zvýšit fyzickou aktivitu.² Ve stravě je třeba omezit rychle uvolnitelné sacharidy, nasycené tuky a sůl (nevhodné jsou potraviny a potravinové doplňky). Pravidelná fyzická aktivita by měla odpovídat optimálně 10 000 kroků za den (což představuje asi 6 km chůze). Dlouhodobým cílem je snížení nebo alespoň zachování tělesné hmotnosti. Již pokles tělesné hmotnosti o 5–10 % významně snižuje kardiovaskulární riziko. Z těchto důvodů je nutná opakovaná edukace diabetiků, která je pro kompenzaci diabetu zcela zásadní.

Algoritmus léčby diabetu 2. typu dle standardů České diabetologické společnosti ukazuje *obrázek 1*. Tento postup odpovídá mezinárodním doporučením i standardům české

Algoritmus léčby DM 2. typu (Standardy ČDS 2015)



Obrázek 1: Algoritmus léčby diabetu 2. typu dle standardů České diabetologické společnosti

Společnosti všeobecného lékařství. První krok zahrnuje kromě úpravy životního stylu podávání metforminu.² Metformin zvyšuje inzulinovou senzitivitu v játrech a částečně i ve svalech a zpomaluje absorpci glukózy ve střevě. Prokazatelně snižuje glykémii i HbA_{1c} (o 10–20 mmol/mol), částečně upravuje dislipidémii a má mírný anorektický účinek. V UKPDS i v metaanalýzách bylo potvrzeno snížení kardiovaskulárního rizika při léčbě metforminem.¹⁰ Metformin je dnes lékem první volby pro obézní diabetiky 2. typu.² U některých pacientů je však kontraindikován. Patří mezi ně, nikoliv výhradně, osoby se srdečním selháním (NYHA III a IV), s jaterní insuficiencí a těžkou renální insuficiencí (eGFR < 0,5 ml/s). Při eGFR 0,5–1,0 ml/s léčbu metforminem nově nezahajujeme a u již léčených nemocných snížíme jeho dávku na polovinu. Podmínkou léčby metforminem je kontrola renálních funkcí 1× za rok, u osob s poruchou renálních funkcí 4× za rok. Pokud tato léčba nevede ke snížení HbA_{1c} na ≤ 53 mmol/mol, přidává se inzulin, derivát sulfonylurey, agonista GLP-1, gliflozin nebo inkretin/gliptin. Deriváty sulfonylurey, které stimuluji sekreci inzulinu, jsou spojeny s nežádoucími účinky, jako je hypoglykémie a zvýšení tělesné hmotnosti. Nejsou lékem první volby u obézní diabetiků a nejsou vhodné při glykémii > 15 mmol/l. Jak doporučil prof. Haluzík, je třeba se vyvarovat přípravků s dlouhým biologickým poločasem (glibencamid) a preferovat přípravky s nejnižším výskytem nežádoucích účinků (gliclazid, glimepirid).

Nové skupiny antidiabetik, kam patří agonisté GLP-1, gliptiny a glifloziny, mají podobné účinky jako deriváty sulfonylurey, ovšem při minimálním riziku hypoglykémie. Navíc mají příznivý vliv na tělesnou hmotnost, agonisté GLP-1 a glifloziny dokonce vedou k jejímu poklesu a rovněž snižují krevní tlak. Jsou však dnes určeny až pro pokročilejší stadia diabetu.

Závěr

Jak shrnul prof. Haluzík, pro dosažení dobrých výsledků léčby diabetu je významná časná diagnóza. Proto je kladen velký důraz na screening. U mladších diabetiků bez komplikací je doporučena intenzivní léčba včetně farmakoterapie ihned po diagnóze s cílem dosažení co nejtěsnější kompenzace. U starších pacientů s komplikacemi je vhodná méně těsná kompenzace a co nejbezpečnější léčba bez rizika hypoglykémie a dalších nežádoucích účinků. Zásadní význam pro kompenzaci má edukace (strava, fyzická

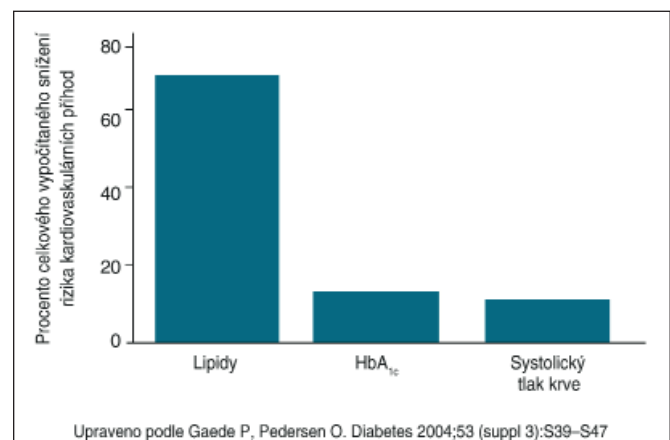
aktivita, selfmonitoring). Nedílnou součástí péče o diabetika je řešení obezity a intenzivní léčba všech kardiovaskulárních onemocnění.

Diabetika nejvíce ohrožují cévní komplikace

Z úst internisty doc. Vrablíka nepřekvapilo připomenutí, že diabetik je nejvíce ohrožen cévními komplikacemi. Ačkoliv tabulky SCORE pro výpočet kardiovaskulárního rizika nejsou určeny pro diabetiky, lze použít obecné pravidlo, že vypočtené riziko dle SCORE je u diabetiků 2. typu třeba vynásobit u mužů 3 a u žen 5.¹¹ Diabetici tedy spadají do kategorie vysokého nebo velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. Proto je u všech diabetiků na místě časná intervence zaměřená na všechny modifikovatelné kardiovaskulární rizikové faktory. Intervence by měla být včasná, intenzivní, dlouhodobá a kombinovaná.

Význam korekce dyslipidémie

Intenzivní intervence znamenající léčbu směřující k cílovým hodnotám. Cílové hodnoty pro tyto rizikové faktory jsou doložené klinickými důkazy. Bylo prokázáno, že největší přínos při snižování kardiovaskulárního rizika u diabetiků má snížení lipidémie. Ve studii STENO bylo poklesu kardiovaskulárního rizika dosaženo ze 70 % díky snížení hladiny lipidů, na rozdíl od značně menšího významu snížení HbA_{1c} a krevního tlaku¹² (obrázek 2).



Obrázek 2: Snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků bylo ve studii STENO dosaženo ze 70 % díky korekci dyslipidémie¹²

Tabulka 3: Cílové hodnoty sérových lipidů podle kardiovaskulárního rizika (dle EAS/ESC)¹⁶

	Nízké riziko	Středně zvýšené riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkový cholesterol	-	-	-	-
LDL-cholesterol	-	< 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l nebo nížení o 50 %
Non HDL-cholesterol	-	-	-	< 2,6 mmol/l
Triglyceridy	< 1,7 mmol/l			
Apolipoprotein B	-	-	< 1 g/l	< 0,8 g/l

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

Tabulka 4: Redukce dávek statinů u pacientů s chronickou renální insuficiencí

Glomerulární filtrace (ml/min)	Sortis ^{®3}	Lovastatin ⁵	Fluvastatin ⁴	Simvastatin ⁷	Ezetimib + Simvastatin ⁸	Rosuvastatin ⁹
60–90 ml/min CHRI st. 2	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování
30–60 ml/min CHRI st. 3		Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Doporučená dávka je: 10 mg ezetimib/ 20 mg simvastatin, vyšší dávky nutno podávat s opatrností	Počáteční dávka 5 mg; kontraindikován v dávce 40 mg
< 30 ml/min CHRI st. 4–5		Dávky > 20 mg pečlivě zvážit, podávat s opatrností	Dávky > 40 mg podávat při zahájení léčby s opatrností	Dávky nad 10 mg pečlivě zvážit a podávat s opatrností		Kontraindikován pro všechny dávky

