

MARKOVA
FARMAKOTERAPIE
VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Josef Marek
Michal Vrablík
editoři

MARKOVA
FARMAKOTERAPIE
VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Josef Marek
Michal Vrablík
editoři

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. – editoři

MARKOVA FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Kolektiv autorů:

Doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D., prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MBA, doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc., prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., prof. MUDr. Richard Češka, CSc., prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., MUDr. Šárka Forejtová, doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D., prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., MUDr. Petr Jakubec, Ph.D., MUDr. Vlastimil Jindrák, prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc., MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc., doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D., MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D., prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Věra Malinová, prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., MUDr. Markéta Marková, CSc., MUDr. Otakar Nyč, Ph.D., prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., MUDr. Tomáš Peisker, Ph.D., prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc., prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Marta Sobotková, MUDr. Jiří Spáčil, CSc., prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, MUDr. Štěpán Šembera, MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA, MUDr. Dana Tegzová, doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., RNDr. Pavla Urbášková, CSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Zadák, DrSc., MUDr. Monika Žurková, Ph.D.

Recenze:

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2019

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2019

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 7318. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Antonín Plicka

Obrázky 11.1, 11.4, 13.10, 18.1 podle podkladů autorů překreslil Jakub David. Obrázky do kapitoly 15 byly převzaty z publikace Klener P., Klener P. jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii, Grada Publishing 2009, obr. 15.5 z publikace Švihovec J., Bultas J., Anzenbacher P., a kol. Farmakologie, Grada Publishing 2018. Ostatní obrázky dodali autoři.

Počet stran 896

5. vydání, Praha 2019

Výtiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace, patří společnostem AstraZeneca Czech Republic s.r.o., ELI LILLY ČR, s.r.o., Merck spol. s r.o. a Zentiva, k.s.

AstraZeneca

Lilly

MERCK

ZENTIVA

SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Kapitola 7.8 byla vypracována za podpory MZ ČR RVO VFN 64165, kapitola 18 byla podpořena MZ ČR – RVO VFN64165 a Q27/LF1 a kapitola 22 vznikla s podporou projektů Progres Q2/LF15 a Q29/LF1.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3082-0 (pdf)

ISBN 978-80-247-5078-1 (print)

Editoři:

PROF. MUDR. JOSEF MAREK, DRSc. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. MICHAL VRABLÍK, Ph.D. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Kolektiv autorů:

DOC. MUDR. MARTIN ANDERS, Ph.D. – Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. JIŘINA BARTŮNKOVÁ, DRSc., MBA – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
DOC. MUDR. RADIM BEČVÁŘ, CSc. – Revmatologický ústav, Praha
PROF. MUDR. PETR BROULÍK, DRSc. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. RICHARD ČEŠKA, CSc. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. PETR DÍTĚ, DRSc. – Interní klinika LF OU a FN Ostrava
MUDR. ŠÁRKA FOREJTOVÁ – Revmatologický ústav, Praha
DOC. MUDR. IVA HOLMEROVÁ, Ph.D. – Gerontologické centrum, Praha
PROF. MUDR. JAROMÍR HRADEC, CSc. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. PETR HŮLEK, CSc. – II. interní gastroenterologická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové
PROF. MUDR. PETR HUSA, CSc. – Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno
MUDR. PETR JAKUBEC, Ph.D. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
MUDR. VLASTIMIL JINDRÁK – Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí, Statní zdravotní ústav, Praha
PROF. MUDR. PAVEL KALVACH, CSc. – Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
MUDR. ZDENĚK KALVACH, CSc. – Medicovert, Praha
DOC. MUDR. DEBORA KARETOVÁ, CSc. – II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. PAVEL KLENER, DRSc. – I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha
DOC. MUDR. VLADIMÍR KOBLÍŽEK, Ph.D. – Plicní klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové
PROF. MUDR. VÍTĚZSLAV KOLEK, DRSc. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
MUDR. MIKULÁŠ KOSÁK, Ph.D. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
MUDR. LUMÍR KUNOVSKÝ, Ph.D. – Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno
PROF. MUDR. JAN KVASNIČKA, DRSc. – I. interní klinika – klinika hematologie a Trombotické centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha
MUDR. VLADIMÍRA LOŠŤÁKOVÁ, Ph.D. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
PROF. MUDR. MILAN LUKÁŠ, CSc. – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE a 1. LF UK, Praha
MUDR. VĚRA MALINOVÁ – Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. JOSEF MAREK, DRSc. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
DOC. MUDR. VILMA MAREŠOVÁ, CSc. – I. infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha
MUDR. MARKÉTA MARKOVÁ, CSc. – Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
MUDR. OTAKAR NYČ, Ph.D. – Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
PROF. MUDR. KAREL PAVELKA, DRSc. – Revmatologický ústav, Praha
MUDR. TOMÁŠ PEISKER, Ph.D. – Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
PROF. MUDR. DANIELA PELCLOVÁ, CSc. – Toxikologické informační středisko, Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
PROF. MUDR. MILOŠ PEŠEK, CSc. – Klinika pneumologie a ftezieologie LF UK v Plzni a FN Plzeň
PROF. MUDR. JANA SKŘIČKOVÁ, CSc. – Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
MUDR. MARTA SOBOTKOVÁ – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
MUDR. JIŘÍ SPÁČIL, CSc. – Cévní ordinace, Spamed s.r.o., Praha

PROF. MUDR. ŠTĚPÁN SVAČINA, DRSC., MBA – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

MUDR. ŠTĚPÁN ŠEMBERA – II. interní gastroenterologická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

MUDR. ONDŘEJ ŠKODA, PH.D. – 1. neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava 2; Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

PROF. MUDR. JAN ŠKRHA, DRSC., MBA – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

MUDR. DANA TEGZOVÁ – Revmatologický ústav, Praha

DOC. MUDR. MILAN TEŘL, PH.D. – Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

PROF. MUDR. VLADIMÍR TESAŘ, DRSC. – Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

RNDR. PAVLA URBÁŠKOVÁ, CSC. – Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha

PROF. MUDR. MARTINA VAŠÁKOVÁ, PH.D. – Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

PROF. MUDR. ONDŘEJ VIKLICKÝ, CSC. – Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

PROF. MUDR. MICHAL VRABLÍK, PH.D. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. JIŘÍ WIDIMSKÝ, CSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. ZDENĚK ZADÁK, DRSC. – Centrum pro výzkum a vývoj a III. interní gerontometabolická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

MUDR. MONIKA ŽURKOVÁ, PH.D. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Obsah

Předmluva k 5. vydání	XXV
-----------------------------	-----

1 Farmakoterapie v kardiologii (Jaromír Hradec)	1
1.1 Farmakoterapie ischemické choroby srdeční	1
1.1.1 Primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční	2
1.1.2 Angina pectoris	3
1.1.3 Stav po infarktu myokardu	8
1.1.4 Akutní formy ischemické choroby srdeční – nestabilní angina pectoris a akutní infarkt myokardu	10
1.1.4.1 Nestabilní angina pectoris	11
1.1.4.2 Akutní infarkt myokardu	11
1.2 Farmakoterapie srdečního selhání	13
1.2.1 Patofyziologické poznámky	13
1.2.2 Léčebná strategie	14
1.2.3 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	14
1.2.4 Blokátory receptorů pro angiotenzin II (sartany)	16
1.2.5 Betablokátory	17
1.2.6 Diuretika	18
1.2.7 Inhibitory aldosteronu – blokátory mineralokortikoidních receptorů	21
1.2.8 Duální inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu	21
1.2.9 Léky s pozitivně inotropním účinkem	21
1.2.9.1 Digitalisové glykosidy	22
1.2.9.2 Sympatomimetika	23
1.2.9.3 Inhibitory fosfodiesterázy	23
1.2.9.4 Látky zvyšující citlivost k vápníku – calcium-sensitisers	23
1.2.10 Vazodilatancia	24
1.3 Farmakoterapie poruch srdečního rytmu	24
1.3.1 Klasifikace antiarytmik	24
1.3.2 Dávkování antiarytmik	26
1.3.3 Léčba supraventrikulárních tachyarytmií	26
1.3.3.1 Síňová tachykardie	27
1.3.3.2 Fibrilace a flutter síní	27
1.3.3.3 Atrioventrikulární uzlová re-entry tachykardie	32
1.3.3.4 Atrioventrikulární (reciproční) re-entry tachykardie	32
1.3.4 Léčba komorových arytmií	33
1.3.4.1 Benigní komorové arytmie	33
1.3.4.2 Maligní komorové arytmie	33

1.3.5 Léčba bradyarytmií	34
1.4 Farmakoterapie zánětlivých onemocnění srdce	34
1.4.1 Akutní revmatická horečka	34
1.4.2 Infekční endokarditida	35
1.4.3 Myokarditidy	36
1.4.4 Perikarditidy	37
Literatura	37
2 Farmakoterapie nemocí periferních cév (Debora Karetová, Jiří Spáčil)	39
2.1 Onemocnění tepen	39
2.1.1 Ischemická choroba dolních končetin při ateroskleróze	39
2.1.1.1 Léčba základní příčiny ICHDK – aterosklerózy	39
2.1.1.2 Antitrombotická léčba	42
2.1.1.3 Léčba ischemie končetin	45
2.1.2 Thromboangiitis obliterans – Winiwarterova-Buergerova nemoc	52
2.1.3 Diabetická makroangiopatie a mikroangiopatie, diabetická noha	52
2.1.4 Vaskulitidy	53
2.1.5 Vazoneurózy – Raynaudův fenomén	55
2.1.6 Akutní tepenné uzávěry (trombotické, embolické)	55
2.1.7 Aneuryzmata	56
2.1.8 Jiná onemocnění periferních tepen	57
2.2 Onemocnění žil	58
2.2.1 Chronická onemocnění žil	58
2.2.2 Tromboflebitida	59
2.2.3 Akutní žilní trombóza	59
2.2.3.1 Strategie léčby žilní trombózy	60
2.2.3.2 Prevence žilní trombózy	64
2.3 Nemoci lymfatických cév	65
Literatura	65
3 Farmakoterapie arteriální hypertenze (Jiří Widimský jr.)	67
3.1 Definice a klasifikace hypertenze	67
3.2 Diagnostika hypertenze	68
3.3 Léčebné postupy	68
3.3.1 Nefarmakologická léčba hypertenze	68
3.3.2 Farmakologická léčba hypertenze	68
3.3.3 Cíle léčby hypertenze	70
3.3.4 Výběr antihypertenzních látek	70
3.4 Přehled jednotlivých tříd antihypertenzních látek	73
3.4.1 Inhibitory angiotenzin I konvertujícího enzymu	73
3.4.2 Inhibitory receptorů angiotenzinu II	73
3.4.3 Blokátory kalciových kanálů	76
3.4.4 Diuretika	76
3.4.5 Betablokátory	76
3.4.6 Další skupiny antihypertenziv	77
3.4.7 Kombinace antihypertenziv	77
3.5 Léčba hypertenze u specifických skupin nemocných	78
3.5.1 Hypertenze starších osob	78
3.5.2 Cerebrovaskulární onemocnění	78
3.5.3 Diabetes mellitus	79
3.5.4 Metabolický syndrom	79
3.5.5 Chronická onemocnění ledvin	79

3.5.6 Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání	79
3.5.7 Fibrilace síní	79
3.5.8 Rezistentní hypertenze	80
3.5.9 Hypertenze v těhotenství a při laktaci	80
3.5.10 Hypertenzní krize	81
3.6 Přídavná léčba u hypertenze	83
3.6.1 Protidestičková léčba	83
3.6.2 Hypolipidemická léčba	83
Literatura	84
4 Farmakoterapie nemocí ledvin (Vladimír Tesař)	85
4.1 Klasifikace chronického onemocnění ledvin	85
4.2 Glomerulonefritidy	87
4.2.1 Klasifikace glomerulopatií a jejich etiopatogeneze	87
4.2.2 Klinický obraz glomerulonefritid	89
4.2.3 Akutní endokapilární glomerulonefritida	89
4.2.4 Rychle progredující glomerulonefritidy	89
4.2.5 Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů	91
4.2.6 Fokálně segmentální glomeruloskleróza	92
4.2.7 Membránózní nefropatie	92
4.2.8 IgA nefropatie	93
4.2.9 Lupusová nefritida	93
4.3 Nefrotický syndrom	94
4.3.1 Léčba otoků u nefrotického syndromu	94
4.3.2 Komplikace nefrotického syndromu, jejich prevence a léčba	94
4.4 Diabetická nefropatie	95
4.4.1 Vliv kontroly glykemie na vývoj diabetické nefropatie	96
4.4.2 Léčba arteriální hypertenze u diabetické nefropatie	97
4.4.3 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu II u diabetické nefropatie	97
4.4.4 Další antihypertenziva u pacientů s diabetickou nefropatií	98
4.4.5 Léčba hyperlipidemie u pacientů s diabetickou nefropatií	98
4.4.6 Antiagregační léčba u pacientů s diabetickou nefropatií	99
4.5 Renální a renovaskulární hypertenze	99
4.5.1 Hypertenze u nemocí ledvin (renoparenchymová hypertenze)	100
4.5.2 Renovaskulární hypertenze a ischemická nefropatie	100
4.5.3 Progrese chronické renální insuficience a její ovlivnění	101
4.6 Infekce močových cest a intersticiální nefritidy	102
4.6.1 Infekce močových cest	102
4.6.2 Tubulointersticiální nefritidy	104
4.7 Urolitiáza	105
4.8 Nemoci ledvin v těhotenství	107
4.9 Akutní selhání ledvin	107
4.9.1 Klasifikace akutního selhání ledvin	108
4.9.2 Prognóza, prevence a léčba akutního selhání ledvin	109
4.10 Chronické selhání ledvin	111
4.10.1 Klinické symptomy a laboratorní změny při chronickém selhání ledvin	111
4.10.2 Konzervativní léčba chronického selhání ledvin	113
4.10.3 Hemodialyzační léčba a její komplikace	114
4.10.4 Peritoneální dialýza a její komplikace	116
4.10.5 Transplantace ledvin	117
Literatura	119

5 Farmakoterapie plicních nemocí (<i>Jana Skříčková, Petr Jakubec, Vladimír Koblížek, Vítězslav Kolek, Vladimíra Lošťáková, Miloš Pešek, Milan Teřl, Martina Vašáková, Monika Žurková</i>)	121
5.1 Infekce dolních cest dýchacích (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	121
5.1.1 Akutní tracheobronchitida (<i>Jana Skříčková</i>)	121
5.1.2 Záněty plic – pneumonie (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	125
5.1.2.1 Komunitní pneumonie	125
5.1.2.2 Nozokomiální pneumonie	128
5.1.2.3 Pneumonie u imunokompromitovaných nemocných	131
5.1.2.4 Podpůrná a symptomatická léčba pneumonií	133
5.1.3 Plicní absces (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	133
5.1.4 Empyém (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	134
5.2 Nemoci s bronchiální obstrukcí (<i>Vladimír Koblížek, Milan Teřl</i>)	134
5.2.1 Asthma bronchiale	136
5.2.1.1 Inhalační systémy	140
5.2.1.2 Kontrolující antiastmatika – preventivní protizánětlivé léky	141
5.2.1.3 Rychle účinná úlevová antiastmatika	151
5.2.1.4 Léčba exacerbace astmatu (akutního astmatického záchvatu)	153
5.2.2 Chronická obstrukční plicní nemoc	154
5.2.2.1 Léčba stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci	157
5.2.2.2 Léčba exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci	163
5.2.2.3 CHOPN a syndrom spánkové apnoe/hypopnoe – overlap syndrom	164
5.3 Difúzní parenchymové nemoci plic (<i>Martina Vašáková</i>)	165
5.3.1 Idiopatické intersticiální pneumonie (<i>Martina Vašáková</i>)	167
5.3.1.1 Idiopatická plicní fibróza	167
5.3.1.2 Nespecifická intersticiální pneumonie	171
5.3.1.3 Akutní intersticiální pneumonie	171
5.3.1.4 Kryptogenní organizující se pneumonie	172
5.3.1.5 Deskvamativní intersticiální pneumonie	172
5.3.1.6 Respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením	173
5.3.1.7 Lymfocytární intersticiální pneumonie	173
5.3.1.8 Idiopatická pleuropulmonální fibroelastóza	173
5.3.2 Sarkoidóza (<i>Vítězslav Kolek</i>)	174
5.3.3 Vaskulitidy s plicní manifestací	177
5.3.3.1 Granulomatóza s polyangiitidou (<i>Vladimíra Lošťáková</i>)	177
5.3.3.2 Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (<i>Monika Žurková</i>)	179
5.3.3.3 Terapie vaskulitid v těhotenství (<i>Monika Žurková</i>)	181
5.3.4 Difúzní parenchymové nemoci plic známé etiologie (<i>Martina Vašáková</i>)	182
5.3.4.1 Exogenní alergická alveolitida	182
5.3.4.2 Pneumokoniózy	183
5.3.4.3 Plicní postižení léky a léčebnými výkony	184
5.3.5 Plicní eozinofilní infiltráty (<i>Martina Vašáková</i>)	185
5.3.6 Difúzní alveolární hemoragie (<i>Martina Vašáková</i>)	187
5.3.6.1 Goodpastureův syndrom	187
5.3.6.2 Idiopatická plicní hemosideróza	188
5.3.6.3 Antifosfolipidový syndrom	189
5.3.7 Plicní postižení v rámci systémových nemocí pojiva (<i>Martina Vašáková</i>)	189
5.3.8 Vzácné intersticiální plicní procesy (<i>Martina Vašáková</i>)	190
5.3.8.1 Plicní alveolární proteinóza	190
5.3.8.2 Lymfangioleiomyomatóza	190
5.3.8.3 Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk	191
5.4 Bronchogenní karcinom (<i>Jana Skříčková, Miloš Pešek</i>)	192

5.4.1 Léčba nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (<i>Jana Skříčková</i>)	193
5.4.1.1 Léčba NSCLC dle klinických stadií v době po stanovení diagnózy	193
5.4.1.2 Modality systémové léčby nemalobuněčného karcinomu plic	194
5.4.2 Léčba malobuněčného karcinomu plic (<i>Miloš Pešek</i>)	202
5.4.2.1 Strategie léčby a farmakoterapie	202
5.4.3 Paliativní léčba bronchogenního karcinomu (<i>Jana Skříčková</i>)	204
Literatura	204
6 Farmakoterapie chorob trávicího ústrojí (<i>Petr Dítě, Petr Husa, Petr Hůlek, Lumír Kunovský, Milan Lukáš, Štěpán Šembera</i>)	207
6.1 Choroby jícnu, žaludku a dvanáctníku (<i>Petr Dítě</i>)	207
6.1.1 Záněty jícnu infekční etiologie	207
6.1.1.1 Virové záněty jícnu	207
6.1.1.2 Mykotické záněty jícnu	207
6.1.1.3 Ezofagitida v průběhu infekčního onemocnění	208
6.1.2 Gastroezofageální reflux, gastroezofageální refluxní nemoc	208
6.1.2.1 Dysmotilita jícnu	210
6.1.3 Vředová choroba žaludku a dvanáctníku	210
6.1.3.1 <i>Helicobacter pylori</i> pozitivní vředy	213
6.1.3.2 <i>Helicobacter pylori</i> negativní vředy	213
6.2 Choroby střev (<i>Milan Lukáš</i>)	214
6.2.1 Choroby tenkého střeva	214
6.2.1.1 Glutenová enteropatie – celiakie, celiakální sprue	214
6.2.1.2 Syndrom bakteriálního přerůstání	215
6.2.1.3 Stav po resekci tenkého střeva a syndrom krátkého střeva	216
6.2.1.4 Whippleova choroba – intestinální lipodystrofie	217
6.2.2 Idiopatické střevní záněty	217
6.2.2.1 Základy racionální terapie idiopatických střevních zánětů	218
6.2.2.2 Aminosalicyláty	219
6.2.2.3 Glukokortikoidy	221
6.2.2.4 Léky s imunosupresivním účinkem	221
6.2.2.5 Léky ovlivňující složení střevních mikrobiotů	222
6.2.2.6 Biologická léčba	222
6.2.3 Divertikulární choroba tlustého střeva	227
6.2.4 Infekční střevní onemocnění	227
6.2.4.1 Pseudomembranózní kolitida <i>Clostridium difficile</i>	227
6.2.4.2 Cytomegalovirová infekce	228
6.2.4.3 Ostatní bakteriální infekce	228
6.2.4.4 Střevní infekce vyvolané prvoky a hlísty	229
6.2.5 Diverzní kolitida	230
6.2.6 Ischemická kolitida	230
6.2.7 Akutní přechodná kolitida	231
6.2.8 Neutropenická kolitida	232
6.2.9 Dráždivý tračník	232
6.2.10 Habituaální zácpa	233
6.2.11 Hemoroidální onemocnění	233
6.3 Nemoci biliárního systému (<i>Petr Dítě</i>)	234
6.3.1 Akutní cholecystitida	234
6.3.2 Žlučové kameny	235
6.3.3 Cholelithiáza – kaménky ve žlučových cestách	236
6.3.4 Akutní cholangitida	236
6.4 Nemoci slinivky břišní (<i>Petr Dítě, Lumír Kunovský</i>)	236

6.4.1 Akutní pankreatitida	236
6.4.2 Chronická pankreatitida	238
6.5 Jaterní choroby (Petr Husa, Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	239
6.5.1 Akutní hepatitidy (Petr Husa)	239
6.5.2 Toxické hepatitidy (Petr Husa)	242
6.5.3 Chronické hepatitidy (Petr Husa)	243
6.5.3.1 Chronické virové hepatitidy	243
6.5.3.2 Autoimunitní hepatitida	247
6.5.3.3 Chronické hepatitidy jako stadium geneticky podmíněných jaterních chorob	247
6.5.4 Jaterní cirhóza (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	248
6.5.4.1 Léčba portální hypertenze a jejích komplikací	249
6.5.4.2 Léčba spontánní bakteriální peritonitidy	252
6.5.4.3 Léčba hepatorenálního syndromu	253
6.5.4.4 Léčba jaterní encefalopatie	253
6.5.5 Cholestatická jaterní onemocnění (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	254
6.5.6 Onemocnění podmíněná metabolicky (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	255
6.5.6.1 Hemochromatóza	255
6.5.6.2 Wilsonova choroba – hepatolentikulární degenerace	256
6.5.6.3 Porfýrie	257
6.5.6.4 Nealkoholové ztukovatění jater	259
6.5.7 Nádory jater (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	260
6.5.7.1 Hepatocelulární karcinom	260
6.5.7.2 Cholangiocelulární karcinom	261
6.5.8 Akutní jaterní selhání (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	263
6.5.9 Akutní jaterní selhání nasedající na chronické selhání (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	266
Literatura	267
7 Farmakoterapie v hematologii (Jan Kvasnička, Markéta Marková)	269
7.1 Léčba anemií (Markéta Marková)	269
7.1.1 Anemie z nedostatku stavebních substancí	269
7.1.1.1 Anemie z nedostatku železa	269
7.1.1.2 Anemie z nedostatku vitamínu B ₁₂ a kyseliny listové	270
7.1.2 Hemolytické anemie	271
7.1.2.1 Hemolytické anemie z poruchy erytrocytární membrány	271
7.1.2.2 Hemolytické anemie z poruchy enzymatického vybavení	272
7.1.2.3 Hemolytické anemie z poruchy tvorby hemoglobinu	272
7.1.2.4 Autoimunitní hemolytická anemie	273
7.1.2.5 Získané neimunitní hemolytické syndromy	274
7.1.3 Anemie u chronických chorob	275
7.1.4 Anemie při dřeňovém útlumu	276
7.1.4.1 Aplastická anemie	276
7.1.4.2 Čistá aplazie červené řady	277
7.2 Léčba leukemií (Markéta Marková)	277
7.2.1 Akutní myeloidní leukemie	277
7.2.2 Akutní lymfoblastová leukemie	280
7.2.3 Chronická myeloidní leukemie	281
7.2.4 Chronická lymfatická leukemie	282
7.2.5 Prolymfocytární leukemie	283
7.2.6 Vlasatobuněčná leukemie	283
7.3 Léčba myelodysplastického syndromu (Markéta Marková)	284
7.3.1 Léčba myelodysplastického syndromu s nižší rizikovostí	284
7.3.2 Léčba myelodysplastického syndromu s vysokým rizikem	286

7.4 Léčba myeloproliferativních chorob (<i>Markéta Marková</i>)	287
7.4.1 Chronická neutrofilní leukemie	287
7.4.2 Chronická eozinofilní leukemie a hypereozinofilní syndrom	287
7.4.3 Polycythaemia vera	287
7.4.4 Esenciální (idiopatická) trombocytémie	288
7.4.5 Primární (idiopatická) myelofibróza	289
7.5 Onemocnění charakterizovaná přítomností paraproteinu (<i>Markéta Marková</i>)	289
7.5.1 Monoklonální gamapatie nejistého významu	289
7.5.2 Mnohočetný myelom	290
7.5.3 Waldenströмова makroglobulinémie	291
7.5.4 Nemoc z těžkých řetězců	291
7.6 Léčba maligních lymfomů (<i>Markéta Marková</i>)	292
7.6.1 Hodgkinova nemoc	292
7.6.2 Non-hodgkinské lymfomy	293
7.6.2.1 Indolentní lymfomy	293
7.6.2.2 Agresivní lymfomy	294
7.6.2.3 Vysoce agresivní lymfomy	295
7.6.2.4 Extranodální lymfomy	295
7.6.2.5 Lymfomy z T-řady	295
7.7 Přetížení železem (<i>Markéta Marková</i>)	295
7.8 Farmakoterapie poruch hemostázy (<i>Jan Kvasnička</i>)	296
7.8.1 Hemostáza	296
7.8.1.1 Složky podílející se na fyziologické hemostáze	296
7.8.1.2 Klinické projevy a diagnostika porušené hemostázy	300
7.8.2 Krvácivé stavy – koagulopatie	301
7.8.2.1 Vrozené koagulopatie	301
7.8.2.2 Krvácení po předávkování antikoagulační léčby	304
7.8.2.3 Krvácení při poškození jater	304
7.8.2.4 Krvácení při avitaminóze K	304
7.8.2.5 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace	304
7.8.2.6 Život ohrožující krvácení	307
7.8.3 Trombocytární hemoragické diatézy	307
7.8.3.1 Trombocytopatie	307
7.8.3.2 Trombocytopenie	309
7.8.3.3 Vaskulopatie	310
7.8.3.4 Kombinované hemoragické diatézy	310
7.8.3.5 Krvácení při aktivaci fibrinolýzy	310
7.8.4 Trombofilie (hyperkoagulace)	311
7.8.4.1 Antikoagulační léčba	311
7.8.4.2 Protidestičkové léky	331
7.8.4.3 Přírozené inhibitory koagulace	341
7.8.4.4 Trombolytická léčba	341
7.8.4.5 Protektiva endotelu	342
Literatura	343
8 Farmakoterapie v revmatologii (<i>Karel Pavelka, Radim Bečvář, Šárka Forejtová, Dana Tégzová</i>)	345
8.1 Revmatoidní artritida (<i>Karel Pavelka</i>)	345
8.1.1 Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy	346
8.1.2 Biologická léčba revmatoidní artritidy	348
8.1.3 Cílené syntetické léky u revmatoidní artritidy	353
8.1.4 Strategie podávání chorobu modifikujících léků	354

8.1.5	Glukokortikoidy u revmatoidní artritidy	354
8.1.6	Doplňková léčba revmatoidní artritidy	356
8.2	Spondyloartritidy (<i>Karel Pavelka</i>)	356
8.2.1	Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc)	357
8.2.2	Psoriatická artritida	358
8.2.3	Reaktivní artritidy	359
8.3	Revmatická horečka (<i>Karel Pavelka</i>)	360
8.4	Lymeská borrelióza (<i>Karel Pavelka</i>)	360
8.5	Dna (<i>Karel Pavelka</i>)	360
8.5.1	Akutní dnavý záchvat	362
8.5.2	Hyperurikemie	362
8.6	Osteoartróza (<i>Karel Pavelka</i>)	362
8.6.1	Symptomaticky působící léky u osteoartrózy	363
8.6.2	Symptomaticky pomalu působící léky u osteoartrózy	363
8.7	Difúzní onemocnění pojivové tkáně (<i>Radim Bečvář</i>)	365
8.7.1	Systémový lupus erythematoses	365
8.7.2	Antifosfolipidový syndrom	368
8.7.3	Sjögrenův syndrom	368
8.7.4	Systémová sklerodermie	368
8.7.5	Idiopatické zánětlivé myopatie	369
8.7.6	Vaskulitidy a polymyalgia rheumatica	370
8.7.6.1	Primární vaskulitidy	370
8.7.6.2	Sekundární vaskulitidy	375
8.8	Nesteroidní antirevmatika (<i>Šárka Forejtová</i>)	375
8.8.1	Koxiby – inhibitory COX-2	378
8.8.2	Strategie podávání nesteroidních antirevmatik	378
8.9	Terapie revmatických chorob v graviditě a laktaci (<i>Dana Tegzová</i>)	380
8.9.1	Revmatické onemocnění a gravidita	380
8.9.2	Průběh gravidity u revmatických nemocí	380
8.9.3	Farmakoterapie v graviditě a laktaci	380
	Literatura	381
9	Farmakoterapie endokrinních onemocnění a léčba kortikosteroidy (<i>Josef Marek, Mikuláš Kosák, Jiří Widimský</i>)	385
9.1	Nemoci endokrinního hypotalamu a hypofýzy	385
9.1.1	Diabetes insipidus centralis (<i>Josef Marek</i>)	385
9.1.2	Poruchy minerálové bilance (<i>Mikuláš Kosák</i>)	387
9.1.2.1	Syndrom nadměrné tvorby antidiuretického hormonu	387
9.1.2.2	Hypernatremie	387
9.1.3	Hypopituitarismus (<i>Josef Marek</i>)	388
9.1.3.1	Léčba růstovým hormonem v dospělosti	388
9.1.4	Hypofyzární adenomy (<i>Josef Marek</i>)	389
9.1.4.1	Prolaktinomy	389
9.1.4.2	Akromegalie	394
9.1.4.3	Cushingova choroba centrálního původu	396
9.1.4.4	Jiné hypofyzární adenomy	397
9.1.4.5	Jiné expanze v oblasti tureckého sedla	397
9.2	Onemocnění štítné žlázy (<i>Josef Marek</i>)	398
9.2.1	Hypertyreóza	398
9.2.1.1	Klasická léčba hypertyreózy	398
9.2.1.2	Hypertyreóza za gravidity a laktace	401

9.2.1.3	Léčba tyreotoxické krize	401
9.2.1.4	Amiodaronem indukovaná hypertyreóza	402
9.2.2	Hypotyreóza	404
9.2.2.1	Zásady substituční léčby tyreoidálními hormony	404
9.2.2.2	Předávkování tyreoidálními hormony a nežádoucí účinky léčby	407
9.2.2.3	Myxedémové kóma	407
9.2.3	Záněty štítné žlázy	408
9.2.4	Eufunkční struma	409
9.2.5	Endokrinní oftalmopatie	409
9.2.6	Stavy po operaci štítné žlázy a po ozáření v oblasti krku	410
9.2.7	Karcinom štítné žlázy	410
9.3	Onemocnění nadledvin (<i>Josef Marek</i>)	410
9.3.1	Hyperkortizolizmus	410
9.3.2	Hypokortizolizmus	412
9.3.3	Kongenitální adrenální hyperplazie v dospělém věku	415
9.3.4	Primární hyperaldosteronizmus (Connův syndrom) (<i>Jiří Widimský</i>)	416
9.3.5	Feochromocytom (<i>Jiří Widimský</i>)	417
9.4	Hyperandrogenní stavy u žen (<i>Josef Marek</i>)	418
9.4.1	Syndrom polycystických ovarií	418
9.5	Hypogonadizmus (<i>Josef Marek</i>)	420
9.5.1	Hypogonadizmus u žen	420
9.5.1.1	Principy substituční léčby estrogeny a gestageny	421
9.5.1.2	Spektrum přípravků pro substituční léčbu sexageny	422
9.5.1.3	Použití androgenů při léčbě hypogonadizmu u žen	426
9.5.2	Hypogonadizmus u mužů	426
9.5.2.1	Hypogonadizmus stárnoucích mužů	426
9.5.2.2	Substituce analogy testosteronu	427
9.5.2.3	Kontraindikace a nežádoucí účinky testosteronových přípravků	429
9.5.2.4	Léčba nadměrného růstu u chlapců	429
9.5.2.5	Léčba gonadotropiny u mužů	430
9.5.3	Gynekomastie	430
9.6	Léčba kortikosteroidy (<i>Josef Marek</i>)	431
9.6.1	Farmakologie kortikoidů	431
9.6.2	Biologické účinky kortikoidů	431
9.6.3	Léčba glukokortikoidy	433
9.6.3.1	Intenzivní krátkodobá léčba glukokortikoidy	433
9.6.3.2	Prolongovaná léčba glukokortikoidy	435
9.6.3.3	Specifika jednotlivých glukokortikoidních přípravků	436
9.6.3.4	Glukokortikoidy s řízeným uvolňováním	436
9.6.3.5	Zajištění nemocných substituovaných glukokortikoidy v graviditě	437
9.6.3.6	Zajištění nemocných léčených glukokortikoidy při zátěži	437
9.6.3.7	Ukončování léčby glukokortikoidy	437
9.6.3.8	Důležité interakce glukokortikoidů	438
9.6.3.9	Nežádoucí účinky dlouhodobé glukokortikoidní léčby	439
9.6.4	Léčba mineralokortikoidy	442
	Literatura	444
10	Farmakoterapie diabetes mellitus (<i>Jan Škrha</i>)	445
10.1	Fyziologie působení inzulínu	445
10.2	Obecné zásady léčby diabetu	446
10.3	Léčba inzulínem	447

10.3.1	Druhy a charakteristiky působení inzulínu	447
10.3.2	Způsoby aplikace inzulínu	448
10.3.3	Inzulinové režimy	449
10.3.4	Indikace a taktika inzulinové terapie	449
10.3.5	Komplikace léčby inzulínem	451
10.4	Léčba perorálními antidiabetiky	451
10.4.1	Biguanidy	452
10.4.2	Deriváty sulfonfylmočoviny	452
10.4.3	Glinidy (meglitinidy)	453
10.4.4	Thiazolidindiony (glitazony)	453
10.4.5	Látky s inkretinovým efektem	454
10.4.6	Glifloziny	454
10.5	Další farmakologické možnosti u diabetu	455
10.5.1	Taktika farmakoterapie diabetu 2. typu	455
10.5.2	Farmakoterapie vybraných komplikací diabetu	456
10.6	Perspektivy ve farmakoterapii diabetu	457
	Literatura	457
11	Farmakoterapie obezity (Štěpán Svačina)	459
11.1	Patogeneze a terapie obezity a metabolického syndromu	459
11.2	Historie farmakoterapie obezity	459
11.3	Antiobezitika používaná v USA	460
11.4	V současnosti užívaná antiobezitika	460
11.5	Redukce hmotnosti u diabetiků	465
11.6	Léky jiných skupin ovlivňující hmotnost	466
11.7	Perspektiva nových léků v léčbě obezity	468
11.8	Přípravky pro dietní léčbu obezity	469
11.9	Léky vyvolávající obezitu	469
	Literatura	470
12	Farmakoterapie metabolických osteopatií (Petr Broulík)	471
12.1	Osteoporóza	471
12.1.1	Výskyt osteoporózy	471
12.1.2	Patogeneze osteoporózy	471
12.1.3	Diagnostika osteoporózy	472
12.1.4	Prevence osteoporózy	472
12.1.5	Léčba osteoporózy	473
12.1.5.1	Základní léčba osteoporózy	473
12.1.5.2	Hormonální léčba	474
12.1.5.3	Antiresorpční léčba	476
12.1.5.4	Osteoanabolická léčba	478
12.1.5.5	Chirurgická léčba zlomenin	479
12.1.5.6	Léčba osteoporózy u mužů	479
12.1.5.7	Léčba osteoporózy indukované glukokortikoidy	480
12.2	Osteomalacie	481
12.2.1	Osteomalacie způsobené nedostatkem kalcia a vitaminu D	481
12.2.2	Osteomalacie při poruše metabolismu fosforu	483
12.2.3	Osteomalacie zvláštního charakteru	484
12.2.4	Kontrola a hodnocení léčby osteomalacie	484
12.3	Poruchy metabolismu kalcia	484
12.3.1	Hyperkalcemie	484
12.3.2	Hypokalcemie	486

12.4 Poruchy metabolismu fosforu	488
12.4.1 Hypofosfátemie	488
12.4.2 Hyperfosfátemie	489
12.5 Sekundární hyperparatyreóza	490
12.6 Pagetova nemoc	490
12.7 Renální osteodystrofie	491
Literatura	493
13 Farmakoterapie dyslipidemií (Michal Vrablík, Richard Češka)	495
13.1 Rozdělení poruch metabolismu lipidů a lipoproteinů	495
13.2 Indikace léčby dyslipidemií	495
13.3 Cíle léčby dyslipidemie	496
13.4 Statiny	498
13.4.1 Mechanismus účinku statinů a ovlivnění lipidogramu	498
13.4.2 Ostatní účinky statinů	499
13.4.3 Ovlivnění kardiovaskulárního rizika statiny	499
13.4.4 Tolerance léčby statiny	500
13.4.5 Použití statinů v klinické praxi	502
13.5 Fibráty	503
13.5.1 Mechanismus účinku fibrátů a ovlivnění lipidogramu	503
13.5.2 Ostatní účinky fibrátů	504
13.5.3 Ovlivnění kardiovaskulárního rizika fibráty	504
13.5.4 Tolerance léčby fibráty	504
13.5.5 Použití fibrátů v klinické praxi	505
13.6 Ezetimib	505
13.6.1 Mechanismus účinku ezetimibu a ovlivnění lipidogramu	505
13.6.2 Ostatní účinky ezetimibu	506
13.6.3 Ovlivnění kardiovaskulárního rizika ezetimibem	506
13.6.4 Tolerance léčby ezetimibem	508
13.6.5 Použití ezetimibu v klinické praxi	508
13.7 Pryskyřice – sekvestranty žlučových kyselin	508
13.7.1 Mechanismus účinku pryskyřic a ovlivnění lipidogramu	509
13.7.2 Ostatní účinky pryskyřic	509
13.7.3 Ovlivnění kardiovaskulárního rizika pryskyřicemi	509
13.7.4 Tolerance léčby pryskyřicemi	510
13.7.5 Použití pryskyřic v klinické praxi	510
13.8 Inhibitory proprotein-konvertázy subtilisin-kexin 9	510
13.8.1 Mechanismus účinku inhibitorů PCSK9 a ovlivnění lipidogramu	511
13.8.2 Ostatní účinky inhibitorů PCSK9	511
13.8.3 Ovlivnění kardiovaskulárního rizika inhibitory PCSK9	512
13.8.4 Tolerance léčby inhibitory PCSK9	512
13.8.5 Použití inhibitorů PCSK9 v klinické praxi	515
13.9 Kombinace hypolipidemik	516
13.9.1 Důvody indikace kombinace léků ovlivňujících lipidy	516
13.9.2 Fixní kombinace statin a ezetimib	517
13.9.3 Fixní kombinace statin a fenofibrát	517
13.9.4 Fixní kombinace hypolipidemik a dalších léků	518
13.10 Budoucnost léčby dyslipidemií	518
13.10.1 Nové léky se zavedeným mechanismem účinku	519
13.10.2 Další méně běžné možnosti hypolipidemické léčby	519
13.10.3 Budoucí možnosti hypolipidemické léčby	521

13.11	Součástí diety s významným vlivem na metabolismus lipoproteinů	523
13.11.1	Omega-3 mastné kyseliny	523
13.11.2	Rostlinné steroly a stanoly	525
13.11.3	Další doplňky stravy k ovlivnění dyslipidemie	526
Literatura		528
14	Antibiotika (Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková, Vilma Marešová)	529
14.1	Zásady správné praxe v používání antibiotik a antibiotická politika (Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková) ...	529
14.1.1	Obecné principy správného používání antibiotik	529
14.1.2	Principy účinné a bezpečné antibiotické léčby	530
14.1.3	Epidemiologické aspekty používání antibiotik	531
14.1.4	Antibiotická rezistence	532
14.1.5	Farmakoeconomické aspekty používání antibiotik	533
14.1.6	Antibiotická politika a antibiotická střediska	534
14.2	Používání antibiotik v klinické praxi (Vlastimil Jindrák, Otakar Nyč)	537
14.2.1	Indikace antibiotické léčby	537
14.2.2	Mikrobiologické podklady pro cílenou antibiotickou léčbu	540
14.2.3	Vyšetření citlivosti k antibiotikům v laboratoři a v klinické praxi	545
14.2.4	Farmakokinetické a farmakodynamické parametry antibiotické léčby	546
14.2.5	Toxicita a nežádoucí účinky antibiotik	547
14.3	Charakteristika a indikační priority hlavních skupin antibiotik (Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák, Vilma Marešová)	547
14.3.1	Betalaktamová antibiotika	547
14.3.1.1	Penicilinová antibiotika	552
14.3.1.2	Cefalosporinová antibiotika	554
14.3.1.3	Karbapenemy	556
14.3.1.4	Monobaktamy	556
14.3.2	Aminoglykosidy	556
14.3.3	Makrolidy a azalidy	557
14.3.4	Linkosamidy	558
14.3.5	Glykopeptidy	558
14.3.6	Tetracykliny	559
14.3.7	Glycylcykliny	559
14.3.8	Chloramfenikol	559
14.3.9	Chinolony (fluorochinolony)	560
14.3.10	Nitrofurantoin	560
14.3.11	Trimetoprim a kotrimoxazol	560
14.3.12	Nitroimidazoly	561
14.3.13	Ansamyciny	561
14.3.14	Oxazolidinony	561
14.3.15	Polymyxiny	561
14.3.16	Fosfomycin-trometamol	562
14.3.17	Fidaxomicin	562
14.4	Charakteristika a stručný přehled antimykotik pro systémové použití (Otakar Nyč, Pavla Urbášková)	562
14.4.1	Polyeny	562
14.4.2	Triazoly	562
14.4.3	5-fluorocytosin	563
14.4.4	Echinokandiny	563
14.5	Úvodní antibiotická léčba (Vlastimil Jindrák, Otakar Nyč)	563
14.5.1	Sepse, těžká seps a septický šok	564
14.5.2	Respirační infekce	565
14.5.3	Infekce srdce a cév	565

14.5.4	Neuroinfekce	570
14.5.5	Urogenitální infekce	571
14.5.6	Infekce kůže a měkkých tkání	573
14.5.7	Infekce kostí a kloubů	573
14.5.8	Gastrointestinální a nitrobršíšní infekce	574
14.6	Cílená antibiotická léčba (<i>Pavla Urbášková</i>)	574
14.6.1	<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A)	575
14.6.2	<i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B)	575
14.6.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokok)	575
14.6.4	Skupina viridujících streptokoků	576
14.6.5	Enterokoky	576
14.6.6	<i>Staphylococcus aureus</i>	577
14.6.7	Koaguláza negativní stafylokoky	578
14.6.8	Aerobní grampozitivní tyčky	578
14.6.9	<i>Haemophilus influenzae</i>	579
14.6.10	Patogenní neisserie	579
14.6.11	Legionely	580
14.6.12	Mykoplazmy a chlamydie	580
14.6.13	Gramnegativní střevní tyčky (enterobakterie)	581
14.6.14	<i>Campylobacter jejuni</i> a <i>Campylobacter coli</i>	582
14.6.15	<i>Helicobacter pylori</i>	582
14.6.16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	583
14.6.17	Gramnegativní nefermentující tyčky	583
14.6.18	<i>Nocardia</i> a <i>Rhodococcus</i>	583
14.6.19	Anaerobní bakterie	584
14.7	Strategie antibiotické léčby u specifických skupin pacientů (<i>Vlastimil Jindrák, Otakar Nyč</i>)	585
14.7.1	Kriticky nemocní v intenzivní péči	585
14.7.2	Nemocní po transplantacích	585
14.7.3	Nemocní s febrilní neutropenií	586
14.8	Selhání antibiotické léčby a jeho příčiny (<i>Vlastimil Jindrák</i>)	587
14.9	Preventivní a profylaktické podávání antibiotik (<i>Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák</i>)	588
14.9.1	Infekční endokarditida	588
14.9.2	Revmatická horečka	589
14.9.3	Meningokokové invazivní infekce	589
14.9.4	Dlouhodobá suprese bakteriurie	589
14.9.5	Antimikrobní profylaxe v chirurgických oborech	589
	Literatura	590
15	Farmakoterapie maligních onemocnění (<i>Pavel Klener</i>)	593
15.1	Stanovení rozsahu onemocnění – staging	595
15.1.1	Klasifikační systém TNM	595
15.1.2	Posuzování léčebné odpovědi	595
15.1.3	Určení zbytkové nádorové populace	596
15.2	Mechanismy nádorové proliferace	597
15.2.1	Ovlivnění nádorového růstu chemoterapií	599
15.2.2	Adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapie	603
15.2.3	Různé možnosti posílení účinnosti chemoterapie	603
15.3	Přehled nejpoužívanějších cytostatik	604
15.3.1	Alkylační látky – genotoxická cytostatika	604
15.3.2	Interkalační látky	604
15.3.3	Látky působící rozštěpení molekuly DNA	605
15.3.4	Inhibitory DNA-topoizomerázy	605

