

FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

4., ZCELA PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

Josef Marek
a kolektiv

FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

4., ZCELA PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

Josef Marek
a kolektiv

Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., a kolektiv

FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

4., zcela přepracované a doplněné vydání

Editor a pořadatel:

Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.

Autorský kolektiv:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., prof. MUDr. Richard Češka, CSc.,
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc., prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.,
doc. MUDr. Iva Holmerová, PhD., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., MUDr. Vlastimil Jindrák,
prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc., MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc., MUDr. Viktor Kašák,
prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.,
MUDr. Markéta Marková, CSc., MUDr. Otakar Nyč, PhD., prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., MUDr. Jiří Spáčil, CSc.,
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.,
MBA, RNDr. Pavla Urbášková, CSc., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.,
prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Zadák, DrSc.

© Grada Publishing, a.s., 2010

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2010

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4000. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Antonín Plicka

Obrázky dodali autoři.

Počet stran 808

4. vydání, Praha 2010

Kapitoly 7.8 a 7.9 byly podpořeny Výzkumným záměrem MZ ČR VFN 2005
a kapitoly 9 a 10 Výzkumným záměrem MŠM ČR 002 162 0807.

Publikace vznikla s laskavým přispěním firmy Janssen-Cilag s.r.o.



JANSSEN-CILAG

Publikaci doporučuje časopis Postgraduální medicína.



Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

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.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-9524-9 (pdf)

ISBN 978-80-247-2639-7 (print)

Vedoucí kolektivu autorů, editor:

PROF. MUDR. JOSEF MAREK, DRSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Kolektiv autorů:

PROF. MUDR. JIŘINA BARTUŇKOVÁ, DRSc. – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

PROF. MUDR. PETR BROULÍK, DRSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

PROF. MUDR. RICHARD ČEŠKA, CSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

PROF. MUDR. PETR DÍTĚ, DRSc. – II. interní, gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20,
625 00 Brno-Bohunice

PROF. MUDR. CTIBOR DOSTÁL, DRSc. – Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

PROF. MUDR. JAROMÍR HRADEC, CSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

DOC. MUDR. IVA HOLMEROVÁ, PhD. – Gerontologické centrum, Šimůnkova 1600, 182 00 Praha 8

PROF. MUDR. PETR HUSA, CSc. – Klinika infekčních chorob LF MU, FN Brno, Jihlavská 20,
625 00 Brno-Bohunice

MUDR. VLASTIMIL JINDRÁK – Antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

PROF. MUDR. PAVEL KALVACH, CSc. – Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50,
100 34 Praha 10

MUDR. ZDENĚK KALVACH, CSc. – Medcover, Lomnického 5, 140 00 Praha 4

MUDR. VIKTOR KAŠÁK – Oddělení respiračních onemocnění, Lerymed, spol. s r. o., Mašovická 479/17,
142 00 Praha 4

PROF. MUDR. JAN KVASNIČKA, DRSc. – I. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

PROF. MUDR. JOSEF MAREK, DRSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

DOC. MUDR. VILMA MAREŠOVÁ, CSc. – 1. infekční klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Budínova 2,
180 81 Praha 8

MUDR. MARKÉTA MARKOVÁ, CSc. – Ústav hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

MUDR. OTAKAR NYČ, PhD. – Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

PROF. MUDR. KAREL PAVELKA, DRSc. – Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

PROF. MUDR. DANIELA PELCLOVÁ, CSc. – Klinika nemocí z povolání 1. LF UK a VFN, Na Bojišti 1,
120 08 Praha 2

PROF. MUDR. LUBOŠ PETRUŽELKA, CSc. – Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

MUDR. JIŘÍ SPÁČIL, CSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

PROF. MUDR. JANA SKŘIČKOVÁ, CSc. – Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno, Jihlavská 20,
625 00 Brno-Bohunice

PROF. MUDR. ŠTĚPÁN SVAČINA, DRSc., MBA – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1,
128 08 Praha 2

PROF. MUDR. JAN ŠKRHA, DRSc., MBA – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

RNDr. PAVLA URBÁŠKOVÁ, CSc. – Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav,
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

PROF. MUDR. VLADIMÍR TESAŘ, DRSc. – Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

DOC. MUDR. OLDŘICH VINAŘ, DRSc. – Samostatná psychiatrická ordinace, K Ovčínu 10, 182 00 Praha 8

PROF. MUDR. JIŘÍ WIDIMSKÝ, CSc. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

PROF. MUDR. ZDENĚK ZADÁK, DRSc. – Centrum pro výzkum a vývoj FN a LF UK v Hradci Králové,
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Obsah

Přehled použitých zkratk	XV
Předmluva	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	1
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
1.2 Farmakoterapie srdečního selhání	13
1.2.1 Patofyziologické poznámky	13
1.2.2 Léčebná strategie	13
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 Léky s pozitivně inotropním účinkem	21
1.2.8 Vazodilatancia	24
1.3 Farmakoterapie poruch srdečního rytmu	25
1.3.1 Klasifikace antiarytmik	25
1.3.2 Dávkování antiarytmik	25
1.3.3 Léčba supraventrikulárních tachyarytmií	25
1.3.4 Léčba komorových arytmií	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	35
1.4.4 Perikarditidy	36
Literatura	37

2 Farmakoterapie nemocí periferních cév

(Jiří Spáčil) 39

2.1 Onemocnění tepen	39
2.1.1 Ischemická choroba dolních končetin při ateroskleróze	39
2.1.2 Tromboangitis obliterans (Buergerova nemoc)	48
2.1.3 Diabetická makroangiopatie a mikroangiopatie, diabetická noha	48
2.1.4 Vaskulitidy	49
2.1.5 Vazoneurózy, Raynaudova nemoc a syndrom	49
2.1.6 Náhlé tepenné uzávěry (trombózy, embolie)	50
2.1.7 Aneurysmata	51
2.1.8 Jiná onemocnění	51
2.2 Onemocnění žil	51
2.2.1 Primární varixy	51
2.2.2 Tromboflebitida, zánět povrchových žil	51
2.2.3 Akutní žilní trombóza	52
2.2.4 Chronická žilní insuficience	58
2.3 Nemoci lymfatických cév	59
Literatura	60

3 Farmakoterapie arteriální hypertenze

(Jiří Widimský jr.) 61

3.1 Definice a klasifikace hypertenze	61
3.2 Hlavní principy léčby arteriální hypertenze	62
3.3 Nefarmakologická léčba	63
3.4 Farmakologická léčba	63
3.4.1 Principy farmakologické léčby	63
3.5 Přehled jednotlivých skupin antihypertenziv	68
3.5.1 Diuretika	68
3.5.2 Látky blokující beta-adrenergní receptory (betablokátory)	71
3.5.3 Blokátory kalciového kanálu	74

3.5.4	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory)	75	4.4.3	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu II u diabetické nefropatie	98
3.5.5	Blokátory angiotenzinových receptorů typu I (AT ₁ -blokátory)	79	4.4.4	Další antihypertenziva u pacientů s diabetickou nefropatií	98
3.5.6	Látky blokující periferní alfa-receptory (alfablokátory)	79	4.4.5	Léčba hyperlipidemie u pacientů s diabetickou nefropatií	99
3.5.7	Centrálně působící antihypertenziva	80	4.4.6	Antiagregační léčba u pacientů s diabetickou nefropatií	99
3.5.8	Inhibitory reninu	81	4.5	Renální a renovaskulární hypertenze	100
3.6	Léčba hypertenze ve specifických situacích (stručný přehled)	81	4.5.1	Hypertenze u nemocí ledvin (renoparenchymová hypertenze)	100
3.6.1	Hypertenze starších osob	81	4.5.2	Renovaskulární hypertenze a ischemická nefropatie	101
3.6.2	Cerebrovaskulární onemocnění	81	4.5.3	Progrese chronické renální insuficience a její ovlivnění	101
3.6.3	Diabetes mellitus	82	4.6	Infekce močových cest a intersticiální nefritidy	102
3.6.4	Metabolický syndrom	82	4.6.1	Infekce močových cest	102
3.6.5	Renální dysfunkce	82	4.6.2	Tubulointersticiální nefritidy	104
3.6.6	Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání	82	4.7	Urolitiáza	105
3.6.7	Fibrilace síní	82	4.8	Nemoci ledvin v těhotenství	107
3.6.8	Rezistentní hypertenze	83	4.9	Akutní selhání ledvin	108
3.7	Léčba hypertenzní krize	83	4.9.1	Klasifikace akutního selhání ledvin	108
3.8	Léčba hypertenze v těhotenství	84	4.9.2	Prognóza, prevence a léčba akutního selhání ledvin	109
3.9	Volba farmakoterapie u dalších situací	85	4.10	Chronické selhání ledvin	111
3.9.1	Protidestičková léčba	85	4.10.1	Klinické symptomy a laboratorní změny při chronickém selhání ledvin	111
3.9.2	Hypolipidemická léčba	85	4.10.2	Konzervativní léčba chronického selhání ledvin	113
Literatura	85		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	
4 Farmakoterapie nemocí ledvin					
<i>(Vladimír Tesař)</i> 87					
4.1	Klasifikace chronického onemocnění ledvin	87			
4.2	Glomerulonefritida	88			
4.2.1	Klasifikace glomerulopatií a jejich etiopatogeneze	88			
4.2.2	Klinický obraz glomerulonefritid	90			
4.2.3	Akutní endokapilární glomerulonefritida	90			
4.2.4	Rychle progredující glomerulonefritidy	91			
4.2.5	Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů	92			
4.2.6	Fokálně segmentální glomeruloskleróza	93			
4.2.7	Membránózní nefropatie	93			
4.2.8	IgA nefropatie	93			
4.2.9	Lupusová nefritida	94			
4.3	Nefrotický syndrom	94			
4.3.1	Léčba otoků u nefrotického syndromu ...	95			
4.3.2	Komplikace nefrotického syndromu, jejich prevence a léčba	95			
4.4	Diabetická nefropatie	96			
4.4.1	Vliv kontroly glykemie na vývoj diabetické nefropatie	97			
4.4.2	Léčba arteriální hypertenze u diabetické nefropatie	97			
5 Farmakoterapie plicních nemocí					
<i>(Viktor Kašák, Jana Skříčková)</i> 121					
5.1	Infekce dolních cest dýchacích (<i>Viktor Kašák</i>) ...	121			
5.1.1	Tracheitida	121			
5.1.2	Akutní bronchitida	125			
5.1.3	Akutní infekční exacerbace chronické bronchitidy a infekční exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci	125			
5.1.4	Akutní bronchiolitida	126			
5.1.5	Záněty plic – pneumonie (<i>Jana Skříčková</i>)	127			
5.1.6	Plicní absces (<i>Jana Skříčková</i>)	139			
5.1.7	Empým (<i>Jana Skříčková</i>)	139			