Léčba směřovaná k cílovým hodnotám

Cílové hodnoty sérových lipidů podle kardiovaskulárního rizika ukazuje *tabulka 3*. Diabetik 2. typu s jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem spadá již do kategorie velmi vysokého rizika. Doc. Vrablík upozornil na cíl snížení hladiny LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l nebo o 50 %.¹³ Potřebné snížení LDL-cholesterolu je tedy často velmi razantní. Proto je léčbu třeba zahájit již střední dávkou statinu a postupně ji titrovat. Střední dávky statinů mají stejný výskyt nežádoucích účinků jako nízké dávky. Důležitá je tedy v tomto případě účinnost – % poklesu hladiny LDL-cholesterolu. Ze srovnání účinnosti statinů podle vlivu na LDL-cholesterol vychází jako nepříznivější volba atorvastatin nebo rosuvastatin.¹⁴ Správnou volbou pro zahájení léčby tedy může být 20 mg atorvastatinu. Ve Velké Británii, která má vlastní doporučení pro hypolipidemickou léčbu (NICE), je podávání atorvastatinu v dávce 20 mg dokonce standardním postupem u všech diabetiků.¹⁵

Při léčbě statiny je třeba věnovat pozornost renálním funkcím. U většiny statinů (*tabulka 4*) je potřebná úprava dávky při poklesu eGFR < 30 ml/s, u rosuvastatinu se dávka snižuje již při poklesu eGFR < 60 ml/s. Jediným statinem, který nevyžaduje redukci dávky u pacientů s renální insuficiencí je atorvastatin.³

Závěr

Souhrnem, při léčbě dyslipidémie u diabetika 2. typu je nejprve třeba stanovit kardiovaskulární riziko (vysoké/velmi vysoké). Na základě tohoto rizika se určí cílové hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu. Nasazená terapie statinem by měla směřovat ke stanovené cílové hodnotě lipidů s postupnou titrací dávky k jejímu dosažení.

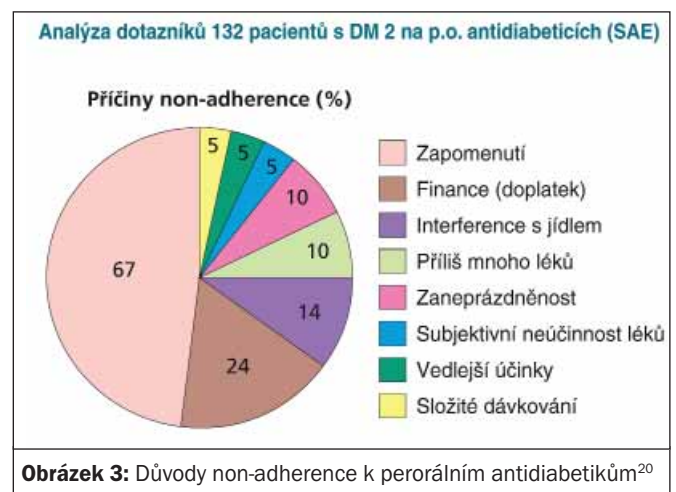
Doporučeny jsou léčebné režimy, které zvyšují adherenci

Dr. Herber vyšel ve své přednášce z potřeby komplexní léčby diabetu. Léčba diabetiků zaměřená na všechny ovlivnitelné kardiovaskulární faktory a komorbidit vyžaduje jednoznačně spolupráci pacienta. Pacient má ve svých rukou nejen zanechání kouření, optimalizaci stravy a zvýšení pohybové aktivity, ale i užívání medikace na

snížení glykémie, lipidémie nebo krevního tlaku, kterou mu předepíše lékař. Proto je adherence klíčovým parametrem úspěšné léčby (nejen) diabetiků. Adherence k léčbě zahrnuje compliance, neboli míru, do jaké se pacientovo jednání shoduje s radami zdravotníků, ale také persistenci, neboli dlouhodobé dodržování léčebného režimu.¹⁷ Je prokázáno, že non-adherence představuje zásadní problém nejen pro pacienta, ale i pro celý systém zdravotní péče, protože vede ke zvýšení nákladů na terapii.¹⁸

Důvody non-adherence

V prospektivní otevřené studii provedené v New Yorku uvádělo 55 % pacientů s předepsanou chronickou léčbou jako hlavní příčinu non-adherence zapomínání.¹⁹ Dále pacienti uváděli, že nevěří, že je trvalá léčba nezbytná (14 %), že nenávidí užívání tablet (7 %), že nechtějí být závislí na tabletách (7 %), ale za důvod non-adherence také označovali nežádoucí účinky (6 %) nebo pocit nedostatečné účinnosti (6 %). Adherence k antidiabetické léčbě se v různých studiích pohybuje mezi 39 a 96 %. Výsledky 3měsíčního průzkumu z roku 2014 provedeného u 132 diabetiků 2. typu léčených perorálními antidiabetiky ukázaly adherenci u mužů 87 % a u žen 81 %. Vyšší adherenci měli vysokoškolsky vzdělaní pacienti. Ovšem celých 98 % pacientů uvádělo, že pravidelně měří glykémii. Důvody non-adherence v tomto průzkumu ukazuje *obrázek 3*. I zde šlo nejčastěji o zapomínání (67 pacien-



tů), na druhém místě ovšem figurovaly vysoké doplátky za léky (24 pacientů).²⁰

Výsledky analýzy 435 pacientů s předepsanými statiny po 1 roce sledování ukázaly, že 47,5 % pacientů si vyzvedlo <80 % předepsané léčby. Navíc 48 % pacientů po 1 roce od prvního předepsání statinů tyto léky vůbec neužívalo. Pacienti v této skupině měli významně menší důvěru ve svého lékaře a uvedli, že jim lékař nebyl schopen dostatečně zodpovědět na otázky spojené s léčbou. Z těchto nemocných ukončilo 70 % léčbu statinem bez uvedeného důvodu a pouze u 30 % byl v záznamech uveden důvod pro ukončení léčby, nejčastěji vedlejší účinky (19 %) a odmítnutí léčby pacientem (8 %).²¹ Bylo také prokázáno, že adherence k léčbě statiny klesá se stoupající intenzitou léčby.²² Již dlouho je známo, že adherence ke statinové léčbě prokazatelně snižuje riziko recidivy infarktu myokardu. Ve studii z roku 2002 zahrnující kontrolní skupinu bez statinů byla adherence k léčbě statiny dosahující 80–100 % spojena se statisticky významným snížením rizika dalšího IM o 81 %. Při nižší adherenci bylo riziko opakovaného IM sníženo již jen nevýznamně.²³

Možnosti zvýšení adherence k léčbě u diabetiků

Lékaři mohou do značné míry ovlivnit faktory, které rozhodují o adherenci. Prevence a řešení non-adherence zahrnuje:

- opakovanou edukaci s vysvětlením celkového rizika,
- stanovení postupných cílů léčby,
- nastavení terapie tak, aby vedla ke zlepšení stavu s minimálním rizikem nežádoucích účinků (opakovaná titrace dávky vede ke ztrátě důvěry),
- předepisování léčebných režimů, které zvyšují adherenci.

Závěr

Cílem terapie diabetu je normalizovat glykémii, nebo ji alespoň co nejvíce přiblížit normálním hodnotám. Důvodem této snahy je prevence časných i pozdních komplikací. Vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku diabetiků je nutné souběžně léčit všechny modifikovatelné kardiovaskulární rizikové faktory a průvodní onemocnění. Prognóza diabetiků je závažná vždy a v každém věku. Neexistuje lehký diabetes. Bez farmakologické intervence nelze u diabetiků 2. typu zabránit rozvoji makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací.