15.3.5 Antimetabolity – inhibice klíčových enzymů metabolismu	605
15.3.6 Antimitotika – inhibice průchodu buněčným cyklem	606
15.3.7 Jiná cytostatika	607
15.3.8 Modifikované formy konvenčních cytostatik	608
15.4 Hormonální přípravky používané v onkologii	609
15.4.1 Různé způsoby antihormonálního účinku	609
15.5 Imunomodulace	610
15.5.1 Biomodulační léčba	611
15.6 Imunoterapie	613
15.6.1 Aktivní imunoterapie	613
15.6.2 Pasivní (adoptivní) imunoterapie	613
15.6.2.1 Monoklonální protilátky	613
15.7 Cílená léčba – intracelulární chemoterapie	617
15.7.1 Inhibice růstových faktorů	617
15.7.2 Inhibice receptorů pro růstové faktory	618
15.7.3 Inhibice dalších etap signálního přenosu	618
15.7.4 Inhibice regulačních proteinů buněčného cyklu	619
15.7.5 Inhibitory PARP	621
15.7.6 Inhibice angiogeneze	622
15.8 Nežádoucí účinky protinádorové farmakoterapie a jejich léčba	622
15.8.1 Poškození krevetvorby	623
15.8.2 Nevolnost a zvracení	623
15.8.3 Gastrointestinální toxicita	624
15.8.4 Poškození plic	625
15.8.5 Poškození srdce	625
15.8.6 Poškození ledvin a močového ústrojí	625
15.8.7 Poškození kůže a kožních adnex	626
15.8.8 Méně časté projevy toxicity	626
15.9 Doplnková a podpůrná léčba	627
15.9.1 Léčba infekčních komplikací	627
15.9.2 Léčba metastáz	627
15.9.3 Léčba nádorových výpotků	628
15.9.4 Léčba bolesti	628
15.10 Riziko manipulace s cytostatiky	629
15.11 Alternativní medicína v onkologii a její rizika	629
Literatura	630
16 Terapie malnutrice a katabolizmu (Zdeněk Zadák)	631
16.1 Výskyt a příčiny malnutrice	631
16.2 Diagnóza malnutrice	632
16.2.1 Klinický obraz malnutrice	632
16.2.2 Laboratorní metody k diagnóze malnutrice	632
16.3 Indikace parenterální a enterální výživy	633
16.4 Prostředky a metody užívané k nutriční podpoře	634
16.4.1 Parenterální výživa	634
16.4.1.1 Roztoky aminokyselin	635
16.4.1.2 Cukry	639
16.4.1.3 Lipidy	639
16.4.1.4 Úprava elektrolytové rovnováhy	642
16.4.1.5 Doplnění potřeby mikronutrientů	643
16.4.2 Parenterální výživa formou all-in-one	645

16.4.3	Enterální výživa	646
16.4.3.1	Trávení a absorpce hlavních nutričních substrátů	647
16.4.3.2	Obecné vlastnosti enterálních přípravků	651
16.4.3.3	Obecné indikace a kontraindikace enterální výživy	651
16.4.3.4	Rozdělení enterálních výživ	652
Literatura		658
17	Imunomodulační léčba (Jiřina Bartůňková, Marta Sobotková)	659
17.1	Možnosti léčebných zásahů do imunitní reakce	659
17.2	Imunosuprese	660
17.2.1	Nespecifická imunosuprese	662
17.2.1.1	Kortikosteroidy	662
17.2.1.2	Imunosupresiva zasahující do metabolismu DNA	663
17.2.1.3	Imunoglobuliny v imunosupresivní indikaci, plazmaferéza, imunoabsorpce	665
17.2.2	Selektivní imunosuprese	665
17.2.2.1	Imunosupresivní antibiotika	665
17.2.2.2	Biologická léčiva ovlivňující imunokompetentní buňky	669
17.2.2.3	Kinázové inhibitory	673
17.2.3	Specifická imunosuprese	674
17.2.3.1	Specifická alergenová imunoterapie	674
17.2.3.2	Specifická imunosupresivní léčba u autoimunitních onemocnění	674
17.3	Protizánětlivá léčba	675
17.3.1	Nesteroidní protizánětlivé léky	675
17.3.2	Sulfasalazin	676
17.3.3	Antimalarika	676
17.3.4	Apremilast	676
17.3.5	Antihistaminika	676
17.3.6	Kromoglykáty	677
17.3.7	Biologická léčiva používaná k léčbě alergického zánětu	678
17.3.8	Inhibitory zánětlivých cytokinů	679
17.3.8.1	Léky namířené proti interleukinu 1	679
17.3.8.2	Léky namířené proti TNF- α	679
17.3.8.3	Léky namířené proti dalším prozánětlivým cytokinům	681
17.3.9	Léky namířené proti adhezivním molekulám	682
17.3.10	Léky namířené proti komplementovým složkám	683
17.3.11	Enzymoterapie	683
17.4	Imunostimulace	684
17.4.1	Specifická imunostimulace	684
17.4.1.1	Očkování proti infekčním chorobám	684
17.4.1.2	Protinádorové vakcíny	684
17.4.1.3	Pasivní imunizace	685
17.4.2	Nespecifická imunostimulace	685
17.4.2.1	Syntetické imunomodulátory	685
17.4.2.2	Bakteriální imunomodulátory	685
17.4.2.3	Produkty imunitního systému	686
Literatura		688
18	Psychofarmaka ve vnitřním lékařství (Martin Anders)	689
18.1	Duševní zdraví a psychofarmakologie v současné medicíně	689
18.2	Psychofarmakologická léčba nejčastějších psychických poruch u somaticky nemocných	691
18.2.1	Základní principy farmakoterapie u tělesně nemocných	692
18.2.2	Antidepresiva	692

18.2.2.1	Obecné zásady použití antidepresiv	694
18.2.2.2	Přehled užívaných antidepresiv	694
18.2.2.3	Praktická doporučení pro léčbu antidepresivy	702
18.2.3	Anxiolytika a hypnotika	702
18.2.3.1	Anxiolytika	702
18.2.3.2	Hypnotika	704
18.2.3.3	Přehled užívaných anxiolytik a hypnotik	704
18.3	Farmakoterapie psychotických stavů u tělesně nemocných	705
18.3.1	Antipsychotika	706
18.3.1.1	Obecné zásady podávání antipsychotik	706
18.3.1.2	Typická (klasická) antipsychotika	708
18.3.1.3	Antipsychotika druhé generace (atypická)	709
18.4	Farmakoterapie katatonie u tělesně nemocných	710
18.5	Farmakoterapie deliriózních stavů u tělesně nemocných	713
18.5.1	Odvýkací stav od alkoholu s deliriem – delirium tremens	714
18.5.2	Delirium u somatických chorob	714
18.5.3	Delirium nasedající na demenci	715
	Literatura	715
19	Farmakoterapie cerebrovaskulárních poruch (Tomáš Peisker, Pavel Kalvach, Ondřej Škoda)	717
19.1	Farmakoterapeutická prevence cerebrovaskulárních poruch	718
19.1.1	Primární prevence mozkových ischemií	718
19.1.2	Sekundární prevence mozkových ischemických poruch	718
19.1.2.1	Antiagregační léčba	719
19.1.2.2	Antikoagulační léčba	721
19.1.2.3	Antihypertenzní léčba	721
19.1.2.4	Léčba diabetu	722
19.1.2.5	Léčba hyperlipoproteinemie	722
19.1.2.6	Operační a angioplastická léčba	722
19.2	Farmakoterapie akutní cévní mozkové příhody	722
19.3	Farmakoterapie chronické ischemické mozkové poruchy	725
19.4	Farmakoterapeutická opatření při nitrolebečních hemoragiích	726
19.4.1	Ošetření mozkové intracerebrální hemoragie	726
19.4.2	Opatření při subarachnoidálním krvácení	728
	Literatura	730
20	Symptomatická a paliativní terapie (Zdeněk Kalvach)	733
20.1	Paliativní péče	733
20.1.1	Paliativní analgesedace	734
20.1.2	Kombinace symptomů a kombinovaná léčba v terminální paliativní péči	735
20.1.3	Nádorová bolest a taktika její léčby	735
20.2	Bolest	736
20.2.1	Fyziologie bolesti	737
20.2.2	Syndrom chronické bolesti	738
20.2.3	Léčení bolesti	738
20.2.3.1	Běžná analgetika	738
20.2.3.2	Kodein a jeho analoga	742
20.2.3.3	Selektivní antagonisté vaniloidního receptoru TRPV1 v nervových zakončeních	742
20.2.3.4	Opiátová analgetika – anodyna	743
20.2.3.5	Analgetika – spazmolytika	744
20.2.3.6	Adjuvantní a speciální léky pro léčení bolesti	745

20.3 Horečka	745
20.4 Anorexie	746
20.5 Nauzea a zvracení	746
20.6 Singultus	747
20.7 Kašel	747
Literatura	748
21 Farmakoterapie ve stáří (Zdeněk Kalvach, Iva Holmerová)	749
21.1 Změny farmakokinetiky a farmakodynamiky ve stáří	749
21.2 Bezpečná farmakoterapie ve stáří	750
21.3 Farmaka nevhodná u geriatrických pacientů	751
21.4 Lékové interakce	752
21.5 Opomíjené nežádoucí účinky léků u křehkých geriatrických pacientů	753
21.6 Léky, které ve farmakoterapii často chybějí	753
21.7 Farmakoterapie geriatrické křehkosti	754
Literatura	754
22 Farmakoterapie intoxikací (Daniela Pelclová)	757
22.1 Obecné zásady léčení otrav	757
22.1.1 Symptomatická a podpůrná léčba	757
22.1.2 Primární eliminace toxické látky	758
22.1.3 Sekundární eliminace	760
22.2 Nejčastější intoxikace léky	762
22.2.1 Benzodiazepiny, zolpidem, zopiklon	762
22.2.2 Antidepresiva (thymoleptika)	762
22.2.3 Karbamazepin	764
22.2.4 Nesteroidní antirevmatika	764
22.2.5 Neuroleptika	764
22.2.6 Paracetamol	765
22.2.7 Salicyláty	766
22.2.8 Teofylin	766
22.2.9 Betablokátory (blokátory adrenergních beta-receptorů)	767
22.2.10 Antagonisté kalcia (blokátory kalciových kanálů)	768
22.2.11 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a inhibitory angiotenzinového receptoru	768
22.3 Otravy návykovými látkami	769
22.3.1 Látky a rostliny s halucinogenním a psychostimulačním účinkem	769
22.3.2 Návyková narkotika – opiáty a opioidy	771
22.4 Intoxikace houbami	772
22.4.1 Faloidní – hepatorenální syndrom	772
22.4.2 Mykoatropinový – neurotoxický syndrom	772
22.4.3 Muskarinový syndrom	772
22.4.4 Gastroenteritický syndrom	773
22.4.5 Psilocybinový syndrom	773
22.5 Uštknutí hady	773
22.5.1 Uštknutí zmiji	773
22.5.2 Uštknutí exotickými hady	773
22.6 Otravy průmyslovými látkami	773
22.6.1 Olovo (kov Saturnův)	773
22.6.2 Rtuť (kov Merkurův)	774
22.6.3 Alkoholy	774
22.6.4 Glykoly	775
22.6.5 Organofosforové insekticidy – organofosfáty	776

22.6.6 Karbamátové insekticidy	776
22.6.7 Methemoglobinizující látky	776
22.6.8 Kyanovodík a kyanidy	777
Literatura	778
23 Imunosuprese po transplantaci orgánů (Ondřej Víklický)	779
23.1 Imunosupresivní režimy	779
23.1.1 Indukční imunosuprese	779
23.1.2 Udržovací imunosuprese	779
23.1.3 Antirejekční terapie	780
23.2 Klasifikace imunosupresivních léků	780
23.2.1 Malé molekuly	781
23.2.1.1 Kortikosteroidy	781
23.2.1.2 Inhibitory kalcineurinu	781
23.2.1.3 Mykofenolát-mofetil, mykofenolát sodný	782
23.2.1.4 Inhibitory mTOR	783
23.2.2 Biologická léčba	784
23.2.2.1 Polyklonální antithymocytární protilátky	784
23.2.2.2 Monoklonální protilátky	785
23.2.2.3 Fúzní proteiny	787
23.2.2.4 Intravenózní imunoglobuliny	787
Literatura	788
24 Lysozomální střádavá onemocnění (Věra Malinová)	789
24.1 Etiologie lysozomálních střádavých onemocnění	791
24.2 Klinický obraz a diagnostika lysozomálních střádavých onemocnění	791
24.3 Léčba lysozomálních střádavých onemocnění	791
Literatura	796
Přehled použitých zkratk	797
Rejstřík věcný	815
Rejstřík generických názvů léčiv	851
Souhrn	869
Summary	870

Předmluva k 5. vydání

Vážení čtenáři,

toto již 5. vydání Farmakoterapie vnitřních nemocí má již svou tradici. První knižní vydání vyšlo před téměř čtvrtstoletím, v roce 1995, a prvé vydání jako skriptu Univerzity Karlovy ještě o 10 let dříve, tedy v roce 1985. Od 4. vydání v roce 2009 uplynulo však již plných deset let a zájem o nové vydání nevypřchal. Deset let je však pro farmakoterapii ohavně dlouhá doba, zvlášť když se jedná o farmakoterapii klinickou, která říká, jak se které onemocnění aktuálně medikamentózně optimálně léčí, a neomezuje se pouze na výčet léků a jejich chemickou strukturu.

Autorský kolektiv 24 kapitol tvoří 51 autorů. Z převažující části jsou to odborníci, kteří aktualizovali svoje předchozí kapitoly. Bohužel nás natrvalo opustil doc. Oldřich Vinař, DrSc., autor kapitoly Psychofarmaka ve vnitřním lékařství. Jak můžete vidět, podařilo se nám jej plnohodnotně nahradit prim. doc. Andersem. Nové kapitoly jsou dvě – prof. MUDr. Viklický, DrSc., napsal kapitolu Imunosuprese po transplantaci orgánů a MUDr. Malinová přidala kapitolu Lysozomální střádavá onemocnění. Četní autoři kapitol si přibrali jako spoluautory své spolupracovníky. Proto celkový počet autorů proti minulému vydání, kde jich bylo celkem 29, takto narostl. Tak se doplnil kolektiv specialistů v jednotlivých oborech vnitřního lékařství, kteří své kapitoly či části kapitol napsali na podkladě dlouholetých osobních zkušeností. Nesmí vás také překvapit, že v některých kapitolách si autoři vyměnili svoje pořadí. No a snad poslední autorskou novinkou je to, že se objevují místo jednoho dva editoři.

Všem autorům je samozřejmě nutno poděkovat za ochotu, že se uvolili se na publikaci podílet a sepsali příslušné kapitoly. Velký dík patří též pracovníkům nakladatelství Grada Publishing, kteří tisk i páteho vydání Farmakoterapie vzorně připravili.

Není jednoduché psát monografii o farmakoterapii. Je to proto, že se rychle objevují nové léky a ještě rychleji některé léky z lékáren přechodně nebo trvale mizí. Ale doufáme, že až na některé takové výjimky bude kniha užitečná všem, kteří alespoň někdy musí napsat internistický recept nebo se na to teprve připravují.

Bude-li se Vám kniha líbit, řekněte to svým přátelům. Naleznete-li nějaké důvody k nespokojenosti či budete-li mít jakékoliv nápady, jak ji v příštím vydání vylepšit, napište nám.

V Praze 1. května 2019 za kolektiv 50 autorů
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.,
a prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
josef.marek@vfn.cz
michal.vrablik@athero.cz

Farmakoterapie v kardiologii

Jaromír Hradec

V této kapitole je probírána farmakoterapie jednotlivých forem ischemické choroby srdeční, syndromu srdečního selhání, poruch srdečního rytmu a nejčastějších zánětlivých onemocnění srdce. Farmakoterapie dalších kardiovaskulárních onemocnění je obsahem samostatných kapitol – kap. 2 Farmakoterapie nemocí periferních cév, kap. 3 Farmakoterapie arteriální hypertenze a kap. 13 Farmakoterapie hyperlipoproteinemií a dyslipoproteinemií.

1.1 Farmakoterapie ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je definována jako ischemie myokardu, a to buď klidová, nebo při zvýšení nároků na kyslík, např. při námaze. Jejím patofyziologicko-anatomickým podkladem je nejčastěji koronární ateroskleróza, ale může vzniknout i na jiném podkladě organickém (embolie, vaskulitidy) nebo funkčním (koronární spazmy, porucha relaxace arterioli), event. se mohou jednotlivé faktory kombinovat.

V průmyslově rozvinutých zemích je ischemická choroba srdeční nejčastější příčinou mortality dospělé populace. Důslednou primární a sekundární prevencí se však v posledních 30 letech podařilo v rozvinutých zemích snížit mortalitu na ICHS přibližně o 50 %. Nové efektivnější způsoby léčby jsou ale odpovědné jenom za menší část tohoto poklesu. Daleko větší význam mají změny životního stylu (např. omezení kouření cigaret a změny stravovacích návyků, vedoucí k poklesu plazmatických koncentrací lipidů) a psychosociální faktory. V bývalém Československu, podobně jako i v ostatních

zemích východní Evropy, od začátku sedmdesátých let minulého století kardiovaskulární mortalita naopak neustále narůstala. Vyvrcholila koncem osmdesátých let, kdy jsme spolu s Maďarskem zaujímali smutný primát – přední místa ve světovém žebříčku prevalence ICHS. Údaje z posledních let však dávají důvod ke značnému optimizmu. Od konce osmdesátých let minulého století je také v České republice zaznamenán jednoznačný trend ke snižování kardiovaskulární mortality. Příčiny tohoto významného poklesu jsou nepochybně komplexní. Významně se na něm podílí zdravější výživa a omezení kouření v některých skupinách obyvatelstva, ale také postupně se zlepšující diagnostika a léčení hypertenze a hyperlipoproteinemií, větší dostupnost léků a účinnější léčebné postupy akutních kardiovaskulárních stavů, jako jsou akutní koronární syndromy a mozkové cévní příhody.

Ischemická choroba srdeční má široké spektrum klinických projevů. Jednotlivé klinické formy se mohou navzájem různě kombinovat (tab. 1.1).

Tab. 1.1 Klinické formy ischemické choroby srdeční

Formy akutní	Formy chronické
nestabilní angina pectoris	asymptomatická ICHS
akutní infarkt myokardu: • s elevacemi úseků ST (STEMI) • bez elevací úseků ST (NSTEMI)	angina pectoris: • námahová • smíšená • variantní
náhlá srdeční smrt	stav po infarktu myokardu dysrytmická forma ICHS chronické srdeční selhání

1.1.1 Primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční

Příčiny vzniku ischemické srdeční choroby nejsou známy. Neexistuje proto účinná kauzální léčba, umíme pouze do jisté míry odstraňovat symptomy a léčit komplikace. Jsou ale známy určité stavy nebo faktory, které pravděpodobnost vzniku ICHS a rychlost jejího rozvoje mnohonásobně zvyšují. Označují se jako **rizikové faktory**. K těm hlavním patří:

- dyslipoproteinemie
- hypertenze
- diabetes mellitus
- kouření
- obezita, zejména abdominálního typu
- rodinná dispozice
- mužské pohlaví
- vyšší věk

S výjimkou posledních tří jsou všechny ostatní ovlivnitelné, a právě v tom spočívá prevence ICHS. Je totožná s prevencí aterosklerózy jiných částí tepenného řečiště, např. ischemické choroby dolních končetin (viz kap. 2) nebo cerebrovaskulární ischemické choroby (viz kap. 19). Formálně rozlišujeme prevenci primární a sekundární.

■ Primární prevence

Primární prevence spočívá ve vyhledávání osob s nakupením rizikových faktorů a vysokým rizikem ICHS a v komplexním ovlivnění těchto rizikových faktorů s cílem zabránit vzniku aterosklerózy a jejím klinickým manifestacím.

Prospěšnost malých dávek *kyseliny acetylsalicylové* (ASA) v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění je kontroverzní. V roce 1989 byly publikovány výsledky velké americké primárně preventivní studie US Physician's Health Study, ve které bylo 22 071 mužů-lékařů rozděleno na dvě poloviny, z nichž jedna užívala obden ASA (ASPIRIN 325 mg) a druhá placebo. Po průměrné době sledování 4,8 roku se sice ve skupině s ASA snížila incidence infarktu myokardu o 44 %, ale nesnížila se kardiovaskulární mortalita. V podobné menší britské studii bylo randomizováno 5139 mužů-lékařů, z nichž 66 % dostávalo ASA v dávce 500 mg/den. Po šesti letech sledování nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl proti placebo ani v incidenci infarktu myokardu, ani v kardiovaskulární mortalitě. V obou studiích byl ale zaznamenán mírný vzestup výskytu těžkých mozkových krvácení u mužů, kteří užívali ASA.

U žen je situace ještě nejasnější. Do výše uvedených dvou velkých primárně preventivních studií byli zařazeni pouze muži. Odpověď na otázku, zda dlouhodobé preventivní užívání malých dávek ASA u žen může snížit riziko komplikací ICHS, především infarktu myokardu (IM), měla přinést velká prospektivní studie, jejíž výsledky byly publikovány v roce 1991. Celkem 87 678 amerických zdravotních sester, které podle vlastního sdělení užívaly pravidelně ASA, mělo po šesti letech proti normální populaci o 27 % nižší výskyt prvního IM. Nicméně ani kardiovaskulární, ani celková mortalita se proti všeobecné populaci nelišily. Později byly publikovány výsledky jiné velké primárně preventivní studie u žen – Women's Health Study (WHS). Zúčastnilo se jí bezmála 40 000 zdravých žen ve věku ≥ 45 let, které byly randomizovány ke dvojité zaslepenému užívání buď 100 mg ASA obden, nebo placebo. Po více než desetiletém sledování se ukázalo, že malá dávka ASA vedla ke statisticky významnému snížení výskytu všech kardiovaskulárních příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod) o 26 % pouze u podskupiny žen starších 65 let. U všech pak došlo k mírnému poklesu výskytu cévních mozkových příhod o 17 %, což dosáhlo statistické významnosti ($p = 0,04$).

Závěr z těchto primárně preventivních studií je, že dlouhodobé primárně preventivní užívání malé dávky ASA (např. ANOPYRIN, Zentiva, nebo GODASAL, Pro. Med.CS) v dávce 100 mg denně nelze doporučit všem, protože poměrně nevelký prospěch z mírného poklesu výskytu kardiovaskulárních příhod je neutralizován mírným vzestupem rizika krvácivých komplikací. Odůvodněné je preventivní podávání malé dávky ASA u mužů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a u starších žen (≥ 65 let).

Dlouhá léta se vedla diskuse o významu užívání malých dávek **estrogenů** nebo kombinace estrogenů s malými dávkami gestagenů v primární prevenci ICHS u postmenopauzálních žen. Observační studie naznačovaly, že postmenopauzální ženy, které užívají hormonální substituční léčbu, mají o 35–50 % nižší riziko ICHS a osteoporózy. Velká klinická intervenční studie Women's Health Initiative Study i další intervenční studie však jednoznačně prokázaly, že u žen v průběhu prvního roku po zahájení hormonální substituční léčby naopak významně stoupá riziko vzniku akutní koronární příhody. Proto se dnes zahájení hormonální substituční léčby za účelem snížení kardiovaskulárního rizika nedoporučuje. Jednoznačnou indikací k dlouhodobé hormonální substituční léčbě zůstává pouze prevence osteoporózy u žen s vysokým rizikem jejího vzniku. U těch žen, které již hormonální substituční léčbu užívají, zůstává

rozhodnutí o jejím pokračování na klinické úrovni lékaře a rozhodnutí lékařem informované ženy. Lékař musí zodpovědně zvažovat absolutní individuální kardiovaskulární riziko proti jasnému riziku karcinomu dělohy a možnému riziku karcinomu prsu.

Také preventivní podávání *niacinu*, event. v kombinaci s dalšími vitaminy komplexu B, není podloženo důkazy o jeho prospěšnosti v kardiovaskulární prevenci. Niacin snižuje zvýšenou plazmatickou koncentraci homocysteinu, která patří mezi novější rizikové faktory ICHS. Výsledky celé řady klinických studií s farmakologickým snižováním homocysteinu však uniformně ukázaly, že snížení koncentrace homocysteinu nevede ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Je tedy jasné, že mírná hyperhomocystenemie je jen „markerem“ zvýšeného kardiovaskulárního rizika, nikoliv jeho příčinou.

Podobně neexistují žádné důkazy o prospěšnosti preventivního užívání antioxidantů, antioxidačních vitaminů a jejich nejrozumnějších kombinací. Žádná z dosud provedených velkých klinických studií neprokázala, že by jejich podávání bylo spojeno se snížením kardiovaskulárního rizika.

■ Sekundární prevence

Sekundární prevence spočívá v důsledné intervenci všech ovlivnitelných rizikových faktorů u osob s klinicky manifestovanou ICHS, zejména u osob po prodělaném infarktu myokardu či po chirurgickém nebo katetrizačním revaskularizačním zákroku, s cílem zabránit nebo alespoň zpomalit další progresi nemoci (viz podrobněji kap. 1.1.3).

Farmakologické intervence jednotlivých rizikových faktorů ICHS jsou podrobně popsány v jiných kapitolách této knihy, proto na ně odkazujeme – hyperlipoproteinemie viz kap. 13, hypertenze viz kap. 3, diabetes mellitus viz kap. 10 a obezita viz kap. 11.

1.1.2 Angina pectoris

Anginózní bolest je projevem ischemie myokardu. Ne každá ischemie myokardu je však provázena bolestí. Nebolestivé záchvaty nazýváme **němá ischemie**. Projevují se pouze elektrokardiografickými změnami (depresemi úseků ST) při ambulantním monitorování EKG nebo při ergometrii. Jejich prognostický význam je však stejný jako u záchvatů anginózních. U některých nemocných se objevují pouze záchvaty němé ischemie, u některých jen záchvaty anginy pectoris, u většiny se však obě for-

my kombinují. Pro další osud nemocného i pro léčebnou strategii je rozhodující celková ischemická zátěž myokardu (celkové trvání všech ischemických epizod, němých i bolestivých, za 24 hodin).

U každého nemocného s anginou pectoris je třeba vyšetřit rizikové faktory ICHS. Cílem léčby je:

- Zlepšit prognózu nemocného prevencí vzniku srdečního infarktu a kardiovaskulární smrti. Základním prostředkem k dosažení tohoto cíle je důsledná intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů (viz příslušné kapitoly) a prevence komplikací, především koronární trombózy podáváním antiagregancií.
- Odstranit nebo alespoň zmenšit potíže nemocného. Toho se snažíme dosáhnout bohatou paletou antianginózních léků a v indikovaných případech také intervenčními katetrizačními technikami (PCI – percutaneous coronary intervention) nebo kardiokirurgickým zákrokem – implantací aortokoronárních bypassů (CABG – coronary artery bypass grafting).

Antiagregační léčba – Antiagregační léčba snižuje u nemocných s anginou pectoris a pravděpodobně i němou ischemií riziko komplikací (infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti) o 23 %.

Nejužívanějším lékem je *kyselina acetylsalicylová* (např. ANOPYRIN, Zentiva, ASPIRIN, Bayer, GODASAL, Pro.Med.CS, a další). Antiagregační účinek je dán ireverzibilní blokádou cyklooxygenázy-1, klíčového enzymu v syntéze tromboxanu A_2 , který je nezbytný k aktivaci destiček. Optimální antiagregační dávka není přesně známá, pohybuje se v rozmezí 100–200 mg denně a je tendence spíše k jejímu snižování. Po vysazení léčby se normální funkce destiček obnovuje asi za 10 dnů.

Kyselina acetylsalicylová by měla být rutinně podávána ve výše doporučené antiagregační dávce (u nás obvykle ANOPYRIN nebo GODASAL 1 tbl. 100 mg denně) všem nemocným s manifestní ICHS, tedy i všem nemocným s anginou pectoris nebo němou ischemií, kteří nemají kontraindikace. Kontraindikacemi jsou alergie na ASA nebo její intolerance, nejčastěji ze strany zažívacího traktu, aktivní vředová gastroduodenální choroba a anamnéza krvácení do zažívacího traktu. U nemocných, kteří mají kontraindikace nebo netolerují ASA, jsou k dispozici alternativní antiagregancia.

Nejpoužívanějším thienopyridinovým antiagreganciem je *klopidoogrel* (např. TROMBEX, Zentiva, PLAVOCORIN, Sandoz, CLOPIDOGREL MYLAN, Mylan, a další). Antiagregační účinek je dán inhibicí aktivace destiček zprostředkované adenosindifosfátem a nastupuje až za několik dnů. Podává se jedenkrát denně v dávce 75 mg, je velmi dobře tolerován a má nižší riziko vzniku leukopenie než dříve používaný *tiklopidin*. Podle výsledků

velké studie CAPRIE klopido­grel snižuje výskyt atero­trombotických komplikací bez ohledu na jejich lokalizaci (infarkty myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a periferní tepenné uzávěry) asi o 9 % více než ASA.

Novější thienopyridin – *prasugrel* (EFIENT, Eli Lilly, tbl. 5 a 10 mg) je účinnější než klopido­grel. Vzhledem k vysoké ceně je prozatím hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění současně s ASA v sekundární prevenci pouze u nemocných s akutními koronárními syndromy (AKS), u kterých byla provedena vysoce riziková intrakoronární intervence (PCI), nebo u nemocných, u kterých došlo k trombóze implantovaného intrakoronárního stentu při užívání klopido­grelu.

Dalším z novějších protideštičkových léků je *tika­grelor* (BRILIQUE, AstraZeneca, tbl. 90 mg). Je to reverzibilní thienopyridinový blokátor destičkových receptorů pro ADP, který je v prevenci kardiovaskulárních příhod u nemocných po prodělaném infarktu myokardu účinnější než klopido­grel a současně představuje nižší riziko krvácivých komplikací. Podobně jako prasugrel je vzhledem k vysoké ceně prozatím hrazen z veřejného zdravotního pojištění jen u nemocných po prodělaném AKS s PCI, kteří mají mimořádně vysoké riziko následných kardiovaskulárních příhod.

Před plánovanými chirurgickými zákroky, zejména většími, se doporučuje ASA i jiná antiagregancia přibližně v týdenním předstihu vysadit, aby operační pole zbytečně nekrvácelo.

Dříve doporučovaný *dipyridamol* dnes vzhledem k relativně slabému antiagregačnímu účinku a možnému zhoršení ischemie myokardu zlodějským fenoménem („steal syndrome“) nepoužíváme. Kombinaci dipyridamolu s řízeným uvolňováním (200 mg) a malé dávky ASA (30 mg) – AGGRENOLX (Boehringer Ingelheim, cps. ret.) si oblíbili jako alternativní antiagregans v sekundární prevenci cévních mozkových příhod neurologové. O prospěšnosti této kombinace v kardiovaskulární prevenci však chybí přesvědčivé důkazy.

Antianginózní léčba – K dispozici jsou následující skupiny léků:

- betablokátory
- nitráty
- blokátory kalciových kanálů
- ostatní antianginózní léky

Přípravky z různých skupin lze vzájemně kombinovat. Léčbu obvykle zahajujeme monoterapií, pokud je nedostatečně efektivní, přecházíme na dvojkombinaci a u vysoce symptomatických nemocných výjimečně i na trojkombinaci léků. Výběr konkrétního přípravku závisí na frekvenci záchvatů anginy pectoris a na eventuálních přidružených chorobách.

■ Betablokátory

Látky blokující beta-adrenergní receptory jsou velmi účinnými antianginózními léky. Zvyšují toleranci zátěže a snižují počet symptomatických i němých epizod ischemie myokardu. Jako jediná skupina antianginózních léků mají také příznivý vliv na prognózu nemocných s ICHS. Řada klinických studií prokázala, že snižují celkovou mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu v průměru o 20 %, výskyt náhlé smrti dokonce o 30 % a výskyt reinfarktů v prvním roce o 35–40 %. Proto jsou u nemocných s anginou pectoris antianginózními léky první volby. Teprve při jejich nedostatečném účinku je kombinujeme s jinými antianginózními léky, např. s dlouhodobě působícími nitráty, blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu nebo s *trimetazidinem*. Je možná i jejich kombinace s dalším bradykardizujícím antianginózním lékem – *ivabradinem*.

Antianginózní účinek je dán snížením spotřeby kyslíku v myokardu při negativně inotropním a negativně chronotropním působení. Zvyšují fibrilační práh při akutní ischemii myokardu a mají antiarytmický účinek. Při kombinaci s nitráty a blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu (*cave*: nesmí se kombinovat s tzv. bradykardizujícími blokátory kalciového kanálu, tj. s *verapamilem* a *diltiazemem*) zabráňují reflexní tachykardii z vazodilatace.

Ukončení léčby betablokátory nesmí být náhlé, musí se vysazovat postupně během několika dnů, jinak hrozí vznik akutního infarktu při náhlém vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu. U **variantní anginy** jsou betablokátory kontraindikované, protože mohou vyvolat nebo zesilovat koronární spazmy.

Betablokátory mají řadu nežádoucích účinků a z nich vyplývajících kontraindikací. Sinusová bradykardie je při nich pravidlem. Snížení mortality se zdá být přímo úměrné bradykardizujícímu účinku. Snížení srdeční frekvence na 50–60/min v klidu je žádoucí, protože zlepšuje perfuzi koronárních tepen. Bradykardie pod 50/min však může být symptomatická a může limitovat podávanou dávku. Závažnější komplikací jsou síňo-komorové blokády a zhoršení systolické funkce levé komory. Při akutním nebo akutně zhoršeném srdečním selhání jsou kontraindikovány. U ischemické choroby dolních končetin mohou zhoršit klaudikace, event. vyvolat Raynaudův fenomén.

Významnou roli hraje **kardioselektivita**. Neselektivní přípravky (např. *metipranolol*, *propranolol*, *bopindolol*) blokují nejen receptory beta₁, ale i beta₂, a proto mají také účinky bronchokonstrikční a metabolické. U astmatiků a nemocných s chronickou obstrukční pulmonální chorobou s astmatem mohou vyvolat astmatický záchvat.

U diabetiků léčených inzulinem mohou maskovat příznaky hypoglykemie. Mírné zvýšení plazmatických hladin cholesterolu a triglyceridů obvykle nebývá klinicky významné. Beta₁-selektivní betablokátory (např. *metoprolol*, *atenolol*, *bisoprolol*, *betaxolol*, *acebutolol*) mají bronchokonstrikční a metabolické účinky méně výrazné, ale u astmatiků také mohou vyvolat astmatický záchvat. U nemocných s obstrukční plicní chorobou je lze s opatrností podávat.

Některé novější přípravky mají výhodný periferní vazodilatační účinek daný buď současnou bloádou alfa₁-receptorů (*labetalol*, *celiprolol*, *karvedilol*), nebo stimulací beta₂-receptorů (*bucindolol*). Diskutovanou otázkou je význam **vnitřní sympatomimetické aktivity** (ISA – intrinsic sympathomimetic activity). Betablokátory s výraznou ISA (*pindolol*, *oxprenolol*) nemají tak výrazný bradykardizující účinek. Mají však zřetelně menší nebo žádný vliv na mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu, proto se pro sekundární prevenci nedoporučují. Novější betablokátory s jen mírně vyjádřenou ISA (z neselektivních *bopindolol*, ze selektivních *acebutolol* a *celiprolol*) však mají kardioprotektivní účinek zachován.

V České republice je k dispozici asi desítka různých betablokátorů. Jmenujeme pouze některé (podrobněji viz také kap. 3 a [tab. 3.7](#)).

Metoprolol (BETALOC, AstraZeneca, tbl. 100 mg, VASOCARDIN, Zentiva, tbl. 50 a 100 mg, EGILOK, Egis, tbl. 25, 50 a 100 mg, a další) je kardioselektivní přípravek. Podává se dvakrát denně 50–100 mg. Retardované přípravky (BETALOC SR, AstraZeneca, tbl. 200 mg, a VASOCARDIN SR, Zentiva, tbl. 200 mg) se podávají jedenkrát denně, obvyklá dávka je 100–200 mg. Všechny tyto přípravky jsou ve formě soli *metoprolol-tartarát*. Novější přípravky BETALOC ZOK, AstraZeneca, nebo EGILOK SUCC, Egis, obojí tbl. 25, 50, 100 a 200 mg, obsahují sůl *metoprolol-sukcinát*. Mají výhodnější farmakokinetiku (zkratka ZOK znamená zero order kinetic) a při jejich podávání se udržuje stálejší plazmatická hladina. Vzhledem k vyšší ceně jsou u nás preskripčně omezeny pouze na léčbu chronického srdečního selhání, v indikaci hypertenze a anginy pectoris nejsou z veřejného zdravotního pojištění hrazeny.

Atenolol (TENORMIN, AstraZeneca, tbl. 50 a 100 mg, APO-ATENOLOL, Apotex, tbl. 50 a 100 mg, ATENOLOL AL, Aliud Pharma, tbl. 25, 50 a 100 mg, a další) je kardioselektivní přípravek s dlouhým poločasem. Podává se jednou denně 50–100 mg.

Betaxolol (LOKREN, Sanofi-Aventis, tbl. 20 mg, BETAXA, Zentiva, tbl. 20 mg, a další) je rovněž kardioselektivní přípravek s velmi dlouhým poločasem. Dávkování je jedenkrát denně 10–20 mg.

Bisoprolol (CONCOR, Merck, tbl. 5 a 10 mg, BISOCARD, ICN Polfa, tbl. 5 a 10 mg, BISOPROLOL MYLAN, Generics Ltd., tbl. 2,5, 5 a 10 mg, a další) je vysoce kardioselektivní betablokátor s dlouhým poločasem. Podává se jedenkrát denně 5–10 mg. Přípravek CONCOR (Merck, tbl. 2,5, 5 a 10 mg) je určen pro léčbu chronického srdečního selhání.

Karvedilol (DILATREND, Boehringer Mannheim, tbl. 6,25 a 25 mg, ATRAM, Zentiva, tbl. 6,25, 12,5 a 25 mg, CORYOL, Krka, tbl. 3,125, 6,25, 12,5 a 25 mg, a další) má komplexní účinky – blokuje neselektivně beta-receptory a současně i alfa₁-receptory. Má tedy i vazodilatační účinek, a navíc výrazné účinky anti-oxidační. V klinických studiích (US Carvedilol Trials, Copernicus, Capricorn a Comet) prokázal schopnost snížit významně mortalitu nemocných s chronickým srdečním selháním, toto snížení je aditivní k účinku inhibitorů ACE (viz také kap. 1.2.6). Proto je jeho hlavní indikací léčba chronického srdečního selhání. Obvyklé dávkování je dvakrát 12,5–25 mg denně.

Celiprolol (TENOLOC, Zentiva, tbl. 200 mg) je příkladem vysoce kardioselektivního betablokátoru s vazodilatačním účinkem a minimálním výskytem nežádoucích účinků. Dávkování je jedenkrát denně 100–200 mg.

■ Nitráty

Nitráty se používají v léčbě anginy pectoris již více než 100 let a stále zůstávají velmi oblíbené. Výrazně snižují jak intenzitu, tak frekvenci anginózních záchvatů, ale v krátkodobých studiích (např. ISIS-4 a GISSI-3) neovlivňují ani morbiditu, ani mortalitu. Žádná dlouhodobá klinická studie s nitráty nebyla u nemocných se stabilní anginou pectoris dosud provedena. Nitráty se mění působením volných sulphydrylových skupin glutathionu na nitrosotiol, z něhož se pak v buňkách endotelu uvolňuje oxid dusnatý (NO), látka totožná s endoteliálním relaxačním faktorem (EDRF). Nitráty působí vazodilataci epikardiálních věnčitých tepen a redistribuci krevního průtoku do nejvíce ischemizovaných subendokardiálních vrstev myokardu. V systémovém řečišti vedou k venodilataci, ke snížení žilního návratu a k poklesu metabolických nároků myokardu. Ve vyšších dávkách vedou pak k vazodilataci i v arteriální části systémového řečiště s následným poklesem krevního tlaku, který je kompenzován reflexní tachykardií.

Velký praktický význam má vznik **tolerance** (tachyfyaxe). Při udržování stále vysoké plazmatické hladiny nitrátů dochází k poklesu jejich antianginózní účinnosti a k dosažení stejného účinku je nutné zvyšovat dávku. Hlavní příčinou je vyčerpání volných sulphydrylových

skupin v cévní stěně, které jsou nezbytné pro konverzi organických nitrátů na oxid dusnatý. Uplatňují se ale zřejmě i jiné mechanismy, protože snaha o zabránění vzniku tolerance na nitráty současným podáváním donorů SH-skupin, např. N-acetylcysteinu, nebyla úspěšná. Rychlost vzniku tolerance je u jednotlivých nemocných různá a výrazně se také liší u různých přípravků – největší je u *nitroglycerinu* (při vysokých dávkách již za několik desítek hodin), nižší u *izosorbid-dinitrátu* a minimální u *izosorbid-mononitrátu*.

Vzniku tolerance lze zabránit nebo jej oddálit tím, že nemocného ponecháme 10–12 hodin (obvykle přes noc) bez nitrátů. Z toho se odvozují obvyklá dávkovací schémata s posledním podáním přípravku nejpozději v časný podvečer. Má-li nemocný záchvaty anginy pectoris zřídka, je výhodnější používat krátkodobě působící nitráty ad hoc. Jestliže má záchvaty několikrát do týdne nebo denně, podáváme přípravky s retardovaným účinkem. Přípravky udržující stálou 24hodinovou nízkou plazmatickou hladinu nitrátů, jako jsou transdermální aplikační formy a nitroglycerinové masti, vedou u většiny nemocných k rychlému rozvoji tolerance, proto se v současnosti již nepoužívají.

Základním lékem anginózního záchvatu je *nitroglycerin* (glycerol-trinitrát). Je k dispozici v různých aplikačních formách – jako sublingvální tablety (NITROGLYCERIN SLOVAKOFARMA, Zentiva, subl. tbl. 0,5 mg, NITROMINT, Egis, tbl. 2,6 mg) nebo perorální sprej (NITROMINT AER. DOS., Egis, 80 mg v jedné lahvičce, 1 dávka = cca 0,4 mg). Při sublingvální aplikaci nebo po použití orálního aerosolu mizí anginózní bolest zpravidla za 1–5 minut. Při perorálním podání nastupuje účinek za 20–40 minut a trvá 2–6 hodin.

Izosorbid-2,4-dinitrát (ISDN) byl u nás před několika lety nejpoužívanějším nitrátem. V současnosti je již prakticky nahrazen izosorbid-mononitrátem, který má výhodnější vlastnosti. Z původně široké nabídky dnes zůstal na našem trhu jediný retardovaný přípravek (CARDIKET RETARD, UCB Pharma AG, tbl. 20, 40 a 120 mg). Po perorálním podání nastupuje účinek za 20–40 minut a podle dávky trvá 2–12 hodin. Dávkování se pohybuje od 40 do 160 mg denně, nemocného se snažíme nechat část dne bez nitrátů, abychom zabránili vzniku tolerance. K dispozici je i přípravek aerosolový (ISOKET SPRAY, UCB Pharma, 25 mg v 1 ml) pro akutní použití s nástupem účinku za 1–2 minuty.

Izosorbid-5-mononitrát (ISMN) má proti dinitrátu některé výhody. Je jeho aktivním metabolitem a není inaktivován při průchodu játry. Lépe se vstřebává ze zažívacího traktu, takže jeho biologická dostupnost je více než 90 %, má delší biologický poločas a delší trvání účinku (12–16 hodin), takže nemusí být retardován. Má

také menší riziko vzniku tolerance. Není vhodný k léčbě akutního anginózního záchvatu, používá se pouze k dlouhodobé preventivní léčbě. Obvyklé dávkování je dvakrát 20–80 mg nebo jedenkrát 100 mg depotního přípravku denně. K dispozici je řada přípravků – např. MONOSAN, Pro. Med. CS, MONOTAB a MONOTAB SR, Zentiva, SORBIMON, Ratiopharm, MONO MACK DEPOT, Pfizer, a další neretardované přípravky, vesměs tbl. 20 a 40 mg a depotní tbl. 100 mg.

■ Blokátory kalciových kanálů

Do této skupiny patří látky různé chemické struktury a s různými hemodynamickými a klinickými účinky. Jde tedy o velmi heterogenní skupinu léků. Podle chemické struktury se dělí do tří podskupin:

- dihydropyridinové přípravky: *nifedipin*, *nikardipin*, *amlodipin*, *felodipin*, *lacidipin*, *isradipin* a další
- fenyalkylaminové (nebo také papaverinové) deriváty: *verapamil* a *gallopamil*
- benzothiazepinové deriváty: *diltiazem*

Obecně všechny blokátory kalciových kanálů blokují vstup Ca^{2+} do buňky pomalými kanály (L-typ), snižují jeho intracelulární koncentraci, a tím vedou k relaxaci hladké svaloviny v cévní stěně, ke snížení kontraktility myokardu a snížení elektrické dráždivosti a vodivosti převodního systému. Jejich antianginózní účinek je dán na jedné straně přímou dilatací věnčitých tepen, a tím zvýšením dodávky kyslíku, a na druhé straně snížením nároků myokardu na kyslík systémovou arteriální dilatací s následným snížením periferní cévní rezistence, snížením kontraktility myokardu a snížením srdeční frekvence. Dihydropyridinové přípravky mají vysokou cévní selektivitu, dominuje u nich účinek vazodilatační a kardiodepresivní účinky jsou klinicky zanedbatelné. Terapeuticky se využívají v léčbě hypertenze a anginy pectoris, včetně vazospastické. U verapamilu dominují účinky na myokard a na převodní systém, které vedou ke snížení kontraktility a zpomalení srdeční frekvence. Byl proto dříve využíván hlavně jako antiarytmikum při léčbě supraventrikulárních tachyarytmií. Dnes je v retardované formě ceněn i jako účinné antihypertenzivum a jeho antianginózní účinky jsou srovnatelné s betablokátory. Diltiazem má oba účinky, vazodilatační i kardiodepresivní, zhruba v rovnováze.

Přehled u nás registrovaných přípravků a jejich obvyklého dávkování je uveden v [tabulce 3.7](#).