5.2 Plicní onemocnění s bronchiální obstrukcí (Viktor Kašák)	140	6.4.1 Akutní pankreatitida	209
5.2.1 Asthma bronchiale	141	6.4.2 Chronická pankreatitida	210
5.2.2 Chronická obstrukční plicní nemoc	158	6.5 Jaterní choroby (Petr Husa)	212
5.3 Bronchiektázie (Jana Skříčková)	166	6.5.1 Akutní hepatitidy	212
5.4 Difuzní parenchymové nemoci plic (Jana Skříčková)	167	6.5.2 Toxické hepatitidy	215
5.4.1 Idiopatické intersticiální pneumonie ...	168	6.5.3 Chronické hepatitidy	215
5.4.2 Sarkoidóza	171	6.5.4 Jaterní cirhóza (Petr Dítě)	220
5.4.3 Vaskulitidy s plicní manifestací	174	6.5.5 Chronická intrahepatální cholestáza (Petr Dítě)	229
5.4.4 Difuzní parenchymové nemoci plic známé etiologie	176	6.5.6 Choroby podmíněné metabolicky (Petr Dítě)	231
5.4.5 Plicní postižení v rámci systémových onemocnění pojiva	180	6.5.7 Nádory jater (Petr Dítě)	233
5.4.6 Plicní postižení léky a léčebnými výkony	180	6.5.8 Jaterní insuficience a jaterní selhání (Petr Dítě)	234
5.5 Bronchogenní karcinom (Jana Skříčková)	182	Literatura	237
5.5.1 Léčba nemalobuněčného bronchogenního karcinomu	184	7 Farmakoterapie v hematologii (Jan Kvasnička, Markéta Marková)	239
5.5.2 Léčba malobuněčného bronchogenního karcinomu	188	7.1 Léčba anemií (Markéta Marková)	239
5.5.3 Paliativní léčba bronchogenního karcinomu	190	7.1.1 Anemie z nedostatku stavebních substancí	239
Literatura	191	7.1.2 Hemolytické anemie	243
6 Farmakoterapie chorob trávicího ústrojí (Petr Dítě, Petr Husa)	193	7.1.3 Anemie u chronických chorob	246
6.1 Choroby jícnu, žaludku a dvanáctníku (Petr Dítě)	193	7.1.4 Anemie při dřevěném útlu	247
6.1.1 Záněty jícnu infekční etiologie	193	7.2 Léčba leukemií (Markéta Marková)	248
6.1.2 Gastroezofageální reflux, gastroezofageální refluxní nemoc	194	7.2.1 Akutní myeloidní leukemie	248
6.1.3 Vředová choroba žaludku a dvanáctníku	196	7.2.2 Akutní lymfoblastová leukemie	250
6.1.4 Helicobacter pylori negativní vředy (tzv. indukované vředy)	199	7.2.3 Chronická myeloidní leukemie	251
6.2 Choroby střev (Petr Dítě)	200	7.2.4 Chronická lymfatická leukemie	251
6.2.1 Choroby tenkého střeva	200	7.2.5 Prolymfocytární leukemie	252
6.2.2 Nespecifické střevní záněty	201	7.2.6 Vlasatobuněčná leukemie	253
6.2.3 Divertikulóza a divertikulitida tlustého střeva	204	7.3 Léčba myelodysplastického syndromu (Markéta Marková)	253
6.2.4 Infekční střevní onemocnění, střevní parazitózy	205	7.4 Léčba myeloproliferativních chorob (Markéta Marková)	255
6.2.5 Dráždivý tračník	206	7.4.1 Chronická neutrofilní leukemie	255
6.2.6 Habitální zácpa	206	7.4.2 Chronická eozinofilní leukemie a hypereozinofilní syndrom	256
6.2.7 Hemoroidální nemoc	207	7.4.3 Polycythaemia vera	256
6.3 Nemoci biliárního systému (Petr Dítě)	207	7.4.4 Esenciální (idiopatická) trombocytemie	257
6.3.1 Akutní cholecystitida	207	7.4.5 Primární (idiopatická) myelofibróza ...	257
6.3.2 Žlučové kameny	208	7.5 Onemocnění charakterizovaná přítomností paraproteinu (Markéta Marková)	258
6.3.3 Cholelithiáza – kaménky ve žlučových cestách	209	7.5.1 Monoklonální gamapatie nejistého významu	258
6.3.4 Akutní cholangitida	209	7.5.2 Mnohočetný myelom	258
6.4 Nemoci slinivky břišní (Petr Dítě)	209	7.5.3 Waldenströmova makroglobulinemie ...	260
		7.5.4 Nemoc z těžkých řetězců	260
		7.6 Léčba maligních lymfomů (Markéta Marková) ...	260
		7.6.1 Hodgkinova nemoc	260
		7.6.2 Non-hodgkinské lymfomy	262
		7.7 Přetížení železem (Markéta Marková)	264

7.8 Farmakoterapie poruch hemostázy (Jan Kvasnička)	265
7.8.1 Hemokoagulace	265
7.8.2 Krvácivé stavy – koagulopatie	271
7.8.3 Trombocytární hemoragické diatézy ...	275
7.8.4 Trombofilie (hyperkoagulace)	278
7.9 Hemoterapie (Jan Kvasnička)	300
7.9.1 Transfuzní přípravky	301
7.9.2 Biopreparáty a léky ovlivňující biologické pochody v organismu (BRM) vyrobené biotechnologickými postupy	305
7.9.3 Transplantace kostní dřevě	306
7.9.4 Potransfuzní reakce a jejich léčba	307
Literatura	308

8 Farmakoterapie v revmatologii

(Karel Pavelka, Ctibor Dostál)	311
8.1 Revmatoidní artritida	311
8.1.1 Chorobu modifikující léky	311
8.1.2 Biologická léčba	316
8.1.3 Strategie podávání chorobu modifikujících léků	319
8.1.4 Glukokortikoidy	319
8.1.5 Nesteroidní antirevmatika	323
8.1.6 Doplnková léčba	327
8.2 Spondylartritidy	327
8.2.1 Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc)	328
8.2.2 Psoriatická artritida	328
8.2.3 Reaktivní artritidy	329
8.3 Revmatická horečka	329
8.4 Lymeská borrelióza	329
8.5 Difúzní onemocnění pojivové tkáně	330
8.5.1 Systémový lupus erythematoses	330
8.5.2 Antifosfolipidový syndrom	335
8.5.3 Systémová sklerodermie	336
8.5.4 Dermatomyozitida a polymyozitida ...	336
8.5.5 Vaskulitidy	336
8.5.6 Polymyalgia rheumatica	337
8.6 Osteoartróza	337
8.6.1 Symptomaticky působící léky u osteoartrózy	337
8.6.2 Pomalu působící léky u osteoartrózy	338
8.7 Dna	338
8.7.1 Akutní dnavý záchvat	339
8.7.2 Hyperurikemie	339
Literatura	339

9 Farmakoterapie endokrinních onemocnění a léčba kortikosteroidy

(Josef Marek)	343
---------------------	-----

9.1 Nemoci endokrinního hypotalamu a hypofýzy ...	343
9.1.1 Diabetes insipidus centralis	343
9.1.2 Pubertas praecox	344
9.1.3 Syndrom nadměrné tvorby ADH (Schwartzův-Bartterův syndrom)	345
9.1.4 Hypopituitarismus	346
9.1.5 Hypofyzární adenomy	349
9.2 Onemocnění štítné žlázy	354
9.2.1 Hypertyreóza	354
9.2.2 Hypotyreóza	359
9.2.3 Záněty štítné žlázy	363
9.2.4 Eufunkční struma	363
9.2.5 Endokrinní oftalmopatie	364
9.2.6 Stavy po operaci štítné žlázy a po ozáření v oblasti krku	365
9.2.7 Karcinom štítné žlázy	365
9.3 Onemocnění nadledvin	365
9.3.1 Hyperkortizolizmus	365
9.3.2 Hypokortizolizmus	367
9.3.3 Kongenitální adrenální hyperplazie ...	370
9.3.4 Primární hyperaldosteronizmus (Connův syndrom)	370
9.3.5 Feochromocytom	371
9.4 Hyperandrogenní stavy u žen	372
9.4.1 Syndrom polycystických ovarií	372
9.5 Hypogonadismus	374
9.5.1 Hypogonadismus u žen	374
9.5.2 Hypogonadismus u mužů	380
9.5.3 Gynekomastie	384
9.6 Léčba kortikosteroidy	384
9.6.1 Farmakologie kortikoidů	385
9.6.2 Biologické účinky kortikoidů	385
9.6.3 Léčba glukokortikoidy	386
9.6.4 Léčba mineralokortikoidy	393
Literatura	394

10 Farmakoterapie diabetes mellitus

(Jan Škrha)	395
10.1 Fyziologie působení inzulínu	395
10.2 Obecné zásady léčby diabetu	396
10.3 Léčba inzulínem	397
10.3.1 Druhy a charakteristiky působení inzulínu	397
10.3.2 Způsoby aplikace inzulínu	398
10.3.3 Inzulínové režimy	399
10.3.4 Indikace a taktika terapie inzulínem ...	399
10.3.5 Komplikace léčby inzulínem	401
10.4 Léčba perorálními antidiabetiky	401
10.4.1 Biguanidy	402
10.4.2 Deriváty sulfonylmočoviny	402
10.4.3 Glinidy (meglitinidy)	403
10.4.4 Thiazolidindiony (glitazony)	403
10.4.5 Látky s inkretinovým efektem	404

10.5 Další farmakologické možnosti u diabetu	404	12.4 Poruchy metabolismu fosforu	433
10.5.1 Taktika farmakoterapie diabetu		12.4.1 Hypofosfátemie	433
2. typu	405	12.4.2 Hyperfosfátemie	434
10.5.2 Farmakoterapie vybraných		12.5 Sekundární hyperparatyreóza	434
komplikací diabetu	406	12.6 Pagetova nemoc	434
10.6 Perspektivy ve farmakoterapii diabetu	406	12.7 Renální osteodystrofie	435
Literatura	407	Literatura	437
11 Farmakoterapie obezity		13 Farmakoterapie hyperlipoproteinemií	
<i>(Štěpán Svačina)</i>	409	a dyslipoproteinemií	
11.1 Patogeneze a terapie obezity		<i>(Richard Češka)</i>	439
a metabolického syndromu	409	13.1 Klasifikace hyperlipoproteinemií	
11.2 Historie farmakoterapie obezity	409	a dyslipoproteinemií	439
11.3 Dnes užívaná antiobezitika	410	13.2 Biochemické vyšetření u hyperlipoproteinemií	
11.3.1 Katecholaminergní anorektika	410	a dyslipoproteinemií	441
11.3.2 Anorektika ovlivňující dostupnost		13.3 Léčba hyperlipoproteinemií	
serotoninu	410	a dyslipoproteinemií	442
11.3.3 Blokátory vstřebávání živin		13.3.1 Nefarmakologická léčba	442
z trávicího traktu	411	13.3.2 Farmakologická léčba	445
11.4 Antiobezitika u obézních		Literatura	465
nemocných s diabetem 2. typu	412	14 Antibiotika	
11.5 Léčiva k terapii jiných onemocnění		<i>(Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková,</i>	
ovlivňující hmotnost	412	<i>Otakar Nyč, Vilma Marešová)</i>	467
11.6 Perspektiva nových léků v léčbě obezity	414	14.1 Zásady správné praxe v používání	
11.7 Přípravky pro dietní léčbu obezity	415	antibiotik a antibiotická politika	
11.8 Léky vyvolávající obezitu	415	<i>(Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková)</i>	467
Literatura	416	14.1.1 Obecné principy správného	
12 Farmakoterapie metabolických osteopatií		používání antibiotik	467
<i>(Petr Broulík)</i>	417	14.1.2 Principy účinné a bezpečné	
12.1 Osteoporóza	417	antibiotické léčby	468
12.1.1 Výskyt	417	14.1.3 Epidemiologické aspekty používání	
12.1.2 Patogeneze	417	antibiotik	469
12.1.3 Diagnóza	418	14.1.4 Antibiotická rezistence	470
12.1.4 Prevence osteoporózy	418	14.1.5 Farmakoekonomické aspekty	
12.1.5 Léčba osteoporózy u žen	419	používání antibiotik	471
12.1.6 Léčba osteoporózy u mužů	424	14.1.6 Antibiotická politika a antibiotická	
12.1.7 Léčba osteoporózy indukované		střediska	471
glukokortikoidy	425	14.2 Přístupy k používání antibiotik v klinické	
12.2 Osteomalacie	426	praxi <i>(Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková,</i>	
12.2.1 Osteomalacie z nedostatečného		<i>Otakar Nyč)</i>	475
příjmu a poruch tvorby		14.2.1 Přístupy k indikaci antibiotické	
a vstřebávání vitamínu D	426	léčby	475
12.2.2 Renální tubulární acidóza jako		14.2.2 Mikrobiologické podklady	
příčina osteomalacie	426	pro cílenou antibiotickou léčbu	478
12.2.3 Osteomalacie při poruše		14.2.3 Vyšetření citlivosti k antibiotikům	
metabolizmu fosforu	427	v laboratoři a v klinické praxi	482
12.2.4 Osteomalacie zvláštního		14.2.4 Farmakokinetické	
charakteru	427	a farmakodynamické parametry	
12.2.5 Léčba osteomalacie	427	antibiotické léčby	484
12.3 Poruchy metabolismu kalcia	429	14.2.5 Toxicita a nežádoucí účinky	
12.3.1 Hyperkalcemie	429	antibiotik	487
12.3.2 Hypokalcemie	431		