Použité zkratky:

BMI – body mass index, *EAS* – Evropská společnost pro aterosklerózu, *ESC* – Evropská kardiologická společnost, *eGFR* – odhadovaná glomerulární filtrace, *GLP-1* – glukagonu podobný peptid 1, *HbA_{1c}* – glykovaný hemoglobin, *HDL* – lipoproteiny s vysokou LDL denzitou, *IFG* – porušená lačná glykémie, *IGT* – porušená glukózová tolerance, *IM* – infarkt myokardu, *LDL* – lipoproteiny s nízkou denzitou, *NICE* – National Institute for Health and Care Excellence, *NYHA* – New York Heart Association, *oGTT* – orální glukózový toleranční test, *UKPDS* – United Kingdom Prospective Diabetes Study, *ÚZIS* – Ústav zdravotnických informací a statistiky.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura:

1. Zdravotnická ročenka 2013. www.uzis.cz
2. Doporučené postupy České diabetologické společnosti. http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_12.pdf
3. SPC Sortis
4. SPC Lescol XL
5. SPC Medostatin
7. SPC Zocor
8. SPC Inegy
9. SPC Crestor
10. UKPDS Group. UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
11. Perk J et al., European GL on CVD prevention. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701
12. Gaede P, Pedersen O. *Diabetes* 2004; 53(Suppl. 3): S39–S47, 2004
13. Soška V et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. *Vnitř Lék* 2013; 59(2): 120–126
14. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, *Eur Heart J* 2011; Addenda 1–18
15. NICE Lipid modification July 2014 <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>
16. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818
17. Cramer JA et al. Medication Compliance and Persistence. *Value Health* 2008 Jan-Feb; 11(1): 44–7
18. WHO 2013. ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES. Evidence for action. ISBN 92 4 154599 2
19. Cheng JWM et al. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 828–841
20. Arifula M. Patients' Adherence to Anti-Diabetic Medications. *Malays J Med Sci.* Jan-Feb 2014; 21(1): 44–49
21. B randy McGinnis et al. Factors Related to Adherence to Statin Therapy. *Ann Pharmacother* 2007; 41(11): 1805–1811
22. Vodonos A, et al, Statin adherence and LDL cholesterol levels. *Eur J Intern Med* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.02.014>
23. Wei L, et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction. *Heart* 2002; 88: 229–233

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

EGIS a kombinační léčba hypertenze

Společnost EGIS je jednou z předních farmaceutických společností v střední a východní Evropě a její dceřiná firma EGIS Praha se řadí k nadprůměrně a stabilně rostoucím farmaceutickým společnostem v České republice. V současné době se její nabídka zaměřuje zejména na tři oblasti a to kardiovaskulární, CNS a na biologickou léčbu autoimunitních chorob včetně onkologie. Na první z těchto stěžejních oblastí svého výrobního programu se společnost EGIS soustředila při své prezentaci v rámci nedávného Výročního sjezdu České kardiologické společnosti, který se konal ve dnech 24.–27. května na brněnském Výstavišti. O tom, jaké přípravky nabízí EGIS pacientům s kardiovaskulárními onemocněními a jejich ošetřujícím lékařům, hovořila Medical Tribune s Ing. Richardem Drobíkem, produktovým managerem pro oblast kardiologie.

Co tedy může EGIS v oblasti kardiologie pacientům nabídnout? Ve stručnosti lze odpovědět, že toho není málo. Kardiologické portfolio společnosti EGIS je orientované na široké spektrum nemocí od méně závažných, až po těžší stavy: léčba hypertenze, ICHS, anginy pectoris, ICHDK či srdečního selhání. Pojdme se tedy podívat na některé z přípravků trochu podrobněji.

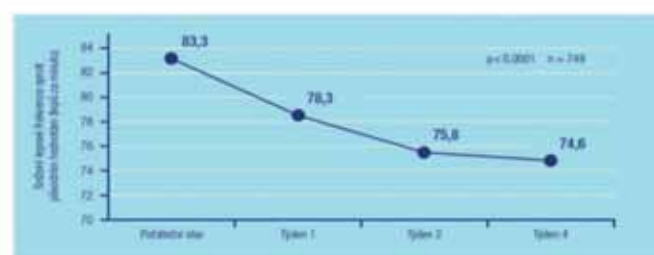
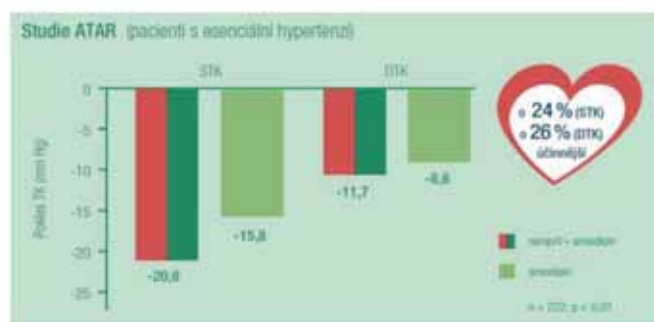
Egiramlon. Fixní kombinace spojující dvě preferované molekuly.

Silně zastoupenou skupinou ve výrobním programu společnosti EGIS jsou antihypertenziva. Jsou mezi nimi léky určené pro monoterapii (beta-blokátory či sartany), ale i účinné fixní kombinace. „Nejvíce preferovanou kombinací je současné podávání inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů. Proto nepřekvapí, že mezi nejvýznamnější přípravky z našeho kardiologického portfolia patří fixní dvojkombinace s názvem Egiramlon, která v jedné tobolce spojuje výhody dvou osvědčených a prověřených látek s antihypertenzním účinkem – ramiprilu a amlodipinu. Tato fixní kombinace nabízí účinné snížení krevního tlaku u široké populace pacientů, lepší compliance nemocných v porovnání s volnou kombinací zmiňovaných léků a redukcí výskytu otoků oproti monoterapii amlodipinem,“ představuje ve stručnosti antihypertenzivum Egiramlon Ing. Drobík s tím, že společnost EGIS byla v roce 2012 první, která uvedla tuto fixní kombinaci na trh.

Uvedená tvrzení dokládají výsledky studií, například účinnost fixní kombinace ramiprilu a amlodipinu v porovnání s monoterapií amlodipinem u pacientů s esenciální hypertenzí posuzovala studie ATAR, z níž vyplývá, že kombinace ramiprilu s amlodipinem snižuje systolický krevní tlak o 24 % účinněji oproti monoterapii amlodipinem. V případě diastolického krevního tlaku je účinnost fixní kombinace vyšší dokonce o 26 % v porovnání se samotným amlodipinem. V této studii byl kromě toho ve skupině léčené kombinací ramiprilu s amlodipinem prokázán i pokles výskytu periferních otoků, a to o 59 % ve srovnání se skupinou léčenou amlodipinem v monoterapii. Snížený výskyt periferních otoků lze vysvětlit dilatací postkapilárních venul inhibitory ACE s následným snížením perfuzního tlaku v kapilárním řečišti.

„Zajímavé jsou také výsledky studie RAMONA, která posuzovala nakolik je naše fixní kombinace ramiprilu a amlodipinu účinná v dosahování cílových hodnot krevního tlaku u nedostatečně kompenzovaných pacientů s hypertenzí. Po čtyřech měsících užívání Egiramlonu dosahovalo cílových hodnot téměř 85 % pacientů s průměrným kardiovaskulárním rizikem, ve skupině diabetiků se cílových hodnot podařilo dosáhnout u téměř 70 % pacientů,“ doplňuje Ing. Drobík s tím, že další výhodou uvedené fixní kombinace je i lepší compliance nemocných. Tento parametr v populaci nemocných ve věku nad 65 let sledovala studie Compliance with Antihypertensive Therapy in the Elderly, která potvrdila významný rozdíl v compliance pacientů při srovnání fixní a volné kombinace inhibitoru ACE a amlodipinu. V případě fixní kombinace bylo procento compliance u seniorů o téměř 23 % vyšší než u volné kombinace uvedených antihypertenziv (63,4 vs 49 %).

Za další praktickou výhodu fixní dvojkombinace ramiprilu a amlodipinu lze označit fakt, že obě molekuly jsou skutečně účinné 24 hodin. Zbývá dodat, že přípravek Egiramlon je nabízen ve čtyřech kombinacích sil ramiprilu a amlodi-





pinu umožňujících precizní titraci dle individuální účinnosti a tolerance směrem nahoru i směrem dolů (5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg).