Nifedipin je nejstarším a kdysi nejužívanějším antianginózním lékem této skupiny. Od podávání neretardovaného nifedipinu se zcela ustoupilo. Několik

metaanalýz a retrospektivních klinických studií totiž prokázalo, že dlouhodobé podávání vyšších dávek neretardovaného, krátkodobě působícího nifedipinu zvyšuje mortalitu. Příčinou je patrně rychlá vazodilatace s poklesem krevního tlaku, která vede k reflexní aktivaci sympatoadrenálního systému se všemi svými důsledky – především tachykardií a vzestupem kontraktility myokardu. Tím stoupá spotřeba kyslíku v myokardu, což je při ICHS nežádoucí. Proto se dnes nedoporučuje neretardovaný nifedipin pro dlouhodobou léčbu používat. Retardace nifedipinu se zpomalením nástupu jeho účinku a prodloužením biologického poločasu aktivaci sympatického nervového systému minimalizuje. Proto jsou retardované přípravky považovány pro dlouhodobou léčbu za bezpečnější (CORDIPIN RETARD, Krka, tbl. 20 mg). Za nejbezpečnější přípravek je považován nifedipin s řízeným uvolňováním (CORDIPIN XL, Krka, tbl. ret. 40 mg). Obvyklé dávkování je 1–2krát denně 40 mg.

Novější dihydropyridinové přípravky 2. nebo 3. generace mají mnohem výhodnější farmakokinetiku než nifedipin. Nástup jejich účinku je pomalejší a biologický poločas delší. Lze je proto podávat v jedné nebo ve dvou denních dávkách. Mají vysokou vazodilatační selektivitu a klinicky zanedbatelné účinky kardiodepresivní. Patří mezi ně následující přípravky:

Amlodipin (AGEN, Zentiva, tbl. 5 a 10 mg, ZOREM, Pfizer, tbl. 5 a 10 mg, ORCAL NEO, Sandoz, tbl. 5 a 10 mg, a další) si získal v profylaktické léčbě stabilní anginy pectoris největší oblibu. Má nejdelší biologický poločas, 40–50 hodin, podává se jedenkrát denně 5–10 mg, jeho antianginózní účinek je výrazný a s výhodou ho lze kombinovat s betablokátory. Je vhodný také u variantní anginy pectoris, ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s dlouhodobě působícími nitráty.

Felodipin (PLENDIL ER, AstraZeneca, tbl. 5 a 10 mg, PRESID, Teva, tbl. 2,5, 5 a 10 mg) má velmi podobné vlastnosti jako amlodipin. Jeho biologický poločas je sice o něco kratší, ale podává se také jedenkrát denně 5–10 mg.

Isradipin (LOMIR, Novartis, tbl. 2,5 mg) se podává dvakrát denně 2,5 mg; výhodnější je jeho retardovaná forma (LOMIR SRO, Novartis, tbl. 5 mg), jejíž dávkování je jedenkrát denně 5 mg.

Lacidipin (LACIPIL, Glaxo, tbl. 4 mg) se podává v dávce jedenkrát denně 4–8 mg.

Nitrendipin (LUSOPRES, Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.a., tbl. 20 mg, NITRESAN, Pro.Med.CS, tbl. 10 a 20 mg, UNIPRES, Krka, tbl. 10 a 20 mg, a další) se obvykle podává jednou denně v dávce 20 mg; při nedostačujícím účinku je možno dávku zvýšit až na dvakrát 20 mg denně.

Další blokátor kalciových kanálů dihydropyridinového typu **barnidipin** (VASEXTEN, Astellas, cps. 10 a 20 mg) je u nás registrován pouze pro léčbu arteriální hypertenze, **nimodipin** (NIMOTOP, Bayer, tbl. 30 mg) pak pro neurologické indikace.

Z fenyalkylaminových blokátorů kalciového kanálu se v kardiiovaskulární farmakoterapii uplatňuje jen **verapamil**. K dispozici je u nás řada neretardovaných i retardovaných přípravků – např. ISOPTIN, Abbott Laboratories, tbl. 40 a 80 mg, ISOPTIN SR, Abbott Laboratories, tbl. 240 mg, a řada generik, např. LEKOPTIN, Lek Pharmaceuticals, tbl. 40, 80 a 120 mg, LEKOPTIN RETARD, Lek Pharmaceuticals, tbl. 240 mg, VERAPAMIL AL, Aliud Pharma, tbl. 40 a 80 mg, a VERAPAMIL AL RETARD, Aliud Pharma, 240 mg, a další. Neretardované přípravky se obvykle podávají v dávce třikrát 40–80 mg denně nebo dvakrát 120 mg denně, retardované pak v jedné denní dávce 240 mg, což zlepšuje compliance nemocných k léčbě.

Verapamil se v mnoha směrech chová podobně jako betablokátory a představuje užitečnou alternativu právě u nemocných, kteří mají k betablokátorům kontraindikace, např. bronchiální astma, obstrukční bronchopulmonální chorobu s astmatem nebo ischemickou chorobu dolních končetin. Jeho kombinace s betablokátory je však právě pro účinky, které mají společné, tj. negativně chronotropní, negativně dromotropní a negativně inotropní, přísně kontraindikovaná. K dalším kontraindikacím patří sick-sinus syndrom, síňokomorové blokády II. a III. stupně, Wolfův-Parkinsonův-Whiteův syndrom (WPW) a srdeční selhání. Verapamil také snižuje renální vylučování digoxinu, proto při současném podávání je nutné denní dávku digoxinu redukovat zhruba na polovinu. Z nekardiálních nežádoucích účinků verapamilu je nejčastější zácpa.

Benzothiazepinová skupina blokátorů kalciových kanálů má jediného klinicky využívaného zástupce – **diltiazem**. Jeho farmakodynamický profil z něj činí atraktivní volbu, rozhodujeme-li se pro blokátor kalciového kanálu jako monoterapii. Má vyvážené účinky vazodilatační a kardiodepresivní. Jeho kombinace s betablokátory se však pro riziko vzniku síňokomorové blokády a potenciaci negativně inotropního účinku nedoporučuje. Podobně jako verapamil snižuje renální vylučování digoxinu a zvyšuje tím jeho plazmatickou hladinu. Kontraindikací je manifestní srdeční selhání. Diltiazem má relativně krátký biologický poločas (3–7 hodin), takže i v retardované formě ho je třeba podávat dvakrát denně. Na trhu je u nás k dispozici přípravek v různých stupních retardace DIACORDIN, DIACORDIN RETARD a DIACORDIN SR, Zentiva, tbl. 60 mg, resp. 90 a 120 mg a cps. 240 mg.

■ Ostatní antianginózní léky

Molsidomin (CORVATON, tbl. 2 mg, CORVATON FORTE, tbl. 4 mg, a CORVATON RETARD, tbl. 8 mg, vše Sanofi-Aventis, MOLSIHEXAL RETARD, Hexal, tbl. 8 mg, a MOLSIKET RETARD, UCB Pharma, tbl. 8 mg, a další) má hlavní výhodu v tom, že na něj prakticky nevzniká tolerance. Účinek nastupuje za 20–40 minut a trvá 4–6 hodin. Nehodí se proto k léčbě akutního anginózního záchvatu. Je však velmi účinný v dlouhodobé prevenci anginy pectoris. Jeho obliba je u nás poměrně velká, zejména v kombinaci s retardovanými nitráty, kdy překrývá období bez nitrátů, např. noc. Je vhodnou alternativou také pro nemocné, kteří netolerují nitráty, nejčastěji pro úpornou cefaleu. Obvyklé dávkování je 2–3krát denně 4 mg, v retardované formě 1–2krát 8 mg nebo v kombinaci s dlouhodobě působícím nitrátem podaným ráno, event. i v poledne, 4–8 mg na noc.

Aktivátory draslíkových kanálů jsou novou skupinou látek v léčbě anginy pectoris. Vedou k relaxaci hladké svaloviny cévní stěny, a tím k vazodilataci jak v tepenné, tak žilní části. Klesá preload i afterload a snižují se nároky myokardu na spotřebu kyslíku. Jsou schopné dilatovat i aterosklerózou postižené koronární cévy. První klinicky používanou látkou z této skupiny je derivát nikotinamidu **nikorandil**. U nás není registrován.

Trimetazidin (PREDUCTAL MR, Servier, tbl. 35 mg, PORTORA, Glenmark, tbl. 35 mg, TRIMETAZIDIN TEVA, Teva, tbl. 35 mg, a další) je prvním klinicky využívaným představitelem nové skupiny antianginózních látek, která se nazývá inhibitory 3-KAT nebo také metabolické modulátory. Jeho antianginózní účinky jsou podmíněny ovlivněním metabolismu kardiomyocytů. Při ischemii trimetazidin přesunuje produkci ATP od na kyslík náročnější beta-oxidace mastných kyselin ke glykolýze, která je na spotřebu kyslíku šetrnější. Jeho výhodou je, že nemá žádné hemodynamické účinky. Neovlivňuje srdeční frekvenci, krevní tlak ani kontraktilitu myokardu. Lze ho proto s výhodou kombinovat s ostatními hemodynamicky působícími antianginózními léky. Obvyklé dávkování je dvakrát 35 mg (ráno a večer) v průběhu jídla.

Ranolazin je dalším přípravkem z nové skupiny tzv. metabolických modulátorů. U nás není registrován.

Ivabradin (PROCOROLAN, Servier, IVABRADIN ZENTIVA, Zentiva, IVABRADIN TEVA, Teva, vše tbl. 5 a 7,5 mg) je blokátor sinusového uzlu, v jehož buňkách blokuje iontové kanály I_f . Působí sinusovou bradykardií, aniž by měl jiné hemodynamické účinky. Má antianginózní účinky srovnatelné s betablokátory, blokátory kalciových kanálů i dlouhodobě působícími nitráty. Může být bezpečně kombinován i s betablokátory, je pouze třeba

dávat pozor na bradykardii, protože negativně chronotropní účinky obou léků se sčítají. Ivabradin je velmi dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími účinky jsou kromě bradykardie vizuální fenomény, tzv. fosfeny. U nás je registrován pro léčbu nemocných se stabilní anginou pectoris a sinusovým rytmem, kteří netolerují betablokátory či jsou u nich betablokátory kontraindikovány, nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří nejsou dostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátorů a jejich srdeční frekvence je vyšší než 60/min. Je také registrován pro léčbu nemocných se systolickým srdečním selháním, kteří mají sinusový rytmus s frekvencí ≥ 75 /min. I v této indikaci ho lze celkem bezpečně kombinovat s betablokátory.

■ Nefarmakologická léčba anginy pectoris

U nemocných, kteří zůstávají symptomatictí i při adekvátní farmakologické léčbě, a u nemocných s objektivně prokázanou ischemií myokardu při malé zátěži je plně indikována **koronární arteriografie** a podle jejího výsledku buď **koronární angioplastika**, nebo **chirurgická revaskularizace myokardu**.

1.1.3 Stav po infarktu myokardu

Nemocní, kteří prodělali infarkt myokardu, jsou ohroženi dalšími kardiovaskulárními příhodami. Jejich prognóza je však různá. Neinvazivními testy (echokardiografie, časná ergometrie, ambulantní monitorování EKG, event. variabilita srdeční frekvence, pozdní komorové potenciály, senzitivita baroreflexu) je můžeme stratifikovat na **nemocné s vysokým rizikem** reinfarktu a náhlé smrti, u kterých jednoletá mortalita převyšuje 25 %, a na **nemocné s nízkým rizikem**, u nichž je průměrná roční mortalita 1–3 %.

Nejsilnější předpovědní hodnotu vysokého rizika mají:

- nízká ejekční frakce levé komory (pod 0,40) nebo známky srdečního selhávání
- poinfarktová angina pectoris nebo průkaz zbytkové ischemie myokardu při časně zátěži
- závažné arytmie, event. nízká variabilita srdeční frekvence a průkaz pozdních komorových potenciálů
- kumulace rizikových faktorů

U každého nemocného s infarktem myokardu by mělo být před propuštěním z nemocnice provedeno echokardiografické vyšetření. Do osmi týdnů od infarktu by většina nemocných měla absolvovat maximální,

tj. symptomy omezený zátěžový test, nejčastěji bicyklovou ergometrii. Náročnější a méně dostupné zátěžové testy, jako jsou zátěžová echokardiografie, zátěžová scintigrafie nebo farmakologická zátěž, jsou vyhrazeny pro nemocné, kteří nejsou schopni bicyklové ergometrie nebo u kterých by byl výsledek tohoto vyšetření neinterpretovatelný či sporný. U většiny nemocných bude pak s odstupem provedena koronární angiografie.

Nepříznivou prognózu nemocných s vysokým rizikem je možno změnit **sekundární prevencí**. Existuje několik možností, nejúčinnější je jejich kombinace.

- **Modifikace životního stylu**, včetně pravidelného cvičení a důsledného **ovlivnění všech rizikových faktorů** je tím nejzákladnějším a naprosto nutným opatřením. Měla by být u každého nemocného po prodělaném infarktu myokardu naprostou samozřejmostí. Kuřáci musí zanechat kouření. Mortalita nemocných, kteří i po prodělaném infarktu pokračují v kouření cigaret, je dvojnásobná než těch, kteří kouřit přestali. Zanechání kouření je tím nejúčinnějším a nejlevnějším opatřením v sekundární prevenci. Žádným lékem nedosáhneme snížení mortality o 50 %, jako to dokáže přerušení kuřáckého zlovyku!
- **Farmakoterapie arteriální hypertenze** jako jednoho z hlavních rizikových faktorů je podrobně popsána v kapitole 3.
- **Farmakoterapie dyslipoproteinemie** jako dalšího z hlavních rizikových faktorů je podrobně popsána v kapitole 13.
- **Antiagregační léčba** – Antiagregační léčba (viz také kap. 1.1.2) vede u nemocných po prodělaném infarktu myokardu ke snížení mortality přibližně o 20 % a výskytu reinfarktů o 30 %. Je proto odůvodněné, aby všichni nemocní, kteří nemají absolutní kontraindikace, užívali *kyseliny acetylsalicylovou* (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg, GODASAL, Pro.Med.CS, tbl. 100 mg, a další). Obvyklé dávkování je jedenkrát 100 mg denně. Při této nízké dávce je riziko krvácivých komplikací minimální. S podáváním se má začít první den akutního infarktu a léčba by měla být celoživotní. Pro nemocné, kteří mají kontraindikace podávání ASA, jsou k dispozici alternativní antiagregancia ze skupiny thienopyridinů – *klopidogrel*, *prasugrel* a *tikagrelor*. Nová antiagregancia jsou účinnější než ASA, jsou však také několikanásobně dražší, proto mají vesměs preskripční i indikační omezení. Studie CURE prokázala, že kombinace *klopidogrelu* s *kyselinou acetylsalicylovou* snižuje u nemocných po prodělaném infarktu myokardu bez elevací úseků ST (NSTEMI) výskyt závažných kardiovaskulárních pří-

hod (kardiovaskulárních úmrtí, reinfarktů a nutnosti revaskularizace) o 20 % proti samotné ASA. Stejně tak je tato tzv. **duální antiagregační léčba** účinnější než samotná ASA po katetrizačních koronárních intervencích (PCI). Proto se doporučuje podávat všem nemocným po NSTEMI současně s malou dávkou *kyseliny acetylsalicylové* (např. ANOPYRIN nebo GODASAL) 100 mg denně po dobu 6–12 měsíců také *klopidogrel* (TROMBEX, Zentiva, a řada dalších generik, tbl. 75 mg) v dávce 75 mg denně.

Podobná duální antiagregační léčba je plně indikována také po provedené perkutánní koronární intervenci se zavedením stentu. Při použití prostého metalického stentu má duální antiagregační léčba trvat minimálně jeden měsíc, po implantaci stentu uvolňujícího antiproliferační léky (DES – drug eluting stent) má být aplikována minimálně 12 měsíců. Při předčasném ukončení léčby klopidogrelem totiž hrozí trombóza ve stentu, která je spojena s vysokou mortalitou. Délka duální antiagregační léčby se řídí situací, která vyžaduje podávání nejdelší. Například nemocný se NSTEMI, kterému byl při PCI zaveden prostý metalický stent, by měl duální antiagregační léčbu užívat minimálně po dobu šesti měsíců.

U nemocných, u kterých je prokázána rezistence na klopidogrel, je možné jako součást duální antiagregační léčby spolu s ASA použít nová účinnější, ale prozatím také výrazně dražší thienopyridinová antiagregancia *prasugrel* (EFIENT, Eli Lilly, tbl. 5 a 10 mg) nebo *tikagrelor* (BLILIQUE, AstraZeneca, tbl. 90 mg). Tato nová účinnější antiagregancia jsou plně indikována také u nemocných s anamnézou trombózy intrakoronárního stentu při užívání klopidogrelu nebo u nemocných s akutním koronárním syndromem a vysoce rizikovou PCI. Délka podávání je stejná jako u duální antiagregace s klopidogrelem.

- **Antikoagulační léčba** – Antikoagulační léčba *warfarinem* nebo některým z nových perorálních antikoagulancií – *dabigatranem* (PRADAXA, Boehringer Ingelheim, cps. 110 a 150 mg), *rivaroxabanem* (XARELTO, Bayer, tbl. 15 a 20 mg), *apixabanem* (ELIQUIS, BMS/Pfizer, tbl. 2,5 a 5 mg) nebo *edoxabanem* (LIXIANA, Daiichi Sankyo Europe, tbl. 15, 30 a 60 mg) je indikována u pacientů s jakoukoliv formou fibrilace síní, u nemocných s výdutí levé komory a nitrokomorovým trombem a nemocných s tromboembolickou nemocí.
- **Betablokátory (BB)** – Betablokátory významně snižují mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu. Z metaanalýzy řady velkých klinických studií vyplývá snížení dlouhodobé mortality o 25 % a výskytu náhlé smrti o 30 %. Rozdíly mezi

neselektivními a kardioselektivními přípravky nebyly zjištěny. Efekt je však přímo úměrný snížení srdeční frekvence: u přípravků s významnou vnitřní sympatomimetickou aktivitou (např. *pinidolol*, *oxprenolol*) je výrazně menší, proto nejsou pro sekundární prevenci vhodné. Betablokátory podáváme dlouhodobě, v obvyklých dávkách (viz kap. 1.1.2 – betablokátory a [tab. 3.7](#)).

Bohužel, u některých nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem jsou BB absolutně nebo relativně kontraindikovány, např. při bronchiálním astmatu, inzulin dependentním diabetes mellitus, bradyarytmiích a hypotenzi. Systolická dysfunkce levé srdeční komory a chronické srdeční selhání, které byly v minulosti považovány za absolutní kontraindikaci podávání BB pro jejich negativně inotropní efekt, se v současnosti ve světle výsledků klinických studií, ukazujících významné snížení mortality, staly naopak jednoznačnou indikací k jejich podávání. V této situaci je však nutné začínat velmi nízkou dávkou betablokátorů a zvolna, opatrně ji titrovat. Podrobněji viz kapitola 1.2.6.

- **Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)** – Po prodělaném infarktu myokardu dochází zpravidla k remodelaci (dilataci, ztrátě normální geometrie a strukturálním změnám) levé komory. Ta má přímý vztah k pozdějšímu vzniku srdečního selhání a zvýšení mortality. Inhibitory ACE remodelaci levé komory zabraňují nebo ji alespoň zmírňují a zlepšují prognózu nemocných. Klinické studie (např. SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, SMILE) prokázaly u nemocných s ejekční frakcí nižší než 0,40 nebo s klinickými projevy srdečního selhání v akutní fázi infarktu snížení mortality až o 27 %. Inhibitory ACE jsou tedy jednoznačně preventivně indikovány u nemocných po prodělaném infarktu myokardu se systolickou dysfunkcí a/nebo s klinickými známkami srdečního selhání. Výsledky sekundárně preventivních klinických studií HOPE s *ramipilem*, EUROPA s *perindopilem* a částečně také PEACE s *trandolapilem* ukazují, že z dlouhodobého preventivního podávání inhibitorů ACE profitují všichni nemocní s manifestní ICHS. Proto by měl inhibitor ACE dostávat každý nemocný po prodělaném infarktu myokardu, pokud ovšem nemá kontraindikace a lék dobře toleruje. Přehled u nás dostupných inhibitorů ACE je uveden dále v [tabulce 1.2](#) na straně 15. Krátkodobě působící přípravky, jako je *kaptopril*, a střednědobě působící přípravky, jako je *enalapril* a *chinapril* (*quinapril*), v této indikaci nepoužíváme. Pro dlouhodobou sekundární prevenci inhibitory ACE máme jednoznačné důkazy o prospěšnosti *ramiprilu* (TRITACE, Sanofi-

-Aventis, RAMIL, Zentiva, AMPRILAN, Krka, všechny tbl. 1,25, 2,5, 5 a 10 mg, a další) ze studie HOPE a *perindoprilu* (PRESTARIUM NEO, Servier, tbl. 5 a 10 mg, PRENESSA, Krka, tbl. 4 a 8 mg, GLEPERIL, Glenmark, tbl. 4 a 8 mg, a další) ze studie EUROPA. Limitující pro dávkování je obvykle výše krevního tlaku.

- **Blokátory receptorů pro angiotenzin II (tzv. sartany)** – Teoreticky lze předpokládat, že u nemocných po prodělaném infarktu je prospěšná dlouhodobá blokáda RAAS jako taková, méně důležité je, na které úrovni se provádí. Potvrdila to nedávno provedená velká sekundárně preventivní klinická studie ONTARGET, která prokázala, že *telmisartan* je v sekundární prevenci stejně účinný jako inhibitor ACE *ramipril*. Pro nemocné, kteří netolerují inhibitory ACE, např. pro nežádoucí účinky (suchý kašel), je *telmisartan* (MICARDIS, Boehringer Ingelheim, tbl. 40 a 80 mg, TELMISARTAN TEVA, Teva, tbl. 40 a 80 mg, TEZEO, Zentiva, tbl. 40 a 80 mg, a další) dobrou a rovnocennou alternativou.
- **Blokátory kalciového kanálu** – Klinické studie s *verapamilem* (DAVIT I a II) a s *diltiazemem* (MDPT) ukázaly, že obě látky mohou u nemocných po prodělaném infarktu myokardu snížit mortalitu (*verapamil*) a výskyt opakovaných infarktů (*diltiazem*). Jsou však kontraindikovány u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory nebo se srdečním selháním, kde naopak mortalitu zvyšují. Verapamil nebo diltiazem jsou vhodnou alternativou pouze pro nemocné, kteří mají kontraindikace podávání betablokátorů, např. při asthma bronchiale nebo chronické obstrukční bronchopulmonální chorobě s astmatem.
- U všech nemocných s vysokým rizikem by měla být s odstupem provedena **koronarografie** a podle jejího výsledku pak eventuálně **katetrizační koronární intervence (PCI)** nebo **chirurgická revaskularizace**.

Léčba ischemické choroby srdeční manifestující se jako chronické srdeční selhání viz kap. 1.2, léčba dysrhythmických forem ICHS viz kap. 1.3.

1.1.4 Akutní formy ischemické choroby srdeční – nestabilní angina pectoris a akutní infarkt myokardu

Protože akutní formy ischemické choroby srdeční představují vždy bezprostřední ohrožení života, nemocný musí být **neprodleně hospitalizován**, nejlépe na koronární jednotce. Léčba patří do rukou zkušených odborníků. Proto zde uvádíme pouze přehled základních léčebných opatření.

1.1.4.1 Nestabilní angina pectoris

- **Antikoagulační léčba** – Podáváme **heparin** (HEPARIN, Zentiva, inj.) – bolus 10 000 jednotek i.v. s navazující kontinuální infuzí 1000–1500 jednotek za hodinu podávanou infuzní pumpou. Dávku upravujeme tak, aby hodnota aPTT byla prodloužena na dvojnásobek kontrolní hodnoty. Kontrolní odběry na aPTT provádíme po šesti hodinách. Heparin podáváme až do vymizení obtíží. Rizikem podávání heparinu jsou krvácivé komplikace a trombocytopenie. Po skončení jeho podávání může po několika hodinách vzniknout přechodný hyperkoagulační stav (tzv. rebound fenomén) s rizikem progresu nestabilní anginy pectoris do infarktu myokardu. Stále častěji jsou místo nefrakcionovaného heparinu používány **nízkomolekulární hepariny** (LMWH – low molecular weight heparin), které mají stabilní plazmatické koncentrace při jejich subkutánním podání a nevyžadují kontrolu hemokoagulačních parametrů. U nás se nejčastěji používají **enoxaparin** (CLEXANE, Sanofi-Aventis) v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti s.c. dvakrát denně, **nadroparin** (FRAXIPARINE, Glaxo) v dávce 0,1 ml/10 kg tělesné hmotnosti s.c. dvakrát denně a **dalteparin** (FRAGMIN, Pfizer) 120 j./kg tělesné hmotnosti s.c. dvakrát denně. Doporučená délka podávání je 3–7 dnů. Riziko krvácivých komplikací a vzniku trombocytopenie je menší než u nefrakcionovaného heparinu a rebound fenomén nevzniká.
- **Antiagregační léčba** – Antiagregační léčbu zahájíme obvykle podáním **kyseliny acetylsalicylové** i.v. (KARDEGIC, Sanofi-Aventis, amp. 500 mg) nebo p.o. (ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 400 mg, nebo ACYLPYRIN, Herbacos Recordati, tbl. 500 mg) ihned při prvním kontaktu s nemocným nebo nejpozději při přijetí na koronární jednotku; současně zahájujeme i heparinizaci. Další dny pak pokračujeme již perorálním podáváním nižší dávky ASA (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg, GODASAL, Pro.Med.CS, tbl. 100 mg). Při alergii na ASA nebo při její intoleranci podáváme thienopyridinový přípravek – **klopidogrel** (TROMBEX, Zentiva, tbl. 75 mg, a řada dalších generik) ve vysycovací dávce jednorázově 300 mg a další dny pak jedenkrát denně 75 mg. Klopidogrel je dnes u akutních koronárních syndromů, zejména je-li plánována perkutánní koronární intervence, doporučován v kombinaci s ASA standardně. Po prodělaném NSTEMI a/nebo po PCI se zavedením intrakoronárního stentu se pak **duální antiagregační léčba** (viz výše) podává minimálně po dobu 1 až 12 měsíců podle situace (podrobněji viz kap. 1.1.3 Stav po infarktu myokardu).

Inhibitory povrchového glykoproteinového destičkového receptoru IIb/IIIa – **abciximab** (REOPRO, Eli Lilly, lahv. s 10 mg účinné látky) a **eptifibatid** (INTEGRILIN, Schering-Plough, lahv. s 20 a 75 mg účinné látky) se používají v průběhu PCI u nemocných, u kterých je angiograficky prokázán intrakoronární trombus nebo v průběhu PCI dojde k trombotickému uzávěru věnčité tepny. Při jejich podávání je třeba redukovat dávku heparinu, aby se snížilo riziko krvácivých komplikací, k nimž ale i tak při kombinované antitrombotické léčbě někdy dochází. Všechny tyto látky se podávají i.v., obvykle přímo v katetrizační laboratoři.

- **Nitráty** – Nitráty podáváme přednostně i.v. v kontinuální infuzi, např. **nitroglycerin** (PERLINGANIT PRO INFUS., UCB Pharma, amp. 10 a 50 ml) v dávce 1–10 mg/h nebo **izosorbid-dinitrát** (ISOKET 0,1% PRO INFUS., UCB Pharma, amp. 10 ml, lahv. 50 ml) v dávce 1–5 mg/h. Systolický krevní tlak by neměl klesnout pod 12 kPa (90 mmHg) a srdeční frekvence se zvýšit o více než 20/min.
- **Betablokátory** – Nemá-li nemocný kontraindikace včetně srdeční frekvence pod 60/min, podáme **metoprolol** (BETALOC, AstraZeneca, amp. 5 ml) 5 mg i.v. a po stabilizaci dále pokračujeme perorálním podáváním přípravků a dávek stejných jako u stabilní anginy pectoris (viz kap. 1.1.2 – betablokátory).
- Pokud se farmakologickou léčbou nepodaří stav nemocného stabilizovat, je indikováno **urgentní angiografické vyšetření** s dalším postupem podle anatomického nálezu na věnčitých tepnách – buď **angioplastika**, nebo **kardiochirurgický výkon**.
- **Trombolytická léčba** není u nestabilní anginy pectoris indikována!

1.1.4.2 Akutní infarkt myokardu

- **Předhospitalizační léčba** – Přednemocniční léčba má za úkol snížit vysoké riziko náhlé smrti z fibrilace komor v prvních hodinách. Cílem je dopravit nemocného živého a včas do nejbližší katetrizační laboratoře nebo na nejbližší koronární jednotku, aby bylo možné zachránit co nejvíce myokardu, protože další osud nemocného závisí na budoucí funkci levé komory a ta je nepřímou úměrnou velikosti infarktu. Jde o čas, doslova o minuty! Množství zachránitelného myokardu se s každou hodinou prodlevy velmi rychle zmenšuje. Do 40 minut od uzávěru věnčité tepny lze její úspěšnou rekanalizaci, ať již trombolýzou, nebo přímou PCI, zachránit 60 % ischemizovaného myokardu, po třech hodinách je to již méně než 20 % a po

šesti hodinách je transmurální ischemická nekróza většinou již dokonaná.

Účelná farmakoterapie přednemocniční fáze infarktu spočívá v těchto opatřeních:

- podání *nitroglycerinu*
- odstranění bolesti a úzkosti
- podání *kyseliny acetylsalicylové* nebo *klopidogrelu* ve vysycovací dávce
- snížení fibrilačního prahu komor

Obecně platí zásada nepodávat žádné léky i.m.! Zbytečně by se vytvořilo riziko potenciálního krvácení a svalových hematomů při event. trombolýze, zkrusily by se výsledky stanovení kreatinkinázy a navíc se takto podané léky hůře vstřebávají a mají pomalejší nástup účinku. Správné je zavést okamžitě periferní intravenózní kanylu.

Nitroglycerin sublingválně nebo v orálním aerosolu by si měl vzít nemocný sám opakovaně v pětiminutových intervalech okamžitě po vzniku bolesti na hrudi nebo by mu ho měl podat první zdravotník, který s nemocným přijde do styku.

Co nejdříve podáme betablokátor, např. 100 mg *metoprololu* (VASOCARDIN, Nycomed, tbl. 50 a 100 mg, EGILOK, Egis, tbl. 25, 50 a 100 mg, a další) + 10 mg *diazepamu* (DIAZEPAM, Zentiva, tbl. 5 a 10 mg) per os. Účinně tlumíme bolest opiátovými analgetiky, např. *morfinem* (MORPHIN BIOTIKA 1% INJ., Zentiva, inj. 10 a 20 mg) nebo *pethidinem* (DOLSIN, Zentiva, inj. 50 a 100 mg). Nemocného co nejrychleji transportujeme do nemocnice.

Trimekain rutinně nepodáváme! Klinické studie prokázaly, že sice lehce snižuje výskyt primární komorové fibrilace, ale zvyšuje výskyt asystolie a převodních poruch, celková mortalita zůstává neovlivněna. Podání trimekainu je indikováno jen u nemocných s polymorfními komorovými arytmiemi, zejména s fenoménem R na T, běhy nepřetržující či přetrvávající komorové tachykardie, u pacientů po elektrické defibrilaci komor a po úspěšné resuscitaci. Doporučené dávkování je 10 ml 1% roztoku i.v. (např. MESOCAIN, Zentiva, inj. 10 ml 1% nebo 5 ml 2% roztoku), podání je třeba opakovat po 5–10 minutách nebo navázat infuzí 2–4 mg/min.

- **Tlumení bolesti** – Tlumení bolesti je prvořadým úkolem. Používáme analgetika-anodyna, např. *morfin* (MORPHIN BIOTIKA 1%, Zentiva, inj. 10 a 20 mg) s.c. nebo i.v., *pethidin* (DOLSIN, BB Pharma, inj. 50 a 100 mg) i.m. (nebude-li podána trombolýza) nebo *fentanyl* (FENTANYL-JANSSEN, Janssen-Cilag, inj. 50 µg/ml), kterého podáváme 0,05–0,5 mg i.v., event. v kombinaci s *diazepamem* 5–10 mg i.v.

- **Primární perkutánní koronární intervence** – Primární PCI je dnes u akutního infarktu s elevací úseků ST (STEMI) nebo se vznikem blokády levého raménka Tawarova (BLRT) do 12 hodin od vzniku potíží jednoznačně léčebnou metodou první volby, a to nejen v nemocnici, která má k dispozici katetizační laboratoř s nepřetržitým provozem, ale i tehdy, kdy je za tímto účelem třeba okamžitý transport do takovéto nemocnice. Primární PCI má jednoznačně lepší výsledky než trombolytická léčba v lokální nemocnici, což prokázaly české studie PRAGUE 1 a 2 a dánská studie DANAMI 2. V České republice je v posledních letech léčeno primární PCI kolem 90 % nemocných se STEMI, což nás řadí v moderní léčbě STEMI na přední místo ve světě. Oněch zbývajících 10 % jsou nemocní se STEMI, kteří léčbu primární PCI odmítnou nebo se dostanou do nemocnice příliš pozdě, tj. za více než 12 hodin od vzniku potíží.

- **Fibrinolytická (trombolytická) léčba** – Fibrinolytická léčba dnes zůstává, alespoň v ČR, omezena pouze na nemocné, u kterých nelze z jakéhokoli důvodu realizovat ve srovnatelném čase účinnější léčbu primární PCI. Jsou to nemocní, kteří se dostanou do nemocnice bez možnosti katetizační léčby do tří hodin od vzniku bolesti na hrudi, nemocní, u kterých by okamžitý transport do nejbližší nemocnice s katetizační laboratoří trval déle než 90 minut, a samozřejmě nemocní, kteří PCI odmítnou. Nepodání trombolýzy takovému nemocnému musí být podloženo kontraindikacemi (viz dále). Trombolýza se provádí do 12 hodin od začátků obtíží. Naopak při kontraindikaci trombolýzy musí být nemocný neprodleně transportován do nejbližší nemocnice s katetizační laboratoří k provedení primární PCI. Dříve užívaná *streptokináza* (STREPTASE, CLS Behring, inj. 250 000 a 1 500 000 j.) se dnes již prakticky nepoužívá. Pokud je dnes u nemocného s akutním infarktem myokardu u nás trombolýza vůbec použita, pak naprosto převládá rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu – *altepláza* (ACTILYSE, Boehringer Ingelheim, 20 nebo 50 mg v lahvičce pro přípravu infuzního roztoku). Při akutním infarktu myokardu se do šesti hodin od jeho vzniku podává 15 mg i.v. jako bolus, na který navazuje infuze 50 mg během 30 minut a 35 mg během dalších 60 minut do celkové dávky maximálně 100 mg. Altepláza na rozdíl od streptokinázy nepůsobí alergické reakce a hypotenzi, hemoragické komplikace jsou při ní jen nevýznamně častější.

Kontraindikace trombolýzy: krvácivé stavy, těžká hypertenze, prodělaná mozková cévní příhoda v posledních třech měsících, aktivní gastroduodenální

vředová choroba, chirurgický výkon v posledním měsíci, závažná alergie, suspekt ní aortální disekce, těhotenství, renální nebo hepatální insuficience. Věk nemocného kontraindikací není.

- **Antiagregační léčba** – Antiagregační léčbu *kyselínou acetylsalicylovou* zahajujeme od prvního dne hospitalizace, podobně jako u nestabilní anginy pectoris. První dávka bývá vyšší, 400–500 mg, podaná buď i.v. (KARDEGIC, Sanofi-Aventis, inj. 500 mg), nebo perorálně (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 400 mg, či ACYLPYRIN, Herbacos Recordati, tbl. 500 mg), další dny pokračujeme obvyklou denní dávkou 100 mg (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg, nebo GODASAL, Pro.Med.CS, tbl. 100 mg, a další). U nemocných po infarktu myokardu bez elevací úseků ST (NSTEMI) se zahajuje okamžitě **duální antiagregační léčba** kombinací 100 mg ASA s *klopidogrelem* (TROMBEX, Zentiva, tbl. 75 mg, a řada dalších generik) v denní dávce 75 mg po dobu 6–12 měsíců.
- **Oxygenoterapie** – Oxygenoterapie je indikována při dušnosti, známkách hypoxemie a při srdečním selhání. Rutinní podání kyslíku však není chybou. Kyslík podáváme nejlépe maskou nebo nosní sondou v množství 6–8 l/min. Při závažné hypoxemii, event. prostraci nemocného je indikována podpůrná ventilace, při alveolárním plicním edému ventilace s intermitentním pozitivním přetlakem na konci expirace (PEEP – positive end-expiratory pressure).
- **Nitráty** – Nitráty infundujeme nitrožilně stejně jako u nestabilní anginy pectoris.
- **Betablokátory** – Betablokátory podáváme stejně jako u nestabilní anginy pectoris.

Léčba arytmií – hlavní zásady viz kap. 1.3, léčba srdečního selhání – viz kap. 1.2.

1.2 Farmakoterapie srdečního selhání

1.2.1 Patofyziologické poznámky

Srdeční selhání je komplikující a často konečný patofyziologický stav většiny srdečních chorob, při kterém poruchy srdeční funkce vedou k neschopnosti srdce přečerpávat krev v množství, které je vyžadováno metabolizujícími tkáněmi, nebo je schopno potřebnou dodávku krve zajistit jen při zvýšeném plicním tlaku. Srdeční selhání bývá podle různých kritérií děleno na různé formy: na akutní a chronické, na jednostranné, pravostranné a oboustranné, na zpětné (backward)

a dopředné (forward), na systolické (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí) a diastolické (srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí), na srdeční selhání s nízkým a vysokým výdejem. V obecné rovině jsou příčiny srdečního selhání následující:

- snížení kontraktility myokardu
- zvýšení dotížení (afterload)
- zvýšení předtížení (preload)
- porucha synergie kontrakce myokardu
- porucha distenzibility některého srdečního oddílu
- metabolické a humorální faktory

U zdravého srdce vede zvýšený žilní návrat, např. při pracovní zátěži, ke zvětšení diastolického objemu komor a ke zvýšenému předpětí myocytů. To má podle **Frankova-Starlingova zákona** za následek zvýšení srdeční kontraktility a zvýšení tepového objemu. Tento vnitřní adaptační mechanismus je však limitován; za určitou hranici již další zvyšování předpětí myocytů nevede ke zvýšení kontraktility. Zvýšení výkonu srdce jako pumpy při zátěži musí zajišťovat další přídatný mechanismus. Tím hlavním zevním adaptačním mechanismem zvyšujícím srdeční výdej je **sympatická nervová stimulace**, která zvyšuje kontrakční sílu, rychlost diastolické relaxace a srdeční frekvenci, tedy zvětšuje plnění i vyprazdňování srdečních komor.

U selhávajícího srdce je Frankův-Starlingův vztah mezi plicním objemem a výsledným srdečním výdejem velmi omezen, srdce je neschopné vypuzovat veškerý žilní návrat. To má za následek zvětšení srdce, zvýšení tlaku v jeho dutinách a pokles srdečního výdeje. Aktivuje se celá řada neurohumorálních kompenzačních mechanismů, které jsou prospěšné v akutní situaci, ale při dlouhém trvání situací zhoršují a vzniká circulus vitiosus. Hlavními neurohumorálními kompenzačními mechanismy jsou:

- **Sympoadrenální aktivace** z napěťových receptorů v srdci, z ischemie v kosterních svalech a vlivem angiotenzinu II, která vede alfa-stimulací k periferní vazokonstrikci a beta-stimulací ke zvýšení spotřeby kyslíku v myokardu a ke zvýšení tvorby reninu v ledvinách. V myokardu dochází ke snížení denzity (inhibiční regulací – „down-regulation“) β_1 -receptorů, a tím ke snížení inotropní odpovědi myokardu na chronickou adrenergní stimulaci.
- **Aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)** z hypoperfuze ledvin a beta-adrenergní stimulací, která má za následek periferní vazokonstrikci, retenci sodíku a vody a zvýšení citlivosti CNS na eferentní adrenergní stimulaci. Konečný článek tohoto systému – **angiotenzin II** – působí také jako růstový faktor na hladkou svalovinu cévní stěny a na

myokard. Spolu s aldosteronem vede k remodelaci rezistentních arterií a k hypertrofii myokardu se zmnožením kolagenu.

- **Uvolnění vazopresinu** zvětšující generalizovanou vazokonstrikci.

1.2.2 Léčebná strategie

Akutní srdeční selhání je život ohrožující stav, který je projevem závažného onemocnění, jako např. akutního infarktu myokardu, akutní myokarditidy, plicní embolie atd. Jeho léčení patří do nemocnice, nejlépe na koronární jednotku. V dalším textu se budeme zabývat především farmakoterapií chronického srdečního selhání (CHSS) – léky používané pro léčení akutní formy jsou vesměs stejné, jiné ale často bývají aplikační formy a dávkování. Tam, kde jsou v léčení akutního srdečního selhání podstatné odlišnosti, bude na ně upozorněno.

Cílem léčení chronického srdečního selhání v nejběžnější rovině je zlepšit kvalitu života, tj. zmenšit nebo odstranit symptomy a zvýšit fyzickou výkonnost, snížit mortalitu a prodloužit nemocným život. Snažíme se toho dosáhnout:

- prevencí vzniku CHSS, a pokud již vzniklo, tak prevencí jeho progresu
- léčením vlastního CHSS
- ovlivněním prognózy

Současné léčebné možnosti, vždy individualizované pro každého nemocného, mohou přinést pozoruhodné výsledky. Svědčí o tom pacienti s nejtěžším stupněm CHSS, indikovaní a čekající na srdeční transplantaci, jejichž stav se při správné a razantní léčbě natolik zlepšil a dlouhodobě stabilizuje, že může být od transplantace srdce nakonec ustoupeno.

Léčebná strategie zahrnuje:

1. Odstranění vyvolávající příčiny, například:
 - a) chirurgická korekce získaných, event. vrozených srdečních vad, resekce poinfarktové výdutě
 - b) odstranění ischemie myokardu, ať již katetrizační, nebo chirurgickou koronární revaskularizací
 - c) účinná léčba hypertenze, infekční endokarditidy, prevence ischemie myokardu, prevence poinfarktové remodelace levé komory, navození regrese hypertrofie levé komory
2. Odstranění tzv. precipitujících faktorů, například infekce, anémie, plicní embolizace, poruch srdečního rytmu, hypertyreózy a jiných

3. Kontrolu srdečního selhání:

- a) snížení pracovního zatížení srdce:
 - tělesný a emoční klid
 - redukce nadváhy, léčba obezity
 - snížení dotížení – vazodilatancia
 - v pokročilých případech mechanická srdeční podpora
- b) zlepšení přečerpávací funkce srdce (kontraktility):
 - pozitivně inotropně působící látky
 - kardiostimulace a srdeční resynchronizační léčba (biventrikulární stimulace)
 - u indikovaných nemocných transplantace srdce
- c) snížení nadměrné retence sodíku a tekutin:
 - omezení sodíku v potravě
 - diuretika
 - mechanické odstranění tekutin (torakocentéza, paracentéza, ultrafiltrace, dialýza)

Volba a kombinace optimálních postupů závisí na vyvolávající chorobě, stupni chronického srdečního selhání, přidružených chorobách, věku nemocného a řadě dalších faktorů. Nefarmakologické možnosti, jako režimová a dietní opatření, jsou nezbytnou součástí komplexní léčby. Instrumentální a chirurgické intervence, včetně transplantace srdce, jsou indikovány u nejtěžších a na farmakoterapii již refrakterních nemocných.

Farmakologické intervence při chronickém srdečním selhání jsou zaměřeny na:

- odstranění nebo alespoň snížení patologické neurohumorální aktivace – inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II, betablokátory, blokátory mineralokortikoidních receptorů a nejnověji také duální inhibitor receptorů pro angiotenzin II a neprilysinu (tzv. ARNI – *sakubitril/valsartan*)
- zpomalení srdeční frekvence – betablokátory, při sinusovém rytmu *ivabradin*, při fibrilaci síní *digoxin*
- odstranění periferní vazokonstrikce – vazodilatancia, inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II, *sakubitril/valsartan*
- odstranění retence sodíku a vody – diuretika
- zvýšení kontraktility selhávajícího myokardu – léky s pozitivně inotropním účinkem

1.2.3 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) zabraňují přeměně angiotenzinu I na mohutně vazokonstrikčně působící angiotenzin II a současně blokují degradaci vazodilatačně působícího bradykininu. To vede

k poklesu periferní cévní rezistence. Snížením sekrece aldosteronu brání retenci natria a vody. Zasahují tedy komplexně a příznivě do patofyziologických dějů při CHSS.

Zavedení inhibitorů ACE do léčby chronického srdečního selhání představovalo významnou kvalitativní změnu. Několik velkých klinických studií, např. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) a SAVE (Survival and Left Ventricular Enlargement) jednoznačně prokázalo, že *enalapril* (SOLVD) i *kaptopril* (SAVE) významně snižují mortalitu nemocných se symptomatickým CHSS i asymptomatických nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory. Dokážou také zabránit **remodelaci levé komory** po prodělaném infarktu myokardu, a tím zmenšují riziko vzniku pozdějšího chronického srdečního selhání a snižují mortalitu o 20–27 % (např. studie AIRE s *ramipilem*, studie TRACE s *trandolapilem* a další).

Inhibitory ACE jsou indikovány u každého nemocného se symptomatickým chronickým srdečním selháním, které vzniklo na podkladě systolické dysfunkce levé komory, pokud nemá kontraindikace nebo je netoleruje. Samozřejmě by jimi měli být léčeni všichni nemocní, kteří užívají diuretika. U nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory zmenšují pravděpodobnost rozvoje srdečního selhání, jak ukázala studie SOLVD. Při středně těžkém a těžkém chronickém srdečním selhání výrazně zmenšují potíže nemocných, zvyšují jejich toleranci zátěže, snižují počet nutných hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání či z jiných kardiiovaskulárních důvodů a významně snižují mortalitu. Zdá se, že jsou prospěšné i u CHSS se zachovanou systolickou funkcí, jak naznačila například klinická studie PEP-CHF.