14.3 Charakteristika a indikační priority hlavních skupin antibiotik (<i>Otakar Nyč, Vilma Marešová, Vlastimil Jindrák</i>)	487	14.5.16 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	520
14.3.1 Betalaktamová antibiotika	487	14.5.17 Gramnegativní nefermentující tyčky	520
14.3.2 Aminoglykosidy	491	14.5.18 <i>Nocardia</i> a <i>Rhodococcus</i>	521
14.3.3 Makrolidy	492	14.5.19 Anaerobní bakterie	521
14.3.4 Linkosamidy	492	14.6 Strategie antibiotické léčby u specifických skupin pacientů (<i>Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák</i>)	521
14.3.5 Glykopeptidy	492	14.6.1 Kriticky nemocní v intenzivní péči ...	521
14.3.6 Tetracykliny	493	14.6.2 Nemocní po transplantacích	522
14.3.7 Glycylcykliny	493	14.6.3 Nemocní s febrilní neutropenií	523
14.3.8 Chloramfenikol	493	14.7 Selhání antibiotické léčby a jeho příčiny (<i>Pavla Urbášková</i>)	523
14.3.9 Chinolony (fluorochinolony)	493	14.8 Preventivní a profylaktické podávání antibiotik (<i>Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák</i>)	524
14.3.10 Nitrofurantoin	494	14.8.1 Infekční endokarditida	525
14.3.11 Kotrimoxazol	494	14.8.2 Revmatická horečka	526
14.3.12 Nitroimidazoly	494	14.8.3 Meningokokové invazivní infekce ...	526
14.3.13 Ansamyciny	494	14.8.4 Dlouhodobá suprese bakteriurie	526
14.3.14 Oxazolidinony	495	14.8.5 Antimikrobní profylaxe v chirurgických oborech	526
14.3.15 Polymyxiny	495	Literatura	527
14.3.16 Antimykotika pro systémové použití	495	15 Farmakoterapie maligních onemocnění (<i>Luboš Petruželka</i>)	529
14.3.17 Antivirotika – základní přehled	498	15.1 Cíle protinádorové léčby a volba léčebného postupu	530
14.4 Přístupy k úvodní antibiotické léčbě (<i>Vlastimil Jindrák</i>)	503	15.2 Koncept personalizované komplexní péče v onkologii	531
14.4.1 Sepse, těžká sepe a septický šok	504	15.3 Principy chemoterapie	531
14.4.2 Respirační infekce	505	15.3.1 Buněčný cyklus	531
14.4.3 Infekce srdce a cév	505	15.3.2 Mechanismy rezistence	532
14.4.4 Neuroinfekce	508	15.4 Hormonální léčba	533
14.4.5 Urogenitální infekce	510	15.5 Molekulární cílená léčba	534
14.4.6 Infekce kůže a měkkých tkání	511	15.6 Hodnocení léčebné odpovědi	535
14.4.7 Infekce kostí a kloubů	512	15.7 Nežádoucí účinky chemoterapie	536
14.4.8 Gastrointestinální a nitrobrší infekce	512	15.8 Léčba solidních nádorů	536
14.5 Přístupy k cílené antibiotické léčbě (<i>Pavla Urbášková</i>)	513	15.8.1 Bronchogenní karcinom	536
14.5.1 <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A)	513	15.8.2 Karcinom prsu	541
14.5.2 <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B)	513	15.8.3 Druhotné nádory plic	550
14.5.3 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokok)	514	15.8.4 Zhoubné nádory pleury	551
14.5.4 Viridující streptokoky	514	15.8.5 Kolorektální karcinom	554
14.5.5 Enterokoky	515	15.8.6 Farmakoterapie ostatních solidních nádorů	559
14.5.6 <i>Staphylococcus aureus</i>	515	15.9 Charakteristika vybraných léků s protinádorovým účinkem	565
14.5.7 Koaguláza negativní stafylokoky	516	15.9.1 Alkylační látky	565
14.5.8 Aerobní grampozitivní tyčky	516	15.9.2 Antimetabolity	568
14.5.9 <i>Haemophilus influenzae</i>	516	15.9.3 Antibiotika s protinádorovým účinkem	570
14.5.10 Patogenní neisserie	517	15.9.4 Inhibitory polymerizace	571
14.5.11 Legionely	518	15.9.5 Taxany – inhibitory depolymerizace ...	572
14.5.12 Mykoplazmata a chlamydie	518	15.9.6 Inhibitory topoizomerázy I a II	572
14.5.13 Gramnegativní střevní tyčky (enterobakterie)	518		
14.5.14 <i>Campylobacter</i> spp.	519		
14.5.15 <i>Helicobacter pylori</i>	520		

15.9.7	Hormonální léčba solidních nádorů ...	573
15.9.8	Imunoterapie a cílená léčba solidních nádorů	575
15.9.9	Inhibitory tyrozinkináz	576
15.9.10	Inhibitory mTOR	577
Literatura		577

16 Terapie malnutrice a katabolizmu

(Zdeněk Zadák) 581

16.1	Výskyt a příčiny malnutrice	581
16.2	Diagnóza malnutrice	582
16.2.1	Klinický obraz malnutrice	582
16.2.2	Laboratorní metody k diagnóze malnutrice	582
16.3	Indikace parenterální a enterální výživy	583
16.4	Prostředky a metody užívané k nutriční podpoře	584
16.4.1	Parenterální výživa	584
16.4.2	Parenterální výživa formou all-in-one	594
16.4.3	Enterální výživa	597
Literatura		602

17 Imunomodulační léčba

(Jiřina Bartůňková) 605

17.1	Možnosti léčebných zásahů do imunitní reakce	605
17.2	Imunosuprese	606
17.2.1	Nespecifická imunosuprese	607
17.2.2	Selektivní imunosuprese	611
17.2.3	Specifická imunosuprese	618
17.3	Protizánětlivá léčba	619
17.3.1	Nesteroidní protizánětlivé léky	619
17.3.2	Sulfasalazin	619
17.3.3	Antimalarika	620
17.3.4	Antihistaminika	620
17.3.5	Kromoglykáty	622
17.3.6	Protilátky proti imunoglobulinu IgE ...	622
17.3.7	Inhibitory zánětlivých cytokinů	622
17.3.8	Léčiva namířená proti adhezivním molekulám	624
17.3.9	Léčiva namířená proti komplementovým složkám	624
17.3.10	Enzymoterapie	625
17.4	Imunostimulace	625
17.4.1	Specifická imunostimulace	625
17.4.2	Nespecifická imunostimulace	626
Literatura		629

18 Psychofarmaka ve vnitřním lékařství

(Oldřich Vinař) 631

18.1	Význam psychofarmak	631
18.2	Neurotransmitery a neuromodulátory	633

18.2.1	Acetylcholin	633
18.2.2	Noradrenalin	634
18.2.3	Dopamin	635
18.2.4	Kyselina gama-aminomáselná	636
18.2.5	Serotonin	637
18.3	Stres	638
18.4	Psychofarmakologie nykthemerního cyklu (spánku a bdění)	639
18.5	Psychofarmakologie bolesti	641
18.6	Deprese	642
18.6.1	Antidepresiva	642
18.6.2	Antipsychotika	646
18.6.3	Antiepileptika	648
18.7	Schizofrenie	648
18.8	Psychofarmakologie vyššího věku	649
18.9	Psychofarmakologie kouření	651
18.10	Kofein	653
18.11	Psychofarmaka u některých somatických onemocnění	653
18.11.1	Nádorová onemocnění	653
18.11.2	Kardiovaskulární onemocnění	653
18.11.3	Poruchy funkce štítné žlázy	654
18.11.4	Revmatická onemocnění	654
18.11.5	Neurologická onemocnění	654
18.11.6	Nefrologická onemocnění	655
18.11.7	Gastroenterologická onemocnění	655
Literatura		656

19 Farmakoterapie cerebrovaskulárních poruch

(Pavel Kalvach) 659

19.1	Farmakoterapeutická prevence cerebrovaskulárních poruch	660
19.1.1	Primární prevence mozkových perfuzních poruch	660
19.1.2	Sekundární prevence mozkových ischemických poruch	660
19.2	Farmakoterapie akutní cévní mozkové příhody	662
19.3	Farmakoterapie chronické ischemické mozkové poruchy	664
19.4	Farmakoterapeutická opatření při nitrolebečních hemoragiích	665
19.4.1	Ošetření mozkové intracerebrální hemoragie	665
19.4.2	Opatření při subarachnoidálním krvácení	666
Literatura		668

20 Symptomatická a paliativní terapie

(Zdeněk Kalvach) 671

20.1	Paliativní péče	671
20.1.1	Paliativní analgosedace	672

20.1.2 Kombinace symptomů a kombinovaná léčba v terminální paliativní péči	673
20.1.3 Nádorová bolest a taktika její léčby	673
20.2 Bolest	674
20.2.1 Fyziologie bolesti	675
20.2.2 Syndrom chronické bolesti	675
20.2.3 Léčení bolesti	676
20.3 Horečka	682
20.4 Anorexie	682
20.5 Nauzea a zvracení	683
20.6 Singultus	684
20.7 Kašel	684
Literatura	685

21 Geriatrická farmakoterapie

(Zdeněk Kalvach, Iva Holmerová) 687

21.1 Změny farmakokinetiky a farmakodynamiky ve stáří	688
21.2 Compliance geriatrických pacientů	688
21.3 Nežádoucí účinky léků	689
21.4 Identifikování farmak obecně nevhodných u křehkých geriatrických pacientů	689
21.5 Hodnocení kvality preskripce a evaluace opatření k jejímu zlepšení	689
21.6 Účelná farmakoterapie geriatrické křehkosti a multikauzálních geriatrických syndromů	691
21.6.1 Léčení svalové atrofie a slabosti ve stáří	691
21.6.2 Léčení geriatrické anorexie	692
21.6.3 Léčení apatie ve stáří	692
21.7 Závěr	693
Literatura	694

22 Farmakoterapie intoxikací

(Daniela Pelclová) 697

22.1 Obecné zásady léčení otrav	697
22.1.1 Symptomatická a podpůrná léčba	697
22.1.2 Primární eliminace toxické látky	697
22.1.3 Sekundární eliminace	701
22.2 Nejčastější intoxikace léky	701

22.2.1 Benzodiazepiny, zolpidem, zopiklon	701
22.2.2 Antidepresiva (tymoleptika)	702
22.2.3 Nesteroidní antirevmatika	702
22.2.4 Neuroleptika	703
22.2.5 Paracetamol	703
22.2.6 Salicyláty	704
22.2.7 Teofylin	704
22.2.8 Betablokátory (blokátory adrenergních beta-receptorů)	704
22.2.9 Blokátory kalciových kanálů	705
22.2.10 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a inhibitory angiotenzinového receptoru	706
22.3 Otravy návykovými látkami	706
22.3.1 Látky s halucinogenním a psychostimulačním účinkem	706
22.3.2 Návyková narkotika (opiáty a opioidy)	708
22.4 Intoxikace houbami	709
22.4.1 Faloidní – hepatorenální syndrom	709
22.4.2 Mykoatropinový – neurotoxický syndrom	709
22.4.3 Muskarinový syndrom	709
22.4.4 Gastroenteritický syndrom	710
22.4.5 Psilocybinový syndrom	710
22.5 Uštknutí zmijí	710
22.6 Otravy průmyslovými látkami	710
22.6.1 Olovo	710
22.6.2 Rtuť	711
22.6.3 Alkoholy	711
22.6.4 Glykoly	712
22.6.5 Organofosforové insekticidy – organofosfáty	712
22.6.6 Karbamátové insekticidy	713
22.6.7 Methemoglobinizující látky	713
22.6.8 Kyanovodík a kyanidy	714
Literatura	715

Rejstřík věcný 717

Rejstřík generických názvů léčiv 745

Rejstřík obchodních názvů léků 759



Přehled použitých zkratk

5-ASA	kyselina 5-aminosalicylová
5-FU	5-fluorouracil
AAT	alfa-antitrypsin
AB	asthma bronchiale
ABCA	adenozintrifosfát vázající kazetový transportér A (adenosine-triphosphate binding cassette protein A)
ABPA	alergická bronchopulmonální aspergilóza
ACAT	acetylkoenzym A-cholesterol-acyltransferáza (acyl-CoA cholesterol acyltransferase)
ACD	anemie u chronických chorob (anemia of chronic disease)
ACE	angiotenzin konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ACT	aktivovaný srážecí čas (activated clotting time)
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADA	American Diabetes Association
ADH	antidiuretický hormon
ADHD	syndrom hyperaktivity (attention-deficit/hyperactivity disorder)
ADHR	autozomálně dominantní hypofosfátemická rachitida
ADP	adenozindifosfát
AERD	aspirinem vyvolané bronchiální astma (aspirin-exacerbated respiratory disease)
AGS	adrenogenitální syndrom
AIA	aspirin-senzitivní astma (aspirin-induced asthma)
AIH	autoimunitní hepatitida
AIHA	autoimunitní hemolytická anemie
AII	angiotenzin II
AIP	aldosteronem indukovaný protein (aldosteron-induced protein)
AISLP	Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
AIT	amiodaronem indukovaná tyreotoxikóza (amiodaron-induced thyreotoxicosis)
AITP	autoimunitní trombocytopenie
AKS	akutní koronární syndrom
AL	akutní leukemie
ALA	kyselina aminolevulová (aminolaevulinic acid)
ALL	akutní lymfoblastová leukemie
ALT	alanin-aminotransferáza
AML	akutní myeloidní leukemie
AMP	adenozinmonofosfát
AMPA	alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionová kyselina
ANA	antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
ANCA	antineutrofilní cytoplazmatické protilátky (anti-neutrophile cytoplasmatic antibodies)
ANP	atriální natriuretický peptid (faktor)