Bigital. Léčba hypertoniků s vyšší tepovou frekvencí nebo s ICHS

„Žhavou novinkou v naší nabídce je další fixní kombinace antihypertenziv, tentokrát beta-blokátoru bisoprololu s blokátorem kalciových kanálů amlodipinem. Přípravek se jmenuje Bigital a díky svému složení nabízí pacientům tzv. sílu dvojího účinku. Umožňuje totiž zvýšení antihypertenzního a antianginózního efektu doplňkovým vazoselektivním účinkem amlodipinu a kardioselektivním účinkem bisoprololu,“ představuje nový přírůstek v kardiologické nabídce společnosti EGIS Ing. Drobík. Účinnost a bezpečnost uvedené fixní kombinace ověřovala studie, kterou provedl Rana se spolupracovníky. Celkem do ní bylo zařazeno 801 pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí 2. stupně nebo monoterapií nedostatečně kontrolovanou hypertenzí, kterým byla podávána dávka 5 mg bisoprololu a 5 mg amlodipinu v jedné tabletě. Průměrný věk pacientů byl 53,6 roku. Muži byli ve studii zastoupeni 59,7 %. Po čtyřech týdnech léčby došlo k poklesu průměrného systolického tlaku o 21,8 % (ze vstupních hodnot 171,9 mm Hg na 134,3 mm Hg) a průměrného diastolického tlaku o 19,7 % (ze 103,9 mm Hg na 83,4 mm Hg). Obě hodnoty byly významně významné. Bez zajímavosti není ani to, že cílových hodnot krevního tlaku větších než 140/90 mm Hg ve studii dosáhlo 82,5 % pacientů. A co odlišuje přípravek Bigital od jiných fixních antihypertenzních kombinací? „Je to možnost současně ovlivnit tepovou frekvenci, což také vyplývá z citované studie. Průměrná tepová frekvence zde po čtyřech týdnech podávání fixní kombinace bisoprololu a amlodipinu klesla z 83,3 tepů za

minutu na 74,6 tepů za minutu. Také v tomto případě bylo snížení signifikantně významné,“ doplňuje Ing. Drobík. V této souvislosti upozorňuje také na doporučení ESH/ESC pro léčbu arteriální hypertenze, podle něhož by mělo být měření krevního tlaku vždy spojeno s měřením tepové frekvence, protože klidové hodnoty tepové frekvence mohou být za jistých stavů, včetně hypertenze, nezávislým prediktorem kardiovaskulárního onemocnění nebo fatální příhody. Riziko KV onemocnění nebo fatálních příhod totiž narůstá nejen se zvyšujícím se krevním tlakem, ale také při rostoucích hodnotách tepové frekvence. Z uvedeného lze odvodit skupiny pacientů, kteří budou z léčby fixní kombinací bisoprololu a amlodipinu profitovat. Tento lék je vhodný u hypertoniků se známkami zvýše-

né sympatické aktivity a u nemocných s hyperkinetickou cirkulací. Indikovaný je dále u pacientů s hypertenzí a ICHS, syndromem anginy pectoris a u stavů po infarktu myokardu. U anginy pectoris (vyjma vazospastické) je navíc výhodná synergie antianginózního efektu obou složek. Vzhledem k vysoké beta1 selektivitě bisoprololu je možné použití u ICHDK, u které navíc přistupuje vliv amlodipinu, jenž omezuje vazokonstrikci navozenou blokádou beta2 receptorů.

Podobně jako v případě přípravku Egiramlon je také přípravek Bigital nabízen ve čtyřech kombinacích sil bisoprololu a amlodipinu (5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg).

Nabídka fixních kombinací se bude rozšiřovat

Léčba kardiovaskulárních onemocnění je oblastí, ve které panuje poměrně velká konkurence. V čem je tedy možné spatřovat přidanou hodnotu nabídky léků od společnosti EGIS? „Snažíme se jít cestou specifických fixních kombinací, speciálně v oblasti antihypertenzní léčby, protože existují důkazy o tom, že z této formy terapie pacienti výrazně profitují. Reakce, jež získáváme od lékařů, nám potvrzují, že tento přístup je správný. Kromě zmíněných přípravků Egiramlon a Bigital máme v nabídce ještě další fixní kombinace antihypertenziv. Tentokrát se jedná o dvě různé kombinace diuretika a blokátoru AT1 receptorů - telmisartan s hydrochlorothiazidem a valsartan s hydrochlorothiazidem,“ vypočítává Ing. Drobík a dodává: „Mohu prozradit, že v podobném trendu hodláme pokračovat, takže do budoucna se mohou lékaři těšit na další zajímavé fixní kombinace, které obohatí jejich terapeutické možnosti.“

Vyšlo v MT 13/2015

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ



Co zaznělo na JIK

MUDr. Petr Machek

Fresenius Medical Care - DS, s.r.o.

Elektronizace zdravotnictví je současným hitem. Investují se do ní obrovské částky, často přímo ze zdravotního systému, někdy i ze zdrojů jiných. Téměř každá ordinace VPL využívá více či méně IT technologie. Ale upřímně řečeno pokud má informace jen o svých pacientech, jen pro sebe a jen to, co má ve svém počítači, je to v dnešní „informační společnosti“ trochu málo. Na Jarní interaktivní konferenci v bloku o IT zazněla 2 sdělení. První o využití datových schránek v ordinaci PL a druhá o výměně informací mezi lékaři pomocí programu Lékařský email. Obsah 2. přednášky přinášíme v dnešním pokračování seriálu PC a dr. O datových schránkách bude některé z příštích pokračování. Váš MUDr. Cyril Mucha

Projekt Lékařský email

MUDr. P. Machek

Elektronizace jako taková je jedna věc, ale praktický přínos a zejména úspora prostředků z veřejného zdravotního pojištění je věc druhá. Sebedokonalejší systém, který nezohledňuje běžnou klinickou praxi, pak jen uživateli znepříjemňuje práci a je mrháním vynaložených prostředků. Na druhou stranu je potřeba přiznat, že postavit takový systém jednoduché není. V praxi se setkáváme s různými operačními systémy uživatelů, různou počítačovou gramotností uživatelů a v neposlední řadě je tu legislativa. Připomenout je nutné také velkou variabilitu samotných informačních systémů, kde v řadě případů není v základní sestavě ani čtení datového standardu (tedy určitý jazyk, kterému by rozuměly všechny SW), který tady existuje již řadu let. To vše pak vede k uzavřeným řešením, vzájemně nekompatibilním. Medicína se zrychluje. Přibývá vyšetřovacích metod a postupů. Již dávno není doba, kdy pacient po infarktu myokardu ležel v nemocnici 21 dní. Dnes se jedná téměř o ambulantní výkon a například pacient po nekomplikované transplantaci ledviny je propuštěn po 14 dnech. U nekomplikovaných pacientů navštěvujících například jen jednu odbornou ambulanci ten problém tak palčivý není. Průměrný věk pacientů se však zvyšuje, a zvyšuje se tak i počet odborných ambulaní, které pacienti navštěvují. Než přijde propouštěcí zpráva z hospitalizace, je mnohdy všechno jinak – a to vše za předpokladu, že pacient příslušnou dokumentaci skutečně přinese. Mezioborová spolupráce je naprostou nutností. Z mých zkušeností je naprosto iluzorní spravovat při běžné klinické praxi ještě další databáze, kde bych nějaké informace o pacientovi dále dohledával. Časově náročné je už jen rozklíčovat co vlastně pacient užívá v záplavě generik na trhu. To vše vede k různým duplicitám, kdy jednodušší je dát pacientovi zkuševku nebo žádanku, a vyšetření raději provést znovu, aby se výsledek do systému načel automaticky. Není prostě čas opisovat nálezy a výsledky biochemických vyšetření. A nejde jen o čas. Při každém opisování vznikají zbyteč-

né chyby a následná nedorozumění. Druhým extrémem je scanování a importování všech informací, které jednak zahrnují systém a zároveň ho dělají nepřehledným.

V praxi jsme pak často odkázáni jen na věrohodnost informací poskytnutých samotnými pacienty, protože příslušný originál není k dispozici.

Co tedy vlastně potřebujeme?

Systém, který bude jednoduchý, reflektovat běžnou klinickou praxi. Umožní uživateli variabilitu v jeho použití. Bude pracovat v datovém standardu, ale současně umožní uživateli vést si svoji dokumentaci svým osobitým způsobem a zároveň zachovat originál původního nálezu. Přeposlát původní obdržený originál zprávy/laboratoře v nezměněné podobě. Umožní i neformální komunikaci a přeposílání příloh v různých formátech. V ideálním případě pak navázaný na registry, zdravotní pojišťovny, Správy sociálního zabezpečení a další organizace, které pracují s lékařskou dokumentací. Splní legislativní požadavky a v neposlední řadě finančně též dostupný.