Na našem trhu je k dispozici řada inhibitorů ACE, lišících se především farmakokinetikou. Tak například *kaptopril* má krátkodobý účinek a je ho třeba podávat třikrát denně, což ho činí pro léčbu CHSS velmi nepraktickým. *Enalapril* a *chinapril* mají střednědobý účinek a při chronickém srdečním selhání se podávají dvakrát denně. Většina ostatních inhibitorů ACE se podává pouze jednou denně. Proto se v léčbě CHSS jednoznačně upřednostňují dlouhodobě působící přípravky. Rozdíly v jejich účincích a ve výskytu nežádoucích účinků jsou nepodstatné. Vzhledem k individuální hypotenzivní odpovědi nemocných a možnému zhoršení renálních funkcí (zejména u starších nemocných s preexistující chronickou renální insuficiencí) je nutné léčbu zahajovat malou, tzv. testovací dávkou (u *kaptoprilu* 6,25–12,5 mg, u *enalaprilu* 2,5–5 mg) a dávku postupně zvyšovat až do maximální tolerované dávky.

Přehled u nás dostupných inhibitorů ACE pro léčbu srdečního selhání a jejich doporučeného dávkování je uveden v *tabulce 1.2*. Jsou to *kaptopril*, *enalapril*, *lisinopril*, *ramipril* a *trandolapril*.

Inhibitory ACE jsou dobře snášeny. Nežádoucí účinky nejsou, s výjimkou hypotenze a suchého dráždivého kašle, časté. Jedná se například o zhoršení renální insuficience, které je častější u starších lidí, kožní vyrážky, vzácně angioneurotický edém, poruchy chuti, leukopenii a glomerulopatii s proteinurií. Úporný dráždivý kašel se objevuje u 5–10 % nemocných a obvykle vede k nutnosti vysazení inhibitoru ACE. Změna přípravku za jiný obvykle nepomůže, někdy kašel vymizí po snížení dávky.

Nebezpečná je kombinace s kalium šetřícími diuretiky nebo pokračující suplementace kalia při současné diuretické léčbě pro možný vznik hyperkalemie.

Tab. 1.2 Přehled inhibitorů ACE a jejich doporučeného dávkování při chronickém srdečním selhání

Generický název	Firemní název	Výrobce	Aplikační forma a síla	Denní dávka
<i>kaptopril</i>	TENSIOMIN	Egis	tbl. 12,5, 25 a 50 mg	3× 50 mg
<i>enalapril</i>	ENAP	Krka	tbl. 5, 10 a 20 mg	2× 20 mg
<i>lisinopril</i>	DAPRIL DIROTON LISIPRIL a další	Medochemie Gedeon Richter Hexal	tbl. 5, 10 a 20 mg tbl. 5, 10 a 20 mg tbl. 5, 10 a 20 mg	1× 20–35 mg
<i>trandolapril</i>	GOPTEN TRANOLAPRIL-RATIOPHARM	Abbott Ratiopharm	cps. 0,5, 2 a 4 mg cps. 2 a 4 mg	1× 4 mg
<i>ramipril</i>	TRITACE RAMIL AMPRILAN a další	Sanofi-Aventis Zentiva Krka	tbl. 1,25, 2,5, 5 a 10 mg tbl. 1,25, 2,5, 5 a 10 mg tbl. 1,25, 2,5, 5 a 10 mg	1× 10 mg

Kontraindikacemi podání inhibitorů ACE jsou těžší renální insuficience, hyponatremie a hypovolemie po předchozí masivní diuretické léčbě, absolutní kontraindikací je pak oboustranná stenóza renálních tepen a anamnéza angioneurotického edému.

Postup při zahájení léčby inhibitory ACE:

1. Před zahájením léčby se vyvarovat vysokých dávek diuretik, diuretikum na 24 hodin vysadit.
2. První dávku inhibitoru ACE podat nejlépe večer před spaním, aby se minimalizoval možný hypotenzivní účinek. Zahajuje-li se léčba ráno, je vhodné nemocného po několik hodin sledovat a provádět kontroly TK.
3. Začínat vždy malou, tzv. testovací, dávkou a zvolna titrovat až k doporučeným udržovacím dávkám.
4. V průběhu titrace kontrolovat každých 3–5 dnů renální funkce a iontogram; po dosažení udržovací dávky, je-li nemocný stabilní, stačí tyto kontroly provádět jednou za tři měsíce a později jednou za šest měsíců. Jestliže se renální funkce zhoršují, je třeba léčbu přerušit.
5. Při zahájení léčby nikdy nepodávat kalium šetřící diuretika. To můžeme přidat jen v případě perzistující hypokalemie.
6. Nepodávat nesteroidní antirevmatika, snižují účinnost inhibitorů ACE.
7. Po každém zvýšení dávky zkontrolovat za 1–2 týdny krevní tlak.

1.2.4 Blokátory receptorů pro angiotenzin II (sartany)

Typ AT₁-receptorů pro angiotenzin II zprostředkovává všechny známé účinky angiotenzinu II. Jejich blokáda má tedy stejné důsledky jako inhibice angiotenzin

konvertujícího enzymu, tj. zabraňuje vazokonstrikci, snižuje produkci aldosteronu kůrou nadledvin, a tím brání retenci sodíkových iontů a vody. Na rozdíl od inhibitorů ACE však nedochází k inhibici kininázy II a hromadění kininů, především bradykininu, který je obviňován z nejčastějšího nežádoucího účinku inhibitorů ACE – dráždivého kašle. Inhibitory receptorů pro angiotenzin II (ARB – angiotensin receptor blocker) jsou velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků je srovnatelný s jejich výskytem při užívání placeba.

Na českém trhu je k dispozici celá řada přípravků. Pro léčbu CHSS jsou na základě výsledků klinických studií registrovány a doporučeny *kandesartan* (CANOCORD, Krka, tbl. 16 a 32 mg, CARZAP, Zentiva, tbl. 8, 16 a 32 mg, XALEEC, Sandoz, tbl. 8 a 16 mg), *valsartan* (VALZAP, Zentiva, tbl. 80 a 160 mg, VALSACOR, Krka, tbl. 80, 160 a 320 mg, BLESSIN, Egis, tbl. 80 a 160 mg, a další) a *losartan* (COZAAR, MSD, tbl. 50 a 100 mg, LOZAP, Zentiva, tbl. 12,5, 50 a 100 mg, LORISTA, Krka, tbl. 12,5, 25, 50 a 100 mg, a další).

Sartany našly své místo především v léčbě hypertenze, kde je ceněna jejich výborná snášenlivost. V klinických studiích u nemocných se srdečním selháním (např. studie ELITE II s *losartanem*, ValHeFT a VALUE s *valsartanem* a program CHARM s *kandesartanem*) se neprokázalo, že by byly sartany účinnější než inhibitory ACE, spíše naopak. V léčbě srdečního selhání proto zůstávají pouze alternativou pro nemocné, kteří mají kontraindikace podávání inhibitorů ACE nebo je nesnášejí pro jejich nežádoucí účinky, nejčastěji kašel. Ani kombinace inhibitoru ACE a sartanu, do které se v léčbě srdečního selhání vkládaly velké naděje, se neukázala být účinnější než samotný inhibitor ACE, proto se nedoporučuje.

Přehled u nás dostupných blokátorů receptorů pro angiotenzin II a jejich doporučeného dávkování při chronickém srdečním selhání je uveden v *tabulce 1.3*.

Tab. 1.3 Doporučené denní dávky blokátorů receptorů pro angiotenzin II (sartanů) při chronickém srdečním selhání

Generický název	Firemní název	Výrobce	Aplikační forma a síla	Denní dávka
<i>kandesartan</i>	CANOCORD CARZAP XALEEC	Krka Zentiva Sandoz	tbl. 8 a 16 mg tbl. 8, 16 a 32 mg tbl. 8 a 16 mg	1× 32 mg
<i>losartan</i>	COZAAR LOZAP LORISTA	MSD Zentiva Krka	tbl. 50 a 150 mg tbl. 12,5, 50 a 100 mg tbl. 12,5, 25, 50 a 100 mg	1× 150 mg
<i>valsartan</i>	VALSACOR VALZAP BLESSIN a další	Krka Zentiva Egis	tbl. 80, 160 a 320 mg tbl. 80 a 160 mg tbl. 80 a 160 mg	2× 160 mg

1.2.5 Betablokátory

Srdeční selhání představovalo před lety absolutní kontraindikaci podávání betablokátorů. Na základě výsledků klinických studií US Carvedilol Trials, CIBIS I a II, MERIT-HF, COPENICUS a CAPRICORN se betablokátory naopak staly standardní součástí léčby chronického srdečního selhání. Příznivě ovlivňují klinický stav nemocných, snižují morbiditu a především významně snižují mortalitu – v průměru o 34 %, což představuje zabránění jednomu úmrtí na 25 nemocných léčených po dobu jednoho roku. Přibližně 70 % všech úmrtí, kterým betablokátory zabrání, je náhlá srdeční smrt. Příznivý účinek betablokátorů je dán snížením napětí sympatoadrenálního systému, snížením srdeční frekvence, prodloužením diastolické periody, antiarytmickým působením a pravděpodobně i zvýšením denzity beta₁-adrenergických receptorů v myokardu (up-regulací) u některých přípravků, např. *metoprololu*.

Příznivé ovlivnění mortality nemocných s CHSS betablokátory je aditivní k účinkům inhibitorů ACE. Nejde tedy o konkurenční skupiny léků, optimální je jejich kombinace. Pořadí léků, při kterém se u nemocného nejprve zahájí léčba inhibitory ACE a teprve jako druhý krok se přidává betablokátor, vzniklo historicky. Nejprve byly v osmdesátých letech minulého století provedeny klinické studie, které prokázaly prospěšnost inhibitorů ACE v léčbě srdečního selhání, a teprve poté v devadesátých letech byly provedeny studie, které totéž prokázaly i u betablokátorů. Betablokátory ale byly v těchto studiích podávány nemocným, kteří již byli

na v té době standardní léčbě inhibitory ACE, event. diuretikem a digoxinem. Studie CIBIS III naznačila, že v určitých situacích může být vhodnější opačná sekvence nasazení léků – nejprve betablokátor a teprve k němu inhibitor ACE.

Léčba betablokátory by měla být u CHSS zahájena pod dohledem kardiologa, po vytitrování dávky ji může dále vést internista nebo praktický lékař. Asi u 25 % nemocných totiž dochází v prvních několika týdnech k přechodnému symptomatickému hemodynamickému zhoršení. Může se zhoršit dušnost, zvětšit periferní otoky, snížit fyzická výkonnost nemocného apod. Na to je třeba reagovat úpravou medikace, např. zintenzivněním diuretické léčby. Léčbu zahajujeme vždy u nemocného v klinicky stabilizovaném stavu velmi nízkými dávkami a dávku pak zvolna a opatrně titrujeme, obvykle tak, že ji zdvojnásobujeme každé dva týdny až do dosažení cílové udržovací dávky. Doporučené počáteční a cílové dávky jednotlivých betablokátorů při chronickém srdečním selhání jsou uvedeny v [tabulce 1.4](#).

Pro léčbu chronického srdečního selhání jsou registrovány čtyři betablokátory, jejichž příznivý účinek byl vyzkoušen v klinických studiích – *karvedilol* (ATRAM, Zentiva, tbl. 6,25, 12,5 a 25 mg, CORYOL, Krka, tbl. 3,125, 6,25, 12,5 a 25 mg, DILATREND, Cheplapharm, tbl. 6,25 a 25 mg, a další), *bisoprolol* (CONCOR COR, Merck, tbl. 2,5, 5 a 10 mg, BISOPROLOL MYLAN, Mylan, tbl. 2,5, 5 a 10 mg, BISOCARD, PharmaSwiss, tbl. 5 a 10 mg, a další), *metoprolol* ve formě CR/XL (BETALOC ZOK, Astra, tbl. 25, 50, 100 a 200 mg, EGILOC SUCC, Egis, tbl. 25, 50, 100 a 200 mg, EMZOK,

Tab. 1.4 Doporučené denní dávky betablokátorů u chronického srdečního selhání

Generický název	Firemní název	Výrobce	Aplikační forma a síla	Denní dávka	
				počáteční	cílová
<i>bisoprolol</i>	CONCOR COR BISOPROLOL MYLAN BISOCARD a další	Merck Generics PharmaSwiss	tbl. 2,5, 5 a 10 mg tbl. 2,5, 5 a 10 mg tbl. 2,5, 5 a 10 mg	1× 1,25 mg	1× 10 mg
<i>karvedilol</i>	DILATREND ATRAM CORYOL a další	Boehringer Ingelheim Zentiva Krka	tbl. 6,25 a 25 mg tbl. 6,25, 12,5 a 25 mg tbl. 3,25, 6,25, 12,5 a 25 mg	2× 3,125 mg	2× 25–50 mg
<i>metoprolol CR/XL</i>	BETALOC ZOK EGILOC SUCC EMZOK a další	AstraZeneca Egis Teva	tbl. 25, 50, 100 a 200 mg tbl. 25, 50, 100 a 200 mg tbl. 50 a 100 mg	1× 12,5 mg	1× 200 mg
<i>nebivolol</i>	NEBILET NEBIVOLOL SANDOZ	Berlin-Chemie Sandoz	tbl. 5 mg tbl. 5 mg	1× 1,25 mg	1× 10 mg

Teva, tbl. 50 a 100 mg, a další) a *nebivolol* (NEBILET, Berlin-Chemie, tbl. 5 mg, NEBIVOLOL SANDOZ, Sandoz, tbl. 5 mg). V klinické studii s nebivololem však nebyl zjištěn pokles mortality.

Je pravděpodobné, že účinek betablokátorů u CHSS není účinkem skupinovým. Ve studii BEST totiž *bucindolol* (který není v ČR registrován) snížil mortalitu nemocných s CHSS jen o 10 %. Zdá se, že *karvedilol* je u srdečního selhání o něco účinnější než ostatní betablokátory. Má poněkud odlišný mechanismus působení – je neselektivním betablokátozem, zároveň blokuje i receptory α_1 , čímž je dán jeho vazodilatační účinek, a navíc má ještě výrazné antioxidační účinky. Na rozdíl od *metoprololu*, který vede k „down-regulaci“ beta-receptorů, neovlivňuje denzitu beta-receptorů v myokardu. Vede k většímu vzestupu ejekční frakce a výraznější reverzní remodelaci levé srdeční komory. Při přímém srovnání s metoprololem v klinické studii COMET bylo u nemocných s CHSS při *karvedilolu* pozorováno větší snížení morbidit i mortality. Je však nutné zdůraznit, že toto přímé srovnání bylo provedeno s neretardovaným metoprololem. Je možné, že modernější forma metoprololu CR/XL, která má výhodnější farmakokinetiku, by dopadla lépe.

Léčba betablokátozem je indikována u nemocných s chronickým srdečním selháním ve funkční třídě II–IV podle NYHA a při asymptomatické systolické dysfunkci levé komory po prodělaném infarktu myokardu, u kterých je standardní součástí sekundární prevence. Kontraindikacemi betablokátorů jsou bradykardie $\leq 50/\text{min}$, hypotenze se systolickým tlakem $\leq 100 \text{ mmHg}$, asthma bronchiale, síňkomorové blokády vyššího stupně a sick-sinus syndrom. Diabetes mellitus kontraindikací není! Léčbu betablokátozem také nelze zahájit u nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním nebo hemodynamicky nestabilních, např. při nutnosti parenterálního podávání diuretik.

1.2.6 Diuretika

Významná role diuretik v léčbě srdečního selhání vyplývá z klíčové úlohy ledvin jako cílového orgánu řady hemodynamických a neurohumorálních změn, objevujících se jako důsledek selhávajícího myokardu. Jde především o snížení průtoku krve a filtračního tlaku v ledvinách při sníženém srdečním výdeji a aktivaci RAAS. Jejich výsledkem je retence Na^+ a vody s následným zvětšením intersticiálního i intravaskulárního objemu. Diuretika blokují reabsorpci Na^+ v různých částech renálního tubulu, zvyšují jeho vylučování do definitivní moči a navozují u nemocných se srdečním selháním negativní

sodíkovou a vodní bilanci. Snižují plnicí srdeční tlaky (preload), odstraňují známky plicní kongesce a vedou k vyplavování otoků. Nezvyšují, ale mohou dokonce i snížit srdeční výdej posunem práce levé komory na Frankově-Starlingově funkční křivce doleva. V léčbě chronického srdečního selhání je výhodná kombinace diuretik a vazodilatancií, zejména inhibitorů ACE. Kličková diuretika (*furosemid*, *kyselina etakrynová*) snížila nutnost přísné restrikce NaCl v potravě, a zpříjemnila tak nemocným s těžším srdečním selháním život. Přesto však omezení příjmu NaCl zůstává i při kombinaci diuretik a inhibitorů ACE základem léčby srdečního selhání.

Diuretika se dělí podle chemického složení, místa a mechanismu účinku do několika skupin:

- **Kličková diuretika** (*furosemid*, *kyselina etakrynová*, *torasemid* – není v ČR registrován) působí inhibicí reabsorpce sodíku ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Mají mohutný, rychle nastupující, ale krátce trvající diuretický účinek. Používají se parenterálně i perorálně při léčbě jak akutního, tak chronického srdečního selhání.
- **Thiazidová a příbuzná sulfonamidová diuretika** (*hydrochlorothiazid*, *chlortalidon*, *klopamid*, *indapamid*, *metipamid* aj.) působí inhibicí elektroneutrálního Na^+ -dependentního chloridového transportního mechanismu v korové části vzestupného raménka Henleovy kličky a v distálním tubulu. Přesný molekulární mechanismus jejich účinku není znám. Mají sice pomalejší nástup účinku, zato však výrazně protrahovaný (až 24 hodin). To z nich spolu s nízkou cenou dělá vhodné léky pro udržovací léčbu lehčích forem CHSS.
- **Kalium šetřící diuretika** (*spironolakton*, *amilorid*, *triamteren*) účinkují v kortikální části sběrných kanálků, kde blokádou aldosteronu vedou k natriuríze a současně působí antikaliuretický. Mají výrazně pomalejší nástup účinku než léky obou předchozích skupin. Při léčbě CHSS se nikdy nepoužívají samotná, ale kombinují se s thiazidovými nebo kličkovými diuretiky, zejména při hypokalemii nebo při sekundárním hyperaldosteronismu.

Diuretika jsou také základními léky při léčbě hypertenze (viz kap. 3.4.4). Přehled diuretik užívaných k léčbě srdečního selhání a jejich obvyklé dávkování jsou uvedeny v *tabulce 1.5*.

■ Taktika diuretické léčby

Diuretika jsou nezbytnou součástí symptomatického léčení nemocných se srdečním selháním, kteří mají

Tab. 1.5 Diuretika užívaná v léčbě srdečního selhání

Generický název	Firemní název	Výrobce	Aplikační forma a síla	Denní dávka
furosemid	FUROSEMID SLOVAKOFARMA	Zentiva	tbl. 40 mg	40–80 mg p.o. 20–80 mg i.v. 125–500 mg při renální insuficienci
	FUROSEMID SLOVAKOFARMA FORTE	Zentiva	tbl. 250 mg	
	FUROSEMID BIOTIKA	Hoechst-Biotika	amp. 20 mg	
	FUROSEMID BIOTIKA FORTE	Hoechst-Biotika	amp. 125 mg	
	FURON	Ratiopharm	tbl. 40 mg	
	FURORESE	Hexal	tbl. 40 mg tbl. 125 mg tbl. 250 mg tbl. 500 mg amp. 20 mg	
kyselina etakrynová	t.č. není v ČR registrován žádný přípravek			
hydrochlorothiazid	HYDROCHLOROTHIAZID LÉČIVA	Zentiva	tbl. 25 mg	12,5–50 mg
chlortalidon	URANDIL	Zentiva	tbl. 50 mg	25–50 mg
indapamid	INDAP	Pro.Med.CS	cps. 2,5 mg	2,5–5 mg
	INDAPAMID STADA	Stada	tbl. 1,5 mg s prodlouženým uvolňováním	
metipamid	HYPOTYLIN	Zentiva	tbl. 2,5 mg	2,5–5 mg
spironolakton	VEROSPIRON	Gedeon Richter	tbl. 25 mg cps. 50 mg cps. 100 mg	25–50 mg p.o. 400–800 mg i.v.
	ALDACTONE-AMPULE	Riemser Arzneimittel	amp. 200 mg	
eplerenon	INSPRA	Pfizer	tbl. 50 mg	50 mg
amilorid	t.č. není v ČR registrován žádný přípravek			
Kombinovaná diuretika				
hydrochlorothiazid + amilorid	RHEFLUIN	Zentiva	tbl. 50 mg HCHT + 5 mg amiloridu (Loradur Mite 25 mg HCHT + 2,5 mg amiloridu)	1 tbl. obden nebo denně
	MODURETIC	MSD		
	LORADUR LORADUR MITE	Ratiopharm		
chlortalidon + amilorid	AMICLOTON	Zentiva	tbl. 25 mg chlortalidonu + 2,5 mg amiloridu	1 tbl. obden nebo denně

HCHT – hydrochlorothiazid

známky retence tekutiny, projevující se jako plicní venostáza nebo otoky dolních končetin. Diuretika by měla být vždy podávána společně s inhibitory ACE, výjimkou jsou pouze nemocní, kteří mají kontraindikace nebo inhibitory ACE netolerují. U lehčích forem CHSS použí-

váme obvykle přípravky s mírnějším a protrahovaným účinkem, např. *hydrochlorothiazid* (HYDROCHLOROTHIAZID, Zentiva, tbl. 25 mg) v dávce 25–50 mg denně nebo *chlortalidon* (URANDIL, Zentiva, tbl. 50 mg) ve stejné dávce. U nemocných s jen mírnou retencí natria a vody

postačuje někdy intermitentní podávání, např. 2–3krát týdně. U těžších forem srdečního selhání nebo při jeho zhoršování se však neobejdeme bez kličkových diuretik. Účinnost thiazidových diuretik také klesá paralelně s klesající glomerulární filtrací, při hodnotách menších než 30 ml/min mizí diuretický účinek úplně.

Při středně těžkých a těžkých formách srdečního selhání je diuretikem první volby *furosemid*. Je u nás k dispozici v široké paletě firemních přípravků (viz tab. 1.5). Při perorálním podání nastupuje jeho účinek do jedné hodiny, vrcholí za dvě hodiny a trvá 6–8 hodin. Podává se perorálně, a to 40 mg obden až 80 mg jedenkrát denně, nejlépe ráno. U nemocných s nedostatečnou diuretickou odpovědí nebo s těžší renální insuficiencí můžeme perorální dávku zvýšit až na několik set mg za den. Výhodnější však je *furosemid* zkombinovat s hydrochlorothiazidem nebo chlortalidonem. Kličková a thiazidová diuretika mají totiž u těžkého srdečního selhání synergistický účinek. Kombinace diuretik je účinnější a nese s sebou menší riziko nežádoucích účinků než zvyšování dávky *furosemidu*. Jako „ultimum refugium“ diuretické léčby se dnes doporučuje kombinace mohutného thiazidového diuretika *metolazonu* s *furosemidem*. *Metolazon* však u nás není registrován. Podobně u nás není registrován *torasemid*, k *furosemidu* alternativní a v zahraničí oblíbené kličkové diuretikum.

U nemocných s pokročilým srdečním selháním rezistentním na léčbu je nutno *furosemid* podávat parenterálně, protože jeho vstřebávání ze zažívacího traktu je zhoršené. V těchto případech je výhodnější dosáhnout srdeční kompenzace postupně, během několika dnů, dávkování je 20–80 mg/den i.v., při těžší renální insuficienci může být dávka zvýšena až na 125–500 mg/den i.v. U akutního srdečního selhání, kde musíme naopak dosáhnout dostatečného vyloučení sodíku a vody velmi rychle, podáváme i.v. 60–120 mg; pokud do dvou hodin nedosáhneme zlepšení klinického stavu a dostatečné diurézy, pak dávku opakujeme.

Nemocný, se kterým je dobrá spolupráce, může měnit dávku diuretika podle svého aktuálního stavu, např. podle denní hmotnosti.

Jak thiazidová, tak kličková diuretika vedou k hypokalemii, proto je třeba kalemii kontrolovat a podle potřeby draslík substituovat buď zvýšením jeho příjmu ve stravě (ovoce, ovocné kompoty, džusy, sušené meruňky apod.), nebo podáváním přípravků obsahujících **solí draslíku** (např. KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA, Biomedica, tbl. 500 mg, KALNORMIN, ICN Polfa, tbl. 1 g, nebo CARDILAN, Zentiva, tbl. 175mg/175 mg). Oblíbené jsou fixní kombinace thiazidů s kalium šetřícím diuretikem *amiloridem* (např. AMICLOTON, Zentiva, tbl. s 25 mg chlortalidonu a 2,5 mg amiloridu, LORADUR,

Ratiopharm, tbl. s 50 mg hydrochlorothiazidu a 5 mg amiloridu, a LORADUR MITE, Ratiopharm, tbl. s 25 mg hydrochlorothiazidu a 2,5 mg amiloridu, RHEFLUIN, Zentiva, tbl. s 50 mg hydrochlorothiazidu a 5 mg amiloridu, MODURETIC, MSD, tbl. rovněž s 50 mg hydrochlorothiazidu a 5 mg amiloridu, a další) – viz tab. 1.5.

V současnosti je naprostá většina nemocných se srdečním selháním, kteří dostávají diuretika, léčena inhibitory RAAS (inhibitory ACE, sartany, blokátory mineralokortikoidních receptorů nebo *sakubitril/valsartan*). Tyto léky mají samy kalium retenční účinek, a proto by v kombinaci s nimi neměla být kalium šetřící diuretika ani substituce perorálními přípravky draslíku používána. Přesto však někteří nemocní mají i při kombinaci inhibitoru RAAS a thiazidového nebo kličkového diuretika tendenci k hypokalemii. Pak je na místě přidat ještě kalium šetřící diuretikum, např. *spironolakton* (VEROSPIRON, Gedeon Richter, tbl. 25, 50 a 100 mg). Je však nutné pravidelně kontrolovat sérovou koncentraci kalia a kreatininu, při zahájení léčby častěji (např. jednou týdně), později, jsou-li koncentrace stabilní, stačí 2–4krát za rok.

Nežádoucí účinky diuretické léčby:

- **Hypokalemie** je při léčbě thiazidovými a kličkovými diuretiky takřka pravidlem. Je nebezpečná především jako arytmogenní faktor, zejména u nemocných současně užívajících digitalisové glykosidy.
Prevence: pravidelné kontroly kalemie, kombinace s inhibitory RAAS, kombinace s kalium šetřícími diuretiky.
- **Hyperkalemie** hrozí při podávání kalium šetřících diuretik, nekontrolované suplementaci kalia nebo při kombinaci s inhibitory RAAS, zejména u starších osob a při renální insuficienci.
Prevence: pravidelné kontroly kalemie.
- **Hypomagnezemie** obvykle vzniká při podávání thiazidových a kličkových diuretik paralelně s hypokalemií a hypokalcemií. Zvyšuje riziko vzniku arytmií. Obtížně se prokazuje, protože sérová koncentrace Mg^{2+} nekoreluje s obsahem magnezia v organizmu. Podezření vzniká při snížené močové exkreci Mg^{2+} .
Prevence: substituce přípravky obsahujícími *magnezium* (např. CARDILAN, Zentiva, tbl.).
- Většině diuretik jsou společné některé **metabolické účinky**: mírné zhoršení tolerance glukózy, mírné zvýšení hladiny lipoproteinů (zejména po thiazidech, asi o 6–8 %) a hyperurikemie. Dnavé záchvaty či nefropatie jsou sice vzácné, přesto se při vyšších dávkách doporučuje preventivně podávat *alopurinol* (MILURIT, Egis, tbl. 100 mg, APO-ALLOPURINOL, Apotex, tbl. 100 mg).

1.2.7 Inhibitory aldosteronu – blokátory mineralokortikoidních receptorů

Přidání malé dávky **spironolaktonu** (VEROSPIRON, Ge-deon Richter, tbl. 25, cps. 50 a 100 mg) ke standardní léčbě chronického srdečního selhání (tj. inhibitor ACE/sartan + betablokátor + diuretikum) vede u nemocných se symptomatickým CHSS se sníženou ejekční frakcí (NYHA II–IV) k významnému poklesu mortality. Spiro-nolakton je relativně dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem je gynekomastie a jiné antiandrogenní účinky, které se vyskytují u cca 10 % mužů, významná hyperkalemie je vzácností. Obvykle podáváme denní dávku 25–50 mg.

Možných vysvětlení příznivého účinku spironolak-tonu je několik. Aldosteron stimuluje tvorbu kolagenu v myokardu, a vede tak k jeho fibróze. Inhibitory ACE přitom syntézu aldosteronu neblokují úplně, protože ta je kromě angiotenzinu II stimulována také jinými fak-tory, např. adrenokortikotropním hormonem (ACTH), zvýšenou sympatickou stimulací nebo zvýšenou plaz-matickou koncentrací draslíkových iontů.

Specifický blokátor mineralokortikoidních recepto-rů **epplerenon** (INSPIRA, Pfizer, tbl. 50 mg, EPLERENON ACTAVIS, Actavis, tbl. 25 a 50 mg, EPLERENON SANDOZ, Sandoz, tbl. 25 a 50 mg) je alternativou pro nemocné, kteří levnější spironolakton pro nežádoucí účinky neto-lerují. Eplerenon je specifickým blokátorem mineralo-kortikoidních receptorů, jeho antiandrogenní účinky jsou zanedbatelné, proto má nižší výskyt nežádoucích účinků než spironolakton. Obvyklé dávkování je 25–50 mg jed-nou denně.

1.2.8 Duální inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu

Po řadě let vstoupil do farmakologické léčby srdeční-ho selhání nový lék. Jedná se o duální inhibitor jed-nak receptorů pro angiotenzin II a jednak neutrální endopeptidázy (neprilysinu). Prvním zástupcem nové lékové skupiny, která je označována zkratkou ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor), je **saku-bitril/valsartan** (ENTRESTO, Novartis, tbl. 24/26 mg, 49/51 mg a 97/103 mg). Valsartanová část molekuly blokuje nepříznivé účinky angiotenzinu II a sakubit-rilová část molekuly současně blokuje biodegradaci vazodilatačně, diuretický a antiproliferačně působících natriuretických peptidů.

Tento nový duální inhibitor byl zkoušen ve velké mortalitně-morbiditní klinické studii PARADIGM-HF u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční

frakcí (HFrEF – heart failure with reduced ejection frac-tion) proti aktivní léčbě inhibitorem ACE **enalapril**em na pozadí ostatní „evidence-based“ farmakoterapie a ukázal se být významně účinnější než enalapril, a to v prevenci kardiovaskulární (–20 %) i celkové mortality (–16 %) a hospitalizací pro srdeční selhání (–21 %). Na základě výsledků této klinické studie doporučují současná gui-delines pro léčbu srdečního selhání zvážit u stabilizo-vaných nemocných nahrazení inhibitoru ACE/sartanu účinnějším sakubitri/valsartanem. Obvyklé dávkování je dvakrát 200 mg, při přechodu z inhibitoru ACE/sarta-nu je vhodné začít dávkou poloviční, tj. dvakrát 100 mg, a postupně ji zvyšovat.

1.2.9 Léky s pozitivně inotropním účinkem

Látky působící přímo na kardiomyocyty patří do čtyř skupin. Každá z nich zvyšuje kontraktilitu myokardu jiným mechanismem, proto je lze vzájemně kombino-vat, jejich účinek se sčítá:

- **Digitalisové glykosidy** se vážou na buněčnou mem-bránu kardiomyocytů a inhibují Na^+ -pumpu. To má za následek vzestup intracelulární koncentrace Na^+ , zvýšení výměny $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a vzestup intracelulární koncentrace Ca^{2+} vedoucí ke zvýšení myokardiální kontraktility. Jediným dnes klinicky využívaným di-gitalisovým glykosidem je **digoxin** (DIGOXIN LÉČIVA, Zentiva, tbl. 0,125 a 0,25 mg).
- **Sympatomimetika** vazbou na β_1 -receptory mem-brány kardiomyocytů aktivují adenylovou cyklázu. Výsledkem je zvýšení intracelulární koncentrace cAMP a následně i Ca^{2+} .
- **Inhibitory fosfodiesterázy (PDE)** blokadou en-zyemu štěpícího cAMP zvyšují jeho intracelulární koncentraci a následně i intracelulární koncentraci Ca^{2+} . Vzestup cAMP v buňkách hladké svaloviny cévní stěny vede k jejich relaxaci, inhibitory PDE mají proto jako jediná skupina látek vedle pozitivně inotropního účinku na myokard také účinek vazo-dilatační.
- Tzv. „**calcium-sensitisers**“ zvyšují vazbu Ca^{2+} na troponin C kontraktilních proteinů myokardu. Zlep-šují tak kontraktilitu bez zvýšení nároků na kyslík a energii. Prvním klinicky využívaným představi-telem této skupiny léků je **levosimendan** (SIMDAX, Orion, 2,5 mg v 1 ml koncentrátu pro přípravu in-fuzního roztoku).

Pozitivně inotropně působící látky sice zvyšují u se-lhávajícího srdce srdeční výdej, ale současné zvýšení spotřeby O_2 v myokardu může zvýšit stupeň ischemie,

zejména je-li příčinou srdečního selhání ischemická choroba srdeční. Proto je výhodná jejich kombinace s vazodilatačními látkami, které zvyšují srdeční výdej snížením dotížení, a proto spotřebu O_2 v myokardu neovlivňují nebo ji dokonce snižují. Výjimkou je *levosimendan*, který spotřebu kyslíku v myokardu nezvyšuje.

1.2.9.1 Digitalisové glykosidy

Látky rostlinného původu z náprstníku (*Digitalis purpurea* a *Digitalis lanata*) byly zavedeny do léčby srdečního selhání sirem Williamem Witheringem již v roce 1785. Dnes se z nich klinicky používá prakticky jenom *digoxin* (DIGOXIN LÉČIVA, Zentiva, tbl. 0,125 a 0,25 mg). Přestože patřival k nejpředepisovanějším lékům v medicíně vůbec a v léčbě srdečního selhání je používán již více než 200 let, existují velké rozpory o jeho účinnosti při léčbě CHSS a sinusovém rytmu.

Několik dříve publikovaných klinických studií přineslo rozporné výsledky. Zlepšení výkonnosti srdce se zdá být tím větší, čím pokročilejší je systolická dysfunkce levé komory. Také studie s vysazením digoxinu u nemocných, kteří ho dlouhodobě užívali (RADIANCE a PROVED), ukázaly klinické zhoršení u části nemocných. Na druhé straně existovaly odůvodněné obavy, zda dlouhodobá léčba digoxinem nezvyšuje mortalitu nemocných. Velká multicentrická studie DIG (Digitalis Investigator's Group) ukázala, že digoxin v léčbě chronického srdečního selhání není ani tak dobrý, jak předpokládali jeho zastánci, ani tak špatný, jak se obávali jeho odpůrci. Digoxin v ní snížil počet hospitalizací pro zhoršení CHSS a mortalitu na srdeční selhání, ale zvýšil ostatní kardiiovaskulární mortalitu. Celková mortalita zůstala neovlivněna. Jinými slovy – digoxin zlepšuje stav nemocných s CHSS symptomaticky, ale nezlepšuje jejich prognózu.

Hlavní účinky digoxinu na srdce jsou:

- zvýšení kontraktility myokardu (pozitivní inotropie)
- zpomalení tvorby vřchů v sinoatriálním uzlu (negativní chronotropie)
- zpomalení vedení vřchů, především v atrioventrikulárním uzlu (negativní dromotropie)
- zvýšení elektrické dráždivosti (automaticity) myokardu síní i komor

Digoxin má dvě hlavní indikace – léčbu srdečního selhání a léčbu supraventrikulárních tachyarytmií (viz kap. 1.3.3). V současnosti klesl význam digoxinu při léčení akutního srdečního selhání, protože máme k dis-

pozici účinnější pozitivně inotropně působící léky po parenterální podání (viz dále). Jednoznačnou indikací je symptomatické chronické srdeční selhání při systolické dysfunkci levé komory s tachyfibrilací síní, kde se uplatní především jeho antiarytmické účinky, a tak se dosáhne zpomalení srdeční frekvence a vzestupu srdečního výdeje. I v této indikaci – kontrole komorové frekvence při fibrilaci síní a srdečním selhání – jsou však vhodnější betablokátory nebo bradykardizující blokátory kalciových kanálů, zejména *verapamil*. Digoxin je v této situaci až lékem druhé volby nebo se s betablokátory či verapamilem kombinuje, pokud monoterapie ke kontrole komorové frekvence nestačí.

Rozporuplné zůstává podávání digoxinu při CHSS a sinusovém rytmu. Může být vyzkoušen při pokročilém srdečním selhání systolické etiologie, nízké ejekční frakci a dilataci levé komory. Pokud jeho přidání nevede ke zlepšení klinického stavu nemocného, je jeho dlouhodobé podávání zbytečné.

U srdečního selhání na podkladě diastolické dysfunkce levé komory (srdeční selhání se zachovanou ejekční frakci – HFpEF) je digoxin kontraindikován. U nemocných ve věku nad 60 let je přitom diastolická dysfunkce příčinou srdečního selhání ve 30–50 %! Digoxin není vhodný rovněž u srdečního selhání při akutním infarktu myokardu a sinusovém rytmu, kdy je jeho účinek minimální a nevypočitatelný a může vyvolat závažné arytmie. Absolutně je kontraindikován také při bradykardii, síňokomorových blokáдах II.–III. stupně, sick-sinus syndromu, syndromu karotického sinu, syndromu WPW, obstrukční formě hypertrofické kardiomyopatie, hypokalemii a hyperkalcemii.

Digoxin (DIGOXIN LÉČIVA, Zentiva, tbl. 0,125 a 0,25 mg) je u nás v současnosti jediným digitalisovým přípravkem, se kterým vystačíme prakticky ve všech indikacích a situacích. Dobře se resorbuje ze zažívacího traktu, účinek nastupuje za 2–3 hodiny po perorálním podání a maxima dosahuje za 5–7 hodin. Biologický poločas 36–48 hodin zajišťuje jeho stabilní sérovou koncentraci i při podávání jednou denně. Digoxin se vylučuje téměř úplně ledvinami, proto je nutné při renální insuficienci dávku redukovat, nejlépe s použitím nomogramů či různých vzorců. Účinnou sérovou koncentraci dosáhneme při dávce 0,25 mg jedenkrát denně během 5–7 dnů. Obvyklá udržovací denní dávka je 0,25 mg per os, u starších lidí redukovaná na 0,125 mg, při renální insuficienci i více. Léčebné sérové hladiny digoxinu jsou 0,5–1,0 ng/ml.

Toxicita digoxinu – Protože digitalisové glykosidy mají malou terapeutickou šíři, může snadno dojít k toxickým projevům – buď při předávkování, nebo v situacích, které zvyšují citlivost myokardu na digitalis

Tab. 1.6 Lékové interakce s digoxinem

Biologickou dostupnost digoxinu zvyšuje		Biologickou dostupnost digoxinu snižuje	
látka	%	látka	%
chinidin	100	fenytoin	25
propafenon	100	neomycin	28
amiodaron	70–100	cholestyramin	25
verapamil	70–100	antacida	25
indometacin	50	kyselina paraaminosalicylová	22
spironolakton	30	sulfasalazin	18

(ischemie, hypokalemie, hyperkalcemie, hypotyreóza, vyšší věk). Také některé léky interferují s farmakokinetikou digoxinu a mění jeho biologickou dostupnost (tab. 1.6), proto je nutné snížit podávanou dávku digoxinu o 50 % např. při kombinaci s *chinidinem*, *amiodaronem*, *propafenonem* nebo *verapamilem*.

1.2.9.2 Sympatomimetika

Dopamin (TENSAMIN, Zentiva, amp. 200 mg) je β_1 -agonista, prekurzor noradrenalinu, účinný pouze při nitrožilním podání. Používá se při léčbě těžkých forem akutního srdečního selhání a kardiogenního šoku. V nízkých dávkách 2–5 $\mu\text{g/kg/min}$ stimuluje dopaminergní receptory a působí vazodilatačně v koronárním, renálním, mezenterickém a cerebrálním řečišti. Ve vysokých dávkách 5–10 $\mu\text{g/kg/min}$ vede stimulací β_1 -receptorů ke vzestupu srdeční frekvence, krevního tlaku a minutového srdečního objemu.

Dobutamin (DOBUJECT, Primex Pharmaceuticals Oy, amp. 250 mg, DOBUTAMIN ADMEDA, Admeda, amp. 250 mg) je syntetická látka stimulující receptory β_1 , β_2 a α_1 a neovlivňující dopaminergní receptory. Léčebné použití je podobné jako u dopaminu. Podává se nitrožilní infuzí v dávce 2–10 $\mu\text{g/kg/min}$. Jako nežádoucí účinek se mohou objevit různé arytmie.

Akutní hemodynamické zlepšení po sympatomimetikách je poměrně krátkodobé. Po několika dnech podávání se obvykle rozvíjí tolerance, za kterou je odpovědná „down-regulace“ β -receptorů.

1.2.9.3 Inhibitory fosfodiesterázy

Pro léčbu srdečního selhání je výhodná kombinace jejich pozitivně inotropního a vazodilatačního účinku.

Vedou ke zvýšení srdečního výdeje a snížení plicních tlaků. Mají synergický efekt se sympatomimetiky a aditivní k digoxinu. V současnosti je u nás k dispozici jediný přípravek.

Milrinon (COROTROP, Sanofi-Aventis, amp. 10 mg) je sice dobře tolerován při perorálním podávání, ale v klinické studii PROMISE se ukázalo, že při dlouhodobé léčbě nemocných s těžkým stupněm srdečního selhání (NYHA III–IV) nejenže nevedl ke klinickému zlepšení, ale proti placebu zvýšil o 28 % mortalitu. Jeho použití proto zůstává omezeno jen na nitrožilní podání při akutních stavech. Jako zahajovací dávka se užívá i.v. bolus 50 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti, podávaný po dobu asi 10 minut, na který naváže udržovací infuze 0,375–0,750 $\mu\text{g/kg/min}$. Rychlost infuze se řídí podle hemodynamické a klinické odpovědi, maximální denní dávka je 1,13 mg/kg.

1.2.9.4 Látky zvyšující citlivost k vápníku – calcium-sensitisers

Zatím jediným přípravkem této skupiny látek, který se dostal do klinického užívání, je *levosimendan* (SIMDAX, Orion, 2,5 mg v 1 ml infuzního roztoku). Tato látka má duální mechanismus účinku. Zvyšuje vazbu kalciových iontů na troponin C, a tím zvyšuje kontraktilitu myokardu, aniž by se v něm zvyšovala spotřeba kyslíku. Současně působí relaxaci hladké svaloviny cévní stěny, a to jak ve venózní oblasti, což vede ke snížení preloadu, tak v arteriální oblasti, což vede k poklesu afterloadu, i v koronárním řečišti. Levosimendan zlepšuje při pokročilém srdečním selhání hemodynamické ukazatele (zvyšuje tepový a srdeční výdej, snižuje plicní tlaky), zmenšuje symptomy, a jak prokázaly klinické studie (LIDO, RUSSLAN), snižuje krátkodobou a střednědobou mortalitu. Proti sympatomimetikům má

výhodu v tom, že nepůsobí antagonisticky vůči beta-blokátorům, které dnes většina nemocných s CHSS užívá.

Levosimendan je možné podávat pouze parenterálně. Je určen k léčbě těžkého akutního a akutně zhoršeného chronického srdečního selhání. Zahajovací dávka je 12–24 µg/kg tělesné hmotnosti, podává se pomalu i.v. během 10 minut. Následuje udržovací infuze 0,1 µg/kg/min po dobu 24 hodin za současného hemodynamického monitorování. Dávka se upravuje podle tolerance a hemodynamické odpovědi. Nevýhodou levosimendanu je jeho vysoká cena.

1.2.10 Vazodilatancia

Vazodilatační látky působí relaxaci hladké svaloviny periferních cév, a tím vedou k poklesu periferní cévní rezistence (afterloadu), ke zvětšení kapacity venózního řečiště a snížení žilního návratu (preloadu). V důsledku toho se zvyšuje srdeční výdej a klesají srdeční plnicí tlaky. Podle části cévního řečiště, na kterém převažuje jejich účinek, se dělí na:

- **vazodilatancia arteriální** – *hydralazin*, *dihydralazin*, *endralazin*, *minoxidil*, *diazoxid*, *prazosin* a celá skupina blokátorů Ca^{2+} -kanálu
- **vazodilatancia venózní** – nitráty
- **vazodilatancia vyvážená** – *nitroprusid*, inhibitory ACE

Vazodilatancia jsou velmi heterogenní skupinou léků, liší se místem a mechanismem účinku. Osvědčila se v léčbě hypertenze (podrobněji viz kap. 3) i anginy pectoris (viz kap. 1.1.2). V léčbě srdečního selhání našla uplatnění jenom některá z nich, a to především u akutních stavů.

Nitroprusid sodný se podává zásadně v infuzi, 20–800 µg/min, pomocí infuzní pumpy za monitorování systémového, event. i centrálního žilního tlaku. Infuze musí být chráněna před světlem. Je indikován při těžkém akutním selhání srdce jako pumpy. U nás není v současnosti k dispozici.