AP	angina pectoris
APC	aktivovaný protein C
APC	buňky prezentující antigen (antigen-presenting cells)
APD	automatizovaná peritoneální dialýza
APL	akutní promyelocytární leukemie
APSAC	acylovaný aktivátorový komplex plazminogenu a streptokinázy (acylated plasminogen streptokinase activator complex)
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time)
ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
ARS	akutní renální selhání
AS	ankylozující spondylitida
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASMA	protilátky proti hladkému svalstvu (anti- smooth muscles antibodies)
ASRI	alosterický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (allosteric serotonin reuptake inhibitor)
AST	aspartát-aminotransferáza
AT	antitrombin
AT ₁	angiotenzinové receptory typu 1
ATG	antitymocytární globulin
ATP	adenozintrifosfát
ATRA	kyselina all-trans-retinová (all trans-retinoic acid)
ATS	American Thoracic Society (Americká hrudní společnost)
AUC	plocha nad křivkou (area under curve)
a-v	arterio-venózní
AV	atrioventrikulární
AVNRT	atrioventrikulární uzlová reentry tachykardie (atrioventricular nodal reentry tachycardia)
AVRT	atrioventrikulární (reciproční) reentry tachykardie (atrioventricular reentry tachycardia)
AZA	azathioprin
BAI	dechem aktivované aerosolové dávkovače (breath-actuated inhalers)
BAL	bronchoalveolární laváž (bronchial-alveolar lavage)
BAT	bronchoalveolární tekutina
BB	betablokátory
BCG	bronchocentrická granulomatóza
BHL	oboustranná hilová lymfadenopatie (bilateral hilar lymphadenopathy)
BHR	bronchiální hyperreaktivita (bronchial hyperresponsiveness)
BKK	blokátory kalciového kanálu
BLRT	blokáda levého raménka Tawarova
BMD	denzita kostního minerálu (bone mineral density)
BMI	body mass index
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
BOOP	obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)
BRMs	léky ovlivňující biologické pochody (biological response modifiers)
BTP	průlomová bolest (break through pain)
CABG	koronární arteriální by-pass (coronary artery bypass grafting)
CAH	kongenitální adrenální hyperplazie
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAP	komunitní pneumonie (community-acquired pneumonia)
CAPD	kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (continuous ambulatory peritoneal dialysis)
cART	kombinovaná antiretrovirová léčba
CBF	mozkový průtok (cerebral blood flow)
CBV	mozkový krevní volum (cerebral blood volume)
CCPD	kontinuální cyklická peritoneální dialýza (continuous cyclic peritoneal dialysis)
CEA	karcinoembryonální antigen (carcinoembryonic antigen)
CEL	chronická eozinofilní leukemie

CETP	cholesterol ester transfer protein
CFM	cyklofosamid
cGMP	cyklický guanozinmonofosfát
CK	kreatinkináza
CLL	chronická lymfatická leukemie
CML	chronická myeloidní leukemie
CMML	chronická myelomonocytární leukemie
CMP	cévní mozková příhoda
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervová soustava
COX	cyklooxygenáza
CPAP	kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (continuous positive air-way pressure)
CR	kompletní remise (complete remission)
CRF	kortikotropin uvolňující faktor (corticotropin releasing factor)
CRP	C-reaktivní protein
CSA	cyklosporin A
CT	počítačová tomografie (computed tomography)
CVVH	kontinuální veno-venózní hemofiltrace (continuous veno-venous hemofiltration)
CVVHD	kontinuální veno-venózní hemodialýza (continuous veno-venous hemodialysis)
DAG	diacylglycerol
DD	dopravená dávka (delivered dose)
DDAVP	desmopresin – desamino-D-arginin vazopresin
DDOT	dlouhodobá domácí oxygenoterapie
DES	léky potahovaný stent (drug eluting stent)
DEXA	dvouenergieová rentgenová absorpciometrie
DHEA	dehydroepiandrosteron
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
DLP	dyslipidemie, dyslipoproteinemie
DM	dermatomyozitida
DM	diabetes mellitus
DMAP	dimetylamino-4-phenol
DMARDs	chorobu modifikující antirevmatické léky (disease modifying antirheumatic drugs)
DMPS	dimerkaptopropan sulfonát
DMSA	dimerkaptosukcinát
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPD	dihydropyrimidin dehydrogenáza
DPI	inhalátory pro práškovou formu léku (dry powder inhalers)
DPLD	difuzní parenchymová nemoc plic (diffuse parenchymal lung disease)
DPP	dipeptyl-peptidáza
DTK	diastolický krevní tlak
DWI	difuzně vážený obraz (diffusion-weighted imaging)
EA	enteropatická artritida
EAA	exogenní alergická alveolitida
EAS	European Atherosclerosis Society (Evropská společnost pro aterosklerózu)
EBV	virus Epstein-Barr (Epstein-Barr virus)
ECM	extracelulární matrix
ECT	ekarinový test (ecarin clotting time)
ECT	extracelulární tekutina
EDRF	endotelový relaxační faktor (endothelium-derived relaxing factor)
EEG	elektroencefalogram
EELV	nitrohruční objem plynů na konci klidného výdechu (end-expiratory lung volume)
EGF	epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor)

EH	primární (esenciální) hypertenze
EIA	námahou indukované astma (exercise induced asthma)
EMK	esenciální mastné kyseliny
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny)
EPH	edémy, proteinurie, hypertenze
ER	estrogenové receptory
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (endoscopic retrograde cholangiopancreatography)
ERS	European Respiratory Society (Evropská respirační společnost)
ESBL	širokospektrá betalaktamáza (extended-spectrum beta-lactamases)
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition (Evropská společnost pro klinickou výživu)
ET	esenciální trombocytémie
EVR	časná virologická odpověď (early virological response)
FDA	Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků – v USA)
FDB	familiární defekt apo B-100 (familial defective apo B-100)
FeNO	koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu
FEV ₁	usilovný expirační výdej za jednu sekundu (forced expiratory volume in 1 second)
FGF	růstový faktor fibroblastů (fibroblast growth factor)
FH	familiární hypercholesterolemie
FiO ₂	inspirační frakce kyslíku ve vdechovaném vzduchu
FISH	fluorescenční hybridizace <i>in situ</i> (fluorescence <i>in situ</i> hybridization)
FKBP	FK vázající protein (FK binding protein)
FKH	familiární kombinovaná hyperlipidemie
FL	folikulární lymfom
FLU	fluorouracil
FR	revmatická horečka (febris rheumatica)
FRC	funkční reziduální kapacita
FS	fosfatidylserin
FSGS	fokálně segmentální glomeruloskleróza (focal segmental glomerulosclerosis)
FSH	folikuly stimulující hormon (follicle-stimulating hormone)
FVC	usilovná vitální kapacita (forced vital capacity)
FW	sedimentace erytrocytů
G6PD	glukóza-6-fosfát dehydrogenáza
GABA	kyselina gama-aminomáselná (gamma-amino butyric acid)
G-CSF	granulocytární kolonie stimulující faktor (granulocyte-colony stimulating factor)
GF	glomerulární filtrace
GIOP	glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (glucocorticoid-induced osteoporosis)
GIP	gastroinhibiční peptid (gastric inhibitory peptide)
GIST	gastrointestinální stromální tumor
GIT	gastrointestinální trakt
GK	glukokortikoidy
GLP-1	glucagon like peptide 1
GPI	glycerylfosfatidylinozitol
GRE	glukokortikoidní responzivní element (glucocorticoid responsive element)
GTP	guanozin-5'-trifosfát
GVHD	nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease)
GVHR	reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction)
GVL	efekt štěpu proti lymfomu (graft versus lymphoma)
HA	hemolytická anémie (haemolytic anemia)
HAMA	humánní protilátky reagující s myšími protilátkami (human anti-mouse antibodies)
HAV	virus hepatitidy A (hepatitis A virus)
HBeAg	hepatitida B s e-antigenem viru (hepatitis Be antigen)

HBV	virus hepatitidy B (hepatitis B virus)
HCC	hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma)
hCG	lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
HCL	vlasatobuněčná leukemie (hairy cell leukemia)
HCV	virus hepatitidy C (hepatitis C virus)
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou (high density lipoprotein)
HDL-CH	HDL-cholesterol (high density lipoprotein cholesterol)
HDV	virus hepatitidy D (hepatitis D virus)
HELLP	těhotenský syndrom charakterizovaný hemolýzou, zvýšením jaterních enzymů a trombocytopenií (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)
HES	hypereozinofilní syndrom
HFA	hydrofluoroalkany
HHN	osa hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin
HHV	lidský herpes virus
HIF	hypoxií indukovatelný faktor
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie (heparin induced thrombocytopenia)
HIV	virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HLA	lidský leukocytární antigen (human leucocyte antigen)
HLP	hyperlipidemie, hyperlipoproteinemie
HMG-CoA	3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A
HP	hypersenzitivní pneumonitida
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography)
HRS	hepatorenální syndrom
HRT	hormonální substituční léčba (hormone replacement therapy)
HSP 90	heat shock protein 90
HSV	virus herpes simplex
HUS	hemolyticko-uremický syndrom
CHB	chronická bronchitida
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHSS	chronické srdeční selhání
IE	infekční endokarditida
IFN	interferon
IgA	imunoglobulin A
IGF-1	inzulinu podobný faktor 1 (insulin-like growth factor 1)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IIP	idiopatická intersticiální pneumonie (idiopathic interstitial pneumonia)
IKS	inhalační kortikosteroidy
IM	infarkt myokardu
IMAO	inhibitor monoaminoxidázy
IMC	infekce močových cest
INGAP	protein spojený s novotvorbou buněk Langerhansových ostrůvků (islet neogenesis associated protein)
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalization ratio) – vyjádření hodnoty Quickova testu
IP3	inozitol trifosfát
IPF	idiopatická plicní fibróza
IPP	intersticiální plicní procesy
IPSS	mezinárodní prostatický skórovací systém (international prostate symptom score)
iPTH	imunoreaktivní parathormon
IQ	inteligentní kvocient
IRI	imunoregulační index
IRS	receptorový substrát pro inzulin (insulin receptor substrate)

ISA	vnitřní sympatomimetická aktivita (intrinsic sympathomimetic activity)
ISDN	izosorbit 2,4-dinitrát
ISH	izolovaná systolická hypertenze (isolated systolic hypertension)
ISI	mezinárodní index senzitivity (international sensitivity index)
ISMN	izosorbit 5-mononitrát
IUD	injekční uživatelé drog
KFA	kryptogenní fibrotizující alveolitida
KKI	kritická končetinová ischemie
KO	krevní obraz
KRAS	homolog virálního onkogenu Kirstenova krysího sarkomu (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
KRC	kolorektální karcinom
KV	kardiovaskulární
LABA	inhalační beta ₂ -agonisté s dlouhodobým účinkem (long acting beta ₂ agonists)
LADA	pomalu se rozvíjející autoimunitní diabetes v dospělosti (latent autoimmune diabetes in the adults)
LAK buňky	aktivované zabiječské buňky (lymphokine activated killer cells)
LCT	mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (long chain triacylglycerols)
LDH	laktátdehydrogenáza
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou (low density lipoprotein)
LDL-CH	LDL-cholesterol (low density lipoprotein cholesterol)
LHRH	hormon uvolňující luteinizační hormon (LH-releasing hormone)
LKM	protilátky proti mikrozomům jater a ledviny (liver-kidney mikrosomes antibodies)
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
LRP	protein podobný receptoru pro lipoproteiny o nízké denzitě (low density lipoprotein receptor-related protein)
LSD	dietylamid kyseliny lysergové (lysergic acid diethylamide)
LuTX	transplantace plic (lung transplantation)
LVRs	volumredukční operace (lung volume reduction surgery)
MAHA	mikroangiopatická hemolytická anemie
MAI	index vhodnosti léků (medication appropriateness index)
MALT	lymfatická tkáň nakupená ve slizniční mukóze (mucosa-associated lymphoid tissue)
MAO	monoaminoxidáza
MAPK	proteinová kináza aktivovaná mitogeny (mitogen activated protein kinase)
MBC	minimální baktericidní koncentrace (minimal bactericidal concentration)
MCT	mastné kyseliny s krátkým řetězcem (medium chain triacylglycerols)
MCV	střední objem erytrocytu (mean cell volume)
MD	odměřená dávka (metered dose)
MDI	aerosolové dávkovače (metered dose inhalers)
MDR	mnohočetná léková rezistence (multiple drug resistance)
MDS	myelodysplastický syndrom (myelodysplastic syndrome)
MGUS	monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of unknown significance)
MHC	hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)
MIC	minimální inhibiční koncentrace (minimal inhibitory concentration)
mKRC	metastazující kolorektální karcinom
MMP	matrix metaloproteinázy
MN	membranózní nefropatie
MODS	syndrom multiorgánové dysfunkce (multiple organ dysfunction syndrome)
MR	magnetická rezonance
mRNA	mesengerová RNA
MRSA	metilicilin-rezistentní Staphylococcus aureus
MTA	multitarget antifolát
MTD	maximální tolerovatelná dávka

mTOR	mammalian target of rapamycine (Ser/Thr kináza, která se podílí na regulaci translace – je silně inhibována rapamycinem)
MTT	průměrný tranzitní čas (mean transit time)
MTX	metotrexát
MUFA	mononenasycené mastné kyseliny (monounsaturated fatty acids)
MUPS	tableta s obsahem mikročástic (multi pelets unit)
NADPH	nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfát (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
NAPQI	N-acetyl-p-benzochinonimin
NCEP	Národní cholesterolový vzdělávací program (National cholesterol education programme)
NCI	National Cancer Institute
NFAT	transkripční nukleární faktor aktivovaných T-buněk (nuclear factor of activated T-cells)
NGF	nervový růstový faktor (nerve growth factor)
NH	náležitá hodnota
NIH	National Institutes of Health
NIPPV	neinvazivní intermitentní pozitivní tlaková ventilace (noninvasive intermittent positive pressure ventilation)
NK buňky	přirození zabíječi (natural killers)
NKF	National Kidney Foundation
NMDA	N-metyl-D-aspartát
NNH	počet léčených osob, u kterých se vyskytne daný nežádoucí účinek (number needed to harm)
NNT	počet léčených osob nezbytný k prevenci jedné příhody (number needed to treat)
NRL	Národní referenční laboratoř
NSA	nesteroidní antirevmatika
NSCLC	nemalobuněčný karcinom plic (non small cell lung cancer)
NSE	neuron specifická enoláza
NSMZG	nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevace segmentu ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction)
NTK	nitrolební tlak
NYHA	New York Heart Association
OA	osteoartróza
OB	obliterující bronchiolitida
OLA	obtížně léčitelné astma
ONH	osobní náležitá hodnota
ORR	objektivní léčebná odpověď (overall response rate)
PaCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PAD	perorální antidiabetika
PAE	postantibiotický efekt
PAF	destičkový aktivační faktor (platelet activation factor)
PAH	plicní arteriální hypertenze
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PaO ₂	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PAS	kyselina paraaminosalicylová
PBG	porfobilinogen
PBP	proteiny vázající penicilin (penicillin binding proteins)
PCI	perkutánní koronární intervence (percutaneous coronary intervention)
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PCT	prokalcitonin
PD	progrese onemocnění (progress disease)
PDE	fosfodiesteráza
PDGF	destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor)
PE	plicní embolie
PECAM-1	adhezivní glykoprotein-1 exprimovaný na povrchu trombocytů a endoteliálních buněk (platelet endothelial cell adhesion molecule-1)