Z pohledu klinické praxe, zatím žádný systém nesplnil všechny uvedené požadavky.

V roce 2010 byl v USA spuštěn národní projekt DIRECT, který se zabývá stejným problémem a využívá již stávající infrastrukturu. Projekt je úspěšný, je v něm registrováno přes 700 tisíc zdravotnických pracovníků a počet přenesených zpráv jde do desítek milionů. Proč tedy vymyslet něco nového, když stačí již stávající fungující řešení převést na naše podmínky. Tak vznikl projekt „lékařský email“ v okrese Most. Technická specifikace je dostupná online na www.lekarskyemail.cz/ezprava.pdf a každý výrobce SW se tak může zapojit a integrovat elektronickou komunikaci přímo do svého programu, pokud splní bezpečnostní požadavky.

Registrace

Každé zdravotnické pracoviště musí mít certifikát, který je nutný k šifrování a k podpisu zpráv. K získá-

Krok 1 - Volba IČP	1b - Volba IČP	2 - Registrace	3 - Získání ověřovací kódu	4 - Aktivace účtu
Váše IČP: 57259293 Hledat 2				
IČP	57259293			
Osoba	Machek, Petr			
Adresa	J. E. Purkyně 270, Most, 43464			
Název1	Fresenius Medical Care - DS, s.r.o.			
Název2	Dialyzační středisko FMC DS			
Odbornost	128			

ní certifikátu slouží průvodce registrací spustitelný z www.lekarskyemail.cz. V kroku 1 zadá žadatel IČP v kroku 1 b IČ. Průvodce získá doplňující informace z číselníku VZP a z Obchodního rejstříku Ministerstva spravedlnosti, případně z aplikace ARES Ministerstva financí. Uživatel pak doplní jen jméno jednatele společnosti, kontaktní e-mail a telefon. V kroku č. 3 uživatel zvolí vlastní heslo k svému certifikátu, který je následně vygenerován. Nyní je nutné certifikát schválit a zařadit do registru, tak aby byl viditelný i pro ostatní uživatele. Ověření žadatele je možné provést dvěma způsoby:

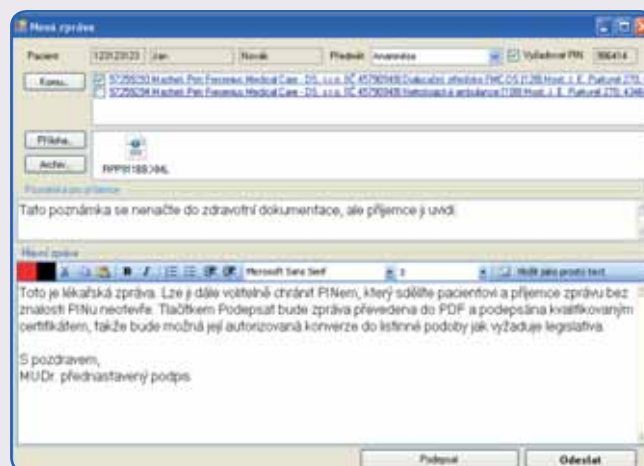
- a) elektronicky – žadatel musí mít **kvalifikovaný** certifikát vystavený na jednatele zdravotnického pracoviště, vystavený akreditovanou certifikační autoritou, které jsou v ČR pouze tři (Post Signum, I.CA, eldentity). Tímto certifikátem může smlouvu v kroku č. 3 podepsat a odeslat. Je-li vše v pořádku, uživatel obdrží aktivační kód, který vloží v kroku č. 4 a účet je aktivován.
- b) poštou – pokud žadatel nemá kvalifikovaný certifikát, pak odešle žádost poštou a nazpátek přijde aktivační kód, který je odeslán doporučeným dopisem do vlastních rukou na adresu jednatele.

Po aktivaci účtu může uživatel ihned začít komunikovat s ostatními registrovanými účastníky. Zkušební doba je 180 dní, cena za roční používání služby je 399 Kč, případně pouze 200 Kč při použití vlastního serveru, bez ohledu na počet odeslaných či přijatých zpráv a příloh.

Použití v praxi

Program je podobný běžnému emailovému klientu. V bodech uvedeme vlastnosti, které ho od běžného emailu odlišují:

- Veškerá komunikace je šifrovaná a digitálně podepsovaná. Na rozdíl od emailu máte jistotu, že si zprávu nepřečte nikdo jiný než příjemce a adresu odesílatele nelze zfalšovat.
- Nepoužívají se emailové adresy, ale certifikáty. Když odesíláte zprávu, tak příjemce zvolíte z registru. Každý certifikát obsahuje IČP příjemce, dále pak jméno odpovědné osoby, název pracoviště, telefon, adresu a nově také IČ a odbornost. Vyhledávání je jednoduché a intuitivní.
- Zpráva se automaticky převádí do datového standardu, takže se může načíst do SW příjemce. Zpráva se automaticky převádí do datového standardu, takže se může načíst do SW příjemce. Často je vhodné ke zprávě připojit neoficiální sdělení či komentář. K tomu slouží políčko poznámka.
- Vytvořenou zprávu lze automaticky konvertovat do PDF a podepsat kvalifikovaným certifikátem
- Mezi IČP pracovišť a RČ pacientů se vytváří asociace. Pokud jednou komunikujete s určitým pracovištěm o pacientovi, pak při vytváření nové zprávy týkající se tohoto pacienta se pracoviště nabídne mezi příjemci.
- Program příjemce automaticky odesílá doručenkou, takže víte zda a kdy byla zpráva doručena.



Integrace s existujícím ambulantním SW

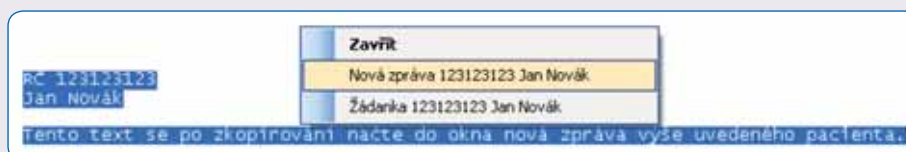
Díky otevřeně specifikaci může každý výrobce integrovat elektronickou komunikaci přímo do svého programu (t.č. automaticky SmartMedix, IS Galen) atd. Pokud ambulantní IS el. komunikaci nepodporuje, pak program eZpráva nabízí několik funkcí pro lepší integraci. Při odesílání zpráv lze použít např. detekci RČ. Pomocí Ctrl+C zkopírujete text přímo ze svého ambulantního SW, který obsahuje RČ a eZpráva automaticky otevře kontextové menu. Pokud ambulantní SW příjemce rozumí datovému standardu DASTA, příchozí zprávy se mohou importovat automaticky do dekurzu pacienta. Zprávu nemusíte importovat celou – můžete importovat např. jen konkrétní větu, která je důležitá. Originál zprávy však zůstává v archivu nezměněn.

Vedení dokumentace v elektronické podobě

Pro vedení dokumentace v pouze elektronické podobě je nutné na základě příslušných zákonných a podzákonných předpisů splnit několik požadavků. Jedním z nich je nutnost možnosti autorizované konverze do listinné podoby. To vyžaduje, aby dokumentace byla ve formátu PDF a zároveň podepsaná kvalifikovaným certifikátem. Program toto umožňuje, takže již vlastně neexistuje legislativní důvod, proč posílat dokumentaci v listinné podobě. Odesílatel může v nastavení zvolit kvalifikovaný certifikát, kterým se budou podepisovat zprávy. Příjemce pak v případě potřeby může nechat převést tuto zprávu do listinné podoby na Czechpointu.

Závěr

Projekt Lékařský email umožňuje zabezpečenou a zároveň nenákladnou elektronickou výměnu zdravotní dokumentace. Nevyužívá centrální úložiště, zprávy jsou přenášeny z bodu do bodu. Vychází z průmyslových standardů a zprávy podepsané kvalifikovaným certifikátem jsou převeditelné do listinné podoby autorizovanou konverzí a splňují tak nutné požadavky na vedení dokumentace v pouze elektronické podobě. Projekt v současnosti využívají stovky lékařských pracovišť a byly přeneseny desetitisíce zpráv.