Nitroglycerin (PERLINGANIT, UCB Pharma, amp. 10 a 50 mg) se používá ve stejných situacích a za stejných podmínek jako nitroprusid. Dávkování se řídí systémovým tlakem, obvyklá dávka je 10–200 µg/min, nástup účinku je okamžitý. Výrazně snižuje plnicí srdeční tlaky, neovlivňuje srdeční výdej.

Izosorbid-dinitrát (ISOKET, UCB Pharma, amp. 10 mg nebo roztok pro infuze 1 mg/ml) má stejné indikace jako oba předchozí léky.

1.3 Farmakoterapie poruch srdečního rytmu

Relativně jednoduchá léčba arytmií v minulosti se stala značně složitější a komplexnější. Lépe rozumíme mechanismu vzniku arytmií, umíme je lépe diagnostikovat, byla vyvinuta řada nových a velmi účinných antiarytmik a užívají se stále více nefarmakologické léčebné metody. Kardiostimulátory, elektrická kardioverze a defibrilace, chirurgické antiarytmické zákroky, implantabilní kardiovertery-defibrilátory a katetrizační ablační techniky významně zúžily spektrum indikací pro farmakologickou léčbu. V terénní medicínské praxi jsou antiarytmika často užívána bez kritického zvažování rizika, které s sebou nesou, a očekávané výhodnosti pro nemocného (risk-to-benefit ratio). Ne vždy je důsledně potlačení arytmiie pro nemocného prospěšné.

Základním obratem v přístupu k farmakologické léčbě arytmií byly výsledky klinických studií CAST I a CAST II (Cardiac Arrhythmias Suppression Trials), které ukázaly, že antiarytmika tříd IA (*aetmosin* = *morizicin*) a IC (*enkainid* a *flekainid*) sice u nemocných po prodělaném infarktu myokardu úspěšně potlačují výskyt komorových arytmií, ale současně takřka trojnásobně zvyšují mortalitu. Příčinou je pravděpodobně kardiodepresivní účinek a schopnost některých antiarytmik vyvolat život ohrožující polymorfní komorovou tachykardii typu *torsades de pointes*. **Proarytmický účinek** mají antiarytmika tříd IA (např. klasická a dlouho známá chinidinová synkopa), IC, ale také III a IV. Z těchto důvodů patří antiarytmická léčba a především rozhodnutí o dlouhodobém podávání antiarytmik jednoznačně do rukou kardiologů.

1.3.1 Klasifikace antiarytmik

Antiarytmika se tradičně dělí podle **Vaughanova-Williamsova schématu** (tab. 1.7), které je klasifikuje na základě elektrofarmakologických a elektrofyziologických vlastností do čtyř tříd (obr. 1.1 na str. 27). Toto schéma, nepochybně pro lékaře užitečné a praktické, má závažná omezení. Nelze podle něho vztahovat specifické antiarytmické vlastnosti k určité třídě a také nezahrnuje některé léky s výraznými antiarytmickými vlastnostmi.

V roce 1990 se proto sešla v Taormině na Sicílii skupina odborníků a vypracovala návrh na zcela novou, racionálnější klasifikaci antiarytmik založenou na jejich účincích na arytmogenní mechanismy. Návrh se stal známým pod názvem **Sicilský gambit**. Podle něho

Tab. 1.7 Klasifikace antiarytmik podle Vaughana a Williamse

Třída	Generický název (příklady)	Firemní název (příklady)	Aplikační forma	Výrobce
I	MEMBRÁNOVÁ ANTIARYTMIKA			
IA	<i>chinidin</i>	přestal se vyrábět		
	<i>prokainamid</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>disopyramid</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>ajmalin</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>prajmalin</i>	NEO-GILURYTAL	tbl. 20 mg	Pharmaselect Int.
	<i>detajmalin</i>	není t. č. v ČR registrován		
IB	<i>trimekain</i>	MESOCAIN	inj. 1–4%	Zentiva
	<i>mexiletin</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>fenytoin</i>	není t. č. v ČR registrován		
IC	<i>propafenon</i>	RYTMONORM	tbl. 150 mg tbl. 300 mg inj. 70 mg	Abbott
		PROLEKOFEN	tbl. 150 mg tbl. 300 mg	Lek Pharmaceuticals
		PROPANORM	tbl. 150 mg tbl. 300 mg inj. 35 mg	Pro.Med.CS
	<i>lorkainid</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>flekainid</i>	TAMBOCOR (není t. č. v ČR registrován, ale je limitovaně k dispozici v rámci specifického léčebného programu)	tbl. 100 mg	3M
II	BLOKÁTORY BETA-ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ			
	<i>metoprolol</i>	BETALOC	inj. 5 mg	AstraZeneca
		BETALOC SR	tbl. 200 mg	AstraZeneca
		BETALOC ZOC	tbl. 25 mg tbl. 50 mg tbl. 100 mg tbl. 200 mg	AstraZeneca
		VASOCARDIN	tbl. 50 mg tbl. 100 mg	Nycomed
		VASOCARDIN SR	tbl. 200 mg	Nycomed
		EGILOK	tbl. 25 mg tbl. 50 mg tbl. 100 mg	Egis
	<i>atenolol</i>	TENORMIN	tbl. 50 mg tbl. 100 mg	AstraZeneca
		ATENOLOL AL	tbl. 25 mg tbl. 50 mg tbl. 100 mg	Aliud Pharma
	a řada dalších (viz kap. 1.1.2.1 a tab. 3.7)			

Třída	Generický název (příklady)	Firemní název (příklady)	Aplikační forma	Výrobce
III	LÉKY PRODLUŽUJÍCÍ TRVÁNÍ AKČNÍHO POTENCIÁLU			
	<i>amiodaron</i>	CORDARONE	tbl. 200 mg inj. 150 mg	Sanofi-Aventis
		SEDACORON	dtto	Ebewe
	<i>dronedaron</i>	MULTAQ	tbl. 400 mg	Sanofi-Aventis
	<i>sotalol</i>	SOTAHEXAL	tbl. 80 mg tbl. 160 mg	Hexal
IV	BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÉHO KANÁLU			
	<i>verapamil</i>	ISOPTIN	tbl. 40 mg tbl. 80 mg	Abbott
		ISOPTIN SR	tbl. 240 mg	Abbott
		LEKOPTIN	tbl. 40 mg tbl. 80 mg tbl. 120 mg inj. 5 mg	Lek Pharmaceuticals
		LEKOPTIN RETARD	tbl. 240 mg	Lek Pharmaceuticals
	<i>diltiazem</i>	DIACORDIN	tbl. 60 mg	Zentiva
		DIACORDIN RETARD	tbl. 90 mg tbl. 120 mg	Zentiva
		DIACORDIN SR	tbl. 240 mg	Zentiva
	ANTIARYTMIKA NEKLASIFIKOVANÁ V TOMTO SCHÉMATU			
	<i>digoxin</i>	DIGOXIN	tbl. 0,125 mg tbl. 0,25 mg	Zentiva
	<i>adenosin</i>	ADENOCOR	inj. 6 mg	Sanofi-Aventis

spočívá výběr optimálního antiarytmika k léčbě určité arytmie na čtyřech krocích:

1. Určit mechanismus vzniku arytmie.
2. Rozpoznat postižitelný parametr, tedy elektrofyziologickou charakteristiku, která je nejsnáze ovlivnitelná a jejíž ovlivnění vede k potlačení nebo prevenci arytmie.
3. Zvolit iontový kanál nebo receptor, jehož prostřednictvím je možné na vybraný cílový parametr působit.
4. Vybrat k tomuto účelu optimální antiarytmikum (tab. 1.8 na str. 28).

1.3.2 Dávkování antiarytmik

Obvyklé dávky běžněji užívaných antiarytmik, jak pro jednorázové akutní použití, tak pro dlouhodobou léčbu,

jsou uvedeny přehledně v [tabulce 1.9](#) na str. 29, musí však být modifikovány podle tělesné hmotnosti, věku nemocného, renálních funkcí a eventuálních lékových interakcí. Při dlouhodobé léčbě je velkou pomocí monitorování sérových hladin antiarytmik.

1.3.3 Léčba supraventrikulárních tachyarytmií

K výběru optimálního způsobu léčby, ať již farmakologické, nebo nefarmakologické, je naprosto nezbytná přesná identifikace arytmie a mechanismu jejího vzniku (viz výše Sicilský gambit). Není-li charakter arytmie z EKG jasný, je nutné provést elektrofyziologické vyšetření na specializovaném pracovišti. Vzhledem k často závažným nežádoucím účinkům antiarytmik a jejich potencionálnímu proarytmickému působení zahajujeme

dlouhodobou farmakologickou léčbu jen u závažných arytmií, které mají nepříznivou prognózu nebo hrozí hemodynamickým zhroucením, a dále u nemocných, kteří arytmií (byť benigní) nepříjemně subjektivně vnímají a jsou jí neurotizováni.

Supraventrikulární extrasystoly obvykle nevyžadují žádnou léčbu, zejména objevují-li se u nemocných bez organického srdečního onemocnění. Mezi supraventrikulární tachyarytmie patří:

- síňová tachykardie (ektopická nebo pravá)
- flutter síní
- fibrilace síní
- atrioventrikulární uzlová re-entry tachykardie
- síňokomorová re-entry tachykardie (reciproční)

1.3.3.1 Síňová tachykardie

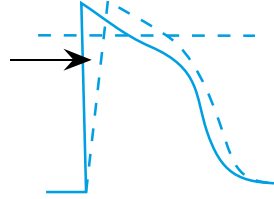
Síňová tachykardie vzniká v ektopickém ložisku myokardu síní mimo sinusový uzel. Vyskytuje se častěji u dětí než u dospělých. Mnohdy je špatně rozlišitelná od sinusové tachykardie nebo od atrioventrikulární uzlové re-entry tachykardie. Je velmi obtížně léčebně zvládnutelná. Se střídavými úspěchy se používají léky zpomalující AV převod: *digoxin*, betablokátory a *verapamil*. Elektrická kardioverze je neúčinná. U digitalisovaných nemocných musí vždy vzbudit podezření, že je projevem digitalisové toxicity, zvláště jde-li o atrioventrikulární blokádu 2 : 1.

1.3.3.2 Fibrilace a flutter síní

Fibrilace a flutter síní se vyskytují při ischemické chorobě srdeční, mitrálních vadách, hypertyreóze, akutních myokarditidách a kardiomyopatiích nebo jako idiopatická arytmie. Fibrilace síní patří k nejčastějším arytmiím vůbec, flutter síní je vzácnější. Obvykle neohrožují nemocného na životě, při existujícím srdečním onemocnění však mohou být vyvolávající příčinou srdečního selhání. Fibrilace síní, včetně paroxysmální, je významným rizikovým faktorem systémových embolizací. Ohrožení jsou především nemocní s mitrální stenózou, u nichž bývají přítomny tromby v levé síni. Léčba fibrilace a flutteru síní závisí na vyvolávající příčině, základním onemocnění, hemodynamické závažnosti arytmie a jejím trvání. Vyvolávající příčinu se snažíme odstranit, je-li odstranitelná (hypokalemie, srdeční selhání, hypertyreóza).

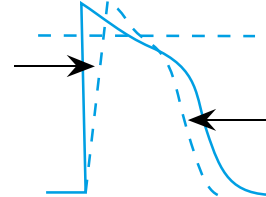
třída:

IA



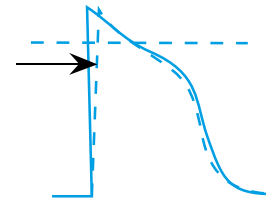
chinidin
prokainamid
disopyramid
ajmalin

IB



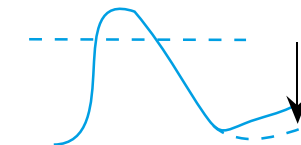
mezokain
mexiletin
fenytoin
tokainid

IC



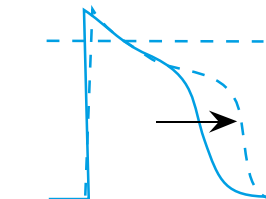
propafenon
flekainid
enkainid
lorkainid

II



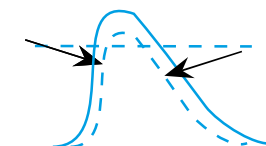
betablokátory

III



amiodaron
sotalol
dofetilid

IV



blokátory Ca^{2+} kanálů
verapamil
diltiazem

nezařazená:
digoxin, adenosin

Obr. 1.1 Klasifikace antiarytmik podle Vaughana a Williamse: Jednotlivá antiarytmika se dělí do tříd I–IV podle toho, jakým způsobem ovlivňují akční potenciál pracovních buněk myokardu (třídy IA–IC, III) nebo části převodního systému, např. sinoatriálního uzlu (třída II) či atrioventrikulárního uzlu (třída IV).

Tab. 1.8 Sicilský gambit (upraveno podle Circulation, 1991; 84: 1831–1851)

Léčivo	Kanály						Receptory				Pumpy	Klinické účinky		
	Na			Ca	K	I _f	α	β	M ₂	P	Na-K-ATPáza	funkce levé komory	srdeční frekvence	extra-kardiální
	rychlý	střední	pomalý											
<i>lidokain</i>	●											0	0	●
<i>mexiletin</i>	●											0	0	●
<i>tokainid</i>	●											0	0	●
<i>moricizin</i>	I											↓	0	●
<i>prokainamid</i>		A			●							↓	0	●
<i>disopyramid</i>		A			●				●			↓	0	●
<i>chinidin</i>		A			●		●		●			0	↑	●
<i>propafenon</i>		A						●				↓	↓	●
<i>flekainid</i>			A		●							↓	0	●
<i>enkainid</i>			A									↓	0	●
<i>bepridil</i>	●			●	●							?	↓	●
<i>verapamil</i>	●			●			●					↓	↓	●
<i>diltiazem</i>				●								↓	↓	●
<i>bretylium</i>					●		●	●				0	↓	●
<i>sotalol</i>					●			●				↓	↓	●
<i>amiodaron</i>	●			●	●		●	●				0	↓	●
<i>alinidin</i>					●	●						?	↓	●
<i>nadolol</i>								●				↓	↓	●
<i>propranolol</i>	●							●				↓	↓	●
<i>atropin</i>									●			0	↑	●
<i>adenosin</i>										○		?	↓	●
<i>digoxin</i>									○		●	↑	↓	●

Relativní účinnost blokády:

● nízká

● střední

● vysoká

○ agonista

●/○ agonista/antagonista

A – blokátor aktivovaného stavu

I – blokátor inaktivovaného stavu

Tab. 1.9 Obvyklé dávkování běžněji užívaných antiarytmik

Antiarytmikum	Jednorázová dávka při akutní léčbě	Dlouhodobá léčba
TŘÍDA IA		
<i>prokainamid</i>	250–500 mg i.v.	4× 250–500 mg p.o.
<i>disopyramid</i>	–	3× 100–200 mg p.o.
<i>ajmalin</i>	50 mg i.v.	3× 20 mg p.o.
<i>prajmalin</i>	–	3× 20 mg p.o.
<i>detajmalin</i>	–	3× 25 mg p.o.
TŘÍDA IB		
<i>trimekain</i>	100–200 mg i.v. jako bolus, pak infuze 1–4 mg/min	–
<i>mexiletin</i>	250 mg i.v.	3× 100–200 mg <i>nebo</i> 2× 400 mg retard p.o.
<i>fenytoin</i>	250 mg i.v.	–
TŘÍDA IC		
<i>propafenon</i>	1 mg/kg i.v.	3× 150–300 mg p.o.
<i>flekainid</i>	1–2 mg/kg i.v.	2× 100–200 mg p.o.
TŘÍDA II		
<i>metoprolol</i>	5 mg i.v.	2× 100 mg p.o. <i>nebo</i> 1× 200 mg p.o.
<i>metoprolol SR</i>	–	
<i>atenolol</i>	5–10 mg i.v.	1× 50–100 mg p.o.
TŘÍDA III		
<i>amiodaron*</i>	150–300 mg i.v.	1× 200–400 mg p.o.
<i>dronedaron</i>	–	2× 400 mg p.o.
<i>sotalol</i>	20–60 mg i.v.	2× 80–160 mg p.o.
TŘÍDA IV		
<i>verapamil</i>	5 mg i.v.	3× 40–80 mg <i>nebo</i> 1× 240 mg retard p.o.
<i>diltiazem</i>	0,15–0,25 mg/kg	3× 60–120 mg p.o.
OSTATNÍ		
<i>digoxin</i>	–	1× 0,125–0,25 mg p.o.
<i>adenosin</i>	6 mg rychle i.v. jako bolus, není-li efekt do 2 minut, pak 12 mg rychle i.v.	–

* *Amiodaron* je lék s výjimečnou farmakodynamikou, jeho účinek nastupuje při perorálním podání velmi pomalu, obvyklé schéma pro dosažení účinné sérové léčebné hladiny je 3× 400 mg 1–2 týdny, pak 3× 200 mg 2–3 týdny, udržovací dávky jsou 200 mg denně k prevenci recidiv supraventrikulárních tachyarytmií a 400 mg denně k prevenci komorových tachykardií, vynechávání přes sobotu a neděli není zapotřebí. Vhodné je monitorování sérových hladin. Podání i.v. je možné použít k urychlení saturace. Biologický poločas amiodaronu je kolem 50 dnů.

■ Léčba akutního paroxysmu fibrilace nebo flutteru síní

Nejúčinnější a nejrychlejší metodou obnovení sinusového rytmu je **elektrická kardioverze**. Zvolíme ji především tehdy, když je převod na komory tak rychlý, že je arytmie výrazně symptomatická a hrozí hemodynamické zhoršení. Při fibrilaci síní používáme vyšší energie (150–300 J), při flutteru obvykle stačí výboj o nižší energii (50–80 J). Trvá-li arytmie déle než 24 hodin, musí být nemocný před elektrickou kardioverzí po dobu alespoň tří týdnů účinně antikoagulován **warfarinem**, aby se snížilo riziko tromboembolické příhody při verzi na sinusový rytmus. Je-li potřeba provést kardioverzi urgentně nebo má-li nemocný kontraindikace antikoagulační léčby, je třeba provést jícnové echokardiografické vyšetření, kterým vyloučíme přítomnost trombu v levé síni, včetně jejího ouška.

Je-li nemocný hemodynamicky stabilní, volíme farmakologický postup. Za konvenční antiarytmikum je stále považován a také je velmi často používán **digoxin**. V kontrolovaných studiích však není digoxin účinnější než placebo a většina verzí na sinusový rytmus po jeho podání je pravděpodobně verze spontánní. Zpomaluje však převod na srdeční komory, a činí tak arytmii méně hemodynamicky závažnou a méně symptomatickou. Účinný může být u nemocných se srdečním selháním, u kterých k přesmyku na sinusový rytmus dochází v důsledku kardiální kompenzace. Digoxin podáváme v dávce 0,5 mg i.v. Pokud nedojde do 30 minut ke kardioverzi, pokračujeme v perorálním podávání **propafenonu** v dávce dvakrát 300 mg denně.

Propafenon (RYTMONORM, Abbott, tbl. 150 a 300 mg, inj. 70 mg v amp. 20 ml, PROLEKOFEN, Lek Pharmaceuticals, tbl. 150 a 300 mg, PROPANORM, Pro.Med.CS, 150 a 300 mg, inj. 35 mg v amp. 10 ml, a další) je dnes antiarytmikum první volby v pokusu o farmakologickou kardioverzi. Podáváme ho v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti, obvykle 70 mg jako bolus i.v. O farmakologickou kardioverzi propafenonem se lze pokusit i podáním jednorázové dávky 600 mg per os. Úspěšnost kardioverze je srovnatelná s podáním i.v.

Účinná jsou i další antiarytmika tříd IA a IC, problém je ale s jejich dostupností. Dříve velmi oblíbený **chinidin** se již nevyrábí, **ajmalin** (GILURYTAL) u nás není k dispozici a **flekainid** (TAMBOCOR, 3M, tbl. 100 mg) u nás sice není registrován, ale je limitovaně k dispozici v rámci specifického léčebného programu, ovšem pouze v perorální formě, která není k pokusu o farmakologickou kardioverzi vhodná. Z perorálních antiarytmik je u nás dostupný pouze **prajmalin** (NEO-GILURYTAL, Pharmaselect Int., tbl. 20 mg), ale ten k farmakologické kardio-

verzi také není vhodný. Intravenózně podaný betablokátor **metoprolol** (BETALOC, AstraZeneca, inj. 5 mg) nebo **verapamil** (LEKOPTIN, Lek Pharmaceuticals, inj. 5 mg) k přesmyku na sinusový rytmus zpravidla nevedou, ale zpomalí vedení v AV uzlu, a tím i komorovou frekvenci. Účinný je i **amiodaron** (CORDARONE, Sanofi-Aventis, inj. 150 mg) v dávce 150–300 mg i.v. nebo v krátké infuzi. K farmakologické kardioverzi však nedochází okamžitě, sinusový rytmus se někdy obnovuje až po 2–3 hodinách. Je-li nemocný stabilizovaný, je správnější počkat, než ho vystavit rizikům opakovaných i.v. podání různých antiarytmik.

Vernakalant (BRINAVESS, Cardiome Pharma, amp. 25 ml koncentrovaného roztoku s 20 mg/ml) je nové síňově specifické antiarytmikum vyvinuté k rychlé intravenózní farmakologické kardioverzi čerstvě vzniklé fibrilace síní u dospělých. Jeho podání je indikováno u nemocných nepodstupujících kardiochirurgický zákrok při fibrilaci síní trvající maximálně sedm dnů a u nemocných podstupujících operaci srdce při fibrilaci síní trvající maximálně tři dny. Nejvyšší účinnost je patrná v prvních 48 hodinách od vzniku arytmie. Vernakalant se obvykle podává za krátké hospitalizace v podobě krátké i.v. infuze v dávce 3 mg/kg v průběhu 10 minut. Nedojde-li během 15 minut k verzi na sinusový rytmus, je možné infuzi opakovat v dávce 2 mg/kg, opět v průběhu 10 minut. Čtyři hodiny před podáním vernakalantu se nesmí podávat žádná i.v. antiarytmika tříd I a III.

■ Léčba chronické fibrilace a flutteru síní

U nemocných s chronickým flutterem síní se vždy snažíme o verzi na sinusový rytmus. Při chronické fibrilaci síní zvážíme, zda je reálná naděje na kardioverzi. Pravděpodobnost klesá s délkou trvání fibrilace a s velikostí levé síně. Je minimální, trvá-li fibrilace déle než jeden rok a/nebo je-li předozadní průměr levé síně měřený echokardiograficky větší než 6,5 cm. Donedávna převažoval názor, že pokus o obnovení sinusového rytmu by měl být účinný vždy, ať již farmakologicky, např. **propafenonem** nebo **amiodaronem**, nebo elektrickým výbojem, po minimálně třítydenní antikoagulační přípravě **warfarinem**, aby se minimalizovalo riziko tromboembolické příhody. Teprve když se nepodaří fibrilaci zrušit, snažíme se o kontrolu komorové frekvence antiarytmiky, která zpomalují vedení AV uzlem.

Klinické studie z posledních let (AFFIRM, RACE) však ukázaly, že prognóza nemocných je při obou strategiích – snaha o obnovení a udržení sinusového

rytmu versus ponechání fibrilace síní s farmakologickou kontrolou komorové frekvence – srovnatelná. Naopak – strategie obnovení a udržení sinusového rytmu je spojena s větším výskytem nežádoucích účinků a větším počtem rehospitalizací za účelem opakovaných kardioverzí a v důsledku nežádoucích účinků antiarytmik.

Pro dlouhodobé antiarytmické zajištění nemocného, u něhož se podařilo obnovit sinusový rytmus, se obvykle jako lék první volby používá *propafenon* (např. RYTMONORM, Abbott, tbl. 150 a 300 mg, PROLEKOFEN, Lek Pharmaceuticals, tbl. 150 a 300 mg, PROPANORM, Pro Med.CS, tbl. 150 a 300 mg) v dávce třikrát 150–300 mg. Pokud dojde při této léčbě k recidivě fibrilace síní, používá se jako lék druhé volby *amiodaron* (CORDARONE, Sanofi-Aventis, tbl. 200 mg, SEDACORON, Ebewe Pharma, tbl. 200 mg, a další) po vysycení v udržovací denní dávce 200 mg (viz tab. 1.9). Amiodaron je sice účinnější než propafenon, ale má vyšší výskyt nežádoucích účinků, proto se obvykle ponechává až jako antiarytmikum druhé volby.

Výborným lékem pro dlouhodobou antiarytmickou léčbu je také *flekainid* (TAMBOCOR, 3M, tbl. 100 mg), který je svojí účinností mezi propafenonem a amiodaronem, ale na rozdíl od amiodaronu má významně nižší výskyt nežádoucích účinků. Problémem však je, že flekainid u nás stále není registrován a je k dispozici pouze v rámci specifického léčebného programu na některých specializovaných pracovištích.

Velké naděje byly vkládány do *dronedaronu* (MULTAQ, Sanofi-Aventis, tbl. 400 mg), léku odvozeného od amiodaronu, ale bez atomu jódu v molekule, takže nemá nežádoucí účinky na funkci štítnice jako amiodaron. Klinické studie však ukázaly, že jeho antiarytmická účinnost je zřetelně nižší než účinnost amiodaronu. Ve studii ATHENA navíc zvýšil celkovou mortalitu, zejména u nemocných se srdečním selháním. Podává se proto až po zvážení možných alternativních způsobů léčby. Obvyklé dávkování je dvakrát 400 mg denně.

Ke kontrole komorové frekvence máme k dispozici tři skupiny léků – digoxin, betablokátory a bradykardizující blokátory kalciových kanálů. Léky první volby jsou pro tento účel betablokátory (*metoprolol*, *bisoprolol* a jiné). Používáme je v obvyklých dávkách (viz tab. 1.9), ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s digoxinem. *Digoxin* (DIGOXIN LÉČIVA, Zentiva, tbl. 0,125 a 0,25 mg) v obvyklých dávkách, tj. jedenkrát denně 0,125–0,25 mg, sice dobře kontroluje komorovou frekvenci v klidu, ale nikoliv při zátěži. Proto ho často kombinujeme s betablokatorem nebo s verapamilem. Bradykardizující blokátory kalciových kanálů máme k dispozici dva – *verapamil* (ISOPTIN, Abbott, tbl. 40

a 80 mg, ISOPTIN SR, Abbott, tbl. 240 mg, LEKOPTIN, Lek Pharmaceuticals, tbl. 40, 80, 120, retard. 240 mg, a další) a *diltiazem* (DIACORDIN, Zentiva, tbl. 60 mg, retard. 90, 120 a 240 mg). Přednost dáváme neretardovaným přípravkům, protože jejich antiarytmické účinky jsou výraznější než u přípravků retardovaných, které jsou primárně určeny především k léčbě hypertenze. Opět je používáme v obvyklých dávkách (viz tab. 1.9), a to buď v monoterapii, nebo v kombinaci s *digoxinem*.

Při kombinaci digoxinu s jinými antiarytmiky musíme mít na paměti sčítání některých jejich účinků (např. negativně inotropního, negativně chronotropního a negativně dromotropního) a být si také vědomi lékových interakcí (viz tab. 1.6). Při kombinaci digoxinu s verapamilem se musí udržovací dávka digoxinu redukovat na polovinu.

■ Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba je důležitou součástí léčby nemocných se všemi formami fibrilace síní, tedy i paroxysmální. Nemocní s fibrilací síní mají více než pětinasobně vyšší riziko mozkové cévní příhody. U některých podskupin nemocných je toto riziko ještě vyšší, např. u nemocných s fibrilací síní při revmatické chlopenní vadě až 17krát! Placebem kontrolované klinické studie ukazují, že antikoagulační léčba snižuje u nemocných s fibrilací síní riziko tromboembolických příhod zhruba o dvě třetiny. U starších a špatně spolupracujících nemocných nebo při vyšším riziku krvácivých komplikací však představuje balancování mezi prevencí tromboembolických komplikací a rizikem krvácení. Rozhodnutí u konkrétního nemocného proto musí být vždy přísně individuální. Rozhodneme-li se pro antikoagulaci *warfarinem*, udržujeme hodnotu INR v rozmezí 2,0–3,0.

Limitace a nepohodlí antikoagulační léčby warfarinem do značné míry odstraňují **nová perorální antikoagulancia**, která byla pro prevenci cévních mozkových příhod a systémových embolií u nás postupně zaregistrována. Tato nová perorální antikoagulancia patří do dvou skupin – první z nich jsou **přímé inhibitory trombinu** – **gatrany**, a druhou **inhibitory aktivovaného hemokoagulačního faktoru X** – **xabany**. Společnými vlastnostmi všech nových perorálních antikoagulancií je fixní dávkování, rychlý nástup, ale i rychlé odeznění jejich účinku ve srovnání s warfarinem. Velkou výhodou je skutečnost, že při jejich užívání není třeba účinek monitorovat nějakým laboratorním vyšetřením, jako je hodnota INR v případě warfarinu. Jejich společnou nevýhodou je naopak vysoká cena.

V současnosti jsou u nás registrovány následující přípravky:

Dabigatran (PRADAXA, Boehringer Ingelheim, cps. 110 a 150 mg) se podává u většiny nemocných dvakrát denně 150 mg, u nemocných s vysokým rizikem krvácení se dávka redukuje na dvakrát 110 mg denně. Dabigatran se z valné části vylučuje ledvinami, proto musí být jeho denní dávka při renální insuficienci redukována, při těžší renální insuficienci je pak kontraindikován. Pro dabigatran je k dispozici antidotum v podobě monoklonální protilátky – **idarucizumabu** (PRAXBIND, Boehringer Ingelheim, 2,5 g/50 ml roztoku pro infuze).

Rivaroxaban (XARELTO, Bayer, tbl. 10, 15 a 20 mg) se v prevenci tromboembolických komplikací při fibrilaci síní užívá jedenkrát denně v dávce 20 mg, kterou je při významné renální insuficienci doporučeno redukovat na 15 mg denně.

Apixaban (ELIQUIS, BMS/Pfizer, tbl. 2,5 a 5 mg) se podává dvakrát denně v dávce 5 mg. Při kumulaci některých rizikových faktorů krvácení (věk > 80 let, tělesná hmotnost < 60 kg, plazmatická koncentrace kreatininu > 133 μmol/l) se tato dávka redukuje na dvakrát 2,5 mg denně.

Edoxaban (LIXIANA, Daiichi Sankyo, tbl. 15, 30 a 60 mg) má pro prevenci tromboembolických příhod při fibrilaci síní doporučené dávkování 60 mg jednou denně. Dávka se redukuje na 30 mg jednou denně při těžší renální insuficienci a při tělesné hmotnosti pod 60 kg.

V pokročilé fázi klinického výzkumu je specifické antidotum pro celou skupinu xabanů **adrexanet alfa**. Očekává se jeho brzká registrace.

Všechna výše uvedená nová perorální antikoagulantia se ve velkých klinických studiích ukázala být v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s nevalulární fibrilací síní stejně účinná nebo i účinnější než **warfarin**, a to při srovnatelné nebo větší bezpečnosti. Při srovnání s warfarinem s sebou všechna nesou především významně nižší riziko intrakraniálních krvácení, která jsou pro nemocného obvykle devastující.

1.3.3.3 Atrioventrikulární uzlová re-entry tachykardie

Atrioventrikulární uzlová re-entry tachykardie (AVNRT) je nejčastější formou **paroxysmální supraventrikulární tachykardie**. Vzniká na podkladě re-entry fenoménu (krouživého obíhání vzruchu) v atrioventrikulárním uzlu, v němž jsou dvě či více vodivých drah, z nichž alespoň jedna má pomalé vedení. Objevuje se v mladším a středním věku, častěji u žen. Jde o benigní arytmiu,

záchvaty však mohou být špatně subjektivně tolerovány a výjimečně mohou při vyšších komorových frekvencích vést až k synkopám. Asi u 60 % nemocných lze paroxysmus přerušit stimulací parasympatiku **vagovými manévry** (Valsalvův manévr, tlak na oční bulby, ponoření obličeje do studené vody, masáž karotických sinů, tlak na solar plexus). Nemocné musíme ke správnému provedení a vyzkoušení těchto manévru instruovat.

Suverénním lékem k přerušení paroxysmu AVNRT je **adenosin** (ADENOCOR, Sanofi-Aventis), působící krátkodobý blok v AV uzlu, a tím zastavení tachykardie. Podává se 6–12 mg rychle i.v., účinek se dostaví do 20–30 sekund. Takřka stejně účinný je **verapamil** (LEKOPTIN, Lek Pharmaceuticals, inj. 5 mg) v dávce 5 mg i.v., který ukončí asi 90 % paroxysmů. Dlouhodobá profylaktická léčba je u AVNRT podstatně méně účinná než zvládání jednotlivých paroxysmů. Lékem volby je **verapamil** (ISOPTIN, Abbott, LEKOPTIN, Lek Pharmaceuticals, a další) v dávce třikrát 40–80 mg p.o., retardované přípravky (ISOPTIN SR, Abbott, LEKOPTIN RET., Lek Pharmaceuticals) jsou antiarytmicky méně účinné, jsou určeny především k léčbě hypertenze. Lze vyzkoušet i **diltiazem** (DIACORDIN, Zentiva) v dávce třikrát 60–90 mg nebo dvakrát 120 mg. U mladších nemocných s velmi frekventními paroxysmy dáváme před mnohaletou antiarytmickou léčbou přednost katetrizačním léčebným metodám (modifikace AV uzlu radiofrekvenční energií). Jejich úspěšnost přesahuje 90 %.

1.3.3.4 Atrioventrikulární (reciproční) re-entry tachykardie

Síňokomorová (reciproční) re-entry tachykardie (AVRT) vzniká při existenci akcesorní (přidatné) dráhy spojující síně a komory. Nejtypičtější je ortodromní reciproční tachykardie při **Wolfově-Parkinsonově-Whiteově syndromu** (WPW), velmi vzácně se může objevit i u Low-nova-Ganongova-Levineova (LGL) syndromu. Součástí re-entry okruhu je svalovina síní i komor, akcesorní dráha a atrioventrikulární uzel.

Okruh antiarytmik, kterými je možné tachykardii zastavit, je poměrně široký. Nejprve se vždy pokusíme ovlivnit vedení v AV uzlu vagovými manévry a teprve neuspějeme-li, použijeme farmaka. Suverénním lékem k přerušení paroxysmu je **adenosin** (ADENOCOR, Sanofi-Aventis) v dávce 6–12 mg i.v. jako rychlý bolus. Vyzkoušet můžeme i.v. podání antiarytmik třídy IC – **propafenonu**, **flekainidu**, event. i betablokátory. Protože účinek **verapamilu** na vedení v akcesorní dráze je nepředpověditelný, raději se mu vyhneme. **Digoxin** je

kontraindikován! Podobně jako verapamil může zkrátit refrakterní periodu přídatné dráhy a usnadnit vznik maligních arytmí. Při hemodynamicky závažných arytmích je alternativou farmak elektrická kardioverze nebo programovaná elektrická stimulace síní nebo komor.

K dlouhodobé farmakologické profylaxi záchvátů tachyarytmií použijeme především antiarytmika třídy IC – *propafenon*, *flekainid*, která modifikují elektrofyzilogické vlastnosti přídatné dráhy. Účinná jsou i antiarytmika třídy III – *amiodaron* a *sotalol*.

Vzhledem k vysokým rizikům dlouhodobé léčby antiarytmiky je dnes jednoznačně metodou volby **katetrizační radiofrekvenční ablace akcesorní dráhy**, která prakticky vytlačila chirurgické přetěti dráhy. Výsledky katetrizační ablace jsou ve zkušených rukou vynikající, proto by se jí měli podrobit všichni symptomatictí nemocní.

1.3.4 Léčba komorových arytmí

Náš pohled a přístupy k léčení komorových arytmí se v posledních letech dramaticky změnil. Způsobila to řada faktorů, např. stanovení rizika, které tyto arytmie v konkrétních klinických situacích představují i které s sebou nese dlouhodobá antiarytmická léčba, a zdokonalování nefarmakologických způsobů léčení. Od snahy léčit každou komorovou arytmií došlo k posunu léčit pouze ty arytmie, jejichž riziko převyšuje riziko antiarytmické léčby (risk-to-benefit ratio).

Z klinického hlediska dělíme komorové arytmie na benigní a maligní, hrubým vodítkem může být **klasifikace klinické závažnosti komorových arytmí podle**

Tab. 1.10 Klasifikace klinické závažnosti komorových arytmí podle Lowna

Třída	Typ poruchy rytmu
0	žádné VES
I	monomorfní VES, méně než 30/h
II	monomorfní VES, více než 30/h
IIIa	polymorfní VES
IIIb	vázané VES (bi-, tri-...geminie)
IVa	salvy VES (kuplety, triplety)
IVb	nepřetrvávající VT
V	fenomén R/T, přetrvávající VT

VES – předčasný komorový stah, komorová extrasystola,
VT – komorová tachykardie

Lowna (tab. 1.10), která se obvykle také používá při hodnocení záznamů ambulantního monitorování EKG (tzv. Holter).

1.3.4.1 Benigní komorové arytmie

Mezi benigní komorové arytmie patří monomorfní nebo polymorfní komorové extrasystoly bez fenoménu R na T a nesetřvalá komorová tachykardie. U nemocných po infarktu myokardu jsou sice nepříznivým prognostickým znakem, jejich potlačení antiarytmiky ale prognózu nezlepší, spíše naopak (viz výsledky studie CAST). Důvodem k zahájení léčby může být intenzivní a subjektivně nepříjemné vnímání arytmí některými nemocnými. V tomto případě podáváme přednostně betablokátory – *metoprolol*, *bisoprolol* a další, samozřejmě při respektování všech jejich kontraindikací. Pouze při jejich selhání volíme jiná, co nejméně toxická antiarytmika, např. *propafenon* (RYTMONORM, Abbott, PROLEKOFEN, Lek Pharmaceuticals, a další) nebo *amiodaron* (CORDARONE, Sanofi-Aventis, SEDACORON, Ebewe, a další).

1.3.4.2 Maligní komorové arytmie

Maligní komorové arytmie, tj. setřvalá komorová tachykardie (arbitrárně trvající déle než 30 s) a komorová fibrilace, jsou nejčastější příčinou náhlé smrti z kardiovaskulárních příčin. Mohou se objevit prakticky u každého srdečního onemocnění, typické jsou pro hypertrofickou kardiomyopatii, ale nejčastější jsou u akutních i chronických forem ischemické choroby srdeční. Spouštěcím mechanismem mohou být maligní komorové extrasystoly (typu R na T). Komorové arytmie, které se objeví v prvních 48 hodinách akutního infarktu myokardu, jsou projevem abnormální automaticity paraneokrotické ischemické zóny myokardu. Většinou dobře reagují na antiarytmika třídy IB. Podáváme *trimekain* (MESOCAIN, Zentiva), v závažných situacích 100–200 mg i.v. jako bolus, na který pak navazuje kontinuální infuze 2–4 mg/min.

Reperfuze komorové arytmie, objevující se po rekanalizaci uzavřené věnčité tepny při úspěšné trombolýze, není většinou třeba léčit.

Setřvalá komorová tachykardie – O způsobu léčby rozhoduje klinický stav nemocného. Dojde-li k hemodynamickému zhroucení, provádíme okamžitou **elektrickou kardioverzi** výbojem 150–300 J v krátkodobé celkové anestezii. K anestezii použijeme např. *midazolam* (DORMICUM, Roche, inj. 15 mg) 1 amp. i.v. nebo

kombinaci 10 mg **diazepamu** (APAUIN, Krka, inj. 10 mg) se 2 ml **fentanyl**u i.v. (FENTANYL, Janssen, Ratiopharm nebo Torrex, inj. 10 ml/0,5 mg). U hemodynamicky stabilizovaných nemocných nebo v případě, že nemáme k dispozici defibrilátor, se pokusíme o **farmakologickou kardioverzi** 100–200 mg **trimekainu** (MESOCAIN, Zentiva) i.v. Další účinné antiarytmikum třídy IB – **bretylium-tosylát** (BRETLYATE, Wellcome) u nás není registrován. Na specializovaných pracovištích je alternativní metodou volby ukončení komorové tachykardie **programovaná elektrická stimulace komor**.

Komorová fibrilace – Jedinou účinnou metodou léčby komorové fibrilace je **elektrická kardioverze**.

Recidivující setrvalé komorové tachykardie bez souvislosti s akutní ischemií myokardu vznikají obvykle mechanismem re-entry v arytmogenním fokusu (substrátu), např. v okraji jizvy po infarktu, ale také při fibróze myokardu nebo u kardiomyopatie pravé komory (tzv. arytmogenní dysplazie pravé komory). Představují vysoké riziko náhlé smrti, do jednoho roku od první manifestace umírá 40 % nemocných. Jejich prevence je nesmírně obtížným léčebným problémem. Zkoušení různých antiarytmik je ztrátou času a ohrožením nemocného. Výběr antiarytmika na základě otestování supresibility komorové tachykardie vyvolané programovanou elektrickou stimulací komor nesplnil očekávání vkládané do této metody.

Existují pouze dvě účinné metody léčby. Farmakologickou možností je **amiodaron** (CORDARONE, Sanofi-Aventis, SEDACORON, Ebewe, a další) podávaný dlouhodobě v dávce 200–400 mg denně. Jeho relativně časté nežádoucí účinky (mikroprecipitáty v očních čočkách, vzestup jaterních enzymů, poruchy funkce štítné žlázy, vzácněji těžké neuropatie a intersticiální pneumonitidy) jsou vysoce vyváženy snížením mortality. Nefarmakologickou léčbou je **implantace kardioverteru-defibrilátoru**, která se provádí na specializovaných pracovištích. Tato léčba je velmi účinná, je však také finančně mimořádně nákladná. Lze se též pokusit o lokalizaci arytmogenního substrátu elektrofyzilogickým mapováním a jeho zničení katetrizační **radiofrekvenční ablací**, opět na specializovaném pracovišti.

1.3.5 Léčba bradyarytmií

Možnosti farmakoterapie v léčbě bradyarytmií jsou velmi omezené. Suverénní metodou je **kardiostimulace**. Bradyarytmie (symptomatická sinusová bradykardie, bradyfibrilace síní, junkční rytmus, AV blokády vyššího stupně) mohou být navozeny farmakologicky – léky s výrazným negativně chronotropním a negativně dro-

motropním účinkem, především digoxinem, betablokátory nebo verapamilem. V takovém případě, je-li to možné, inkriminované léky vynecháme. Není-li možné takové léky vynechat, musíme nemocného zajistit kardiostimulací.

Farmakologická léčba je na místě pouze u krátkodobých bradyarytmií nebo k překlenutí času k dočasné či trvalé kardiostimulaci. Použít je možné **atropin** (ATROPIN BIOTIKA, BB Pharma, inj. 0,5 nebo 1 mg) 0,5–1 mg po 3–4 hodinách s.c. nebo i.v. Betamimetikum **izoprenalin** (ISUPREL, Sanofi-Aventis, inj. 0,2 mg) se podává jako bolus v dávce 20–60 µg i.v. nebo v nitrožilní infuzi 0,5–10 µg/min. U nás však není v současnosti k dispozici. Všechny tyto léky by měly být podávány jen při monitorování EKG.

1.4 Farmakoterapie zánětlivých onemocnění srdce

1.4.1 Akutní revmatická horečka

Revmatická horečka, následek infekcí horních cest dýchacích způsobených beta-hemolytickými streptokoky skupiny A, patří v rozvojových zemích stále mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění. U nás je její výskyt stále vzácnější. Často vede ke vzniku chlopních srdečních vad.

Léčba: Nemocný musí být hospitalizován a po dobu aktivity procesu dodržovat klid na lůžku. Protože nikdy nelze spolehlivě vyloučit poškození srdce, podáváme jako protizánětlivou léčbu místo dříve používaných salicylátů vždy **kortikoidy**. Počáteční denní dávka **prednisonu** (PREDNISON LÉČIVA, Zentiva, tbl. 20 mg) je 60 mg, při ústupu klinických i laboratorních známek zánětu dávku postupně snižujeme a při nekomplikovaném průběhu můžeme obvykle do čtyř týdnů lék zcela vysadit. Od počátku onemocnění podáváme vždy **antibiotikum** penicilinové řady (PENICILIN G, Biotika, 1–1,5 mil. j./den i.m., AMPICILIN LÉČIVA, Zentiva, 2 g/24 h p.o., AMOCLEN, Zentiva, 1,5–2 g/24 h p.o. apod.) k eradikaci zbytků předcházející streptokokové infekce.

Po prodělané revmatické horečce je nutná prevence recidiv streptokokových infekcí. Od podávání depotních penicilinů se upustilo pro jejich bolestivost a nepohodlí pro nemocného. V současné době se dává přednost perorálním **penicilinům** (např. V-PENICILIN SLOFAKOFARMA, Zentiva), dvakrát denně 1 tbl. po 500 mg. Při alergii na ně se podávají například polosyntetická erytromycinová antibiotika, např. **roxitromycin** (ROXITHROMYCIN-RATIOPHARM, Ratiopharm, tbl. 150 a 300 mg) nebo

klaritromycin (KLACID, BGP Products Czech Republic, tbl. 250 a 500 mg, CLARITHROMYCIN-TEVA, Teva, tbl. 250 a 500 mg, a další).