PEF	vrcholová výdechová rychlost (peak expiratory flow)
PEG	perkutánní endoskopická gastrostomie
PEIT	perkutánní etanolová injekční terapie
PET	pozitronová emisní tomografie
PgR	progesteronové receptory
PHPT	primární hyperparatyreóza
PI3K	proteinový inhibitor 3K
PIF	vrcholová inspirační rychlost (peak inspiratory flow)
PIG	fosfatidylinozitol glykoprotein
PIP2	fosfatidylinozitol bifosfát
PLL	polymfocytární leukemie
PM	polymyozitida
PMF	primární myelofibróza
PML	promyelocytární leukemie
PMN	polymorfonukleáry
PNH	paroxysmální noční hemoglobinurie
PNSP	penicilin rezistentní <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-non-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>)
PPAR	receptor aktivovaný proliferátory peroxizomu (peroxisome proliferator-activated receptor)
PPH	primární plicní hypertenze
PPI	inhibitor protonové pumpy
PR	částečná remise (partial remission)
PR	polymyalgia rheumatica
PRA	plazmatická reninová aktivita
PS	stav výkonnosti (performance status)
PSA	prostatický specifický antigen (prostatic specific antigen)
PsA	psoriatická artritida
PT	protrombinový test
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika (percutaneous transluminal coronary angioplasty)
PTH	parathormon
PTRA	perkutánní transluminální renální angioplastika (percutaneous transluminal renal angioplasty)
PTSD	postraumatická stresová porucha (post-traumatic stress disorder)
PTT	parciální protrombinový čas
PUFA	polynenasaturované mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
PV	polycythaemia vera
PWI	perfuzně vážený obraz (perfusion-weighted imaging)
QUS	kvantitativní ultrasonometrie (quantitative ultrasound)
RA	refrakterní anemie
RA	revmatoidní artritida
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém (renin-angiotensin-aldosterone system)
RABA	inhalační beta ₂ -agonisté s rychlým nástupem účinku (rapid acting beta ₂ agonists)
RAEB	refrakterní anemie s excesem blastů (refractory anaemia excess blast)
RAL-GDS	RAL-guanine nucleotide dissociation stimulator (protein kódovaný genem RAL-GDS regulující buněčnou proliferaci, diferenciaci a transformaci)
RANKL	receptor aktivující nukleární faktor kappa B (receptor activator of nuclear factor kappa B)
RARS	refrakterní anemie s prstenčitými sideroblasty (refractory anaemia with ringed sideroblasts)
RB-ILD	respirační bronchiolitida s postižením plicního intersticia (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease)
RCMD	refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (refractory cytopenia with multilineage dysplasia)
RCMD-RS	refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií a prstenčitými sideroblasty (refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts)
RDA	doporučená denní potřeba, doporučená denní dávka (recommended daily allowances)

ReA	reaktivní artritida
RECIST	kritéria hodnocení léčebné odpovědi (response evaluation criteria in solid tumors)
REM	rychlé pohyby očí (rapid eye movements)
RF	rizikové faktory
RFS	přežití bez relapsu (relapse free survival)
rhG-CSF	lidský granulocytární kolonie stimulující faktor (recombinant human granulocyte colony stimulating factor)
RI	respirační insuficience
RIFLE	risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease (klasifikační systém akutního poškození ledvin)
RNA	kyselina ribonukleová (ribonucleic acid)
RPGN	rychle progredující glomerulonefritida (rapid progressive glomerulonephritis)
RR	relativní riziko
RSV	respirační syncytiální virus (respiratory syncytial virus)
rt-PA	rekombinantní aktivátor tkáňového plazminogenu (recombinant tissue plasminogen activator)
RUI	inhibitory zpětného vychytávání monoaminů (reuptake inhibitors)
RV	reziduální objem (residual volume)
RVH	renovaskulární hypertenze (renal vascular hypertension)
RVR	rychlá virologická odpověď (rapid virological response)
SAA	těžká forma aplastické anemie (severe aplastic anemia)
SABA	inhalační beta ₂ -agonisté s krátkodobým účinkem (short acting beta ₂ agonists)
SAMA	inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem (short acting muscarinic antagonist)
SaO ₂	saturace kyslíkem
SARS	syndrom akutního respiračního selhání
SAS	sulfasalazin
SAS	syndrom spánkové apnoe (sleep apnoe syndrome)
SBI	tichý mozkový infarkt (silent brain infarction)
SBP	systolický krevní tlak (systolic blood pressure)
SCC Ag	antigen buněk skvamózního karcinomu (squamous cell carcinoma antigen)
SCFA	krátké mastné kyseliny (short chain fatty acids)
SCLC	malobuněčný karcinom plic (small cell lung cancer)
SCORE	systematické zhodnocení koronárního rizika (systematic coronary risk evaluation)
SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
SD	stabilizované onemocnění (stabilizing diseases)
SERD	selektivní deregulátor estrogenových receptorů (selective estrogen receptor deregulators)
SERM	selektivní modulátory estrogenových receptorů (selective estrogen receptor modulators)
SHBG	globulin vázající pohlavní hormony (sexual hormones binding globulin)
SIA	selektivní inhibitory aromatáz
SIADH	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate ADH secretion)
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SIT	specifická alergenová imunoterapie (allergen-specific immunotherapy)
SK	streptokináza
SLE	systémový lupus erythematodes
SLL	lymfom z malých lymfocytů (small lymphocytes lymphoma)
SM	sulfonylmočovina
SpA	spondylartritida
SPC	souhrn údajů o přípravku (summary of product characteristics)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitor)
STEMI	infarkt myokardu s elevací segmentu ST (ST-segment elevation myocardial infarction)
STK	systolický krevní tlak
SVR	setrvalá virologická odpověď (sustained virological response)
SYSADOA	symptomaticky pomalu působící léky u osteoartrózy (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis)

SZO (WHO)	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
TACE	transkatetrální arteriální chemoembolizace (transcathetral arterial chemoembolisation)
TAFI	trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (trombin-activatable fibrinolysis inhibitor)
TBG	globulin vázající tyroxin (thyroxin binding globulin)
TCA	tricyklická antidepresiva (tricyclic antidepressants)
TCGF	růstový faktor pro T-lymfocyty (T-cell growth factor)
TEM	trietylenmelamin
TEN	tromboembolická nemoc
TF	tkáňový faktor (tissue factor)
TFPI	inhibitor cesty tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)
TfR	transferinový receptor
TG	triacylglyceroly
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
THC	tetrahydrokanabinol
TCH	celkový cholesterol (total cholesterol)
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TIMP	tkáňový inhibitor metaloproteináz
TIO	tumory indukovaná osteomalacie
TIPS	transjugulární intramembranózní portosystémový shunt
TKA	test kontroly astmatu
TKI	tyrozinkinázový inhibitor
TLC	celková kapacita plic (total lung capacity)
TNF	tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu (tissue plasminogen activator)
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TRH	tyreotropin uvolňující hormon (thyreotropin releasing hormone)
TSH	tyreostimulační hormon (thyroid stimulating hormone)
TTP	trombotická trombocytopenická purpura (thrombotic thrombocytopenic purpura)
TTP	doba do progresu (time to progression)
u-PA	urokináza (urokinase-type plasminogen activator)
u-PAR	receptor pro urokinázu
VAST	videoasistovaná torakoskopie (video-assisted thoracoscopy)
VC	vitální kapacita plic
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor receptor)
VH	virová hepatitida
VISA	vankomycin intermediální Staphylococcus aureus (vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus)
VLCD	nízkoenergetické nutriční přípravky (very low calorie diet)
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins)
VLI	valin, leucin, izoleucin – rozvětvené aminokyseliny
VRE	vankomycin rezistentní enterokoky
VRSA	vankomycin rezistentní Staphylococcus aureus (vancomycin-resistant Staphylococcus aureus)
VZV	virus varicella-zoster
WG	Wegenerova granulomatóza
WPW	Wolfův-Parkinsonův-Whiteův syndrom
XLHR	hypofosfátémická rachitida vázaná na X chromozom (X-linked hypophosphatemic rickets)
ZOK	kinetika nultého řádu (zero order kinetic)
ŽT	žilní trombóza
ŽTE	žilní tromboembolie



Předmluva

Dostáváte do rukou nové, již čtvrté, vydání Farmakoterapie vnitřních nemocí. Předchozí vydání vyšlo v roce 2005, první knižní vydání v roce 1995 a prvé vydání jako skripta Univerzity Karlovy už před čtvrt stoletím, v roce 1985. Kniha tedy má již určitou tradici a nás těší trvalý zájem, který o ni čtenáři mají. A to i přes záplavu informací o farmakoterapii jak časopiseckých a knižních, tak v dnešní době především počítačových. Za tuto důvěru musíme našim čtenářům poděkovat.

Sami si však uvědomujeme jeden velký nedostatek. Opakovat u farmakoterapie vydání až po pěti letech je příliš pozdě. Farmakoterapie je nejdynamičtější se chovající odvětví medicíny. Podíval jsem se do Úvodu ke třetímu vydání – tehdy bylo u nás registrováno 18 133 léků. Pak jsem se podíval do současné statistiky – k 1. 7. 2009 bylo u nás registrováno již 36 978 léků. Bude-li zájem o naši publikaci trvat, s termínem nového vydání se určitě polepšíme.

Počet kapitol a jejich názvy se proti minulému vydání nezměnily. Snažili jsme se udržet i obdobný rozsah

publikace jako u předešlého vydání. Ne u všech kapitol se to však podařilo a autoři museli kapitulovat před záplavou nových informací. Skutečnost, že se v publikaci může vyskytnout již i zastaralá informace o přípravku, který se objevil mezi jejím napsáním a vydáním, ovšem dodnes odstranit nedovedeme.

Doufáme, že i toto vydání Vám pomůže orientovat se v záplavě léků, které se nepřestávají stále nově objevovat na našem trhu, a bude užitečná všem, kteří alespoň někdy musí napsat internistický recept nebo se na to teprve připravují. Končíme opět opakovanou známou prosbou: Bude-li se Vám kniha líbit, řekněte to svým přátelům. Naleznete-li jakékoliv důvody k nespokojenosti či budete-li mít jakékoliv nápady, jak ji v příštím vydání vylepšit, napište to nám!

V Praze dne 28. 9. 2009 za kolektiv 29 autorů
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
jmarek@lf1.cuni.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 arterií), 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 zemích Severní Ameriky, Austrálie a většiny Evropy 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 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 v České republice registrován 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.

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

1.1.1 Primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční

Příčiny vzniku ischemické choroby srdeční nejsou známy. Neexistuje proto účinná kauzální léčba, umí-

Tab. 1.1 Klinické formy ischemické choroby srdeční

Formy akutní	Formy chronické
nestabilní angina pectoris	asymptomatická ICHS
akutní infarkt myokardu	angina pectoris: • námahová • smíšená • variantní
náhlá srdeční smrt	stav po infarktu myokardu dysrhythmická forma ICHS chronické srdeční selhání

me 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:

- hyperlipoproteinemie
- hypertenze
- diabetes mellitus
- kouření
- obezita
- 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. 2.1) nebo cerebrovaskulární ischemické choroby (viz kap. 19). 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 (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 myo-

kardu (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 normální populaci nelišily. Nedávno 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 k 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, tbl. 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. Nedávno ukončená 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 v současnosti 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 nejrůznějších 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 již 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. V posledních letech se však ukázalo, že ne každá ischemie myokardu je provázena bolestí. Nebolestivé záchvaty nazýváme **němá ischemie**. Projevují se pouze elektrokardiografickými změnami (depresí 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 formy 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 se stabilizovanou anginou pectoris je třeba vyšetřit rizikové faktory ICHS. Cílem léčby je:

1. Zlepšit prognózu nemocného prevencí vzniku srdečního infarktu a kardiovaskulární smrti. Základními prostředky k dosažení tohoto cíle je důsledná intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů (viz příslušné kapitoly) a prevence komplikací, především koronární trombózy podáváním antiagregancií.
2. 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 by-passů (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* – ASA (ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 30, 100 a 400 mg, ACYLPYRIN, Zentiva, tbl. 500 mg, ASPIRIN, Bayer, tbl. 100 a 500 mg 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 doporučených antiagregačních dávkách (u nás obvykle ANOPYRIN, Zentiva, 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.