Evropský obezitologický kongres a jeho dozvuky

Letos se Kongres Evropské obezitologické společnosti po jedenácti letech opět konal v pražském Kongresovém centru uprostřed května.

O účast nebyl příliš velký zájem, sešlo se zde asi 1000 účastníků, což je zhruba třetina obvyklého počtu. Nedostatek novin nevyvážila ani jinak velmi vyhledávaná destinace, naše metropole. Evropská obezitologie je ve stadiu výzkumů, které zatím nenesou ovoce v podobě nových léčebných možností. V USA je, na rozdíl od Evropy, již 4 roky dostupné nové centrálně působící antiobezitikum. Na kongresu tedy převládala teoretická, vědecká, psychologická a epidemiologická sdělení. K novinkám, které zaujaly klinické účastníky, patřily prezentace o ovlivnění mikrobů trávicího traktu (budoucí vývoj vakcíny proti určitým mikroorganismům trávicího traktu), nové trendy v bariatrické/metabolické chirurgii, možnosti biologické léčby a pohled pod pokličku laboratorních „pipeline“, zda vznikají nové léky.

Diskutovalo se i o nové klasifikaci obezity do stádií podle přítomnosti komplikací, což oslabuje klasickou obezitologii a posouvá léčbu obezity do jiných oborů (diabetologie, kardiologie apod.). Zdůrazněn byl psychologický přístup k obezitě a význam dostatečné fyzické aktivity. Závěrem své dojmy z kongresu prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA: „Obezitologie je málo úspěšná ve vývoji nových léčebných postupů, proto je objektem zájmu nevědeckým postupů a vznikají nové a nové mýty o hubnutí.“

Ministerský seminář o životním stylu

Prahu též navštívil hlavní projektový manažer pro obezitu, životní styl a pohybovou aktivitu WHO, Dr. Joao Breda, což byla příležitost k uspořádání semináře na půdě Ministerstva zdravotnictví ČR, nad nímž převzal záštitu první náměstek ministra zdravotnictví a hlavní hygie-

nik, MUDr. Vladimír Valenta a ředitelka kanceláře WHO v Praze, MUDr. Alena Štefllová.

Čeští účastníci semináře vyslechli velmi inspirativní prezentaci o evropské prevalenci obezity a stávajících tendencích (viz grafy). Mezi hlavní cíle, které podle Joao Bredy je nutné dosáhnout roku 2025, patří desetiprocentní omezení pohybové inaktivity, 30% redukce tabakismu a příjmu soli, snížení prevalence hypertenze o 25 % a učinit účinná opatření k nulovému nárůstu nadváhy a obezity. Výskyt obezity totiž přímo koreluje s náklady na zdravotní péči.

K pěti klíčovým prioritám na roky 2015 až 2020 podle WHO patří:

- Tvorba prostředí podporující zdravé potravní návyky a zdravý životní styl.
- Informovanost o prospěšnosti zdravé výživy v průběhu celého života, se zřetelem na rizikové skupiny (adolescenty).
- Najít zdroje pro podporu systému propagující zdravou výživu.
- Podpora výzkumu, monitorace a vyhodnocení jeho výsledků.
- Posílit alianční aktivity v podpoře zdravého životního stylu a zdravé výživy.

Následně Dr. Joao Breda vyslechl a posoudil návrhy akčních plánů Pracovních skupin projektu Zdraví 2020, které se týkají obezity, zdravé výživy a pohybové aktivity jak u dospělých, tak u dětí a mládeže. Dr. Breda ocenil úroveň rozpracování a správné záměry vznikajících českých akčních plánů projektu Zdraví 2020.

Zpracovala MUDr. Marta Šimůnková

3. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

11.–12. 12. 2015

Clarion Congress Hotel Prague

www.crc2015.cz



Pořádá:
Společnost pro
gastrointestinální
onkologii ČLS JEP

Sekretariát kongresu:

GUARANT International, Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: +420 284 001 444, fax: +420 284 001 448
E-mail: crc2015@guarant.cz

Reakce na článek

Dobrý den,
rád bych reagoval na kazuistiku dr. Krále a komentář dr. Brejníka.

Jako praktický lékař stále pracuji na částečný úvazek na interní příjmové ambulanci v nemocnici. Opakovaně se setkávám s pacienty s podezřením na infarkt, kteří při příjmu mají negativní EKG a dokonce i negativní kardiocifické markery, a to i dokonce v opakovaných náběrech za hospitalizace. Nežádá se stává, že nález laboratorní se objeví až ve třetím odběru druhý den a pacient tak jede na katetrizaci s diagnózou NSTEMI. Prohlásit o pacientovi s negativním EKG a negativní laboratoří, že nemá infarkt, bohužel nejde. A nyní ke kazuistice.

Domnívám se, že postup dr. Krále byl chybný. Pokud v diferenciální diagnostice myslím na infarkt, tak nemohu poslat pacienta domů, není chybou ho poslat do nemocnice sanitou (možno bez doprovodu lékaře ale v doprovodu zdravotníka, když to není jasné a pacient je stabilizován a má normální EKG).

Z tohoto důvodu jsem ještě nikdy nenabral v ambulanci troponin.

Další chybný krok byl, že lékař jel na návštěvu doma, když zjistil, že má pacient pozitivní laboratoř. Správný postup by byl zavolat RZS a poslat tam sanitu s lékařem. Takový požadavek by byl nahrán na zvukový záznam, a pokud by se záchranka rozhodla tam poslat jen zdravotníka, je to jejich odpovědnost.

Na závěr bych chtěl říci, že bolesti na hrudi či v epigastriu či mezi lopatkami u rizikových pacientů patří mezi nejtěžší případy, něco podobného jako v chirurgii náhlé příhody břišní. Pokud jsem přesvědčen, že obtíže nejsou kardiální, tak tomu musí odpovídat klinický obraz a hlavně příslušný záznam v dokumentaci. Pokud na to pomyslím, tak nezbyvá než natočit EKG a i přes negativní nález poslat pacienta do nemocnice.

MUDr. Martin Dudek
praktický lékař Dobřichovice

Komentář člena redakční rady

Je vysoce pozitivní, že kolegové, čtenáři Practicusu, pozorně sledují publikované příspěvky, zamýšlí se nad nimi a dělí se o své zkušenosti, jako v tomto případě MUDr. Martin Dudek. Z teoretického hlediska jsou v současnosti v praxi používány jako kardiomarkery myoglobin, kreatinkináza, její izoenzym CK-MB, a troponiny T a I. V minulosti k základní diagnostice patřilo i vyšetřování laktátdehydrogenázy/LD/ a aspartátaminotransferázy/AST/

Myoglobin má počátek vzestupu za 0,5–2 hodiny, maximum za 6–12 hod, normalizace nastává za 0,5–1 den.

Kreatinkináza má počátek vzestupu za 3–6 hodin, maximum za 16–36 hodin, normalizace hodnot je za 3–5 dnů. Troponin T má počátek vzestupu za 3,5–10 hodin, maximum je za 12–18 hodin, normalizace nastává za 7–20 dnů. Někteří autoři za směrodatný ukazatel považují pouze hodnoty troponinu.

Při interpretaci u Troponinu T, u hodnot menších než 0,05 ug/l- IM lze vyloučit, vyšetření se opakuje za 10–12 hodin. Při hodnotách 0,05–0,1 ug/l- doporučuje se opakovat vyšetření za 1 hod, hodnoty 0,1–3 ug/l svědčí pro poškození myokardu, hodnoty přes 3 ug/l svědčí pro masivní poškození myokardu. U Troponinu I u hodnot menších než 0,1 ug/l- lze vyloučit IM, při hodnotách 0,6–1,5 ug/l jde dle WHO o průkaz IM.

Pokud jsou výše uvedené markery nabírány v doporučených intervalech, měly by 2 náběry stačit k podpoře diagnózy, samozřejmě vždy v souladu s klinickým stavem a EKG křivkami.