1.4.2 Infekční endokarditida

Infekční endokarditida (IE) je život ohrožující onemocnění, mortalita je při postižení nativních chlopní 20–25 %, při postižení umělých chlopní 40–70 %. Dřívější dělení na formu subakutní a akutní ztratilo smysl, protože antibiotická léčba prakticky všech déle trvajících febrilních stavů zcela setřela rozdíly v klinickém obrazu. Postihuje především rizikové jedince, zdravé srdce postihuje vzácně. Vysoké riziko vzniku infekční endokarditidy mají nemocní s implantovanými umělými srdečními chlopněmi, pacienti po již prodělané IE, s vadami aortální chlopně, mitrální insuficiencí a vrozenými srdečními vadami (s výjimkou defektů septa síní typu secundum). U těchto nemocných je naprosto nezbytná **profylaxe infekční endokarditidy** širokospektrými baktericidními antibiotiky při všech výkonech vedoucích k bakteriemii. Jsou to především zákroky:

- v orofaryngeální oblasti, především stomatologické, tonzilektomie a bronchoskopie
- v gastrointestinálním traktu, např. sklerotizace jícnových varixů, dilatace jícnu, chirurgické výkony v oblasti tračníku a žlučových cest a endoskopická vyšetření
- v urogenitálním traktu, např. cystoskopie, dilatace uretry, operace prostaty, operace močového měchýře, vaginální hysterektomie, katetrizace močového měchýře a porod při současné uroinfekci
- v infikovaném terénu, např. incize abscesů apod.

Existuje řada schémat antibiotické profylaxe, která se liší podle typu výkonu (viz též kap. 14.9.1).

Doporučené schéma profylaxe infekční endokarditidy:

- Orofaryngeální oblast: *amoxicilin* (např. AMOCLEN, Zentiva) 3 g p.o. jednu hodinu před výkonem a dalších 1,5 g šest hodin po něm; při alergii na peniciliny pak *klindamycin* (např. DALACIN C, Pfizer, tbl. 150 a 300 mg) dvakrát 300–600 mg p.o.
- Urogenitální nebo gastrointestinální trakt: *ampicilin* (např. AMPICILIN LÉČIVA, Zentiva) 2 g i.m. nebo i.v. + *gentamicin* (např. GENTAMICIN LEK, Lek Pharmaceuticals) 80 mg i.m. nebo i.v. 30 minut před výkonem; při alergii na peniciliny kombinace 80 mg

gentamicinu s 1 g *vankomycinu* (VANCOCIN CP, Eli Lilly) i.v. nebo i.m. jednu hodinu před výkonem.

Léčba: Nemocný s infekční endokarditidou musí být vždy hospitalizován. Hlavním cílem farmakoterapie je co nejrychlejší a úplná eradikace vyvolávajícího infekčního agens antibiotiky. Úspěšnost je tím větší, čím je léčba cílenější. Infekční agens se však bohužel podaří identifikovat jen v malém počtu případů (asi u 20 %). Po opakovaném odběru krve na hemokultury zahajujeme léčbu okamžitě a empiricky. Jakákoliv prodleva s sebou nese nebezpečí devastace srdečních chlopní a vzniku vážných komplikací. Podle dalšího klinického průběhu a event. pozitivního výsledku bakteriologického vyšetření pak výběr antibiotik korigujeme.

Hlavní zásady antibiotické léčby infekční endokarditidy:

- Úzká spolupráce s mikrobiologickou laboratoří a antibiotickým centrem.
- Výběr výhradně baktericidního antibiotika.
- Vysoká dávka antibiotika. Doporučuje se, aby sérové koncentrace byly minimálně osmkrát vyšší než baktericidní koncentrace stanovená *in vitro*.
- Výhradně parenterální podávání antibiotika (i.v. injekce nebo krátké infuze).
- Preference kombinace antibiotik k zajištění co nejširšího spektra účinku.
- Dostatečná délka léčby, jinak hrozí relaps onemocnění. Dříve doporučovaná doba šest týdnů je příliš rigidní. Záleží na vyvolávajícím agens a na klinické a laboratorní odpovědi na léčbu. Nezbytná doba je zpravidla 4–6 týdnů, ale může být i delší.

Empirická léčba je zahajována, neznáme-li infekční agens. Antibiotikum musí být dostatečně širokospektré, aby pokrylo nejčastější vyvolavatele infekční endokarditidy – zlatého stafylokoky, většinu kmenů streptokoků a gramnegativní bakterie. Existuje řada doporučených kombinací, např. *oxacilin* 2 g i.v. po 4 hodinách + *ampicilin* 2 g i.v. po 4 hodinách + *gentamicin* 80 mg i.v. po 8 hodinách.

Výběr a dávkování antibiotik při známém vyvolávajícím agens provádíme vždy po poradě s antibiotickým střediskem.

Hodně diskutovaná a stále kontroverzní je otázka **antikoagulační léčby** u infekční endokarditidy. Jednoznačně odůvodněná je perorální antikoagulace warfarinem jen u nemocných s mechanickými chlopněmi protézami. Hodnoty INR by měly být udržovány v rozmezí 2,5–3,5.

1.4.3 Myokarditidy

Zánětlivá onemocnění myokardu jsou asi nejméně exaktně definovanou skupinou chorob v kardiologii. Zatím nezodpovězena zůstává řada otázek o jejich epidemiologii, etiopatogenezi, diagnostice i léčbě. Příčinou myokarditid může být řada infekčních agens – viry, bakterie, protozoa, metazoa, kvasinky i plísňe. Nejčastější příčinou v našich zeměpisných šířkách v minulosti byli kardiotropní enteroviry, adenoviry, především viry *Coxsackie B*, které vyvolávali 50–70 % případů onemocnění. V současnosti se však epidemiologická situace mění a myokarditidy jsou spojovány především s herpetickými viry či parvovirem B19. Z nevirových infekčních agens, která mohou být příčinou myokarditidy, dominuje v České republice infekce způsobená bakterií *Borrelia burgdorferi*.

V patogenezi hraje roli jednak přímé poškození kardiomyocytů virem, jednak se předpokládá významná účast autoimunitních mechanismů. Virová myokarditida má ve většině případů benigní průběh, u některých nemocných se však může manifestovat těžkým akutním srdečním selháním nebo závažnými arytmiemi. Dilatační kardiomyopatie vzniká na podkladě myokarditidy se označuje jako **zánětlivá kardiomyopatie**.

Léčba: Léčba virové myokarditidy je nespecifická a symptomatická. Nemocné ponecháváme v akutní fázi choroby, tedy zhruba v prvních 2–4 týdnech dle vývoje onemocnění, v klidu na lůžku. I po odeznění akutních příznaků a normalizaci funkce levé komory se fyzická zátěž navyšuje jen pozvolna a plně fyzické zatížení, např. sportovní aktivity, je možné povolit až přibližně po šesti měsících od vzniku myokarditidy. Nevhodná je konzumace alkoholu. Dříve doporučované omezení soli v potravě jako prevence srdečního selhání je nutné jen při vzniku známek srdečního selhání. Vznikne-li však, léčíme ho podle obvyklých zásad diuretiky, inhibitory RAAS a betablokátory (viz kap. 1.2). Objeví-li se závažné arytmie, léčí se podle obvyklých zásad (viz kap. 1.3).

Názory na význam **protizánětlivé a imunosupresivní léčby** jsou velmi rozporuplné. Ve světě i na většině pracovišť u nás je dosud běžně užívanou praxí podávat:

- širokospektré antibiotikum penicilinové (např. AMPICILIN LÉČIVA, Zentiva, nebo AMOCLEN, Zentiva, a další) 1,5–2 g p.o. denně či antibiotikum cefalosporinové (např. ORACEF, Krka, nebo CEFACLEN, Zentiva, a další) 1,5–2 g denně p.o. jako prevenci sekundární bakteriální superinfekce
- nesteroidní antirevmatikum, obvykle *kyselina acetylsalicylovou* (např. ACYLPYRIN, Zentiva) třikrát 0,5–1 g denně

- kortikosteroidy, většinou *prednison* (PREDNISON LÉČIVA, Zentiva, tbl. 5 a 20 mg) v počáteční dávce 40–60 mg denně, která se rychle snižuje při zlepšení klinického stavu

Terapeutický význam ani jednoho z těchto léků však není objektivně prokázán. Léčba antibiotiky se jeví racionální jen při myokarditidě způsobené bakteriální infekcí, nicméně i v této situaci úplně chybějí randomizované klinické studie potvrzující účinnost této léčby. Příčinou, proč takové studie nebyly provedeny, je pravděpodobně skutečnost, že nepodání cílené antibiotické léčby nemocným s průkazem mikrobiálního agens v myokardu je z etického hlediska nepřijatelné. V České republice se v současnosti relativně často vyskytuje myokarditida způsobená borreliovou infekcí. U této tzv. lymeské kardiitidy je indikována tři týdny trvající intravenózní léčba cefalosporiny 3. generace, např. *ceftriaxonem* (CEFTRIAAXON, Kabi, Sandoz nebo Torrex). Tato léčba u většiny nemocných zlepšuje či úplně normalizuje systolickou funkci levé komory a u všech nemocných zlepšuje projevy srdečního selhání.

Myokarditida vzniká nejčastěji na podkladě virové infekce. Zdálo by se proto, že racionální léčbou by měla být **antivirotika**. Chybí však úplně klinické studie jako podklad takové léčby a je nutno konstatovat, že dosavadní klinické zkušenosti jsou spíše špatné. Příčinou může být to, že většina nemocných se dostává k hospitalizaci až s časovým odstupem od vzniku potíží a předpokládaného začátku virové infekce, resp. viremie. Dalším faktorem je také to, že zdaleka ne proti všem virovým agens jsou antivirotika k dispozici.

Imunosupresivní léčba se v současné době zahajuje u nemocných s biopsicky prokázanou zánětlivou infiltrací myokardu, u kterých není zjištěno metodou PCR nebo elektronovou mikroskopií virové či nevirové infekční agens. Obvyklá délka imunosupresivní léčby se pohybuje mezi třemi až šesti měsíci. I pro tuto léčbu jsou však existující doklady rozporuplné. Dvě randomizované studie sice prokázaly, že kombinovaná imunosupresivní léčba *prednisonem* a *azathioprinem* zlepšuje systolickou funkci levé komory a zmírňuje symptomatologii srdečního selhání, ale na druhé straně velká randomizovaná multicentrická studie Myocarditis Treatment Trial, organizovaná americkými National Heart, Lung and Blood Institutes, ukázala, že ani léčba kortikoidy, ani imunosuprese *azathioprinem* (IMURAN, Wellcome) neovlivňují klinický průběh, rychlost normalizace histologického nálezu ve vzorcích z endomyokardiální biopsie ani mortalitu.

1.4.4 Perikarditidy

Zánět osrdečníku je syndrom spojený s charakteristickou bolestí na hrudi, perikardiálním třecím šelestem a ve 30 % také se změnami na EKG. V průběhu onemocnění dojde obvykle k exsudaci tekutiny do perikardu, prokazatelné již v malém množství echokardiograficky. Příčiny zánětu mohou být velmi různorodé – trauma, operace srdce, viry, bakterie a jiná infekční agens, metabolické poruchy (např. uremie), endokrinní choroby (hypotyreóza), autoimunitní choroby, nádory a řada dalších.

Zdaleka nejčastější je, podobně jako u myokarditidy, **virová perikarditida**. Obvyklými vyvolávajícími agens jsou viry Coxsackie, echoviry a nověji také herpetické viry. Protože myokard i perikard jsou většinou postiženy virem současně, jde obvykle o **myoperikarditidu**. Virová infekce je často spíše předpokládána než prokázána, v těchto případech klasifikujeme **perikarditidu** jako **idiopatickou**.

Léčba: Má-li akutní perikarditida známou etiologii, musí být léčba zaměřena na vyvolávající příčinu (např. chirurgický zákrok, antibiotika, antituberkulotika, cytostatika apod.). Při virové nebo idiopatické perikarditidě je léčba podobná jako při virové myokarditidě, tj. symptomatická a nespecifická. V akutní fázi má být nemocný v klidu na lůžku. Bolest dobře reaguje na nesteroidní antirevmatika. Obvykle stačí *kyselina acetylsalicylová* (např. ACYLPYRIN, Zentiva)

v dávce 3–5krát 0,5–1 g nebo *indometacin* (např. INDOMETACIN, Berlin Chemie, supp. 50 a 100 mg) v dávce 3–6krát 50 mg nebo *ibuprofen* (např. BRUFEN, Abbott, tbl. 400 mg, IBALGIN, Zentiva, tbl. 200, 400 a 600 mg, a další) v dávce 3–4krát 400 mg.

Význam kortikoidů je rozporný, obvykle je podáváme jen při těžším průběhu a nedostatečném efektu nesteroidní léčby. Volíme *prednison* (PREDNISON LÉČIVA, Zentiva, tbl. 5 a 20 mg) v dávce 40–80 mg/den a při ústupu příznaků ho obvykle do jednoho týdne zcela vysazujeme. Virová perikarditida má u některých nemocných rekurentní průběh. Recidivy léčíme stejně jako akutní onemocnění, při opakovaných recidivách ponecháváme dlouhodobě malou dávku kortikoidů, např. *prednison* 5–10 mg/den.

Na základě výsledků několika menších klinických studií se prokázal při akutní a rekurující perikarditidě příznivý vliv podávání kolchicinu. Proto současná guidelines doporučují *kolchicin* (COLCHICUM-DISPERT, Pharmaselect International, tbl. 0,5 mg) jako dodatek k protizánětlivé léčbě. Podává se v dávce 0,5 mg dvakrát denně, při špatné toleranci a u lidí s tělesnou hmotností pod 70 kg v dávce 0,5 mg jednou denně po dobu šesti měsíců.

Léčba komplikací perikarditidy je vesměs nefarmakologická. Při hrozící nebo rozvinuté **srdeční tamponádě** se provádí punkční perikardiocentéza, vznikne-li **konstrikční perikarditida**, je řešením chirurgická perikardektomie.

Literatura

- ASCHERMANN, M., WIDIMSKÝ, P., VESELKA, J. (eds.). Kardiologie, 1. a 2. díl. Praha: Galén, 2004.
- BOPE, E. T., KELLERMAN, R. D. (ed.). Conn's Current Therapy 2012. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2012.
- Doporučené postupy České kardiologické společnosti. www-kardio-cz.cz/guidelines.
- FUSTER, V., HARRINGTON, R., NAGULA, J., EAPEN, Z. J. (eds.). Hurst's the Heart. 14th edition. New York: McGraw Hill, 2017.
- HRADEC, J., SPÁČIL, J. Kardiologie. Angiologie. Praha: Univerzita Karlova a Galén, 2001.
- OPIE, L. H., GERSH, B. J. Drugs for the Heart. 8th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013.
- Pharmindex Breviř 2018. Praha: Medical Tribune, 2018.
- TÁBORSKÝ, M., KAUTZNER, J., LINHART, A. Kardiologie. Praha: Mladá Fronta, 2017.
- VÍTOVEC, J., ŠPINAR, J., ŠPINAROVÁ, L., a kolektiv. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2017.
- ZIPES, D. P., LIBBY, P., BONOW, R. O., MANN, D. L., TOMASELLI, G. F. (eds.). Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th edition. Elsevier, 2018.

Farmakoterapie nemocí periferních cév

Debora Karetová, Jiří Spáčil

2.1 Onemocnění tepen

Nejčastějším a nejvýznamnějším chronickým onemocněním periferních tepen je **ischemická choroba dolních končetin** (ICHDK), způsobená aterosklerózou (vzácně vaskulitidou nebo jinou příčinou).

Aterosklerotické postižení se vznikem stenóz je často komplikováno nasedající trombózou. Zúžení nebo uzávěr tepny má za následek ischemii končetiny, která se manifestuje buď pouze při námaze, nebo i v klidu. Léčení chronických stavů je zaměřeno jednak na zmírnění projevů ischemie (klaudikace, klidové bolesti, kožní defekty/gangrény), jednak na ovlivnění základního onemocnění (zábrana progresu aterosklerózy) a na prevenci vzniku komplikující tepenné trombózy.

Akutní tepenný uzávěr je stav emergentní. Jde o ohrožení vitality končetiny, kdy příčinou uzávěru je buď embolizace do periferní tepny (nejčastěji z levostranných srdečních oddílů), nebo trombóza ateroskleroticky postižené tepny, případně bypassu. Léčebný přístup tkví v rekanalizaci postižené tepny embolektomií či trombektomií, případně trombolýzou. Následná antitrombotická léčba (obvykle perorálními antikoagulanty, případně v kombinaci s protidestičkovými léky) má za cíl zabránit recidivě stavu.

2.1.1 Ischemická choroba dolních končetin při ateroskleróze

Prevalence ischemické choroby dolních končetin stoupá s věkem a ve věku nad 50 let je její výskyt udáván v rozmezí 3–12 %, mírně častější je u mužů. Ischemická choroba dolních končetin je charakteristická poklesem systolických periferních tlaků, měřených pomocí sonografie. Pro diagnózu ICHDK je průkazný tzv. ischemický

index $\leq 0,90$ (ABI – ankle-brachial index). Jde o poměr mezi systolickým tlakem na periferní tepně dolní končetiny a systolickým tlakem měřeným na horní končetině. Měření ABI je neinvazivní vyšetření vhodné k diagnostice ICHDK a sledování jejího vývoje. Hodnota $ABI \leq 0,90$ je spojena s dvojnásobným zvýšením celkového rizika úmrtí, především z kardiovaskulárních příčin. Hodnota $ABI > 1,40$ je známkou mediokalcinózy a je také asociována se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod a mortality. Tento náález bývá častější u starých pacientů, zejména s diabetem a s chronickou renální insuficiencí.

Ischemická choroba dolních končetin má dle Fontainovy klasifikace čtyři stadia: asymptomatické stadium, stadium klaudikací, stadium klidových bolestí a stadium defektů. Asymptomatických nemocných je dvakrát až třikrát více než typicky klaudikujících.

Nemocní jsou ohroženi zejména zvýšenou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou (k amputaci končetiny dospějí jen 1–2 % léčených pacientů), proto každý nemocný s ICHDK vyžaduje intenzivní terapii k zábraně progresu aterosklerózy, obdobně jako nemocný s ischemickou chorobou srdce (ICHS).

2.1.1.1 Léčba základní příčiny ICHDK – aterosklerózy

Vzhledem k tomu, že ve většině případů je postižení způsobeno aterosklerotickým procesem, je klíčovým přístupem **intervence rizikových faktorů aterogeneze** (kouření, dyslipidemie, hypertenze či diabetu), přičemž hlavními riziky pro vznik ICHDK jsou nikotinismus a diabetes mellitus. Důležitá je i **profylaxe okluze tepen** antitrombotickou medikací (zejména protidestičkovými léky). Nezbytnou součástí léčby

je také úprava stravovacích zvyklostí (dieta středomořského typu), často je žádoucí snížení hmotnosti a stimulace nemocných k vyšší pohybové aktivitě (optimálně delší každodenní chůze, případně cviky k rozvoji kolaterálního oběhu). U většiny nemocných ale musíme přistoupit k farmakoterapii.

U ischemické choroby dolních končetin je největším rizikem pro její vznik i progresi onemocnění **kouření cigaret** (spolu s diabetes mellitus). Po zanechání kouření riziko zřetelně klesá. Předpokladem intervence je zjištění stavu abúzu nikotinu. Při každém vyšetření je žádoucí jít cestou algoritmu „5 A“:

- *ask* – zjištění, zda nemocný kouří, kolik a jak dlouho
- *advise* – opakované vyjádření lékaře o škodlivosti kouření a naléhavá rada k ukončení abúzu
- *assess* – určení, zda nemocný je ochoten přestat kouřit
- *assist* – pomoc s náhradkami, případně zorganizování behaviorální asistence
- *arrange* – organizace pomoci (od vydání receptu po případné objednání k lékaři ve specializovaném centru)

Řešíme závislost psychosociální i závislost somatickou, vyplývající z krátkodobé stimulace nikotinových receptorů $\alpha 4\beta 2$ v nucleus accumbens v mozku. Zde je na místě léčba agonisty těchto receptorů, které je dlouhodobě stimulují a brání abstinčním příznakům. Optimální léčbou je *vareniklin* (CHAMPIX) a *nikotinová náhradní terapie* (NNT) ve formě náplastí, žvýkaček apod. Zlepšení výsledku léčby lze dosáhnout také *bupropionem* (WELLBUTRIN nebo ELONTRIL), který je výhodný i z jiného pohledu: díky jeho podobnosti s amfetaminem se snižuje chuť k jídlu, která bývá u abstinujících kuřáků zvýšena. Je nutno zdůraznit, že farmakologická léčba zvyšuje až trojnásobně šanci na dosažení abstinence, i když ani ta nepřináší 100% vyléčení.

Diabetes mellitus a porušená glukózová tolerance značně zvyšují riziko vzniku a progresu ICHDK, a to i s vysokým rizikem vzniku gangrény a amputace. Snažíme se o kompenzaci stavu a dosažení cílových hodnot – glykemie nalačno pod 6 mmol/l a koncentrace hemoglobinu A_{1c} pod 45 mmol/mol. Dobrou kompenzací jsme schopni lépe ovlivnit riziko vzniku mikrovaskulárních než makrovaskulárních komplikací. Přísná kontrola glykemie se zdá být zásadní u mladších nemocných bez vaskulárních komplikací, zatímco u starších nemocných s vyvinutými kardiovaskulárními komplikacemi již není její benefit tak jasně prokázán a převládá obava z hypoglykemií. Při výběru antidiabetika je třeba dát přednost lékům s jasně doloženým příznivým vlivem na prognózu. Zde jsou na prvním místě inzulínové senzibilizátory a z nich především *metformin*. Jeho

předností je doložený efekt nejen na pokles glykemie, ale též na snížení mortality.

Dyslipidemie je dobře známým rizikovým faktorem aterosklerózy, uplatňujícím se i u nemocných s periferní ischemií. Mnoho klinických studií prokázalo benefit hypolipidemik u nemocných s aterosklerotickým postižením, zejména v přítomnosti ICHS. O vlivu hypolipidemik na nemocné s ICHDK máme data z vyhodnocení těchto podskupin v širší koncipovaných studiích. Důležitá je úprava stravovacích zvyklostí (dieta středomořského typu, snížení kalorického příjmu u obézních), obvykle je ale nutno přistoupit i k farmakoterapii.

Cílem léčby u nemocných s ICHDK je hodnota LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l, případně snížení o minimálně 50 % při výchozí hodnotě v pásmu 1,8–3,5 mmol/l. Nemocní s ICHDK jsou považováni za vysoce rizikové z hlediska kardiovaskulární morbidity a mortality a tomu odpovídají i přísná kritéria pro korekci hladin LDL-cholesterolu.

Obvykle při smíšené dyslipidemii podáváme **statiny**. Při výběru konkrétního léčiva ze skupiny statinů je optimální *rosuvastatin* či *atorvastatin*, při vzniku myalgií či myopatií je nejvhodnější *fluvastatin*, případně redukce dávky stávajícího statinu. I minimální dávka statinu je výhodnější než jeho úplné vynechání. Vedlejším benefitem této léčby je to, že podávání statinů (dle výsledků několika studií) vedlo i k prodloužení klauzikační vzdálenosti (např. u atorvastatinu). V případě, kdy nebylo dosaženo cílových hodnot, kombinujeme statin s *ezetimibem*.

Léčebné strategie cílené na zvýšení HDL-cholesterolu se ukázaly jako málo účinné. Při vzácné izolované hypertriglyceridemii podáváme **fibráty**.

Perspektivní léčbou je inhibice proproteinové konverze subtilisin-kexinového typu 9 – **inhibitory PCSK9**. Dosavadní zkušenosti s tímto typem léčby jsou velmi slibné, a to jak z hlediska účinnosti, tak i bezpečnosti (podrobněji viz kap. 13.8).

Možnosti snížení obsahu LDL-cholesterolu, zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu či snížení koncentrace triglyceridů shrnuje *tabulka 2.1*.

Obezita (BMI > 30) i **nadváha** (BMI > 25) u nemocných s ICHDK mechanicky zatěžuje svaly končetin, a zvyšuje tak metabolické nároky na její prokrvení, zhoršuje klauzikační a znesnadňuje prokrvení kůže nohou vystavené tlaku. K tomu se přidružuje i nepříznivé ovlivnění celkového metabolismu a dochází k rozvoji **metabolického syndromu** (syndromu inzulínové rezistence). Základem léčby je změna životního stylu a zejména snížení příjmu a zvýšení výdeje energie, což však u osob s klauzikačními bývá obtížné.

Tab. 2.1 Možnosti snížení obsahu cholesterolu v LDL, zvýšení koncentrace HDL či snížení koncentrace triglyceridů

Mechanismus účinku	Léčebná strategie
snížení příjmu cholesterolu v potravě	dietní opatření
snížení podílu absorbovaného cholesterolu (z potravy a z enterohepatálního cyklu)	<i>ezetimib</i> fytoosteroly v potravě
snížení syntézy cholesterolu (zejména v játrech)	statiny: <i>atorvastatin</i> 10–80 mg <i>rosuvastatin</i> 5–20 mg méně užívané: <i>fluvastatin</i> 80 mg, <i>simvastatin</i> 10–40 mg
zvýšení katabolizmu cholesterolu (konverzí na žlučové kyseliny)	pryskyřice
zvýšení vychytávání cholesterolu v LDL v játrech a ve tkáních	inhibitory PCSK9
snížení nabídky apoB100 k syntéze aterogenních lipoproteinů	inhibitory PCSK9
stimulace syntézy apoA1 (dominantního lipoproteinu v HDL)	fibráty: <i>fenofibrát</i>
aktivace lipolýzy (aktivace lipoproteinové lipázy)	fibráty, ω 3-NMK

apoB100 – apolipoprotein B100, apoA1 – apolipoprotein A1, HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoprotein), LDL – lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoprotein), PCSK9 – proproteinová konvertáza subtilisin-kexinového typu 9, ω 3-NMK – ω 3-nenasycené mastné kyseliny

Arteriální hypertenze je dalším rizikovým faktorem, který je přítomen u velkého procenta nemocných s ICHDK a významně ovlivňuje jejich prognózu.

Doporučena je cílová hodnota tlaku krve (TK) < 140/90 mmHg (cílový diastolický TK $\leq$ 85 mmHg u pacientů s diabetem). Systolický TK by neměl být snížen pod 110–120 mmHg. U starších a „křehkých“ nemocných mají být cílové hodnoty dosahovány jen v případech, pokud jsou dobře tolerovány a nedochází k ortostatické hypotenzi. Doporučuje se rovněž dodržovat náležitý životní styl a omezit příjem soli (< 5 g/den).

Léčebná strategie je postavena na blokádě hyperaktivovaných regulačních mechanismů (inhibitory ACE, sartany, blokátory aldosteronových receptorů a beta-blokátory či blokátory alfa- a beta-receptorů), na snížení periferní cévní rezistence (blokátory kalciového kanálu, inhibitory ACE, sartany, alfablokátory a centrální vazodilatancia), na snížení objemu cirkulující tekutiny (diuretika, blokátory aldosteronových receptorů) a na úpravě případné hyperkinetické cirkulace (betablokátory). Vhodná je kombinace antihypertenziv s různým mechanismem účinku.

Obecně platí, že lékem první volby jsou zpravidla inhibitory ACE (ACEI) či blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany), zejména při intoleranci ACEI, obdobně výhodné jsou blokátory kalciového kanálu. Jako třetí lék

do kombinace pak volíme diuretikum. U mladších hyperteniků, zejména se známkami vyšší sympatotonie a hyperkinetické cirkulace, jsou vhodné betablokátory.

Často diskutovanou otázkou je vhodnost podávání betablokátorů u nemocných s ICHDK – nejsou kontraindikovány, ale neměly by být podávány jako monoterapie. Dáváme přednost kardioselektivním betablokátorům, např. *metoprololu*, *bisoprololu*, *betaxololu*, nebo betablokátorům s vazodilatačním účinkem, např. *celiprololu* (tab. 2.2).

O vlivu antihypertenzní medikace na nemocné s ICHDK máme data z velkých studií, zahrnujících nemocné s diagnózou ICHDK. U stabilních nemocných s ICHDK platí, že cílové hodnoty by měly být totožné jako u jiných pacientů léčených pro arteriální hypertenzi, pouze u nemocných s kritickou končetinovou ischemií do vyřešení stavu tolerujeme i hodnoty vyšší.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu mají kromě příznivých účinků na hemodynamiku i možné přímé antisklerotické účinky, které jsou nezávislé na poklesu krevního tlaku, a stávají se tak součástí léčby aterosklerózy. U některých z nich bylo popsáno i prodloužení klaudikační vzdálenosti (např. *ramipril* ve studii HOPE). Obdobně *perindopril* proti placebo ve studii EUROPA snížil riziko kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu nebo srdeční zástavy o 20 %,

Tab. 2.2 Rozdělení antihypertenziv podle dokladu o působení

základní skupina	inhibitory ACE
	blokátory receptoru AT ₁ pro angiotenzin II (sartany)
	betablokátory
	blokátory kalciového kanálu
	diuretika a blokátory mineralokortikoidních receptorů
vedlejší skupina	alfablokátory
	centrálně působící antihypertenziva

konzistentně tomu tak bylo i v podskupině nemocných s ICHDK. Porovnání monoterapie telmisartanem ve studii ON TARGET s ramipilem a současně i s kombinací obou léků vedlo k závěru, že *telmisartan* je stejně účinný jako ramipril z hlediska snížení kardiovaskulárních úmrtí, infarktů, iktů nebo hospitalizací pro srdeční selhání, a toto platilo i pro podskupinu nemocných s ICHDK.

Pravidelná fyzická aktivita má příznivý vliv jak na prevenci progresu aterosklerózy (zlepšuje fyzickou zdatnost, kardiovaskulární výkonnost), tak na výkonnost ischemického svalu (zlepšuje metabolické děje ve svalu). Doporučuje se cvičit alespoň 30 minut denně pětkrát týdně, optimální je dózovaný skupinový trénink pod dohledem.

Ochranný vliv může mít pravidelná **střídmá konzumace alkoholu** (průměrná denní dávka asi 20 g alkoholu u žen a 30 g u mužů), nicméně tento druh „léčby“ nelze nemocným doporučovat vzhledem k obavám z nedodržování konzumace uvedeného malého množství.

Souhrn – intervence rizik aterosklerózy u nemocných s ICHDK:

- Optimální léčebná strategie u nemocných s ICHDK (tzv. best medical treatment – BMT): Každý symptomatický nemocný s periferním aterosklerotickým postižením (bez ohledu na lokalizaci) by měl být léčen statiny či kombinací statinu s dalším hypolipidemikem (nejčastěji *ezetimibem*) s cílem dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu $\leq 1,8$ mmol/l (nebo snížení hladiny o více než 50 % při původní výchozí hodnotě 1,8–3,5 mmol/l) a současně některým z protideštičkových léků (viz kap. 2.1.1.2).
- Další léky závisí na ostatních komorbiditách. Pravidelná pohybová aktivita a optimalizace tělesné hmotnosti jsou dalšími důležitými cíli léčby.

2.1.1.2 Antitrombotická léčba

Součástí léčby nemocných se symptomatickým onemocněním periferních tepen na bázi aterosklerózy je prevence komplikující nasedající trombózy některým z protideštičkových léků. Protideštičková léčba má významně příznivý vliv na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Antikoagulancia (viz též dále a kap. 7.8.4.1) se uplatňují méně, ale významné místo mají jak v prevenci periferních embolizací (kdy zdrojem může být trombus v levé síni, komoře nebo aortě, případně ve výduti periferní tepny), tak v prevenci rekurencí uzávěrů tepen (např. po akutním tepenném uzávěru emboligenní etiologie je indikována doživotní antikoagulační léčba). Jejich užití u nemocných s chronickou stabilní ICHDK je ojedinělé a většinou je indikováno právě z důvodů přidružených nemocí (nejběžněji při fibrilaci síní). Přínosné může být jejich podávání u některých typů rizikových periferních žilních bypassů k udržení jejich průchodnosti.

Protideštičkové léky, méně vhodně nazývané antiagregační léky nebo antiagregancia (viz též kap. 7.8.4.2), působí inhibicí primární (destičkové) hemostázy a jsou užívána k profylaxi a léčbě atherotrombotických příhod v oblasti arteriálního řečiště. Destičky hrají významnou roli i při vzniku ateromu, a to prostřednictvím destičkového růstového faktoru (PDGF – platelet-derived growth factor), který stimuluje proliferaci hladkých svalových buněk, a faktoru IV, který poškozuje endotel. Trombocyty dále produkují tromboxan A₂, který má nežádoucí vazokonstrikční účinek. Bylo také prokázáno, že i samotnou protideštičkovou léčbou lze dosáhnout prodloužení klauzikační vzdálenosti.

Protideštičkové léky inhibují hemostázu na různých stupních vývoje trombu, nejčastěji trombocyty ve fázi aktivace a sekrece. Zde se využívá zpravidla inhibice syntézy tromboxanu A₂ (acetylsalicylovou kyselinou – ASA) nebo blokáda receptorů pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂ (zpravidla *klopidogrelem*, event. *prasugrelem* nebo *tikagrelorem*). Dostupné je i zvýšení nabídky adenosinu s aktivací stabilizačních receptorů A₂ (*dipyridamolem*, *tikagrelorem* či *cilostazolem*) nebo stabilizace trombocytu zvýšením nabídky cAMP inhibicí degradace fosfodiesterázou 3 (*cilostazolem*). Ostatní strategie se v angiologii užívají méně nebo jsou nedostupné. Přehled protideštičkových léků podává *tabulka 2.3*.

Kyselina acetylsalicylová (např. ANOPYRIN, GODASAL) má dosud nejširší užití. Působí ireverzibilní acetylaci katalytického centra cyklooxygenázy, klíčového enzymu pro syntézu tromboxanu A₂ (prostanoidu aktivujícího

Tab. 2.3 Protideštičkové léky – rozdělení podle mechanismu účinku (hvězdičkou jsou vyznačeny léky dostupné v ČR)

Inhibitory adheze	
ve fázi klinického hodnocení	
Inhibitory aktivace	
blokátory ADP receptoru P2Y ₁₂	ireverzibilní: <i>klopidogrel*</i> , <i>prasugrel*</i> , případně <i>tiklopidin*</i>
	reverzibilní: <i>tikagrelor*</i> a <i>kangrelor*</i>
blokátory syntézy TXA ₂ (inhibitory COX)	ireverzibilní: <i>kyselina acetylsalicylová*</i> , <i>triflusal</i>
	reverzibilní: <i>indobufen</i>
blokátory receptoru TPβ pro TXA ₂	<i>terutroban</i>
aktivátory receptoru TPα pro PGI ₂	<i>prostaglandin I₂</i> , <i>prostaglandin E₂*</i> a analoga
aktivace adenosinového receptoru A ₂ (inhibitory zpětné absorpce adenosinu)	<i>tikagrelor*</i> , <i>cilostazol*</i> , <i>dipyridamol</i>
blokátory serotoninových receptorů	<i>naftidrofuryl*</i> , <i>sarpogrelat</i>
blokátory trombinových receptorů typu PAR-1	<i>vorapaxar</i>
inhibitory PDE-3	<i>cilostazol*</i>
Inhibitory agregace	
blokátory receptoru IIb/IIIa	<i>abciximab*</i> , <i>eptifibatid*</i> , <i>integrilin</i>

ADP receptoru P2Y₁₂ – receptory pro adenosindifosfát, podtyp P2Y₁₂; receptory TPβ pro TXA₂ – tromboxan-prostaglandinové receptory beta; receptory TPα pro PGI₂ – tromboxan-prostaglandinové receptory alfa; PAR-1 – proteázou aktivované receptory 1; PDE-3 – fosfodiesteráza 3

trombocyty a zvyšujícího napětí hladké svaloviny cévní stěny). Díky ireverzibilní blokádě přetrvává účinek po celou dobu cirkulace trombocytu (tj. 5–10 dnů). Primární hemostáza je plně funkční až 3–4 dny po vysazení léčiva. Účinek v prevenci atherotrombotických komplikací je prokázán od dávky 75 mg denně. Použití vyšších dávek je spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků.

Kyselina acetylsalicylová je slabou kyselinou, která se optimálně resorbuje nedisociovaná v kyselém prostředí, při pH nižším než 3,5. Aplikace inhibitorů protonové pumpy pH zvyšují, a dochází tím ke snížení a zpomalení resorpce. Obdobně snížený efekt může mít podávání ASA ve formě enterosolventních tablet.

Limitací použití ASA je zejména výskyt dyspepsie horního typu (uvádí se ve 4–13 %). Krvácení do zažívacího traktu (především z poškození žaludeční sliznice hemoragickou gastropatií) nastává asi u 3 % léčených. Riziko mozkového krvácení je malé (0,3 %). Na ASA může vzniknout i alergická reakce.

Malá část pacientů může být na léčbu ASA rezistentní (pravá rezistence), nicméně častěji je za selháním léčby neužívání léku. Laboratorní testování rezistence je dostupné ve specializovaných hematologických laboratořích a v případě průkazu rezistence na ASA (laboratorní nebo klinické – tj. např. recidiva okluze tepny i při

přesném užívání) je možno dávku ASA zvýšit nebo je nutné přejít na jiný protideštičkový lék.

Výhody podávání kyseliny acetylsalicylové celkově jasně převažují a je indikována u všech symptomatických pacientů nebo u nemocných se současnou aterosklerózou v koronárním či mozkovém řečišti. Podle současných doporučení není ASA indikována u asymptomatických nemocných s izolovanou periferní aterosklerózou (lehké formy ICHDK).

Představitelé **thienopyridinových blokátorů receptorů pro ADP** jsou ireverzibilně působící *klopidogrel*, *tiklopidin* a *prasugrel* a reverzibilní *tikagrelor*. Všechny thienopyridinové blokátory kromě tikagreloru jsou pro léčiva a je nutná jejich konverze na aktivní metabolit. Obsazují receptor P2Y₁₂ pro ADP, a tlumí tak aktivaci trombocytu zprostředkovanou tímto působkem. Primární hemostáza se obnovuje za 2–4 dny po vysazení blokátoru receptorů pro ADP, tedy obdobně působení ASA. K zajištění účinku je potřeba inhibovat 70–80 % cirkulujících trombocytů, přičemž denně se obnovuje 10–20 % z celkového množství (v určitých situacích, např. u diabetiků, je obrát trombocytů větší, proto i délka plného účinku může být kratší).

Klopidogrel (např. TROMBEX, tbl. 75 mg), podávaný jedenkrát denně, potřebuje k bioaktivaci několik

enzymů. Bioaktivace je kriticky závislá na dostatečné aktivitě funkčního izoenzymu CYP2C19. Oxidáza CYP2C19 je však polymorfní (interindividuálně různé aktivní). Při inhibici CYP2C19 (např. blokátory protonové pumpy) či geneticky podmíněné nízké aktivitě (u nemocných s jednou či oběma inaktivními alelami) je bioaktivace klopidoogrelu nedostatečná a účinek léčby může selhat. V populaci může být až čtvrtina léčených

semi- nebo non-respondéry na klopidoogrel. Je možno hematologicky testovat, zda léčený pacient na léčbu odpovídá nebo je rezistentní.

Prasugrel (EFIENT, tbl. 10 mg), který se podává v nasycovací dávce 60 mg a poté v dávce 10 mg jedenkrát denně, je též aktivován sérií izoenzymů CYP (včetně CYP2C19), nicméně ani při nízké aktivitě těchto oxidáz nedochází k degradaci prasugrelu na inaktivní

Tab. 2.4 Indikace protidestičkové léčby (a antikoagulační léčby) ve specifických situacích

Indikace	Léčebná strategie	Délka léčby
Ischemická choroba dolních končetin (event. horních končetin)		
symptomatická ICHDK (event. i asymptomatická ICHDK u nemocných kardiovaskulárně rizikových)	<i>klopidoogrel</i> či <i>kyselina acetylsalicylová</i>	dlouhodobě
ICHDK ve stadiu kritické končetinové ischemie (CLI)	<i>klopidoogrel</i> či <i>kyselina acetylsalicylová</i> , event. v kombinaci s prostanoidy (při nemožnosti revaskularizace)	dlouhodobě
akutní tepenná ischemie na podkladě embolie či trombózy	antikoagulace <i>heparinem</i> , reperfuze chirurgicky nebo endovaskulárně – trombolýzou, případně kombinací postupů (trombaspirací, farmako-mechanickou lýzou apod.)	akutně
	antikoagulační perorální medikace (<i>warfarin</i> nebo NOAC při fibrilaci síní)	dlouhodobě
ICHDK s revaskularizací periferních tepen angioplastikou (s implantací stentu nebo bez ní)	duální léčba <i>klopidoogrel</i> + <i>kyselina acetylsalicylová</i>	1(–3) měsíce po výkonu
	následně: preference monokomponentní protidestičkové léčby nad duální	dlouhodobě
ICHDK s revaskularizací periferních tepen implantací žilního bypassu	<i>klopidoogrel</i> či <i>kyselina acetylsalicylová</i> , preference monokomponentní protidestičkové léčby nad duální; zvážení antikoagulační medikace (po okluzi bypassu, případně při problematickém výtoku z bypassu), při nízkém riziku krvácení v kombinaci s ASA nebo klopidoogrelem	dlouhodobě
ICHDK s revaskularizací periferních tepen implantací cévní protézy (protetický bypass)	<i>klopidoogrel</i> či <i>kyselina acetylsalicylová</i> , po okluzi bypassu duální léčba, event. <i>warfarin</i>	dlouhodobě
Prevence systémové embolie a prevence recidivy iktu ischemické etiologie		
fibrilace síní při nízkém riziku trombembolie (CHA ₂ DS ₂ -VASc skóre = 1) či při kontraindikaci antikoagulační léčby	<i>kyselina acetylsalicylová</i>	dlouhodobě
fibrilace síní při vyšším riziku trombembolie (CHA ₂ DS ₂ -VASc skóre > 1) a při kontraindikaci antikoagulační léčby	<i>kyselina acetylsalicylová</i> + <i>klopidoogrel</i>	dlouhodobě
stav po cévní mozkové příhodě ischemické (ne-emboligenní etiologie)	<i>klopidoogrel</i> či <i>kyselina acetylsalicylová</i>	dlouhodobě

ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, NOAC – nová perorální antikoagulancia (apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran)

metabolity, bioaktivace je pouze zpomalena. Výhodou tedy je spolehlivost účinku. V porovnání s klopido-grelem je také rychlejší nástup účinku – za 30–60 minut. Eliminace je převážně renální.

U nemocných po akutních koronárních příhodách byl prasugrel ve studiích účinnější než klopido-grel. Nevýhodou je absence dokladů o efektu v rámci profylaxe atherotrombotických příhod u nemocných s nekoronární lokalizací aterosklerotického poškození.

Tikagrelor (BRILIQUE, tbl. 90 mg), jehož sytící jednorázová dávka je 180 mg a chronická 90 mg dvakrát denně, je jediný reverzibilní inhibitor receptorů pro ADP. Má dvojitý mechanismus účinku: vedle blokády receptoru pro ADP inhibuje zpětný transport adenosinu z plazmy do erytrocytu (re-uptake). Zvýšená koncentrace adenosinu v plazmě aktivuje adenosinové receptory, např. i v dechovém centru (tím ale vede u části nemocných k nutnosti vysazení léčby pro pocit dušnosti). Tikagrelor je vlastní účinnou látkou, není nutná konverze na aktivní metabolit. Po perorálním podání se rychle resorbuje, nástup účinku je po 30–60 minutách, eliminační poločas se pohybuje mezi 6 až 13 hodinami. Biodegradován je izoenzymem CYP3A4 a vylučován játry do žluči. U nemocných po akutních koronárních příhodách byl tikagrelor účinnější než klopido-grel.

Efekt třetí generace blokátorů receptorů pro ADP (*prasugrelu* a *tikagreloru*) v indikaci léčby ICHDK či mozkové příhody je prověřován, nicméně zatím nejsou pozitivní důkazy o přínosu nových léků proti stávajícím (např. efekt tikagreloru oproti klopido-grelu nebyl ve studii EUCLID vyšší).

Přehled doporučené léčby v jednotlivých indikacích podává [tabulka 2.4](#).

Souhrn – antitrombotická léčba u symptomatické ICHDK:

- Indikovaná je celoživotní protidestičková léčba *kyseleinou acetylsalicylovou* v dávce 75–100 mg denně nebo *klopido-grelem* v dávce 75 mg denně s mírnou preferencí.
- Duální léčbu (ASA s klopido-grelem) podáváme pouze dočasně, po angioplastikách a implantacích stentů (většinou po dobu jednoho měsíce). U nekomplikovaných bypassů podáváme většinou také pouze protidestičkovou monoterapii. Pro udržení průchodnosti rizikových žilních bypassů (špatný výtok apod.) se v některých studiích ukázala výhodnější antikoagulační medikace, u rizikových protetických bypassů se naopak zdá být lepší protidestičková léčba.
- Výjimečně kombinujeme antikoagulační léčbu s ASA nebo s klopido-grelem u stavů po rizikových intervencích v oblasti bércevého řečiště, k udržení průchod-

nosti pedálních bypassů, po okluzi a znovuotevření bypassů apod. Pokud je riziko navození hemoragie touto kombinovanou léčbou pro pacienta vysoké, pak preferenčně léčíme pouze antikoagulačním lékem.

2.1.1.3 Léčba ischemie končetin

Při stenóze a zejména obliteraci tepny je přítomna porucha perfuze končetiny, která je v různé míře kompenzována rozvojem kolaterálního oběhu.

Ischemie se obvykle projevuje nejdříve při zvýšení nároků na prokrvení v pracujících svalech – mluvíme o **klaudikačním stadiu onemocnění** (Fontainova klasifikace IIa – klaudikace nad 200 m, IIb – klaudikace pod 200 m; event. Rutherfordova klasifikace I/1, I/2, I/3).

Při progresi choroby je prokrvení nedostatečné i v klidu a ischemie je nejvýraznější na periférii končetiny (prsty, pata, nárt). Vznikají zprvu noční a pak trvalé **klidové bolesti**, dále **kožní defekty a gangrény** (Fontainova klasifikace III, resp. IV; podle Rutherfordovy klasifikace II/4, resp. III/5 a III/6). Bývá značně snížený distální krevní tlak (kotníkový tlak pod 50 mmHg nebo palcový pod 30 mmHg). Trvá-li tento stav více než 14 dnů, mluvíme o **kritické končetinové ischemii** (CLI – critical limb ischemia), kdy je vysoké riziko ztráty končetiny. Nově se zavádí i termín **chronic limb threatening ischemia** (CLTI), kde je viabilita končetiny ohrožena kromě ischemie i dalšími faktory – zejména infekcí (jak tomu bývá např. u syndromu diabetické nohy).