Tiklopidin (TICLID, Sanofi-Aventis, TAGREN, Krka, a další, tbl. 250 mg) se podává dvakrát denně 250 mg. Antiagregační účinek je dán inhibicí aktivace destiček zprostředkované adenosindifosfátem a nastupuje až za několik dnů.

Novější thienopyridinový přípravek *klopidogrel* (PLAVIX, Sanofi-Aventis, tbl. 75 mg) se podává jedenkrát denně, je velmi dobře tolerován a má nižší riziko vzniku leukopenie než 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.

Byl již také ukončen vývoj a klinické zkoušení nového thienopyridinu – *prasugrelu*, který je ještě účinnější než klopido-grel. U nás zatím není k dispozici, ale očekává se jeho brzká registrace.

Indobufen (IBUSTIN, Pfizer, tbl. 200 mg) v dávce dvakrát 200 mg denně je účinný již za dvě hodiny. Tento přípravek je však málo účinný, považuje se již za obsoletní a používá se minimálně.

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

Dříve doporučovaný *dipyridamol* (CURANTYL, Berlin-Chemie, tbl. 75 mg, a PERSANTIN, Boehringer Ingelheim, tbl. 75 mg a inj. 10 mg) 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 chybí však 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 i na trojkombinaci léků. Výběr konkrétního přípravku závisí na frekvenci záchvatů anginy pectoris a na eventuelních přidružených chorobách.

1.1.2.1 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.

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 sínokomorové blokády a zhoršení 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 triacylglycerolů 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.

Některé novější přípravky mají výhodný periferní vazodilatační účinek daný buď současnou blokadou

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. Například *acebutolol* snížil u nemocných po infarktu myokardu se středně vysokým rizikem ve studii APSI za 10 měsíců celkovou mortalitu o 48 % a kardiovaskulární mortalitu dokonce o 58 %.

V České republice je k dispozici asi desítka různých betablokátorů. Jmenujeme pouze některé (podrobněji viz také kap. 3 a [tab. 3.13](#)):

Pindolol je neselektivní přípravek s výraznou vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA), proto nepůsobí výraznou bradykardií. Nesnižuje však mortalitu po prodělaném infarktu myokardu, proto se dnes dává přednost jiným betablokátorům. Dávkování je 5–30 mg v jedné denní dávce.

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 sůl metoprolol-tartarát. Novější přípravek BETALOC ZOK, AstraZeneca, tbl. 25, 50 a 100 mg, je sůl metoprolol-sukcinát. Má výhodnější farmakokinetiku (zkratka ZOK znamená „zero order kinetic“) a udržuje se při něm stálejší plazmatická hladina. Vzhledem k vyšší ceně je u nás preskripčně omezen pouze na léčbu chronického srdečního selhání, v indikaci hypertenze a anginy pectoris není z veřejného zdravotního pojištění hrazen.

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 řada dalších) je kardioselektivní přípravek s dlouhým poločasem. Podává se jednou denně 50–100 mg.

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

Bisoprolol (CONCOR, Merck, tbl. 5 a 10 mg) 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.

Bopindolol (SANDONORM, Novartis, tbl. 1 mg) je neselektivní přípravek s mírnou ISA. Dávkování je jednou denně 1 mg.

Karvedilol (DILATREND, Roche, tbl. 6,25 a 25 mg, ATRAM, Zentiva, tbl. 12,5 a 25 mg a řada dalších) je moderní přípravek s komplexními účinky – blokuje neselektivně beta-receptory a současně i alfa₁-receptory. Má tedy i vazodilatační účinek a navíc výrazné účinky antioxidační. 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.

1.1.2.2 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. V posledních letech se podařilo objasnit mechanismus jejich účinku i vznik tolerance na ně.

Nitráty se mění působením volných sulfhydrylových 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** (tachyfylaxe). 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 sulfhydrylových 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 *izosorbit-dinitrátu* a minimální u *izosorbit-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 prakticky nepoužívají.

Základním lékem anginózního záchvatu je *nitroglycerin* (glycerol-trinitrát). Je k dispozici v různých aplikačních formách – jako sublingvální tablety (NITROGLYCERIN SLOVAKOFARMA, Zentiva, tbl. 0,5 mg) nebo orální spray (NITROMINT AER. DOS., Egis, 8 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.

Izosorbit 2,4-dinitrát (ISDN) byl u nás donedávna nejpožívanějším nitrátem. Dnes je stále více nahrazován *izosorbit-mononitrátem*, který má výhodnější vlastnosti. Vybírat můžeme ze široké nabídky retardovaných přípravků (např. ISOPELLETAE, Zentiva, cps. 20, 40 a 60 mg, CARDIKET RETARD, Schwarz Pharma, tbl. 20, 40 a 120 mg, DINISAN RETARD, Pro. Med. CS, cps. 20 a 40 mg). Po perorálním podání nastupuje účinek za 20–40 minut a podle dávky a retardace 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, Schwarz Pharma, 25 mg v 1 ml roztoku, 1 dávka = 1,25 mg) pro akutní použití s nástupem účinku za 1–2 minuty.

Izosorbit 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 opět celá řada přípravků – např. MONOSAN, Pro. Med. CS, MONOTAB a MONOTAB SR, Zentiva, ISMN AL, Aliud Pharma, SORBIMON, Merckle, OLICARD RETARD, Solvay, MONO MACK DEPOT, Heinrich Mack, a další neretardované přípravky, vesměs tbl. 20 a 40 mg a depotní tbl. 100 mg.

1.1.2.3 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 3.16](#).

Nifedipin je nejstarším a kdysi nejužívanějším antianginózním lékem této skupiny. V posledních letech se však od podávání neretardovaného nifedipinu 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. Problémem však je, že z velkého množství u nás registrovaných retardovaných přípravků nejde u mnohých o skutečnou retardaci, ale o pseudoretardaci. Za jediný bezpečný přípravek je považován nifedipin s řízeným uvolňováním, tzv. *nifedipin GITS*, např. přípravky CORDIPIN XL, Krka, tbl. ret. 40 mg, nebo NIFECARD XL, Lek, tbl. ret. 30 mg. Obvyklé dávkování je 1–2krát denně 30–40 mg.

Na trhu jsou stále ještě přípravky s nedostatečnou retardací. Jejich spotřeba ale neustále klesá.

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 (ZOREM, Pliva-Lachema, tbl. 5 a 10 mg, ORCAL, Lek, tbl. 5 a 10 mg, AGEN, Zentiva, 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), dávkování dvakrát denně 2,5 mg; výhodnější je jeho retardovaná forma (LOMIR SRO, Novartis, tbl. 5 mg), dávkování jedenkrát denně 5 mg.

Lacidipin (LACIPIL, Glaxo Smith Kline, tbl. 4 mg), dávkování jedenkrát denně 4–8 mg.

Nitrendipin (BAYPRESS, Bayer, tbl. 20 mg, a řada generik), obvyklé dávkování je jednou denně 20 mg, při nedostačujícím účinku je možno dávku zvýšit až na dvakrát 20 mg denně.

Další blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu *barnidipin* a *nivaldipin* jsou u nás registrovány pouze pro léčbu arteriální hypertenze a *nimodipin* 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, tbl. 40, 80 a 120 mg, LEKOPTIN RETARD, Lek, tbl. 240 mg, VERAPAMIL AL, Aliud Pharma, tbl. 40, 80 a 120 mg, a VERAPAMIL AL RETARD, Aliud Pharma, 240 mg, VEROGALID ER, Teva, tbl. 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), tak-

že i v retardované formě ho je třeba podávat dvakrát denně. Na trhu jsou u nás k dispozici přípravky různých firem: BLOCALCIN a BLOCALCIN RETARD, Pliva-Lachema, tbl. 60 mg, resp. 90 mg, DIACORDIN, DIACORDIN RETARD a DIACORDIN SR, Zentiva, tbl. 60 mg, resp. 90 a 120 mg a cps. 240 mg.

1.1.2.4 Ostatní antianginózní léky

Molsidomin (CORVATON, Sanofi-Aventis, tbl. 2 mg, forte 4 mg, retard 8 mg, a *MOLSIHEXAL*, Hexal, tbl. 1, 2, 4 mg a retard 8 mg, a další generika) má hlavní výhodu v tom, že k němu 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 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. Od nízkých dávek (tbl. 1 a 2 mg) se u dospělých ustoupilo pro jejich nedostatečný účinek, zůstávají však na trhu pro pediatrické indikace.

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) 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 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. Nedávno bylo úspěš-

ně ukončeno jeho klinické zkoušení. U nás zatím není registrován.

Ivabradin (PROCOROLAN, Servier, 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. Jak prokázala nedávno ukončená klinická studie Beautiful, může být bezpečně kombinován i s betablokátory, je pouze třeba dávat pozor na bradykardií, 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 mají intoleranci nebo kontraindikace betablokátorů.

1.1.2.5 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 jednoroční 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 dyslipoproteinemií** 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 *kyselinu acetylsalicylovou* (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg). 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 – *tiklopidin* nebo *klopidogrel*. Tato antiagregancia jsou však několikanásobně dražší. Dříve užívaný *idobufen* je dnes již považován za obsolentní. Studie CURE prokázala, že kombinace *klopidogrelu* s *kyselinou acetylsalicylovou* snižuje u nemocných po prodělaném infarktu myokardu bez elevací úseků

ST (NSTEMI) výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulárních úmrtí, reinfarktů a nutnosti revaskularizace) o 20 % proti samotné ASA. Proto se nyní doporučuje podávat nemocným po NSTEMI současně s malou dávkou ASA (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg denně) po dobu 6–12 měsíců také *klopidogrel* (PLAVIX, Sanofi-Aventis, tbl. 75 mg) v dávce 75 mg denně.

Podobná **duální antiagregační léčba** je plně indikována také po provedené perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu. Při použití prostého metalického stentu má duální antiagregační léčba trvat minimálně jeden měsíc, po implantaci stentu uvolňujícího léky (DES – drug eluting stent) musí být aplikována minimálně 12 měsíců. Při předčasném ukončení léčby klopidogrelem totiž hrozí trombóza ve stentu, která je spojena s vysokou mortalitou. Pokud není nemocný ochotný si na klopidogrel doplácet nezanedbatelný doplatek, je lépe mu stent uvolňující léky vůbec neimplantovat. 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.

- **Antikoagulační léčba** – Antikoagulační léčba *warfarinem* je indikována u nemocných 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. *pindolol*, *oxprenolol*) je výrazně menší, proto nejsou pro sekundární prevenci vhodné. Betablokátory podáváme dlouhodobě, v obvyklých dávkách (viz kap. 1.1.2.1 a [tab. 3.13](#)).

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 *ramiprilem*, EUROPA s *perindoprilem* a částečně také PEACE s *trandolaprilem* 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 v [tabulce 1.2](#) na str. 15. Krátkodobě působící *kaptopril* (CAPOTEN, TENSIOMIN), který je třeba podávat třikrát denně, v této indikaci nepoužíváme. Používají se *enalapril* (ENAP, RENITEC a mnoho dalších) v dávce dvakrát 5–20 mg denně nebo *quinapril* (ACCUPRO a jiné) v dávce dvakrát 10–20 mg. Výhodnější je některý z dlouhodobě účinkujících přípravků, které lze podávat jedenkrát denně, například *lisinopril* (PRINIVIL, DAPRIL, DIROTON a další), *perindopril* (PRESTARIUM, PRENESSA a další), *trandolapril* (GOPTEN), *ramipril* (TRITACE, RAMIL a další) nebo *spirapril* (RENPRESS) v maximální tolerované dávce. Pro dlouhodobou sekundární prevenci inhibitorů ACE máme jednoznačné důkazy o prospěšnosti *ramiprilu* (studie HOPE) a *perindoprilu* (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) 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 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 buď **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. re-

bound 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 zahajujeme obvykle podáním *kyseliny acetylsalicylové* i.v. (CARDÉGIC, Sanofi-Aventis, amp. 500 mg) nebo p.o. (ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 400 mg, nebo ACYLPYRIN, Herbacos-bofarma, tbl. 500 mg) ihned při prvním kontaktu s nemocným nebo nejpozději při přijetí na koronární jednotku; současně zahajujeme i heparinizaci. Další dny pak pokračujeme již perorálním podáváním (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg). Při alergii na ASA nebo při její intoleranci podáváme thienopyridinové přípravky – *tiklopidin* (TICLID, Sanofi-Aventis, tbl. 250 mg, TAGREN, Krka, tbl. 250 mg) v dávce dvakrát 250 mg denně nebo raději *klopidogrel* (PLAVIX, Sanofi-Aventis, tbl. 75 mg) 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. Má rychlejší nástup účinku a méně nežádoucích účinků než dříve používaný tiklopidin. 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 (viz podrobněji kap. 1.1.3 Stav po infarktu myokardu).