Sdělení, že MUDr. Dudek nikdy nenabral ve své ordinaci troponin, je nutno to považovat za jeho filozofii a přístup k diagnostice a není to sám o sobě postup non lege artis.

Nesouhlasím s částí jeho názoru, že „další chybný krok MUDr. Krále byl, že lékař jel na návštěvu domů, když zjistil, že má pacient pozitivní laboratoř. Správný postup by byl zavolat RZS a poslat tam sanitu s lékařem. Takový požadavek by byl nahrán na zvukový záznam a pokud by se záchranka rozhodla poslat tam jen zdravotníka, je to jejich odpovědnost.“ Citace MUDr. Dudeka je totožná s výkladem postupu autorit z oboru urgentní medicíny.

Pokud jsme jako VPL vybaveni a zvládneme poskytnout přednemocniční péči pacientovi s AIM, nemusíme tam alibisticky posílat RZP. Tedy není chybou, že MUDr. Král vyjel za pacientem a zároveň volal RZS. Odpovídá to praktickému systému rendez-vous u záchranných služeb.

To si myslím též proto, že lékařů RZS je málo a dispečer tam posílá školené zdravotníky, byť je nutné konstatovat, že zdravotníci RZS jsou velmi dobře vyškoleni a zvládají převážně perfektně zavedení žíly, analgetickou a protišokovou léčbu. A my jsme kryti.

MUDr. Pavel Brejník,
praktický lékař Kladno, člen výboru SVL ČLS JEP,
člen redakční rady Practicus



13th WONCA World Rural Health Conference, 15.–18. 4. 2015 Dubrovnik

MUDr. David Halata

praktický lékař Hošťálková

Po několika letech zavítala světová konference venkovského praktického lékařství opět do Evropy a to do malebného jarního Dubrovníku. Konference se účastnilo na 1300 delegátů. Pestrý program v 12 (!) paralelních sekcích tvořily z naprosté většiny workshopy protkané několika vědeckými sekcemi s ústními sděleními a každodenní blok klíčových vyzvaných řečníků. Mottem konference bylo odstranění bariér.

S chorvatským praktickým lékařstvím máme mnoho společného díky historickému vývoji – zkosnatělý zdravotnický systém neschopný desetiletí reagovat na známá fakta a světový vývoj, systémová omezení, neodpovídající podpora primární péče či přetížení ordinací velkým množstvím každodenních ošetření.

Ve workshopu věnovanému vývoji a využití digitálních technologií ve venkovském lékařství zaujalo sdělení Dr. Bergrena ze Švédska, představující zkušenost s robotickým echo vyšetřením srdce, kdy pacient ležící v ordinaci venkovského praktika je vyšetřován robotem řízeným kardiologem na vzdálenost 265 km. Výsledek vyšetření je pak pacientovi a jeho praktikovi prezentován kardiologem prostřednictvím video rozhovoru. Neméně poutavá je zkušenost ze Skotska (Phil Wilson, University of Aberdeen), kde v akutní návštěvní službě využívají POCT sono vyšetření mozku při akutní CMP (SURS – Satellite Ultrasound for Rural Stroke) k rozhodnutí o etiologii CMP (ischemie x hemoragie), výsledek je přenášán v reálném čase ke konzultaci do iktového centra s následným rozhodnutím o ambulantním podání trombolýzy (cca 5 min trvající vyšetření a cca 10 min trvající konzultace – „čas je mozek“). V Kanadském Labradoru pro změnu využití digitálních technologií umožňuje dohled vedoucího lékaře nad rezidenty i na větší vzdálenosti v odlehlých oblastech (dohled nad chorobopisy, průběh resuscitací, využití pro konzultace, vzdělávací videokonference). Ve více sděleních se opakovala zkušenost s digitálními technologiemi využívanými k vysvětlení podstaty nemoci pacientům – zmíněna potřeba podporování dovedností praktiků vysvětlit pacientům výsledek, chorobu (my plně odpovídáme za pochopení pacientem, ne pacient). Též využití četných možností digitálního přenosu domácích dat z měření pacientem. Zmíněna byla také otázka mentálního vlivu digitálních technologií na člověka a nutnosti rozumného zacházení s nimi.

Nezvykle pojmul vzdělávání lékařů v Austrálii, kde založili novou lékařskou fakultu v rámci James Cook University na australském „venkově“, zcela mimo zvyklá univerzitní centra ve velkých městech a vlastní vzdělávací curriculum zcela přizpůsobili místním potřebám – hned v 1. ročníku

studenti absolvují praxi u venkovského praktika k poznání práce v rámci lokální komunity a následně praxe v délce 20 týdnů vždy v 2., 4. a 6. ročníku. Pro tyto účely vybudovali síť zdravotnických center, která tyto stáže zabezpečují. Cílem je multidisciplinární vzdělání v duchu všeobecnosti. Po několikaletých zkušenost především vyzdvihují důležitost propojení akademického vzdělání se skutečnou praxí (ne umělou v univerzitních nemocnicích), které vede k výrazně lepší vzdělanosti studentů. Pozorují větší zastoupení původem venkovských studentů, kteří po absolvování navíc ve většině zůstávají následně pracovat na venkově a v neposlední řadě zapojení místních komunit již do vzdělávání lékařů, což vede k větší podpoře lékařů ze strany komunit (podpora rodinných příslušníků, zaměstnání pro manželku.).

Vyzvaný řečník Janko Kersnik ze Slovinska s velkým nadhledem rozvinul otázku sociální potřebnosti vs. individuální ochoty pracovat na venkově, zdůraznil nutnost posílení výuky humanity již na LF, zdůraznění pomoci chudým, potřebným, znevýhodněným a tedy i venkovu. Připomenul, že i přes všechna doporučení a systémová řešení, nelze v současnosti očekávat příliv lékařů na venkov bez náležité finanční podpory. Malákohe tehdy napadlo, že se jedná o jedno z posledních sdělení, které Janko přednese (o měsíc později náhle zemřel).

Bývalý prezident WONCA Richard Roberts (USA) představil svou představu, jak venkovská primární péče může změnit svět a přinést mosty místo bariér. Úlohu praktika vidí především ve vztazích, které jsou jako most pro zvířata nad rušnou dálnicí a umožňují neobvyklá, ale velice účinná řešení situací. Je nutné začít mluvit o zdraví, respektovat individualitu pacienta a prostředí jeho komunity, ne jen léčit k odborně daným léčebným cílům či dokonce nové tvořit. Venkovskou praxi je nutné zkusit na vlastní kůži, navázat kontakt s lidmi a mít odvalu. „Přestaňte se bát pacientů! Pečujte o ně a oni pak budou pečovat i o vás.“

Maja Racic (Bosna a Hercegovina) přednesla pro české podmínky až příliš blízké a v mnoha bodech velice poučné sdělení o znovuzakládání oboru praktického lékařství. Po občanské válce v Bosně jediný ústav praktického lékařství lehl zcela popelem, většina lídrů oboru válku nepřežila, obor přestal oficiálně existovat a prakticky žádný praktický lékař nebyl. Rozhodli se tedy vybudovat systém zcela znovu (a co nejlépe) a oslovili Queens University v Kanadě, jenž vytvořila doporučení a dlouhodobé vize, podle kterých obor začal nově vznikat. Bosna je poměrně hornatá krajina, 80 % populace žije na venkově. Založili 7 vzdělávacích center včetně venkovských, vytvořili systém doporučených

postupů a systém kvalitativních akreditací praxí. V roce 1999 získali první rezidenty. „Dívat se do minulosti znamená nebudovat budoucnost. Je třeba vytvořit dlouhodobý cíl a krok za krokem k němu směřovat.“

Amanda Howe (UK) otevřela otázku žen ve venkovském praktickém lékařství představením nové vize „spravedlivé všeobecnosti“. Je potřebné vytvořit systémová řešení pro nalezení rovnováhy mezi časově náročnou prací venkovské lékařky a prostorem pro rodinu, nezapomenout na přirozeně jiné představy a očekávání lékařek o své práci dané biologicky i historicky a též na zažití genderové stereotypy projevující se v očekávání komunity. Je nutné nabízet možnost vzdělávacího curricula i v méně než plném úvazku, rozšířit vzdělávání lékařek též o psychosociální aspekty a možnosti sebepečce.