Zásadním terapeutickým postupem v léčbě ischemie jsou **cvičení**, **farmakoterapie** (tzv. konzervativní léčba) a **revaskularizační výkony** – periferní angioplastika (perkutánní transluminální angioplastika – PTA), většinou v kombinaci se stentingem, nebo endarterektomie nebo implantace bypassů, případně další výkony, i hybridní. U většiny výrazně symptomatických nemocných lze provést alespoň částečnou revaskularizaci, a zlepšit tak stav končetiny. Indikaci a možnost revaskularizace musíme vždy u nemocného individuálně zvážit, a to i opakovaně v průběhu nemoci v různých jejích fázích.

Trvalá **konzervativní léčba** je nutná u všech nemocných, bez ohledu na to, zda podstoupí revaskularizaci, případně již proběhla.

■ Léčba nemocných v klaudikačním stadiu

U nemocných v klaudikačním stadiu onemocnění je prognóza končetiny poměrně dobrá. Při konzervativním léčení se klaudikační vzdálenost v pětiletém období buď prodlouží (v průměru o 20–30 %), nebo se klaudikace

aspoň stabilizují (u cca 75 % nemocných); zhoršení v čase se vyskytuje jen minoritně. Frekvence amputací u klaudikantů je 1–3 %. Horší prognóza končetiny je vždy spojena s trvajícím kouřením a s přítomností diabetes mellitus. Nemocní s klaudikacemi (dokonce i asymptomatictí) však mají asi třikrát vyšší mortalitu oproti běžné populaci stejného věku.

Terapeutickým cílem je:

- odstranění nebo zmírnění klaudikací – tréninkem a podáváním vazoaktivních farmak, případně revaskularizací
- zlepšení celkové prognózy (viz kap. 2.1.1.1)

Revaskularizační postupy (katetrizační i chirurgické) indikujeme zejména u pacientů s krátkým klaudikačním intervalem (pod 100 m), dále u pacientů, u nichž se klaudikace náhle zhoršily, a u pacientů, kterým klaudikace brání v zaměstnání nebo zřetelně snižují kvalitu jejich života. Kromě míry potíží bereme v úvahu i lokalizaci tepenných změn a rozsah a charakter postižení (typ stenóz, délku uzávěrů), a to v kontextu celkového zdravotního stavu pacienta. K revaskularizaci jsou vhodní spíše pacienti s maximem postižení na tepnách velkého kalibru (zejména na ilických, případně femorálních tepnách) oproti nemocným s multietážovým postižením nebo postižením tepen malého kalibru (bérce apod.).

Konzervativní léčba je nutností – předchází i navazuje na eventuálně provedený revaskularizační zákrok.

Z nefarmakologických postupů je neúčinnější kontrolovaný intenzivní intervalový svalový trénink. Optimální je rehabilitační program pod dohledem fyzioterapeuta, a to třikrát týdně minimálně 30 minut, případně alespoň individuální chůze a cvičení. Svalový trénink se praktikuje do limitujících potíží s následným opakováním. Cvičením se podporuje rozvoj kolaterálního oběhu a zvyšuje se průtok krve pod uzávěrem. Zlepšení je dáno metabolickou adaptací, lepší svalovou koordinací a snad i zvýšením prahu bolesti.

Nejpřirozenějším cvičením je chůze, alespoň jednu hodinu denně, dále lze doporučit cvičení postižených svalových skupin (podřepy, výpony na špičky, dorzální a plantární flexe nohou při zdvižených končetinách vleže s následným svěšením končetin apod.). Při objevení se bolesti je nutné cvičení zmírnit nebo přerušit a po ústupu bolesti ve cvičení pokračovat.

Klaudikační vzdálenost lze prodloužit i farmakologicky. Farmakoterapie samotná se snaží bránit dalším tepenným uzávěrům, podporovat rozvoj kolaterálního oběhu, zvyšovat průtok a zlepšit metabolismus ischemické tkáně. **Vazoprotektivní (vazoaktivní) léky** jsou heterogenní skupinou léčiv, u kterých se kombinuje vazodilatační mechanismus působení s hemoreologicky

příznivými vlivy. Jde o symptomatickou léčbu bez zásadního prognostického významu. Podáváme je u pacientů, u kterých z různých důvodů nemůže být cvičení dosti intenzivní nebo u nichž chceme účinek cvičení podpořit.

Pro dlouhodobou perorální léčbu ICHDK se užívá především *naftidrofuryl* a *cilostazol*, v minulosti dominoval *pentoxifylin*, registraci pro léčbu má i *sulodexid*. U všech nemocných je žádoucí po asi tříměsíčním užívání efekt těchto léků vyhodnotit – při benefitu (prodloužení klaudikační vzdálenosti) má smysl v léčbě pokračovat. Přehled léků je uveden v [tabulce 2.5](#).

Cilostazol (např. NOCLAUD, CILOSTAZOL APOTEX, CILOSTAZOL STADA, tbl. 100 mg), který se podává dvakrát denně mimo jídlo, aktivuje vazodilatační adenosinový receptor A_2 tím, že snižuje zpětné vychytávání adenosinu do erytrocytů, a tak zvyšuje jeho lokální koncentraci. Adenosin aktivuje receptory typu A_2 v cévní stěně či v trombocyty, aktivací adenylát-cyklázy se zvyšuje nabídka cAMP. Výsledkem je vazodilatace a také stabilizace destiček. Tento účinek je doplněn zpomalením degradace cAMP a cGMP na základě inhibice fosfodiesterázy-3A (v hladké svalovině cévní stěny, v endotelu, v myokardu a v trombocyty). Výsledkem je vazoaktivní působení a protideštičkový efekt.

Cilostazol je indikován k symptomatické léčbě ICHDK, tj. k prodloužení maximální i bezbolestné vzdálenosti u nemocných ve stadiu II, resp. IIb Fontainovy klasifikace. Standardní dávka dvakrát 100 mg prodloužuje klaudikační vzdálenosti o 40–50 %. U pacientů, jimž jsou podávány léky, které silně inhibují CYP3A4, například některé makrolidy, azolová antimykotika či inhibitory proteázy, nebo léky, které silně inhibují CYP2C19, například omeprazol, se doporučuje snížení dávky na 50 mg dvakrát denně.

Kontraindikací jeho podání je anamnéza vážných (komorových) tachyarytmií, prodloužení QT intervalu nad 450 ms, recentní akutní koronární syndrom (v posledním roce) s nutností duální protideštičkové medikace a samozřejmě alergie nebo intolerance jeho podání. Pro minimalizaci nežádoucích účinků, kterými jsou flush, palpitace nebo sklon k průjmům, je důležité užívání tablet mimo hlavní jídla.

Naftidrofuryl (ENELBIN R, tbl. 100 mg) je blokátor receptorů pro vazokonstrikčně působící serotonin ($5-HT_2$). Inhibicí těchto receptorů se snižuje tonus hladké svaloviny cévní stěny. Příznivě působí i ovlivnění hemoreologických vlastností krve, spočívající ve zvýšení deformability erytrocytů (zvýšením viskoelastických vlastností membrány). V indikaci léčby krátkých klaudikací (IIb Fontaineovy klasifikace) je doloženo významné prodloužení klaudikačních intervalů (bezbolestného

Tab. 2.5 Přehled základních vazoaktivních léčiv užívaných k léčbě ischemické choroby dolních končetin

Léčivo	Mechanismus účinku	Vlastnosti a doložený účinek
<i>naftidrofuryl</i>	inhibice serotoninového receptoru 5-HT ₂	vazodilatační efekt, prodloužení klaudikační vzdálenosti
<i>cilostazol</i>	aktivace adenosinového receptoru A ₂ (zvýšením nabídky adenosinu inhibicí jeho zpětného vychytávání do erytrocytu), zpomalení degradace cAMP a cGMP inhibicí PDE-3	vazodilatační a protideštičkový efekt, mírný hypolipidemický efekt, prodloužení klaudikační vzdálenosti, snížení recidivy ischemických mozkových příhod
<i>pentoxifylin</i>	zpomalení degradace cAMP inhibicí PDE, zejména v erytrocytu, inhibice TNF-α	zlepšení deformability erytrocytů a leukocytů, zlepšení reologických vlastností krve, minimální prodloužení klaudikační vzdálenosti
<i>prostaglandin E₁</i>	aktivace tromboxan-prostaglandinového receptoru alfa (TP-α)	vazodilatační a protideštičkový efekt, zlepšení endoteliální dysfunkce, parenterální aplikace u CLI zlepšují u respondérů (cca 50 % léčených) trofiku končetiny a vede k ústupu klidových bolestí
<i>sulodexid</i>	glykosoaminoglykan tvořený dvěma složkami: nízkomolekulární heparinovou frakcí a dermatanovou frakcí – mírný antitrombotický efekt s průvodním snížením fibrinogenu	zlepšení endoteliální dysfunkce, prodloužení klaudikační vzdálenosti, mírný antitrombotický efekt

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cGMP – cyklický guanosinmonofosfát, CLI – kritická končetinová ischemie (critical limb ischemia), PDE – fosfodiesteráza, TNF-α – tumor nekrotizující faktor alfa

i maximálního) o cca o 40 %. Doporučená denní dávka je 100–200 mg dvakrát až třikrát denně; v praxi se naftidrofuryl často poddávkuje, doklad o efektu je při vyšším dávkování – třikrát 200 mg (tj. 3 × 2 tbl.).

Protektiva endotelu jsou skupinou léků s ochranným účinkem na endotel. Zabraňují zvýšené adhezi destiček, ale i jiných krevních buněk ke stěně cévní, aktivují uvolňování endogenního tkáňového aktivátoru plazminogenu a mají mírné antitrombotické vlastnosti. Představitelem této skupiny léčiv je *sulodexid* (VESSEL DUE F, tob. 250 LSU), který se podává v dávce 1–2 tobolky dvakrát denně. Jedná se o přírodní glykosaminoglykan tvořený heparinovou a dermatanovou frakcí. Studie ukázaly pozitivní efekt na prodloužení klaudikační vzdálenosti, snížení fibrinogenu a viskozity.

Pentoxifylin (AGAPURIN SR, tbl. 400 mg nebo 600 mg) je xantिनový derivát (strukturálně podobný teofylinu a kofeinu) s efektem nespecifického inhibitoru fosfodiesterázy, který hydrolyzou degrades cyklické nukleotidy (cAMP a cGMP). Vzhledem k tomu, že v erytrocytech je aktivní celá řada fosfodiesteráz, je jejich inhibice pentoxifylinem výhodná – zvýšením nabídky cAMP se zlepšují vlastnosti erytrocytární membrány. Obdobně je popsáno zlepšení flexibility leukocytů. Tím se zlepšují reologické vlastnosti krve. Niemeně doklady o účinku na zlepšení tolerance chůze u nemocných s klaudikacemi jsou vágní.

Denní léčebná dávka je 1200 mg. V léčbě klaudikací se již užívá minimálně.

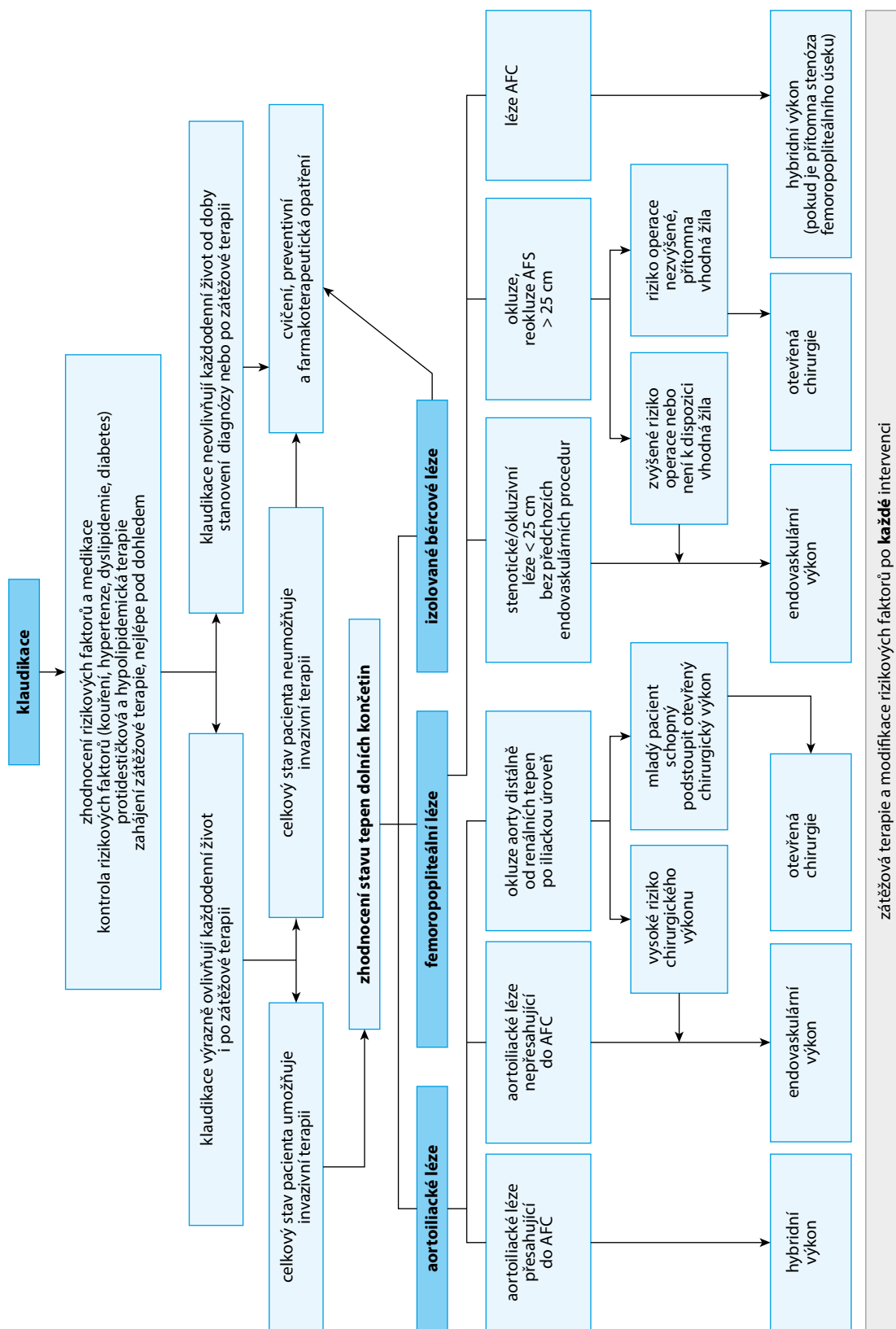
Algoritmus léčby pacientů s klaudikacemi je shrnut na [obrázku 2.1](#).

Souhrn – léčba klaudikací:

- Základem léčby nemocného v klaudikačním stadiu onemocnění je nikotinová abstinence, léčba aterosklerózy (hypolipidemiky, případně inhibitory ACE nebo sartany), intenzivní svalový trénink a dále některý z protideštičkových léků.
- Pokud se stav nelepší nebo nemocný nemůže cvičit, posílíme medikaci o *cilostazol* (při nepřítomnosti kontraindikací jeho podání), *naftidrofuryl* (v plné dávce!) nebo *sulodexid*.
- Při nedostatečném efektu uvážíme revaskularizační možnosti na podkladě provedení zobrazovacích metod (duplexní ultrasonografie či CT-angiografie nebo MR-angiografie).

■ Léčba kritické končetinové ischemie

Kritická ischemie končetiny (CLI) se manifestuje těžkou kožní ischemií (klidové ischemické bolesti, kožní defekty, gangrény) a přichází buď jako první projev



Obr. 2.1 Algoritmus léčby nemocných ve stadiu klaudivkáce (v korelaci s ischemickou chorobou dolních končetin)

AFC – arteria femoralis communis; AFS – arteria femoralis superficialis

nemoci (častěji u diabetiků s periferně uloženými uzávěry), nebo po klaudikačním stadiu onemocnění. Kritická končetinová ischemie je definována poklesem systolického kotníkového tlaku pod 50 mmHg a/nebo palcového tlaku pod 30 mmHg. Dochází k těžkým poruchám mikrocirkulace, které mohou být ireverzibilní. Diagnóza CLI je prognosticky závažná – až v 50 % ústí v nutnost amputace nebo pacient zemře do jednoho roku na kardiovaskulární komplikace.

Je tedy nezbytné, aby tato fáze onemocnění byla diagnostikována včas. Obecně je důležitá prevence kožních defektů – pečlivá hygiena nohou, kontrola stavu kůže, zabránění mechanickému, termálnímu a chemickému poranění a léčení plísňových a jiných kožních onemocnění. Velmi důležité je také udržení celkové mobility, protože i při pomalé chůzi stoupá perfuzní tlak (tlak v tepně se zvýší hydrostatickým tlakem a tlak v žilách i při pomalé chůzi klesá).

Prvním a nejdůležitějším krokem v procesu diagnostiky a léčby již vzniklé CLI je **zobrazení tepen postižené končetiny**, nejčastěji přímou arteriografií, a následné zvážení možnosti **revaskularizace** s využitím všech současných prostředků intervenční angiologie/radiologie nebo cévní chirurgie. I dočasně průchodná rekonstrukce tepny může přispět k záchraně končetiny.

Konzervativní léčba má význam v udržení výsledku revaskularizace a je zásadní u pacientů, u nichž není revaskularizační výkon proveditelný nebo u nich selhal (reokluze tepny).

Léčba je komplexní a má více aspektů – spočívá především v korekci celkového stavu nemocného (úprava srdeční a respirační insuficience, léčba diabetu, anémie a malnutrice, korekce dehydratace, léčba infekce a bolesti – viz příslušné kapitoly).

Kožní prokrvení je velmi závislé na aktivitě sympatiku a je ovlivňováno centrální cirkulací (důležitý jsou zejména srdeční výdej a hodnota systolického perfuzního tlaku). Při těžší hypertenzi snižujeme tlak opatrně, mírně zvýšenou tenzi tolerujeme. Perfuzní tlak se zvýší svěšováním končetiny, nicméně trvalé svěšení končetiny vede k nežádoucímu otoku. Inhalace kyslíku v případě hypoxemie zlepšuje i kožní mikrocirkulaci, další možností je aplikace hyperbarické oxygenoterapie. V posledních letech se objevují práce o úspěšnosti epidurální míšní elektrické stimulace u těch pacientů, u nichž je jiné léčení neúspěšné; ve světě se provádí i intermitentní pneumatická komprese. Dosud nevyjasněnou pozici v léčbě defektů má aplikace kmenových či jiných buněk (např. derivovaných z placenty). Selže-li veškeré léčení, neodkládáme amputaci.

Dále uvádíme léky, které se nejvíce používají při léčbě kožní ischemie. Léky určené přednostně k léčení klaudikací se mnohdy používají i zde.

Analgetika – Etiologie bolesti při CLI je multifaktoriální, hlavní příčinou je ischemie, podíl na bolesti může však mít i zánět v okolí ischemického defektu. Bolest při kritické ischemii bývá krutá a vyžaduje silná analgetika, včetně opiátů podávaných v pravidelných intervalech (nikoli jen na vyžádání). Díky analgetické terapii nemusí mít nemocný končetinu svěšenou, a nevzniká tak otok, který je nevýhodný pro mikrocirkulaci.

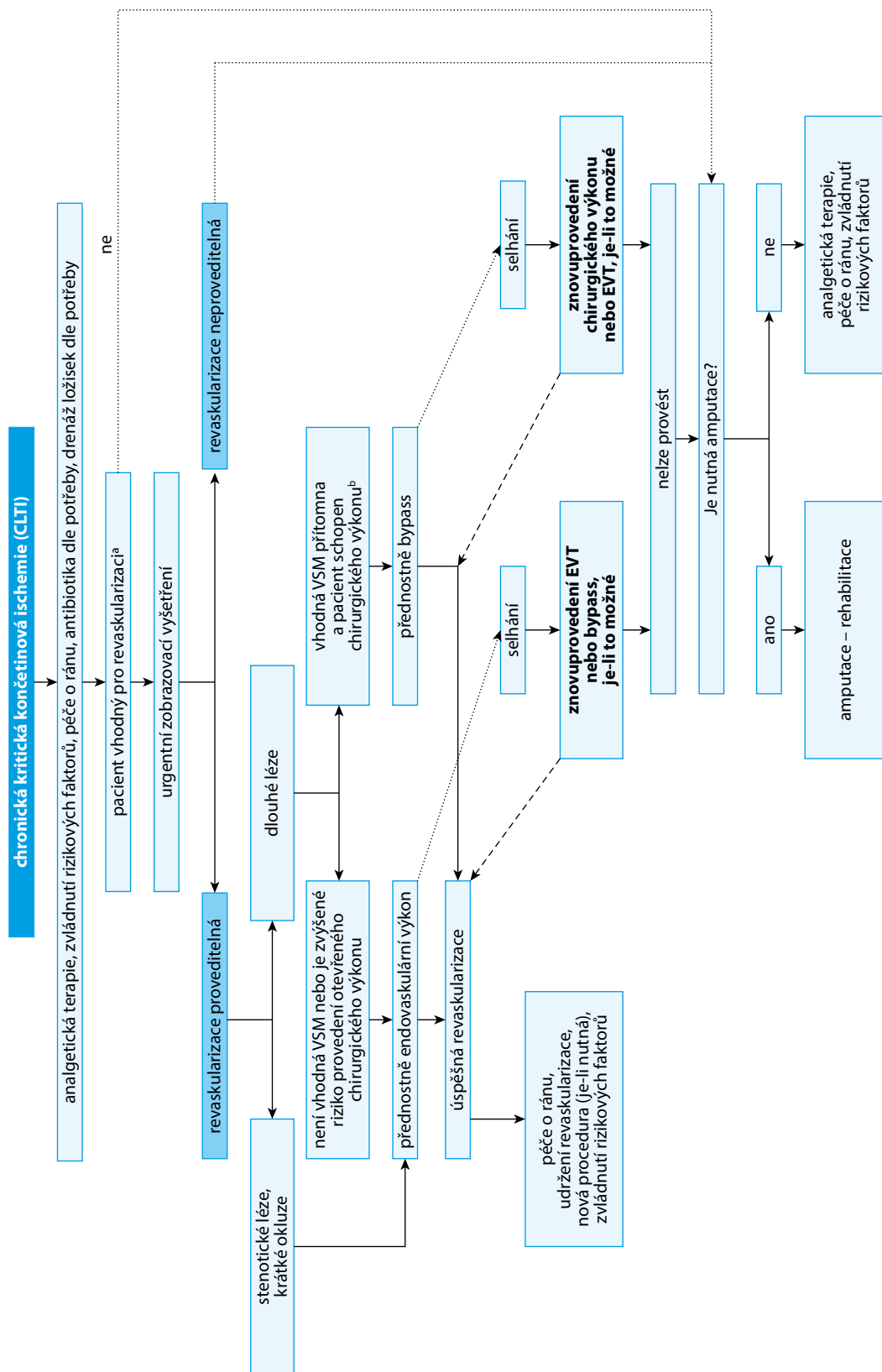
Antibiotika – Antibiotika podáváme systémově (většinou parenterálně) při gangréně, flegmóně, osteomyelitidě, celulitidě, a to optimálně dle citlivosti vykultivovaného agens. Infekce je často polymikrobiální, zvláště u diabetiků. Nejčastěji zjišťovanými agens jsou: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus species* a *Pseudomonas aeruginosa*. Některou ze zobrazovacích metod pátráme u hlubších defektů po přítomnosti osteomyelity, která vyžaduje protražovanou antibiotickou léčbu.

Postupy snižující viskozitu krve mohou přispívat ke zvýšení průtoku krve, a to především vlivem na mikrocirkulaci. V těžce ischemické tkáni jsou možnosti vazodilatace omezeny a viskozita se stává důležitou ovlivnitelnou složkou cévní rezistence. Možností léčby je normovolemická hemodiluce.

Prostanoidy – Mezi léčebně využívané prostanoidy patří zejména *prostaglandin E₁* (PGE₁), případně *prostacyklin* (PGI₂); nepodávají se v klaudikačním stadiu, jsou indikovány pouze u nemocných s kritickou končetinovou ischemií.

Alprostadil (prostaglandin E₁, PROSTAVASIN) je určen k léčbě kritické končetinové ischemie (s klidovými bolestmi či trofickými defekty) při nemožnosti revaskularizačního zákroku. Je určen k parenterální – nitrožilní aplikaci a má komplexní účinek: působí relaxaci hladké svaloviny cévní stěny, příznivě ovlivňuje flexibilitu a agregabilitu erytrocytů, inhibuje aktivaci trombocytů a upravuje endoteliální dysfunkci. Je indikován u chronické kritické končetinové ischemie při nemožnosti revaskularizace, případně k jejímu doplnění při trvajícím ohrožení končetiny. Aplikace by měla zahrnovat alespoň 14denní, optimálně ale 21denní, sérii infuzí. Efekt přetrvává u více než poloviny léčených (tzv. responderů na léčbu) i týdny až měsíce po ukončení léčby. V současnosti se však doporučené postupy od podávání prostanoidů spíše odkládají.

Další **vazoaktivní léky**, včetně léků s vazodilatačním působením, byly uvedeny v léčbě klaudikací. Mnohé z nich působí vazodilataci i v kožním řečišti.

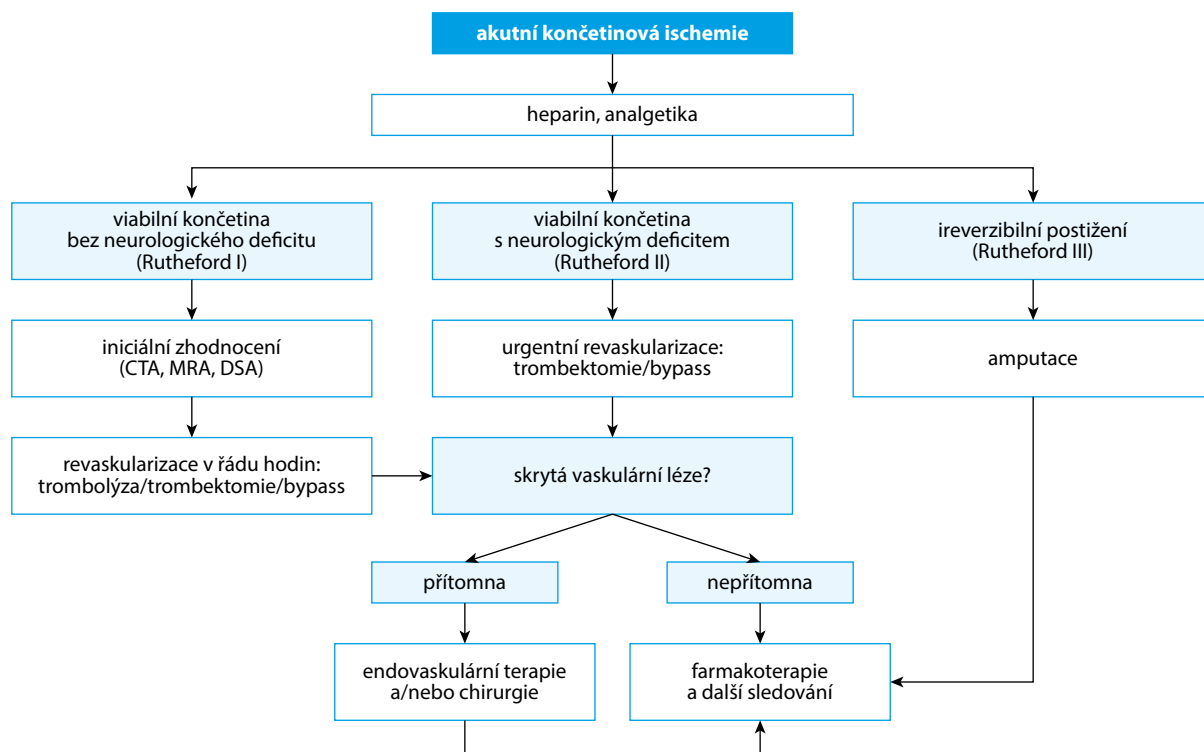


Obr. 2.2 Algoritmus léčby nemocných ve stadiu chronické kritické končetinové ischemie

EVT – endovaskulární terapie, VSM – vena saphena magna

^a u pacientů upoutaných na lůžko, trpících demencí či výrazně oslabených nemocných může být primárně zvažována amputace

^b při nepřítomnosti kontraindikací pro chirurgické řešení a dostatečném cíli a výtokovém traktu pro anastomózu



Obr. 2.3 Algoritmus léčby nemocných při akutní končetinové ischemii

CTA – CT-angiografie, DSA – digitální subtrakční angiografie, MRA – MR-angiografie

Lokální ošetřování defektů je velmi důležitou součástí léčby, často je nutná spolupráce s chirurgem. Preferujeme metodu vlhkého hojení ran. Někdy je nutné opakované provedení nekrektomie nebo mechanického débridementu. Vlhké prostředí umožňuje migraci reparačních buněk, jako jsou granulocyty a makrofágy, podporuje autolytický débridement, fibrinolýzu, angiogenezi, granulaci a epitelizaci. Používáme alginátové, pěnové polyuretanové hmoty, hydrogelové a hydrokoloidní krytí ran.

Vhodný typ krytí přitom vybíráme podle velikosti rány, podle množství sekrece a podle přítomnosti či nepřítomnosti infekce. Velké množství exsudátu předpokládá užití vysoce absorpčních materiálů – alginátů a pěn. Naopak na suché a málo secernující rány používáme hydrogely ke zvlhčení. Na infikované rány je vhodné aplikovat krytí s *aktivním uhlím* a/nebo *stříbrem* či lokálně působící antiseptické prostředky s *povidon-jodem*.

Některá pracoviště s úspěchem využívají biologické metody čištění ran pomocí aplikace sterilních, v laboratorních podmínkách pěstovaných larev mouchy *Lucilia sericata*.

Pokud není záchrana končetiny možná, neváháme s **amputací**.

Algoritmus léčby chronické kritické končetinové ischemie zachycuje [obrázek 2.2](#), algoritmus léčby nemocných při akutní končetinové ischemii [obrázek 2.3](#).

Souhrn – léčba kritické končetinové ischemie:

- Nemocný má být vždy hospitalizován a snažíme se optimalizovat jeho celkový zdravotní stav.
- V prvé řadě je nutné pokusit se o revaskularizaci. Analgetika, včetně opiátů, bývají nutná, podobně jako antibiotika, u pacientů s defekty nebo gangrény.
- Pokud není možná revaskularizace nebo není-li úspěšná, podáváme vazodilatační léky v intravenózních infuzích a doplňujeme je perorálně léky z jiných skupin.
- Intenzivně ošetřujeme kožní defekty.
- Pokud není léčení úspěšné nebo chceme podpořit efekt revaskularizace, přistoupíme k léčbě prostanoidy.
- Méně často využíváme hyperbarickou oxygenoterapii či míšní stimulaci, případně chemickou sympatektomii.

Tab. 2.6 Přehled konzervativních léčebných strategií u chronické ICHDK

Strategie	Účinek	Farmakoterapeutický postup
abstinence kouření	snížení výskytu KV příhod, snížení KV mortality, zpomalení progresu ICHDK a snížení rizika amputace končetiny	významné zvýšení úspěšnosti dodržení abstinence farmakoterapií (nikotinová náhradní terapie, <i>vareniklin</i> , <i>bupropion</i>)
snížení koncentrace LDL-cholesterolu	snížení výskytu KV příhod, snížení KV mortality, zpomalení progresu ICHDK, prodloužení bezbolestného i maximálního klaudikačního intervalu (statiny)	statiny, <i>ezetimib</i> , inhibitory PCSK9
úprava hypertenze	snížení výskytu KV příhod, snížení KV mortality	základní řada antihypertenziv, inhibitory ACE (<i>perindopril</i> a <i>ramipril</i> , event. <i>telmisartan</i>) – při normotenzii zlepšení prognózy
kontrola glykemie u diabetu a prediabetu	snížení mikrovaskulárního postižení, u některých antidiabetik též pokles KV morbidita či mortality	<i>metformin</i> , <i>pioglitazon</i> , <i>liraglutid</i> a <i>semaglutid</i> – snížení výskytu KV příhod, event. KV mortality <i>empagliflozin</i> – snížení KV mortality (riziko úmrtí na srdeční selhání)
protidestičková léčba	snížení výskytu KV příhod, snížení KV mortality, snížení rizika trombotické okluze periferní léze	doklady o efektu pro <i>klopidogrel</i> a <i>kyselinu acetylsalicylovou</i>
podávání vazoprotektiv	prodloužení klaudikačních vzdáleností	srovnatelný efekt <i>naftidrofurylu</i> (v plné dávce 3× 200 mg) a <i>cilostazolu</i> (2× 100 mg)
podávání prostanoidů	ústup bolestí, zrychlení hojení defektu u části léčených (respondérů), prodloužení klaudikačních vzdáleností	<i>alprostadil</i> , event. <i>iloprost</i> – efekt doložen klinickými studiemi; pro ostatní prostanoidy efekt jednoznačně doložen není, pouze část nemocných odpovídá pozitivně na léčbu

ACE – angiotenzin konvertující enzym, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, KV – kardiovaskulární, PCSK9 – proproteinová konvertáza subtilisin-kexinového typu 9

Celkový přehled léčebných postupů u chronických forem ischemické choroby dolních končetin podává tabulka 2.6.

2.1.2 Thromboangiitis obliterans – Winiwarterova-Buergerova nemoc

Etiologie thromboangiitis obliterans (TAO) není známa, avšak o vlivu kouření tabáku na její vznik a zejména progresi nemoci se nepochybuje. Zvažuje se i možnost negativního působení cannabisu. Choroba často postihuje mladé muže, jedince s psychosociálními problémy. Jde o vaskulitidu tepen i žil horních i dolních končetin.

Léčba: Základním předpokladem léčby je **zanechání kouření** (užívání tabáku).

V počáteční fázi onemocnění, kdy bývají vazospastické projevy, mohou být prospěšné i **vazoaktivní léky**. Ve fázi onemocnění projevující se migrujícími flebitidami a zvýšením zánětlivých biochemických parametrů můžeme použít **nesteroidní antirevmatika** ve vyšších dávkách.

Pokud je onemocnění již ve fázi kritické končetinové ischemie, postupujeme jako u pacientů s ICHDK na bázi aterosklerózy – provedeme arteriografii (rtg obraz tepen v podobě „vývrtek“) a zvážíme možnost chirurgické nebo katetrizační **revaskularizace**. Bývá však obtížně proveditelná, neboť onemocnění difúzně postihuje malé a středně velké tepny, léze jsou multisegmentální. Chirurg se dostává ke slovu většinou až při amputaci.

U některých pacientů usnadní hojení kožních defektů **sympatektomie** (hrudní, bederní). Zvláštní význam v léčbě mají **prostaglandiny**. U mnoha pacientů s gangrény je nutno přistoupit k **amputacím**.

2.1.3 Diabetická makroangiopatie a mikroangiopatie, diabetická noha

Syndromem diabetické nohy označujeme postižení tkání dolních končetin distálně od kotníku u pacientů s diabetes mellitus. Postižení zahrnuje širokou škálu projevů: neuropatický vřed, ischemickou gangrénu, infekční gangrénu, osteoartritidu, osteomyelitidu a jejich

kombinace. Vzhledem k jistým odlišnostem v léčbě neuropatických, ischemických a neuro-ischemických syndromů je nutné před zahájením léčby důsledně vyšetřit končetinu komplexně, zejména z hlediska přítomnosti neuropatie a rozsahu angiopatie.

Makroangiopatie u diabetiků je jednak v podobě stenóz či obstrukcí při akcelerované ateroskleróze, která postihuje více tepny bérců a nohou. Nemusejí být přítomné typické klaudikace. Dále je obvykle přítomna mediokalcinóza, která ale nemusí vést k obliteracím a stenózám.

Mikroangiopatie je nepochybná v ledvinách a arteriolách očního pozadí, kde vede k funkčním poruchám, její negativní dopad se předpokládá i ve tkáních končetin.

Léčba ischemických defektů: Na základě zobrazovacích metod je klíčová možnost provedení **revaskularizační intervence**, nejčastěji perkutánní transluminální angioplastikou (PTA) v oblasti bérceových tepen spojenou s implantací stentů nebo chirurgickou rekonstrukcí (bypassy: femoro-popliteální, femoro-krurální, pedální apod.). I když průchodnost takto ošetřených bérceových tepen není vždy dlouhodobá, zlepšené podmínky prokrvení často vedou ke zhojení defektu a k záchraně končetiny.

Pravidelné pečlivé **ošetřování defektů** je nezbytné, stejně jako odlehčení postižených tkání. V léčbě ischemických a infikovaných ulcerací se může jako pomocná metoda uplatnit i **hyperbarická oxygenoterapie**, která může zvýšit tkáňový tlak kyslíku a působit baktericidně na anaerobní bakterie.

Léčba neuropatických ulcerací: Hojení defektu napomůže **kompensace diabetu**. Klíčové je mechanické **odlehčení nohy**, tj. odstranění tlaku na ulceraci (typicky je defekt lokalizován na plantě, přičemž při našlapování může docházet k ischemizaci tkáně a porušení granulací) – je tedy důležitý klid na lůžku, případně pohyb bez došlapu (pohyb v sádrové fixaci či ve speciální obuvi, případně i pohyb o berlích nebo na vozíku). Terapie neuropatie je obtížná (viz kap. 10.5.2).

Další důležitou součástí léčby defektů u diabetika je **léčba infekce**. Volíme širokospektrá antibiotika podle kultivace (u osteomyelitidy volíme ATB empiricky – fluorochinolony, *klindamycin*). Zpočátku podáváme antibiotika parenterálně. Celková délka antibiotické léčby je prolougovaná (2–4 týdny, v případě osteomyelitidy i déle) a řídí se klinickým stavem a markery zánětu.

Lokální léčba: Lokální léčba ischemických i neuropatických, stejně jako neuro-ischemických lézí má stejné principy jako léčba ischemických defektů u kritické končetinové ischemie:

- čištění rány s odstraňováním nekrotických hmot (débridement)
- podpora granulace a epitelizace
- po demarkaci větší nekrózy možno přistoupit k jejímu odstranění

Často je nutná rozsáhlejší **chirurgická nekrektomie a amputace** článků či celých paprsků prstů. Vysoké amputace jsou indikovány při konzervativně nezvládnutelné progresi gangrény, při septickém stavu i přes agresivní antibiotickou léčbu a při farmakologicky nezvladatelných bolestech, pokud již není možná další cévní intervence a zlepšení cirkulace.

Medikamentózní léčbou ovlivňujeme zejména mikrocirkulaci (*prostaglandin E₁*, *kyselina acetylsalicylová* nebo *klipidogrel*, případně *sulodexid*). Snažíme se o co nejlepší kompenzaci diabetes mellitus. Zakazujeme kouření, léčíme hypertenzi a dyslipidemii.

2.1.4 Vaskulitidy

Vaskulitidy dělíme podle kalibru postižených tepen a podle imunopatologických charakteristik. Problematika vaskulitid je velmi široká, protože postihuje tepny různých orgánů, a zasahuje tak do mnoha oborů (zejména imunologie, revmatologie, nefrologie). Část vaskulitid je sekundárních, u nich je rozhodující léčba základního onemocnění. Léčba by měla být přizpůsobena typu a závažnosti onemocnění.

Onemocnění může způsobovat typické ischemické postižení při stenóze či okluzi periferních tepen, při jejich řešení postupujeme pak obdobně jako u ICHDK. Při postižení velkých tepen zvažujeme i možnost revaskularizace, optimálně ale až po navození remise onemocnění imunosupresivní léčbou.

Základem úvodní léčby jsou dosud **kortikoidy** ve vyšší dávce (0,6–1 mg *prednisolonu* na kg hmotnosti) s jejich postupnou detrakcí. Během podávání monitorujeme případné nežádoucí účinky (vznik steroidního diabetu, hypertenze, osteoporózy, gastroduodenálních ulcerací, hypokalemie). Preventivně podáváme současně inhibitory protonové pumpy, *vitamin D*, suplementujeme *kalciem*, případně i *kaliem*.

Není-li na tuto léčbu dostatečná odpověď a zvláště jsou-li postiženy i viscerální orgány, přidáváme další léky. Po stabilizaci stavu se snažíme dávky léků velmi pozvolna snižovat.

U **Takayasuovy arteritidy** (TA), charakteristické stenotickými lézemi až okluzí tepen zásobujících horní končetiny a mozek a vyskytující se převážně u mladších osob, podáváme *prednisolon* 1 mg/kg per os, v udržovací

Tab. 2.7 Přehled imunosupresiv užívaných v léčbě vaskulitid

Typ imunosupresiva	Mechanismus účinku	Hlavní využití u vaskulitid
kortikosteroidy (<i>prednison</i> , <i>metylprednisolon</i>)	komplexní protizánětlivý a imunosupresivní účinek, regulace transkripce nukleárního faktoru κB , blokáda proliferace, usídlení i blokáda efektorových funkcí lymfocytů, blokáda produkce cytokinů, prostaglandinů a adhezivních molekul	všechny primární vaskulitidy, indukční i udržovací terapie
<i>cyklofosfamid</i>	alkylační cytostatikum, narušení replikace rychle se dělících buněk, navození apoptózy	indukční terapie PAN a SVV s generalizovaným orgánovým postižením
<i>azathioprin</i>	analog purinů, narušení syntézy a funkce DNA (zejména) lymfocytů	udržovací terapie PAN a SVV, popř. steroidy šetřící agens u LVV
<i>mykofenolát-mofetil</i> , <i>kyselina mykofenolová</i>	inhibitor syntézy purinů, inhibice inosinmonofosfát-dehydrogenázy, narušení syntézy DNA (zejména) lymfocytů	udržovací terapie PAN a SVV, indukční terapie mírnějších forem SVV
<i>metotrexát</i>	blokáda využití kyseliny listové, narušení syntézy DNA (zejména) lymfocytů, inhibice aktivace lymfocytů	indukční terapie mírnějších forem SVV, udržovací terapie SVV, steroidy šetřící agens u LVV
<i>leflunomid</i>	inhibice syntézy pyrimidinů, inhibice dihydroorotát-dehydrogenázy, antiproliferační účinek	alternativa udržovací terapie SVV, popř. steroidy šetřící agens u LVV

LVV – vaskulitidy velkých cév (large vessel vasculitis), SVV – vaskulitidy malých cév (small-vessel vasculitis), PAN – polyarteritis nodosa

Tab. 2.8 Přehled biologické terapie užívané v léčbě vaskulitid

Biologický lék	Mechanismus účinku	Hlavní využití u vaskulitid
<i>rituximab</i>	monoklonální protilátka proti antigenu CD20, navozující depleci B-lymfocytů	indukční i udržovací terapie AAV, refrakterní případy jiných SVV
<i>infliximab</i> , <i>etanercept</i>	blokáda TNF- α (monoklonální protilátka, resp. fúzní protein receptoru)	refrakterní případy AAV, kazuistiky u ostatních vaskulitid včetně LVV
<i>tocilizumab</i>	monoklonální protilátka proti IL-6	refrakterní případy LVV
<i>abatacept</i>	fúzní protein blokující kostimulaci T-lymfocytů (CD80/86 – CD28)	studie u LVV a mírnějších forem AAV
<i>alemtuzumab</i>	monoklonální protilátka proti CD52, navozující depleci lymfocytů	refrakterní případy AAV
<i>intravenózní imunoglobuliny</i> (ve vysokých dávkách)	komplexní imunomodulační účinek: antiidiotypové protilátky, modulace přirozené buněčné i komplementové imunity, ovlivnění proliferace T- i B-lymfocytů	refrakterní případy AAV, Kawasakiho choroba
<i>mepolizumab</i>	monoklonální protilátka proti IL-5	studie u EGPA
<i>belimumab</i>	monoklonální protilátka proti BAFF (BLyS, B-lymfocyty stimulující faktor)	studie u AAV

AAV – ANCA-asociované vaskulitidy, EGPA – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, IL – interleukin, LVV – vaskulitidy velkých cév, SVV – vaskulitidy malých cév, TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa

fázi pak 5–10 mg denně, a to minimálně po dobu jednoho roku až dvou let. U nemocných, kteří na tuto léčbu neodpovídají, podáváme kortikoidy v kombinaci s *cyklofosfamidem* (100–150 mg denně) nebo *azathioprinem* (3–5 mg/kg tělesné hmotnosti denně). U nemocných neodpovídajících ani na tuto kombinaci léčby je optimální tzv. biologická léčba (v budoucnosti bude pravděpodobně léčbou základní u všech nemocných). Pro léčbu TA je registrován *tocilizumab* (humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru IL-6), zkouší se *abatacept*, *rituximab*, *infliximab* a *etanercept*.

U **obrovskobuněčné arteritidy** (GCA – giant-cell arteritis, dříve **Hortonova nemoc**) postupujeme podobně: podáváme *prednison* v dávce 40–60 mg denně, kterou pak snižujeme jen velmi pomalu, neboť je velké riziko relapsu. Při ohrožení zraku podáváme prvních 3–5 dnů intravenózně 1000 mg *metylprednisolonu* denně a poté navážeme perorálním podáváním *prednisolonu* v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Po 1–2 týdnech může být dávka prednisolonu postupně snížena o 10 mg týdně na 20–30 mg, pokud vymizely symptomy a poklesla hodnota FW a CRP. Do navození remise nemocný zůstává na dávce 20 mg denně, poté lze dávku snížit na 5–10 mg denně. Tyto nízké udržovací dávky je potřeba podávat minimálně dva roky. Pokud nastanou komplikace kortikoidní terapie, lze dávku kortikoidů snížit a přidat *azathioprin* nebo *metotrexát*. Novou léčebnou možností je přidání biologické léčby, např. *tocilizumabu*.