Inhibitory povrchového glykoproteinového destičkového receptoru IIb/IIIa – *abciximab* (REOPRO, Centocar B. V., lah. s 10 mg účinné látky), *eptifibatid* (INTEGRILIN, Glaxo, lah. s 20 a 75 mg účinné látky) a *tirofiban* (AGGRASTAT, Merck Sharp Dohme, lah. 50 ml s 250 µg účinné látky v 1 ml roztoku) jsou indikovány u nemocných s vysokým rizikem a plánovanou perkutánní koronární intervencí. V řadě klinických studií byl u těchto nemocných potvrzen jejich příznivý účinek. 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., Schwarz Pharma, amp. 10 a 50 ml) v dávce 1–10 mg/h nebo *izosorbit-dinitrát* (ISOKET LÖSUNG 0,1% PRO INFUS., Schwarz Pharma) v dávce 1–5 mg/h. Systolický krevní tlak by neměl klesnout pod 12 kPa (90 mm Hg) 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) 5 mg i.v. a po stabilizaci dále pokračujeme perorálním podáváním přípravků a dávek stejných jako u stabilní anginy pectoris (viz kap. 1.1.2.1).
- 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 nepřímo úměrná velikosti infarktu. Jde o čas, doslova o minuty! Množství zachránitelného myokardu se s každou hodinou prodlevy velmi rychle zmenšuje. Do 40 minut od uzavěru věnčité tepny lze její úspěšnou rekanalizaci, ať již trombolýzou, nebo přímou PTCA zachránit 60 % ischemizovaného myokardu, po třech hodinách je to již méně než 20 % a po šesti hodinách je transmuralní ischemická nekróza dokonaná.

Účelná farmakoterapie přednemocniční fáze infarktu spočívá v těchto opatřeních:

- podání nitroglycerinu
- odstranění bolesti a úzkosti
- podání kyseliny acetylsalicylové
- snížení fibrilační 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, BETALOC) + 10 mg *diazepamu* (DIAZEPAM) 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). Zajistíme inhalaci kyslíku a 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 *mezokainu* je indikováno jen u nemocných s polymorfními komorovými arytmiemi, zejména s fenoménem R na T, s běhy nepřetržující či přetrvávající komorové tachykardie, 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, Biotika, inj. 50 a 100 mg) i.m. (nebude-li podána trombolýza) nebo *fentanyl* (FENTANYL, Gedeon-Richter, inj. 0,5 mg/ml), kterého podáváme 0,5–4 mg i.v., event. v kombinaci s *diazepamem* 5–10 mg i.v. nebo *dehydrobenzperidolem* (DROPERIDOL, Gedeon-Richter, inj. 25 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 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 odmítou nebo se dostanou do nemocnice příliš pozdě, to je 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 odmítou. Nepodání trombolýzy takovému nemocnému musí být podloženo kontraindikacemi (viz níže). Trombolýza se provádí do 12 hodin od začátku obtíží. Naopak při kontraindikaci trombolýzy musí být nemocný neprodleně transportován do nejbližší nemocnice s katetizační laboratoří k provedení primární PCI.

Dříve užívaná *streptokináza* (STREPTASE, Behringwerke, inj. 250 000, 750 000 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. Velká klinická studie GUSTO III ukázala, že akcelerovaná podání alteplázy u mladších nemocných (pod 60 let) s velkým předním infarktem myokardu do čtyř hodin od začátku bolesti poněkud snižuje mortalitu ve srovnání se streptokinázou. Je ale bohužel několikanásobně dražší.

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, suspektní aortální disekce, těhotenství, renální nebo hepatální insuficience. Věk nemocného kontraindikací není.

- **Antiagregační léčba** – Antiagregační léčbu *kyseleinou acetylsalicylovou* zahajujeme od prvního dne hospitalizace, podobně jako u nestabilní anginy pectoris. První dávka bývá vyšší, 400–500 mg, podaná buď i.v. (ASPÉGIC, Sanofi-Aventis, inj. 500 mg), nebo perorálně (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 400 mg, či ACYLPYRIN, Herbacar-bofarma, tbl. 500 mg), další dny pokračujeme obvyklou denní dávkou 100 mg (např. ANOPYRIN, Zentiva, tbl. 100 mg). U nemocných po infarktu myokardu bez elevací úseků ST (NSTEMI) se zahajuje okamžitě **duální antiagregační léčba** kombinací 100 mg ASA s klopidogrelem (PLAVIX, Sanofi-Aventis, tbl. 75 mg) v denní dávce 75 mg po dobu 6 až 12 měsíců.
- **Oxygenoterapie** – 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).
- **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 přecherpat 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 levostranné, pravostranné a oboustranné, na zpětné (backward) a dopředné (forward), na systolické a diastolické, 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 situace zhoršují a vzniká *circulus vitiosus*. Hlavní neurohumorální kompenzační mechanismy jsou:

- **Sympatoadrenální 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“) beta₁-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 cévních stěn a na myokard. 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 život nemocných. Snažíme se toho dosáhnout:

1. prevencí vzniku CHSS, a pokud již vzniklo, tak prevencí jeho progresu
2. léčením vlastního CHSS
3. ovlivněním prognózy

Současné léčebné možnosti, vždy individualizované pro každého nemocného, mohou přinést pozoruhodné výsledky. Svědčí o tom nemocní s nejtěžším stupněm CHSS, indikovaní a čekající na srdeční transplantaci, kteří jsou při správné a razantní léčbě natolik zlepšeni a dlouhodobě stabilizováni, že od transplantace srdce může být 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, anemie, 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
 - asistovaná cirkulace
 - b) zlepšení přečerpávací funkce srdce (kontraktility):
 - pozitivně inotropně působící látky
 - kardiostimulace
 - 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:

1. odstranění nebo alespoň snížení patologické neurohumorální aktivity – inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II, betablokátory, blokátory receptorů pro aldosteron
2. odstranění periferní vazokonstrikce – vazodilatancia, inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II
3. odstranění retence sodíku a vody – diuretika
4. 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, například 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** (dilataci) po prodělaném infarktu myokardu, a tím zmenšují riziko vzniku pozdějšího chronického srdečního selhání a snižují mortalitu o 20–27 % (např. studie AIRE s *ramiprelem*, studie TRACE s *trandolaprelem* a další).

Inhibitory ACE jsou indikovány u každého nemocného se symptomatickým chronickým srdečním selháním,

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

Generický a firemní název	Výrobce	Aplikační forma	Denní dávka
<i>kaptopril</i>			
CAPOTEN TENSIOMIN ALKADIL APO-CAPTO a další	BMS Egis Alkaloid Apotex	tbl. 12,5, 25, 50 mg tbl. 12,5, 25, 50 mg tbl. 25 a 50 mg tbl. 12,5 a 25 mg	3× 25–50 mg
<i>enalapril</i>			
RENITEC ENALAPRIL ENAP a další	MSD Pliva-Lachema Krka	tbl. 5, 10, 20 mg tbl. 5, 10, 20 mg tbl. 5, 10, 20 mg	2× 5–20 mg
<i>quinapril</i>			
ACCUPRO QUINAPRIL TEVA a další	Pfizer Teva	tbl. 5, 10, 20 mg tbl. 5, 10, 20, 40 mg	2× 5–10 mg
<i>lisinopril</i>			
PRIVINIL DAPRIL DIROTON	MSD Medochemie Gedeon Richter	tbl. 5, 10, 20 mg tbl. 5, 10, 20 mg tbl. 5, 10, 20 mg	1× 5–20 mg
<i>perindopril</i>			
PRESTARIUM NEO PRENESSA a další	Servier Krka	tbl. 4, 8 mg tbl. 2, 4 mg	1× 4 mg
<i>trandolapril</i>			
GOPTEN	Abbott	cps. 0,5 a 2 mg	1× 2 mg
<i>spirapril</i>			
RENPRESS	Novartis	tbl. 6 mg	1× 6 mg
<i>ramipril</i>			
TRITACE RAMIL a další	Sanofi-Aventis Zentiva	cps. 1,25, 2,5, 5 mg tbl. 2,5 a 5 mg	2× 2,5–5 mg

kteří 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 kardiovaskulárních 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 např. *kaptopril* má krátkodobý účinek a je ho třeba podávat třikrát denně, *enalapril* a *quinapril* mají střednědobý

účinek a při chronickém srdečním selhání se podávájí dvakrát denně. Většina ostatních se podává pouze jednou denně. Rozdíly v jejich účincích a ve výskytu nežádoucích účinků jsou však 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 dávkou postupně zvyšovat až do maximální tolerované dávky.

Přehled u nás dostupných inhibitorů ACE a jejich doporučeného dávkování je uveden v [tabulce 1.2](#).

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.

Kontraindikacemi jejich podání je těžší renální insuficience, hyponatremie a hypovolemie po předchozí masivní diuretické léčbě, absolutní kontraindikací je pak oboustranná stenóza renálních tepen.

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 krevního tlaku.
3. Začínat vždy malou, tzv. testovací, dávkou a zvolna titrovat až k doporučeným udržovacím dávkám.
4. V průběhu titrace kontrolovat každé 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

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

Generický a firemní název	Výrobce	Aplikační forma	Denní dávka
<i>kandesartan</i>			
ATACAND	AstraZeneca	tbl. 8 a 16 mg	4–16 mg
<i>irbesartan</i>			
APROVEL	Sanofi-Aventis	tbl. 75, 150 a 300 mg	150–300 mg
<i>losartan</i>			
LOZAP LORISTA a další	Zentiva Krka	tbl. 12,5, 50 a 100 mg tbl. 12,5, 25, 50 a 100 mg	50–100 mg
<i>valsartan</i>			
DIOVAN VALSACOR	Novartis Krka	cps. 80 a 160 mg tbl. 80, 160 mg	80–160 mg
<i>telmisartan</i>			
MICARDIS	Boehringer Ingelheim	tbl. 40 a 80 mg	70–80 mg

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 a hromadění kininů, především bradykininu, který je obviňován z nejčastějšího nežádoucího účinku inhibitorů ACE – dráždivého kašle. Jsou velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků je srovnatelný s jejich výskytem při užívání placeba.

Na našem trhu je k dispozici několik generických přípravků *losartanu* (LOZAP, Zentiva, tbl. 12,5, 50, 100 mg, LORISTA, Krka, tbl. 12,5, 25, 50, 100 mg, a další). Další sartany, které jsou u nás k dispozici, jsou *valsartan* (DIOVAN, Novartis, tbl. 80 a 160 mg, VALSACOR, Krka, tbl. 80, 160 mg) a *telmisartan* (MICARDIS, Boehringer Ingelheim, tbl. 40 a 80 mg). Další originální přípravky, jako např. *irbesartan* (APROVEL, Sanofi-Aventis, tbl. 75, 150 a 300 mg) a *kandesartan* (ATACAND, AstraZeneca, tbl. 8 a 16 mg), byly vzhledem k nízké úhradě dané levnými generickými přípravky losartanu bohužel z našeho trhu staženy.

Sartany našly své místo v léčbě hypertenze, kde je ceněna především jejich výborná snášenlivost. V klinických studiích u nemocných se srdečním selháním (např. studie ELITE II, ValHeFT, VALUE a CHARM) se neprokázalo, že by byly účinnější než inhibitory ACE, spíše naopak. V léčbě srdečního selhání proto zůstávají 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](#).

1.2.5 Betablokátory

Srdeční selhání představovalo ještě před patnácti lety absolutní kontraindikaci podávání betablokátorů. Na základě výsledků klinických studií US Carvedilol Trials, CIBIS I a II, MERIT-HF, COPENICUS a CAPRICORN se dnes betablokátory naopak staly standardní součástí léčby chronického srdečního selhání. Příznivě ovlivňují klinický stav nemocných, snižují jejich morbiditu a hlavně 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 ná-

hlá 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 inhibitorem 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 inhibitorem ACE, event. diuretikem a digoxinem. Studie CARMEN 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 chronického srdečního selhání 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](#).

K léčbě srdečního selhání jsou povoleny čtyři betablokátory – *karvedilol*, *bisoprolol*, *metoprolol* (ten nejlépe ve formě ZOK – zero order kinetic) a *nebivolol*, jejichž příznivý účinek byl vyzkoušen v klinických studiích.

Zdá se, že účinek betablokátorů u srdečního selhání 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 betablokatorem, zároveň blokuje i receptory alfa₁, čímž je dán jeho vazodilatační

Tab. 1.4 Doporučené denní dávky betablokátorů u chronického srdečního selhání

Generický a firemní název	Výrobce	Aplikační forma	Denní dávka	
			počáteční	cílová
bisoprolol				
CONCOR COR	Merck	tbl. 2,5, 5 a 10 mg	1× 1,25 mg	1× 10 mg
karvedilol				
DILATREND ATRAM	Roche Zentiva	tbl. 6,25, 12,5 a 25 mg tbl. 6,25, 12,5 a 25 mg	2× 3,125 mg	2× 25–50 mg
metoprolol ZOK				
BETALOC ZOK	AstraZeneca	tbl. 25, 50 a 100 mg	1× 12,5 mg	1× 200 mg
nebivolol				
NEBILET	Berlin-Chemie	tbl. 5 mg	1× 1,25 mg	1× 10 mg

účinek, a navíc má ještě výrazné antioxidační účinky. Na rozdíl od *metoprololu*, který vede k „down-regulaci“ β_1 -receptorů, neovlivňuje denzitu β -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 morbiditu i mortality. Je však nutné zdůraznit, že toto přímé srovnání bylo provedeno s neretardovaným metoprololem. Je možné, že modernější forma metoprolol ZOK, která má výhodnější farmakokinetiku, by dopadla lépe.