V rámci workshopu byly představeny první výstupy v rámci projektu Venkovských hrdinů (Rural Heroes), který si klade za cíl nalézt mnohdy zcela zapomenuté význačné osobnosti venkovského lékařství z minulosti a znovu připomenout jejich činy, vize a ukázat tak, že nejen na univerzitních půdách se v minulosti posouvalo lékařství kupředu.

V průběhu konference zasedl taktéž výbor zástupců jednotlivých členských zemí EURIPA (International Advisory Board). Kromě organizační agendy zaujalo především bilancování 20 leté práce EURIPA, kdy pro českou mentalitu poměrně nezvykle byly probrány všechny podstatné kroky a milníky předchozí práce a podrobeny otevřenému kritickému pohledu.

Věřím, že se kromě dalšího podařilo též prezentovat naši připravovanou WONCA Europe v Praze.

8. VÝROČNÍ KONFERENCE EVROPSKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI PRIMÁRNÍ PÉČE 17.–18. září 2015 - Praha, Česká Republika

Tam, kde boj proti kardiovaskulárním nemocem začíná...!

Využijte příležitosti získat nové informace, přehledy a závěry z diskusí na této mezinárodní konferenci, která je věnována výzvám profesionálům v primární péči a jejich denní praxi.

Naposlední výhodou je šance si procvičit svou medicínskou angličtinu a poznat kolegy z ostatních evropských zemí ze stejné profese přímo tady doma v Praze.

EPCCS výroční konference je cílená na lékaře primární péče se zájmem v oblasti kardiovaskulárních nemocí, jedné z nejdůležitějších oblastí onemocnění v primární péči.

V sekci Clinical Master Classes:

Neodkladné priority v oblasti kardiovaskulárních onemocnění, včasné rozpoznávání a diagnostika nemocí, komorbidita a kardiovaskulární nemoci, aktualizace klinických stavů od poslední EPCCS konference, změny v životním stylu,

V sekci hlavních oblastí najdeme–Addressing major topics:

Hypertenze, management lipidů, síňová fibrilace, srdeční selhání, diabetes, iktus, nové guidelines, přístup ke kardiovaskulárnímu riziku, jeho management a další!
Informační setkání na EPCCS výroční konferenci bude u volně stojících panelů s abstrakty.

Možnosti předání abstraktů:

EPCCS zve všechny aktivní dopisovatele, výzkumníky a vědecky založené kolegy v primární péči v kardiovaskulární oblasti k zaslání abstraktu. Jsou vyhlášené ceny pro nejlepší poster a prezentaci abstraktu. Přijetí abstraktů bylo rozšířené až do 15. 6. 2015, a výjimečně je možné i po termínu požádat o přijetí.

Klinkni na www.epccs.eu k podání vašeho abstraktu.

Přečtěte si více o EPCCS a staňte se jeho členy – členství je bezplatné.



Vážení čtenáři a řešitelé testů,

dle nového Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou ČLK pro přidělení kreditů je zaslání odpovědí v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na www.svl.cz, a **to nejpozději do 10. 8. 2015**.

Písemné odpovědi zasílejte na adresu: Oddělení vzdělávání SVL ČLS JEP, U Hranic 16, 100 00 Praha 10.

Získané kredity budou úspěšným řešitelům připočítány k ročnímu souhrnnému certifikátu člena SVL ČLS JEP.

Lékařům, kteří se nemohou prokázat číslem člena SVL ČLS JEP, kredity bohužel přiděleny nebudou.

znalostní test je hodnocen 2 kredity ČLK

Správné odpovědi z čísla 5/2015: 1abc, 2b, 3c, 4ab, 5bc, 6b, 7bc, 8a, 9b, 10ab

1. Zvyšují amiodaron (antiarytmikum) a itrakonazol (systémové antimykotikum) plazmatické koncentrace dabigatranu?

- a) Ne
- b) Ano, ale ne klinicky významným způsobem.
- c) Ano, zhruba o 60 %, při preventivním podávání dabigatranu v kombinaci s amiodaronem je vhodné snížit dávku dabigatranu na polovinu.

2. Karbamazepin i třezalka tečkovaná klinicky významně snižují plazmatické koncentrace:

- a) Dabigatranu
- b) Rivaroxabanu
- c) Apixabanu

3. Kombinace NOAC s jinými antikoagulancii a antiagregancii zvyšuje výskyt krvácivých komplikací. Může dojít k podobnému jevu také při kombinaci NOAC s jinými léky?

- a) Kombinace NOAC s furosemidem nebo hydrochlorothiazidem.
- b) Kombinace NOAC s nesteroidními antiflogistiky a s antidepressivy typu SSRI a SNRI.
- c) Kombinace NOAC s aktivním (živočišným) uhlím a s kaolínem.

4. Při nasazování Augmentinu warfarinizovanému pacientovi:

- a) Je vhodné preventivně snížit denní dávku warfarinu o 50 %.
- b) Je vhodné provést kontrolní vyšetření INR cca 3.–4. den antibioterapie, dle výsledku případně upravit dávkování warfarinu.
- c) Žádná zvláštní opatření nejsou třeba.

5. Po ukončení dlouhodobé terapie karbamazepinem u chronicky warfarinizovaného pacienta:

- a) Je třeba provádět častější kontroly INR ještě v průběhu cca 2–3 týdnů po ukončení terapie karbamazepinem.
- b) Je třeba provádět častější kontroly INR ještě v průběhu cca 3 měsíců po ukončení terapie karbamazepinem.
- c) Je třeba ihned provést kontrolní vyšetření INR – pokud se hodnota INR nachází v terapeutickém rozmezí, lze pokračovat v zavedeném dávkování warfarinu a vyšetření zopakovat v obvyklém intervalu.

6. Úvodní postup vhodný při řešení hyperwarfarinizace 73letého pacienta s INR 7,6, bez přítomnosti krvácivých komplikací:

- a) Přerušit warfarinizaci, podat 1 ampuli Kanavitu intravenózně, za 8 hodin provést kontrolní vyšetření INR, další postup dle výsledku.
- b) Přerušit warfarinizaci, podat 5 kapek Kanavitu perorálně, za 24 hodin provést kontrolní vyšetření INR, další postup dle výsledku.
- c) Přerušit warfarinizaci, podat 15 kapek Kanavitu perorálně, za 8 hodin provést kontrolní vyšetření INR, v případě potřeby postup zopakovat.

7. Substituční léčba je terapeutický postup, jehož cílem je:

- a) Dosažení úplné abstinence toxikomana.
- b) Dlouhodobé užívání substitučních preparátů.
- c) Ukončení aplikace nelegálního opiátu a zlepšení spolupráce se zdravotnickým zařízením a celkové zdravotního stavu toxikomana.

8. Metadon:

- a) Může všeobecný praktický lékař předepisovat na opiátové recepty.
- b) Nemůže všeobecný praktický lékař předepisovat ani na opiátové recepty.
- c) Je léčebný prostředek ve formě sublinguální tablety.

9. Buprenorfin je:

- a) Opiát
- b) Antagonista opiátových receptorů.
- c) Benzodiazepin se středně dlouhým účinkem.

10. Jaké jsou cíle léčby DM 2. typu?

- a) Uspokojivá kompenzace glykémie - $HbA_{1c} < 45$ (< 60) mmol/mol.
- b) Krevní tlak $< 130/80$ mm Hg.
- c) Obvod pasu u mužů > 102 cm, u žen > 88 cm.

Správné mohou být 1–3 možnosti.

Využijte tři platné pokusy o vyřešení tohoto testu elektronickou cestou na adrese www.svl.cz.

odpovědní lístek – test č. 6/2015

Jméno a příjmení

Adresa pracoviště

Členské číslo SVL (povinný údaj)

(bez tohoto čísla nemohou být kredity přiděleny)

Zakroužkujte 1–3 správné odpovědi:

- | | | | |
|----------|-------|-----------|-------|
| 1 | a b c | 6 | a b c |
| 2 | a b c | 7 | a b c |
| 3 | a b c | 8 | a b c |
| 4 | a b c | 9 | a b c |
| 5 | a b c | 10 | a b c |

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