U **polyarteritis nodosa** podáváme kortikoidy a při progredujícím postižení viscerálních orgánů i *cyklofosfamid*.

U **vaskulitid malých tepen** (granulomatóza s polyangiitidou, dříve Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitida, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) podáváme zpočátku kortikoidy a *cyklofosfamid* a na ně pak navazuje udržovací léčba kortikosteroidy a *azathioprinem*.

Imunokomplexové vaskulitidy vyžadují obdobnou léčbu obvykle jen při postižení viscerálních orgánů.

Celkově velmi slibná je tzv. biologická léčba ovlivňující cytokiny a B-lymfocyty. Přehledně je imunosupresivní medikace uvedena v **tabulkách 2.7 a 2.8**.

2.1.5 Vazoneurózy – Raynaudův fenomén

Vazospazmy a příbuzná onemocnění jsou heterogenní skupinou onemocnění s dominujícími kožními projevy. Raynaudův fenomén dělíme na **primární** (dříve **Raynaudova nemoc**), u něhož se symptomy (záchvatovité, ostře ohraničené akrální kožní barevné změny s dyssestézií, provokované nejběžněji chladem nebo emočním

stresem) vyskytují nezávisle na přítomnosti jiné nozologické jednotky, a na **sekundární**, kdy jsou symptomy asociovány s jiným onemocněním.

Primární Raynaudův fenomén postihuje obvykle mladé ženy astenického habitu se sklonem ke konstituční hypotenzi. Léčebně jsou zásadní režimová opatření – vyvarovat se kouření, celkovému i místnímu prochlazení a stresovým situacím, důležité je uklidnění nemocného lékařem, že končetina není ohrožena. Farmakologická léčba je málo účinná. Lékem volby jsou blokátory kalciového kanálu dihydropyridinové skupiny v maximálně tolerované dávce, např. *nifedipin* v retardované formě 2–3krát denně 20 mg. Lze použít i jiné, déle působící, látky z této skupiny s podáváním jednou denně – *isradipin*, *amlodipin*, *felodipin*, *nitrendipin* (viz kap. 3 Farmakoterapie arteriální hypertenze). Léčebnou limitací je intolerance léčby (např. vznik hypotenze).

U **sekundárního Raynaudova fenoménu** je nezbytné kromě výše uvedeného zahájit také účinnou léčbu základního onemocnění.

Nejčastějšími příčinami sekundárního Raynaudova syndromu bývají systémové autoimunitní choroby typu systémové sklerózy nebo lupus erythematoses, které se někdy projeví až po letech od vzniku Raynaudova fenoménu. Dojde-li k tepenným obliteracím a případně i kožním nekrotizacím (zejména u sklerodermie – systémové sklerózy), postupujeme obdobně jako u kritické ischemie. U pacientů se sekundární formou onemocnění s přítomností ulcerací je doporučována i medikace *kyseleinou acetylsalicylovou*.

Pokud je příčinou Raynaudova fenoménu útlak nervově-cévního svazku v oblasti horní hrudní apertury (TOS – thoracic outlet syndrome), snažíme se cvičením a rehabilitací optimalizovat stav okolního svalstva a krční páteře. Je možné zvážit i hrudní (torakoskopickou) sympatektomii nebo resekci krčního žebra nebo 1. žebra.

V případě selhání nebo nemožnosti provedení výše uvedených opatření je možno u sekundárního Raynaudova syndromu zvolit terapii inhibitory PDE-5 (*sildenafil*, *tadalafil* apod.), antagonisty receptorů pro endotelin (*bosentan*, *ambrisentan* apod.), blokátory alfa-1 receptorů (*prazosin*), jistou klinickou evidenci má i *fluoxetin*. U torpidních forem je možnost provedení chemické sympatektomie.

2.1.6 Akutní tepenné uzávěry (trombotické, embolické)

Akutní končetinová ischemie (ALI – acute limb ischemia) je definována jako náhle vzniklý stav ohrožující

životnost končetiny, který je způsoben kritickým poklesem krevního toku. V takové situaci je nutná rychlá obnova perfuze, proto je třeba dobu transportu a diagnostiky zkrátit na minimum!

První pomocí je **svěšení končetiny** (transportní poloha vsedě) a **uložení končetiny do tepla** (zábal z vaty). Nemocného urgentně hospitalizujeme, nejlépe na specializovaném pracovišti. Provádí se obvykle ultrasonografie nebo přímo arteriografie.

Základními léky jsou **analgetika** k tlumení ischemické bolesti a **heparin** (5000–10 000 j. i.v.), následně podáváme heparin v infuzi v dávce 1000 j./h a současně **kyselinu acetylsalicylovou**.

Kauzální léčba akutní tepenné ischemie je buďto chirurgická, endovaskulární, nebo vzácně pouze konzervativní, tj. medikamentózní:

- **Chirurgická léčba** je indikována zejména u uzávěru aortoiliického segmentu a u embolického segmentálního uzávěru tepen bez významného aterosklerotického postižení. Nejčastější metodou je embolektomie nebo trombektomie Fogartyho katétrem.
- **Endovaskulární léčba** se v současné době dává přednost zejména při postižení tepen distálně od bifurkace a. femoralis comm. Je indikována i u většiny uzávěrů cévních bypassů. Můžeme provést perkutánní aspirační trombektomii (především při postižení a. poplitea a bérceových tepen), perkutánní mechanickou trombektomii nebo nejčastěji lokální intraarteriální trombolýzu. U některých pacientů je třeba revaskularizační postupy kombinovat.
- **Medikamentózní léčba** spočívá v účinné antikoagulační léčbě, která buď doprovází léčbu chirurgickou a endovaskulární, nebo i samostatně vede ke zlepšení stavu končetiny natolik, že agresivnější způsoby terapie nejsou potřeba. Antikoagulační léčba, zprvu parenterální (**heparin**), posléze perorální (**warfarin**), navazuje i na chirurgické nebo endovaskulární revaskularizační výkony. Systémově podaná trombolýza není u ALI indikována.

Při endovaskulární léčbě disponujeme několika možnostmi zprůchodnění uzavřeného tepenného řečiště:

- **Kontinuální intraarteriální trombolýza** – Trombolytikem volby je rekombinantní aktivátor plazminogenu (rt-PA – recombinant tissue plasminogen activator) – **altepláza** (ACTILYSE), který podáváme v dávce 0,5–1 mg/h. Současně s trombolytikem aplikujeme **heparin** v kontinuální infuzi s cílem aPTT 60–90 s. Kontinuální infuze s heparinem brání šíření trombu a zabraňuje vzniku perikatestrální trombózy. V 6–8hodinových intervalech kontrolujeme koagulační parametry: kromě aPTT sledujeme hladinu

fibrinogenu – pokles jeho koncentrace < 1 g/l nebo pokles o 50 % proti výchozí hodnotě svědčí pro systémový účinek trombolytika a znamená vyšší riziko krvácení. Dávku trombolytika v tomto případě snižujeme nebo léčbu ukončujeme. Současně s koagulačními faktory sledujeme také koncentraci myoglobinu (vzestup je známkou reperfuze postižení ischemické končetiny). Délka aplikace trombolytika se pohybuje mezi 24–48 hodinami.

- **Mechanická trombektomie nebo embolektomie (aspirační)** – Existuje řada odsávacích zařízení umožňujících aspiraci trombotických hmot od úrovně femorální tepny po proximální úseky bérceových tepen (např. Rotarex). Tato zařízení jsou účinná buďto samostatně, nebo v kombinaci s lokální trombotickou léčbou. Dokáží významně zkrátit délku léčby i celkovou dávku trombolytika.
- **Pulzní sprejová farmakomechanická trombolýza** – Tato metoda je kombinací lokální trombolýzy a mechanické destrukce trombu.
- **Perkutánní transluminální angioplastika (PTA), implantace stentu** – Je indikována u významné stenózy končetinových tepen, která se demaskovala po rozpuštění nebo po odsátí trombu.

Absolutní kontraindikací trombolytické léčby je aktivní vnitřní krvácení a nedávné spontánní intrakraniální krvácení. Mezi **relativní kontraindikace** patří větší chirurgické zákroky recentně, porod, orgánová biopsie nebo punkce nestlačitelných cév v posledních deseti dnech, ischemická cévní mozková příhoda v posledních dvou měsících, gastrointestinální krvácení v posledních deseti dnech, závažné trauma v posledních 15 dnech, neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci, krevní tlak nad 180/120 mmHg, nedávná kardiopulmonální resuscitace, počet destiček pod $100 \times 10^9/l$, těhotenství, infekční endokarditida a diabetická hemoragická retinopatie. V takových případech je třeba vždy individuálně zvažovat riziko podání trombolytické léčby proti pravděpodobnému profitu.

2.1.7 Aneurysmata

Aneurysma je definováno jako rozšíření úseku tepny nad 50 % fyziologického průměru tepny. Dilatace pod 50 % fyziologického průměru se nazývá **ektázie**. Povšechné rozšíření průběhu periferní tepny je označováno jako **arteriomegalie**.

Nejčastěji jsou diagnostikovány asymptomatické **výdutě břišní aorty** (AAA – aneurysma abdominální aorty), většinou jde o náhodný nález. Častěji postihují

muže nad 65 let a bývá pozitivní anamnéza její přítomnosti u přírodních příbuzných.

Aneuryzmatu se symptomy bolesti zad nebo břicha řešíme vždy urgentně. Asymptomatická AAA s průměrem menším než 5 cm musí být jednou až dvakrát ročně sledována (obvykle ultrasonografií, případně CT) a léčba je zpočátku konzervativní. Musí být přísně kontrolován krevní tlak. Při velikosti aneuryzmatu nad 5 cm u žen a nad 5,5 cm u mužů je indikována exkluze aneuryzmatu (u mladších nemocných chirurgicky, u starších a polymorbidních pacientů pak endovaskulárně – implantací stentgraftu).

Aneuryzma podkolenní tepny, podobně jako aneuryzmatu v jiných lokalizacích, mohou působit potíže v souvislosti s útlakem okolí a embolizací do periferie (z nástěnné trombózy). Nemocní jsou antikoagulováni (na rozdíl od břišních aneuryzmat, u kterých antikoagulancia rutinně nepodáváme). Při progresi dilatace podkolenní tepny nad 20 mm, v přítomnosti nástěnného trombu či zalomení tepny je indikována preventivní chirurgická léčba. Léčebnou možností je i zavedení stentgraftu do výdutě a její exkluze. Pokud dojde k akutnímu uzávěru, je indikována intraarteriální trombolýza nebo distální trombektomie a pak bypass.

Při **disekci hrudní aorty** je nutné držet systolický tlak na 100 mmHg nebo na nejnižší hodnotě, která udrží vitální funkce, parenterálně podanými antihypertenzivy

(viz kap. 3.5.10 Hypertenzní krize). Při lokalizaci disekce v sestupné části hrudní aorty je možné řešit stav také implantací stentgraftu. Při disekci ascendentní části hrudní aorty je indikována kardiochirurgická operace.

2.1.8 Jiná onemocnění periferních tepen

■ Onemocnění tepen zásobujících mozek

Komplexní léčba základního onemocnění – aterosklerózy je obdobná jako při ICHDK. Základem je intervence rizikových faktorů aterosklerózy a protidestičková medikace („best medical therapy“).

Symptomatické významné stenózy karotid jsou indikovány k revaskularizaci, tj. buď k endarterektomii, nebo ke stenting (stenting karotické tepny s použitím prostředků protekce periprocedurálních embolizací je indikován zejména u symptomatických nemocných, kteří jsou vysoce rizikováni pro chirurgickou léčbu, a u těch, kde anatomické poměry chirurgický zákrok neumožňují). Riziko iktu je vysoké v prvních dnech po vzniku tranzitorní ischemické ataky (TIA). Revaskularizace je většinou prováděna až po 48 hodinách od jejího vzniku, optimálně do 14 dnů. Stejně tak postupujeme, pokud v případě dokonání iktu (s mírnými neurologickými projevy) odhalíme významnou stenózu karotidy.

Tab. 2.9 Doporučení pro léčbu významných stenóz (60–99 %) karotických tepen

Asymptomatické stenózy karotických tepen (60–99 %)
• Endarterektomie (CEA) má být zvážena u nemocných s „průměrným operačním rizikem“, pokud jsou vyjádřeny faktory zvyšující riziko iktu a pokud je perioperační riziko iktu/úmrť < 3 % a pravděpodobnost dožití nemocného > 5 let. • Stenting karotické tepny (CAS) má být zvážena u nemocných s „vysokým operačním rizikem“, pokud jsou vyjádřeny faktory zvyšující riziko iktu** a pokud je perioperační riziko iktu/úmrť < 3 % a pravděpodobnost dožití nemocného > 5 let. • CAS může být alternativou CEA i u nemocných s „průměrným operačním rizikem“, a to za stejných ostatních podmínek (perioperační riziko iktu/úmrť < 3 %, pravděpodobnost dožití nemocného > 5 let).
Symptomatické stenózy karotických tepen (60–99 %) – iktus nebo TIA v posledních šesti měsících
• Karotická endarterektomie je doporučena u symptomatických nemocných s 50–99% stenózou při periprocedurálním riziku iktu/úmrť < 6 %. • CAS má být zvážena, je-li nemocný s 50–99% stenózou považován za vysoce rizikového pro chirurgickou léčbu (CEA). • Revaskularizace má být provedena co nejdříve po vzniku symptomů, během 14 dnů. • Revaskularizace není doporučena u pacientů se stenózou < 50 %.

CAS – stenting karotické tepny (carotid artery stenting), CEA – karotická endarterektomie (carotid endarterectomy), TIA – tranzitorní ischemická ataka

* vysoké operační riziko: věk nad 80 let, významné postižení srdce nebo plic, kontralaterální okluze karotické tepny, kontralaterální obrna n. recurrens, předchozí operace v krční oblasti nebo radiace, restenóza po CEA

** faktory zvyšující riziko vzniku iktu: pozitivní anamnéza kontralaterální TIA/iktu, přítomnost němých infarktů v CT obraze mozku nebo průkaz embolizací při transkraniálním dopplerovském vyšetření, progresse stenózy (> 20 %), velké hypoechoгенní – echolucenční pláty, hemoragie v plátech

Asymptomatické stenózy karotid a stenózy vertebrálních tepen vyžadují přísně individuální přístup – je nutné zhodnotit riziko a prospěch pro pacienta s přihlédnutím k výsledkům léčby daného pracoviště. Stenózy vertebrálních tepen jsou ve většině případů léčeny konzervativně (tab. 2.9).

2.2 Onemocnění žil

2.2.1 Chronická onemocnění žil

Společným jmenovatelem chronických onemocnění žil (**primární varixy, chronická žilní insuficience, posttrombotický syndrom**) je přítomnost žilní hypertenze a v pokročilých stádiích i hypoxie tkání. V rozvoji chronické žilní insuficience, charakteristické přítomností intermitentního nebo již trvalého otoku, kožních změn a případně ulcerací, se uplatňuje především zvýšení žilního tlaku s jeho propagací do venul a kapilár. Perfuzní tlak klesá, vzniká hypoxie tkání. Neutrofily se zachytávají v mikrocirkulaci a uvolňují se různé působky (proteolytické enzymy, kyslíkové radikály aj.), které vedou ke chronickému sterilnímu zánětu. Podobným mechanismem mohou být poškozovány i žilní chlopně, zhoršující hemodynamiku, a bludný kruh patologických dějů se uzavírá.

Radikálním přístupem v léčbě varixů je jejich eliminace některým z chirurgických postupů (sklerotizací, endovaskulárními postupy na bázi termální nebo chemické ablace, případně klasickými chirurgickými metodami), nicméně většinou nelze odstranit veškeré dilatované žíly. Stav i po výkonech mohou recidivovat a větší část nemocných je tak léčena dlouhodobě konzervativně. Nejsložitější je ovlivnění žilní hypertenze při reziduální obstrukci hlubokých žil po proběhlé trombóze.

Režimová opatření u chronických žilních onemocnění:

- Polohování končetin – K poklesu žilního tlaku dochází elevací končetin, případně aspoň horizontální polohou. Doporučujeme proto pacientům vyhledávat i během dne krátkodobé příležitosti ke zvýšení polohy končetin.
- Dietní opatření – Při chronickém žilním onemocnění je škodlivá obštipace, proto by dietní opatření měla vést k její prevenci a současně optimalizaci hmotnosti.
- Pohybová léčba – Činností svalstva končetin při chůzi je vypuzována žilní krev z dolních končetin, a snižuje se tak vysoký žilní tlak. Správná činnost svalově-žilní pumpy souvisí s pohybovou aktivitou pacientů a se zachováním hybnosti jejich kloubů.

Nejjednodušší pohyb, který mohou pacienti provádět, představuje chůze. U osob se zaměstnáním vestoje nebo vsedě může být v pracovní době alternativou opakovaně prováděné cvičení v podobě chůze na místě nebo dorzo-plantární flexe.

Sport jako pravidelná pohybová aktivita je obecně prospěšný a zlepšuje kvalitu života i jeho délku. Varixy na dolních končetinách nepředstavují kontraindikaci sportovních aktivit, zlepšují činnost svalově-žilní pumpy a vedou ke snížení žilního tlaku v souvislosti s lepší drenáží krve z končetin. Za nevhodné lze považovat sporty statického charakteru nebo sporty spojené se zvýšením nitrobršíšního tlaku (např. vzpírání apod.).

- Fyzikální terapie (rehabilitace) – Rehabilitace může vést ke zlepšení funkce svalově-žilní pumpy (zlepšením nebo obnovou pohyblivosti v hlezenních a dalších kloubech). Manuální masáže se většinou využívají k ovlivnění lymfatické drenáže a mohou se provádět u pacientů s lymfatickou složkou edémů.
- Kompresivní léčba – Tato metoda představuje účinný způsob redukce žilní náplně a snížení žilního tlaku v končetinových žilách. Může být prováděna přikládáním bandáží, vhodnější je používání kompresivních punčoch. Správně předepsané zdravotnické pomůcky vedou k ústupu subjektivních potíží i ke zlepšení projevů žilní insuficience.

Kompresní punčochy jsou dodávány ve čtyřech kategoriích, které se liší výší tlaku působícího na končetinu v úrovni kotníku. Výrobky I. kompresní třídy jsou označovány jako podpůrné a hodí se pro iniciační stadia onemocnění. Nemocným s varixy v průběhu velké a malé safény by měly být předepisovány punčochy II. kompresní třídy. Přítomnost trofických kožních změn nebo zhojený bércový vřed v anamnéze by měly být důvodem pro nošení punčoch III. kompresní třídy. U chronické žilní insuficience připadá v úvahu také intermitentní komprese končetin přístrojem, zejména k léčbě edémů špatně ovlivnitelných standardními postupy.

Medikamentózní léčba: Farmakologická terapie zmenšuje u některých pacientů potíže (pocit těžkých nohou, bolesti, napětí, parestezie, křeče) a sklon k otokům. Používáme tzv. **venofarmaka**, která zvyšují žilní tonus a snižují permeabilitu kapilár, snižují ulpívání leukocytů na stěně kapilár, potlačují aktivitu leukocytů a produkci mediátorů zánětu, snižují fragilitu kapilár i krevní viskozitu. Některá mají mírný protizánětlivý účinek, mohou příznivě působit i na lymfatické cévy.

Jde o přírodní, semisyntetické nebo syntetické látky, z nichž většina patří k flavonoidům. Podle složení se

Tab. 2.10 Přehled nejčastěji užívaných venofarmak

Účinná látka	Obchodní název léku
mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF, diosmin 450 mg s hesperidinem 50 mg)	DETRALEX
kyselina askorbová + hesperidin extrakt + listnatcový extrakt (extrakt z <i>Ruscus aculeatus</i>)	CYCLO 3 FORT
troxerutin	CILKANOL
tribenosid	GLYVENOL
kalcium-dobesilát	DOXIUM, DOBESIL
diosmin	DIOSMIN
escin	AESCIN, REPARIL
heptaminol-hydrochlorid + troxerutin + extrakt z ginkgo biloba	GINKOR FORT
extrakt z listů vinné révy (<i>Vitis viniferae folii extractum</i>)	ANTISTAX

obvykle třídí do čtyř kategorií: benzopyrony, saponiny, rostlinné extrakty a syntetické látky. Obsahují buď jednu, nebo více složek.

Přehled nejčastěji užívaných venofarmak podává tabulka 2.10. Nejvíce dokladů o pozitivním účinku na symptomy nemocných s chronickým žilním onemocněním má mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (DETRALEX, mikronizovaný diosmin 450 mg s hesperidem 50 mg).

Léčba ulcus cruris: Základem léčby je komprese žil, u vředů lépe krátkotáznými obinadly, a je-li to možné, odstranění hemodynamické poruchy operací nebo sklerotizací. Velmi důležité je lokální ošetřování rány s využitím moderních obvazových materiálů. Farmakoterapie přispívá k léčbě. Lepší hojení venózních ulcerací bylo popsáno při medikaci MPFF (DETRALEX), sulodexidem (VESSEL DUE F) a pentoxifylinem (AGAPURIN).

2.2.2 Tromboflebitida

Trombóza povrchové žíly (tromboflebitida) může postihnout kteroukoliv z povrchových žil. Nejčastěji se vyskytuje na dolních končetinách jako varikoflebitida. V etiopatogenezi těchto stavů se uplatňuje mnoho obecných rizikových faktorů vzniku trombózy, i trombóza povrchových žil může být zdrojem plicní embolie.

Příčinou lokalizovaných flebitid může být také iritace žíly (např. způsobená punkcí, aplikací chemicky dráždivých látek), tromboflebitida může být součástí Buergerovy nemoci, případně jde o paraneoplastický výskyt. Zcela ojediněle je příčinou vzniku bakteriální zánět (při sepsi, zavlečením infekce), rutinní podávání antibiotik je proto zásadní chybou.

Důležitou součástí léčby tromboflebitidy je zachování pohybu. Léčba dále zahrnuje kompresní punčochy,

lokální či perorální antiflogistika (diklofenak, ibuprofen, nimesulid, aceklofenak a další), topické heparinoidy (HEPAROID, IBALGIN DUO EFFECT) a u rozsáhlejších stavů podáváme i antikoagulační léčbu – buď fondaparinux v dávce 2,5 mg subkutánně (ARIXTRA), nebo střední až plné léčebné dávky běžně užívaných nízkomolekulárních heparinů (dle rozsahu), a sice po dobu cca 45 dnů. Venofarmaka mají jen podpůrný léčebný přínos. Chirurgická léčba (flebotomie s expresí koagula) je ojedinělým postupem v akutní fázi onemocnění, o odstranění varikózně změněné trombotizované žíly uvažujeme po zvládnutí stavu. Léčba povrchové žilní trombózy je shrnuta v tabulce 2.11.

2.2.3 Akutní žilní trombóza

Akutní žilní trombóza je onemocnění postihující hluboké žíly, nejčastěji dolních končetin, nicméně postižena může být kterákoliv žíla v těle. Ohrožuje postiženého plicní embolií a při vzniku posttrombotického syndromu (PTS) také chronickou žilní insuficiencí. V její diagnostice je suverénní duplexní sonografie a stanovení D-dimeru (významný je negativní nález k vyloučení trombózy), případně zobrazení žil trupu pomocí CT nebo MR.

Podle celkového stavu nemocného (věku, přidružených nemocí atd.) a lokalizace trombotického uzávěru se rozhodujeme, zda nemocného léčit antikoagulancii (tzv. konzervativně) nebo endovaskulární intervencí s podáním lokální trombolýzy (tzv. intervenčně). Většina nemocných je léčena antikoagulancii, tedy konzervativně.

Intervenčně léčíme výlučně trombózy velkých žil, tedy trombózy ilických, případně subklaviálních žil. Zcela vzácně řešíme iliofemorální trombózy chirurgicky –

Tab. 2.11 Léčba povrchové žilní trombózy dolních končetin – dle její velikosti a rizika vzniku komplikující hluboké žilní trombózy

Léčba	Klasifikace povrchové žilní trombózy (PŽT) podle míry rizika		
	I. PŽT s nízkým rizikem délka trombu < 5 cm a vzdálenost > 3 cm od SFJ/SPJ	II. PŽT s intermediárním rizikem délka trombu ≥ 5 cm a vzdálenost > 3 cm od SFJ/SPJ nebo viz I + nevarikózní PŽT + anamnéza předchozí PŽT/HŽT/PE	III. PŽT s vysokým rizikem vzdálenost < 3 cm od SFJ/SPJ
symptomatická léčba	NSA (lokálně či p.o.) 8–12 dní	NSA (lokálně či p.o.)	NSA (lokálně či p.o.)
antikoagulační léčba		<i>fondaparinux</i> 2,5 mg denně po dobu 45 dní nebo LMWH v intermediární až terapeutické dávce na 4–6 týdnů (event. déle při nevarikózní PŽT a pozitivní rodinné/osobní anamnéze PŽT/HŽT/PE)	plná antikoagulační léčba: • VKA či NOAC po dobu tří měsíců • v případě aktivní malignity jeden měsíc LMWH v plné či intermediární dávce, poté dlouhodobě LMWH v profylaktické dávce
kompresní léčba	punčochy s graduovanou kompresí		
chirurgická léčba	kontroverzní přístup; preference léčby konzervativní! • lokální trombektomie – v případě velmi bolestivé varikózní PŽT • ligace SFJ, krosektomie, stripping – po odeznění akutní PŽT		
antibiotická léčba	antibiotika nejsou indikována! (užití jen v případě zřejmé infekční etiologie – sepse, zavlečení infekce...)		

HŽT – hluboká žilní trombóza, LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin), NOAC – nová perorální antikoagulancia (new oral anticoagulants, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), NSA – nesteroidní antiflogistika, PE – plicní embolie, PŽT – povrchová žilní trombóza, SFJ – safeno-femorální junkce, SPJ – safeno-popliteální junkce, VKA – antagonisté vitaminu K (vitamin K antagonists)

trombektomií (je-li kontraindikována jakákoliv antitrombotická léčba).

Součástí léčebných opatření je kromě medikace elevace končetiny a elastická bandáž obinadlem nebo speciální punčochou.

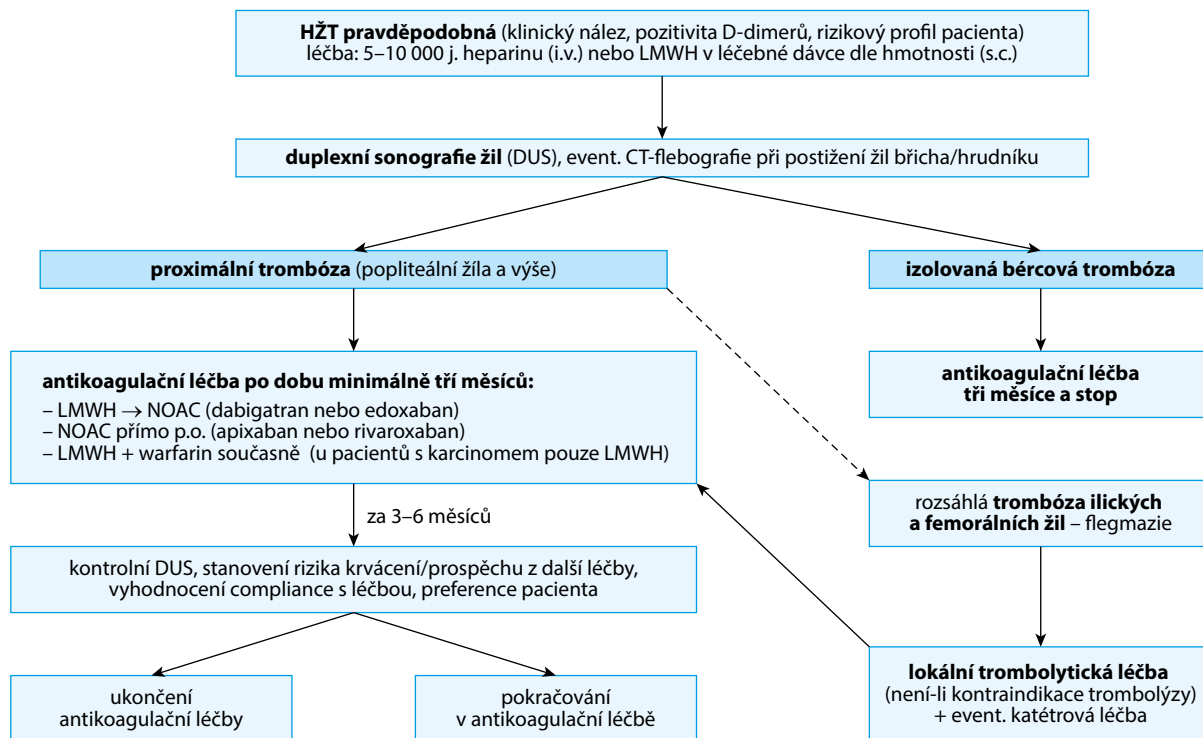
Algoritmus diagnostiky a léčby hluboké žilní trombózy je znázorněn na [obrázku 2.4](#).

2.2.3.1 Strategie léčby žilní trombózy

Antikoagulační léčba: V léčbě žilní trombózy je antikoagulační léčba základní terapií. Jejím cílem je zabránit narůstání trombu a facilitovat spontánní fibrinolýzu. Antikoagulační léčbu zahajujeme při jasném klinickém nálezů co nejdříve.

V akutní fázi používáme hepariny, nejčastěji *nízkomolekulární heparin* (LMWH – low molecular weight heparin, tab. 2.13), méně často pentasacharid *fondaparinux* (ARIXTRA), vzácně *nefrakcionovaný heparin* (UFH – unfractionated heparin). Postupujeme tak, že buď současně s LMWH podáváme antagonistu vitamínu K (*warfarin*), nebo po 5–10denní aplikaci LMWH přecházíme na přímá perorální antikoagulancia (NOAC) – *dabigatran* nebo *edoxaban*, případně některým z NOAC (*apixabanem*, *rivaroxabanem*) léčíme rovnou perorálně bez předléčení LMWH.

Tzv. nová (přímá) perorální antikoagulancia (NOAC – new oral anticoagulants nebo non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) jsou jednak inhibitory faktoru Xa (xabany – *apixaban*, *edoxaban*, *rivaroxaban*), jednak inhibitory trombinu (*dabigatran*) (viz též kap. 7.8.4.1).



Obr. 2.4 Algoritmus diagnostiky a léčby hluboké žilní trombózy

HŽT – hluboká žilní trombóza, LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin), NOAC – nová perorální antikoagulační léčiva (new oral anticoagulants)

Mají rychlý nástup účinku s maximem působení po 2–4 hodinách od požití a poločas okolo 12 hodin. Liší se v míře renálního vylučování (dabigatran > xabanu) a v případě léčby žilní trombózy či plicní embolie i v nutnosti 5–10denního předlčení *heparinem* v akutní fázi (nutnost podat nejdříve LMWH je u *dabigatranu* a *edoxabanu*). U *apixabanu* a *rivaroxabanu* je možné podávat léky výlučně perorálně již od prvního dne stanovení diagnózy žilní trombózy. Výhodou xabanů a dabigatranu je jejich podávání bez nutnosti monitorace (na rozdíl od warfarinu).

Existuje několik režimů léčby akutní žilní trombózy (a tzv. low-risk plicní embolie) – možnosti konzervativní léčby jsou shrnuty v [tabulce 2.12](#), přehled užívaných přípravků a jejich farmakologických vlastností je v [tabulkách 2.13](#) a [2.14](#).

Doba podávání perorálních antikoagulancií není u všech nemocných po žilní trombóze a plicní embolii stejná. Lze konstatovat, že při žilní trombóze (a „low-risk“ plicní embolii) je minimální doba antikoagulační léčby tři měsíce. Pokud byla příčina trombózy jasná (je přítomen rizikový spouštěcí faktor) a tento faktor je jen přechodně působící (např. operace, úraz, imobilizace),

pak tato délka léčby stačí; stejně je tomu u malé – distální trombózy (v oblasti bérkových žil).

Při idiopatické proximální žilní trombóze podáváme antikoagulační v plné dávce spíše šest měsíců, stejně jako po plicní embolii. U recidivujících trombóz a v případech, kdy příčina trombózy přetrvává (například je přítomna významná hereditární trombofilie), podáváme antikoagulační dlouhodobě – i roky. Dle odhadu výše rizika recidivy se rozhodujeme mezi plnohodnotnou prolongovanou antikoagulační léčbou (*warfarin* či některý z NOAC), léčbou *sulodexidem* nebo *acetylsalicylovou kyselinou*, zejména při vyšším až vysokém riziku krvácení ([tab. 2.15](#)).

Trombolytická léčba: Trombolytická terapie je nejúčinnější léčbou pro rekanalizaci žil. Vede k obnovení fyziologické žilní cirkulace a brání ireverzibilnímu poškození žilních chlopní. Vyšší účinnost je provázána vyšším rizikem navození krvácení.

Trombolitikum (nejčastěji *alteplázu*) podáváme lokálně, cestou podkolenní žíly. V případě úspěšné rekanalizace žil a odhalení žilní stenózy jako příčiny trombózy (např. u Mayova-Thurnerova syndromu, kde stenóza ilické žíly vzniká v místě křížení levostranné

Tab. 2.12 Možnosti konzervativní léčby akutní žilní trombózy (podle rozsahu trombózy a celkového stavu nemocného probíhá léčba ambulantně* nebo za hospitalizace)

Přípravek	Akutní fáze léčby	Dlouhodobá léčba
heparinizace parenterálně (5–10 dní) + paralelní podávání <i>warfarinu</i> (perorálně)	<i>nízkomolekulární heparin</i> v léčebné dávce dle hmotnosti pacienta, s event. kontrolou anti-Xa (terapeutická hladina 0,6–1,0 IU/ml) (nebo <i>nefrakcionovaný heparin</i> – 80 IU/kg bolus a dále 18 IU/kg/h kontinuální infuzí s cílem prodloužení aPTT 2–4krát) současně <i>warfarin</i> 3–10 mg p.o. po minimálně pěti dnech aplikace při INR > 2 možno heparin vysadit a pokračovat ve <i>warfarinu</i> jako monoterapii	<i>warfarin</i> v dávce 2–10 mg p.o. s cílem udržení INR 2,0–3,0
heparinizace (5–10 dní) a následný přechod na <i> dabigatran </i> (perorálně)	150 mg dvakrát denně, event. redukována dávka 110 mg dvakrát denně (pokud je nemocný ve věku ≥ 80 let nebo je současně léčen <i>verapamilem</i> nebo silnými induktory P-gp)	
heparinizace (5–10 dní) a následný přechod na <i>edoxaban</i> (perorálně)	60 mg jednou denně, event. redukována dávka 30 mg jednou denně (pokud CrCl = 50–30 ml/min nebo je hmotnost nemocného ≤ 50 kg nebo je léčen silnými induktory P-gp)	
monoterapie <i>apixabanem</i> (perorálně)	10 mg dvakrát denně po dobu 7 dní	5 mg dvakrát denně až po dobu 6 měsíců, dále 2,5 mg dvakrát denně
monoterapie <i>rivaroxabanem</i> (perorálně)	15 mg dvakrát denně po dobu 21 dní	20 mg jednou denně, event. redukována dávka 15 mg jednou denně

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time), CrCl – clearance kreatininu (creatinine clearance), INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalization ratio), P-gp – glykoprotein P

* Klinická kritéria pro výběr nemocného k ambulantní terapii jsou:

- potvrzená diagnóza nejvýše femoro-popliteální trombózy a/nebo tzv. low-risk plicní embolie
- dobře spolupracující pacient
- nemocný bez recentní anamnézy krvácení, většího chirurgického výkonu, porodu apod.
- nemocný, u něhož na základě laboratorního vyšetření není přítomna anémie, renální nebo hepatální insuficience či jiná vážná abnormalita testů

Tab. 2.13 Přehled vlastností nízkomolekulárních heparinů a pentasacharidu – fondaparinuxu

Účinná látka (obchodní název léku)	Průměrná molekulová hmotnost (v Da)	Účinek anti-Xa/anti-IIa	Biologická dostupnost	Eliminační poločas ($t_{1/2}$)
<i>enoxaparin</i> (CLEXANE)	4200 (3500–5500)	10 : 1	~100 %	4–7 h (s.c.) 2–4 h (i.v.)
<i>nadroparin</i> (FRAXIPARIN)	4600 (4200–4800)	4 : 1	88 %	3–5 h (s.c.) 2–3,5 h (i.v.)
<i>dalteparin</i> (FRAGMIN)	5400 (5000–5900)	3 : 1	87 %	3–5 h (s.c.) 2 h (i.v.)
<i>bemiparin</i> (ZIBOR)	3600 (3000–4200)	8 : 1	96 %	5–6 h (s.c.)
<i>parnaparin</i> (FLUXUM)	4600 (4000–5000)	4 : 1	90 %	3,8–5 h (s.c.)
<i>fondaparinux</i> (ARIXTRA)	1728	pouze anti-Xa	~100 %	13–21 h (s.c.)

Tab. 2.14 Porovnání farmakologických vlastností warfarinu a jednotlivých nových (non-vitamin K) perorálních antikoagancií

Účinná látka (obchodní název léku)	Cíl působení	Pro- léčivo	Léčebné dávkování	Doba do max. účinku	Poločas (h)	Renální vylučování nezměně- ného léku	Monitorace rutinně	Interakce
<i>warfarin</i> (WARFARIN)	VKORC1	ne	1× denně	4–5 dnů	40	0	ano	mnohočetné
<i>dabigatran</i> (PRADAXA)	trombin	ano	2× denně	1–3 hodiny	14–17	80	ne	P-gp
<i>rivaroxaban</i> (XARELTO)	faktor Xa	ne	1× denně	2–4 hodiny	7–11	33	ne	3A4/P-gp
<i>apixaban</i> (ELIQUIS)	faktor Xa	ne	2× denně	1–2 hodiny	8–14	27	ne	3A4/P-gp
<i>edoxaban</i> (LIXIANA)	faktor Xa	ne	1× denně	1–2 hodiny	5–11	50	ne	P-gp

3A4 – cytochrom 3A4, P-gp – glykoprotein P, VKORC1 – C1 podjednotka epoxidu vitamin K reduktázy

Tab. 2.15 Možnosti prodloužené antitrombotické léčby tromboembolické nemoci (po základní době antikoagulační léčby, kdy riziko recidivy převyšuje riziko krvácení)

warfarin	v dávce, která vede ke stabilní hodnotě INR 2,0–3,0 (obvykle 2–10 mg)
NOAC (snížení rizika recidivy dle studií o 80–90 % proti placebu)	<i>dabigatran</i> 2× denně 150 mg (nebo 110 mg při nutnosti redukce dávky)
	<i>rivaroxaban</i> 1× denně 20 mg (nebo 15 mg při nutnosti redukce dávky)
	<i>apixaban</i> 2× denně 2,5 mg
	<i>edoxaban</i> 1× denně 60 mg (nebo 30 mg při nutnosti redukce dávky)
sulodexid	v dávce 500 jednotek (2 cps.) 2× denně (snížení rizika recidivy o cca 50 % v jedné studii)
acetylsalicylová kyselina	v dávce 100 mg 1× denně (snížení rizika recidivy o cca 40 %)

Poznámka: U onkologických pacientů je doporučeno podávat v akutní i následné fázi výlučně nízkomolekulární heparin (týdny až měsíce po dobu aktivity onemocnění); s dalšími zkušenostmi s NOAC se může strategie v budoucnu měnit.

v. iliaca communis s pravostrannou a. iliaca communis a je podmíněna tuhým vazivovým prstencem) doplňujeme po lokální trombolytické terapii při zjištění žilní stenózy PTA a stenting ilických žil. Na trombolytickou léčbu navazuje léčba *heparinem* a pak se pokračuje některým z perorálních antikoagancií.

Celková systémová trombolýza je indikována v přítomnosti komplikující plicní embolie, která nemocného hemodynamicky destabilizuje nebo byla příčinou synkopy (tzv. high-risk plicní embolie, dříve „masivní“ – viz kap. 7.8.4).

Endovaskulární léčba: Endovaskulární léčba žilní trombózy je často prováděna kombinací níže uvedených metod:

- **Lokální trombolytická léčba** (CDT – catheter directed thrombolysis) – Rekombinantní aktivátor plazminogenu (rt-PA) – *altepláza* (ACTILYSE) – se podává kontinuálně nitrožilním katétretem přímo do trombu. Doporučované dávkování je 0,5–1 mg/h. Za maximální délku infuze léčby je považována hranice 96 hodin. Lokálním podáním trombolytika docílíme vysokého trombolytického efektu v místě trombózy při minimalizaci systémových nežádoucích účinků. Léčba je tím účinnější, čím dříve je zahájena.
- **Perkutánní mechanická trombektomie** (PMT – percutaneous mechanical thrombectomy) – Cílem této terapie je podpořit lýzu trombu a urychlit rekanalizaci žíly. Podle účinku na trombus dělíme přístroje

na rotační (Aspirex), reologické (např. AngioJet) a přístroje využívající jiné techniky rozrušení trombu (ultrazvuk apod.).

- **Perkutánní transluminální angioplastika s implantací stentu** – K angioplastice s implantací stentu přistupujeme v případech, kdy se po lokální trombolytické terapii nebo mechanické trombektomii odhalí stenotická léze v pánevním žilním řečišti.

Endovaskulární léčba je kontraindikována v přítomnosti maligního onemocnění nebo jiných vážných komorbidit zvyšujících riziko krvácení, u nemocných ve vyšším věku, v těhotenství a šestinedělí a u trombóz starších jeden měsíc.

Chirurgická léčba: Chirurgický výkon spočívá v trombektomii Fogartyho katétrem, často v kombinaci se založením A-V píštěle pro zajištění vydatnějšího průtoku v trombektomovaném úseku. Jedná se však o raritní postup, výlučně u proximální žilní trombózy dolní končetiny při kontraindikaci antitrombotické léčby (např. u žen v šestinedělí).

Kavální filtr: Indikace pro transvenózní zavedení kaválního filtru nejsou jednotné. K dispozici jsou filtry trvalé a dočasné (s možností extrakce). Filtry jsou indikovány u pacientů se žilní trombózou nebo plicní embolií, kteří se musí podrobit akutní operaci nebo mají život ohrožující krvácení (a nemohou tak být léčeni antikoagulancii), případně u nich došlo k recidivě stavu i přes dobře vedenou antikoagulační léčbu.

Léčba žilní trombózy v těhotenství: Léčba (i prevence) žilní trombózy v období těhotenství je vzhledem k možnému teratogennímu vlivu warfarinu většinou založena na podávání některého z *nízkomolekulárních heparinů*. Během těhotenství je vhodné monitorovat hladinu anti-Xa k určení správné dávky při měnícím se distribučním objemu. Nová perorální antikoagulantia

nejsou prověřenými léky pro těhotné ani kojící. Po porodu je léčba *warfarinem* možná.

2.2.3.2 Prevence žilní trombózy

Prevence žilní trombózy je důležitá, neboť významně snižuje výskyt žilní trombózy i potenciálně smrtící plicní embolie. Metody prevence trombózy aplikujeme po dobu trvání rizika jejího vzniku – např. do plné mobilizace nebo do zlepšení stavu či vyléčení.

Prevence má být prováděna zejména u osob s vyjádřenými rizikovými faktory žilní trombózy (vyšší věk, imobilizace, plegie, operace, úrazy, prodělaná žilní trombóza/plicní embolie, malignity, srdeční insuficience, srdeční infarkt, zánětlivá střevní onemocnění, užívání estrogenů, šestinedělí, vrozené nebo získané trombofilie aj.).

Preventivní postupy rozlišujeme na nefarmakologické a farmakologické.

Mezi základní **preventivní nefarmakologická opatření**, jež mají být aplikována u všech akutně hospitalizovaných nemocných (zejména trvá-li hospitalizace déle než tři dny), patří:

- časná mobilizace
- dostatečná hydratace
- pohybová cvičení

Fyzikální metody profylaxe zahrnují:

- kompresivní punčochy s graduovaným tlakem
- intermitentní pneumatické komprese – vhodná u pacientů s velkým rizikem krvácení (např. po neurochirurgických výkonech)

Farmakologická prevence trombózy je nutná u většiny nemocných, kteří jsou v rizikové situaci pro její

Tab. 2.16 Dávkování jednotlivých LMWH v prevenci akutní žilní trombózy a plicní embolie

Indikace podávání LMWH	Nízkomolekulární heparin (obchodní název léku)				
	<i>enoxaparin</i> (CLEXANE)	<i>bemiparin</i> (ZIBOR)	<i>dalteparin</i> (FRAGMIN)	<i>nadroparin</i> (FRAXIPARINE)	<i>parnaparin</i> (FLUXUM)
profylaxe při středním operačním riziku a u rizikových interních pacientů (se zvýšeným rizikem krvácení)	20 mg (2 IU) za 24 hodin	2,5 IU za 24 hodin	2,5 IU za 24 hodin	2,85 IU za 24 hodin	3,2 IU za 24 hodin
profylaxe při vysokém operačním riziku (např. ortopedické operace) a u rizikových interně nemocných	4 mg (4 IU) za 24 hodin	3,5 IU za 24 hodin	5,0 IU za 24 h či 2,5 IU za 12 hodin	3,85–5,7 IU za 24 hodin	6,4 IU za 24 hodin

Poznámka: Dávka je počítána na hmotnost pacienta 80 kg. Při poklesu renální glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s redukuje dávku o 25–33 %, při poklesu pod 0,25 ml/s dávku snižujeme o 33–50 %. U nemocných s nižší či vyšší hmotností dávku přiměřeně upravujeme.