Léčba betablokátorů 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 $\leq 100 \text{ mm Hg}$, asthma bronchiale, síňokomorové 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 plicní 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 vazodilancií, 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*) působí inhibicí reabsorpcí 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

Tab. 1.5 Diuretika užívaná v léčbě srdečního selhání

Generický a firemní název	Výrobce	Aplikační forma	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	
FURANTHRIL	Pharmachim	amp. 20 mg tbl. 40 mg	
FURON	Merckle	tbl. 40 mg	
FURSEMID	Belupo	tbl. 40 mg	
a další			
kyselina etakrynová			
UREGYT	Egis	tbl. 50 mg	50–100 mg p.o. 50–200 mg i.v. u akutních stavů
EDECRIN	MSD	amp. 50 mg	
hydrochlorothiazid			
HYDROCHLOROTHIAZID LÉČIVA	Zentiva	tbl. 25 mg	12,5–50 mg
chlortalidon			
URANDIL	Zentiva	tbl. 50 mg	25–50 mg
metipamid			
HYPOTYLIN	Zentiva	tbl. 2,5 mg	2,5–5 mg
spironolakton			
VEROSPIRON	Gedeon Richter	tbl. 25 mg	25–50 mg p.o. 400–800 mg i.v.
ALDAKTONE A	Galenica	tbl. 25 mg	
ALDAKTONE	Boehringer Mannheim	drg. 50 mg cps. 100 mg amp. 200 mg	
a další			
amilorid			
AMICLARAN	Zentiva	tbl. 5 mg	5–20 mg
KOMBINOVANÁ DIURETIKA			
hydrochlorothiazid + amilorid			
RHEFLUIN	Zentiva	tbl. 50 mg HCHT + 5 mg amiloridu	1 tbl. denně
MODURETIC	MSD		
AMILORID HCHT AL	Aliud Pharma		
HYDROLID	Helvepharm		
chlortalidon + amilorid			
AMICLOTON	Zentiva	tbl. 25 mg chlortalidonu + 2,5 mg amiloridu	1 tbl. denně

sice pomalejší nástup účinku, zato však výrazně protražovaný (až 24 hodin). To z nich spolu s nízkou cenou dělá vhodné léky pro udržovací léčbu lehčích forem chronického srdečního selhání.

- **Kalium šetřící diuretika** (*spironolakton, amilorid, triamteren*) účinkují v kortikální části sběrných kanálků, kde blokádou aldosteronu vedou k natriuréze a současně působí antikaliuretický. Mají výrazně pomalejší nástup účinku než léky obou předchozích skupin. Při léčbě chronického srdečního selhání 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. 3.5.1). Přehled diuretik užívaných k léčbě srdečního selhání a jejich obvyklé dávkování jsou uvedeny v [tabulce 1.5](#).

1.2.6.1 Taktika diuretické léčby

Diuretika jsou nezbytnou součástí symptomatického léčení těch nemocných se srdečním selháním, kteří mají 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 chronického srdečního selhání používáme obvykle přípravky s mírnějším a protražovaným 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*. Kličko-

vá 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 k dispozici a není ani 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 LÉČIVA*, Zentiva, tbl., *KALNORMIN*, ICN Hungary Co., tbl. ret., *SPOFALYT-KALIUM*, Galena, sol., nebo *CARDILAN*, Zentiva, tbl.). Oblíbené jsou kombinace thiazidů s kalium šetřícím diuretikem (např. *AMICLARAN*, Zentiva, tbl.) nebo přímo použití kombinovaného přípravku (např. *AMICLOTON*, tbl., nebo *RHEFLUIN*, tbl., *MODURETIC*, tbl., *HYDROLID*, tbl., aj. – viz [tab. 1.5](#)).

V současnosti je naprostá většina nemocných se srdečním selháním, kteří dostávají diuretika, léčena inhibitory ACE. Ty 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 ACE a thiazidového nebo kličkového diuretika tendenci k hypokalemii. Pak je na místě přidat ještě kalium šetřící diuretikum, např. *spironolakton* (*VEROSPIRON*, *ALDACTONE*) nebo *amilorid* (*AMICLARAN*). 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.

Vedlejší 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 ACE, kombinace s kalium šetřícími diuretiky.
- **Hyperkalemie** hrozí při podávání kalium šetřících diuretik, nekontrolované suplementaci kalia nebo při kombinaci s inhibitory ACE, 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 hladina Mg^{2+} nekoreluje s obsahem Mg v organizmu. Podezření vzniká při snížené močové exkreci Mg^{2+} .
Prevence: substituce přípravky obsahujícími Mg (např. Cardilan, Zentiva, tbl.).
- Většinou diuretik jsou společně 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 *allopurinol* (MILURIT, Egis, tbl. 100 mg, APO-ALLOPURINOL, Apotex, tbl. 100 mg).

1.2.6.2 Inhibitory aldosteronu

V současnosti zažívá renesanci v léčbě srdečního selhání *spironolakton*. Přidání malé dávky *spironolaktonu* (VEROSPIRON, Gedeon Richter, tbl. 25, cps. 50 a 100 mg) ke standardní léčbě (inhibitor ACE + betablokátor + kličkové diuretikum + event. digoxin) vede podle výsledků studie RALES k poklesu mortality u nemocných s těžkým srdečním selháním o 27 % za dva roky. Spironolakton je dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem je gynekomastie u 10 % mužů, významná hyperkalemie je vzácností. Obvykle podáváme denní dávku 25–50 mg.

Možných vysvětlení příznivého účinku spironolaktonu 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 faktory, např. zvýšenou sympatickou stimulací nebo zvýšenou plazmatickou koncentrací draslíkových iontů.

Nový specifický blokátor receptorů pro aldosteron *eplerenon* (INSPIRA, Pfizer, tbl. 25 a 50 mg) je alternativou pro nemocné, kteří daleko levnější spironolakton pro nežádoucí účinky netolerují. Jeho antiandrogenní účinky jsou zanedbatelné, proto má nižší výskyt nežádoucích účinků než spironolakton.

1.2.7 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 kombinovat, jejich účinek se sčítá:

- **Digitalisové glykosidy** se vážou na buněčnou membránu kardiomyocytů a inhibují Na^+ -pumpu. To má za následek vzestup intracelulární koncentrace Na^+ , zvýšení výměny Na^+/Ca^{2+} a vzestup intracelulární koncentrace Ca^{2+} vedoucí ke zvýšení myokardiální kontraktility. Jediným dnes klinicky využívaným digitalisovým glykosidem je *digoxin* (DIGOXIN LÉČIVA, Zentiva, tbl. 0,125 a 0,25 mg, DIGOXIN SPOFA, Spofa, inj. 0,5 mg).
- **Sympatomimetika** vazbou na β_1 -receptory membrány kardiomyocytů aktivují adenylovou cyklázu. Výsledkem je zvýšení intracelulární koncentrace cAMP a následně i Ca^{2+} .
- **Inhibitory fosfodiesterázy (PDE)** blokádou enzymu štěpícího cAMP zvyšují jeho intracelulární koncentraci a následně i intracelulární koncentraci Ca^{2+} . Vzestup cAMP v buňkách hladké svaloviny cévních stěn vede k jejich relaxaci, inhibitory PDE mají proto jako jediná skupina látek vedle pozitivně inotropního účinku na myokard také účinek vazodilatační.
- Tzv. „**calcium-sensitisers**“ zvyšují vazbu Ca^{2+} na troponin C kontraktilních proteinů myokardu. Zlepšují tak kontraktilitu bez zvýšení nároků na kyslík a energii. Prvním klinicky využívaným představitelem této skupiny léků je *levosimendan* (SIMDAX, Orion, 2,5 mg v 1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku).

Pozitivně inotropně působící látky sice zvyšují u selhávajícího srdce srdeční výdej, ale současně zvyšují spotřebu 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.

1.2.7.1 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, DIGOXIN SPOFA, Spofa, inj. 0,5 mg). Přestože patří k nejpredepisovanějším 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), organizovaná národními ústavy zdraví v Bethesdě v USA, 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 kardiovaskulární 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 vzruchů v sinoatriálním uzlu (negativní chronotropie)
- zpomalení vedení vzruchů, 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 dispozici účinnější pozitivně inotropně působící léky pro 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. Při asymptomatickém chronickém srdeč-

ním selhání spojeném s fibrilací síní může být digoxin použit ke kontrole srdeční frekvence, ale není jisté, zda je v této indikaci vhodnější než bradykardizující blokátory kalciového kanálu (*verapamil* nebo *diltiazem*) nebo betablokátory. Rozporné zůstává i nadále podávání digoxinu při CHSS a sinusovém rytmu. Je stále více nahrazován vazodilatačními léky, zejména inhibitory ACE, které účinně odstraňují potíže nemocných, zvyšují toleranci zátěže a prokazatelně snižují mortalitu.

Digoxin si však pro některé výhody stále zachovává širokou oblibu. Může být podáván jednou denně, má velmi dobrou krátkodobou i dlouhodobou snášenlivost, nevzniká při něm tachyfylaxe a je velmi levný. Digoxin může být při sinusovém rytmu symptomaticky prospěšný u nemocných s manifestním srdečním selháním a těžší systolickou dysfunkcí levé komory. U těchto nemocných by měl být vyzkoušen, a pokud vede ke klinickému zlepšení, měl by být podáván dlouhodobě. Pokud ke klinickému zlepšení nevede, je jeho další podávání zbytečné.

Je nepochybné, že řadě nemocných s lehčím stupněm chronického srdečního selhání je digoxin podáván zbytečně. Platí to zejména o nemocných, u kterých byla digitalizace zahájena pro akutní srdeční selhání, např. při infarktu myokardu, bronchopneumonii, operaci apod., a ze setrvačnosti se v ní pokračuje i po odstranění vyvolávající příčiny. Zcela neodůvodněná je tzv. profylaktická digitalizace starších lidí se sníženou srdeční rezervou, kteří mají podstoupit větší zátěž, např. chirurgický zákrok.

U srdečního selhání na podkladě diastolické dysfunkce levé komory je digoxin kontraindikován. U nemocných ve věku nad 60 let je přitom diastolická dysfunkce příčinou srdečního selhání ve 30–50 %! Při klinických projevech srdečního selhání pro ni svědčí normální ejekční frakce levé komory, která se nejjednodušeji stanoví echokardiograficky. Současně získáme i přímý průkaz diastolické dysfunkce v podobě abnormálního plnění levé komory (např. poměr rychlostí E/A z transmitrální dopplerovské křivky nebo dopplerovské křivky průtoku v plicních žilách). 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 při bradykardii, síňkomorových blokáдах II.–III. stupně, sick-sinus syndromu, syndromu karotického sinu, syndromu WPW, obstrukční formě hypertrofické kardiomyopatie, hypokalemii a hyperkalemii.

Digoxin (DIGOXIN LÉČIVA, Zentiva, tbl. 0,125 a 0,25 mg, DIGOXIN SPOFA, Spofa, inj. 0,5 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. Při nitrožilním podání nastupuje účinek za 10–20 minut a maxima dosahuje za 2–3 hodiny. 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. Při akutním srdečním selhání se dává přednost nitrožilnímu podání 0,25–0,5 mg dvakrát denně. Obvyklá udržovací denní dávka je 0,25 mg per os, u starších lidí redukována 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 (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.

Intoxikace digoxinem se projevuje únavou, závratěmi, anorexií, nauzeou a zvracením. Zvyšuje se elektrická dráždivost myokardu se vznikem arytmií, typické jsou síniové tachykardie s AV blokádou 2 : 1, sinoatriální nebo síníkomorové blokády, bigeminicky vázané komorové extrasystoly. Mohou se objevit i život ohrožující komorové tachykardie typu torsades de pointes. V učebnicích popisované poruchy vidění (např. žluté vidění) jsou velmi vzácné.

Stanovení sérové hladiny digoxinu má pouze orientační význam, při hladinách vyšších než 3 ng/ml však

lze očekávat toxické příznaky takřka vždy. Nemocní s digitalisovou intoxikací mají vysokou mortalitu, patří proto na koronární jednotku. Hlavní léčebná opatření jsou:

- Okamžité vysazení digoxinu.
- Korekce hypokalemie a hyperkalcemie.
- Při výskytu závažnějších arytmií dočasná kardio-stimulace, která umožní překlenout období poruchy převodu, podávat antiarytmika a při závažných komorových tachyarytmiích provést „overdrive stimulaci“.
- Z antiarytmik jsou účinné především nitrožilně podávané přípravky třídy Ib (viz tab. 1.7 a 1.8), např. *trimekain* (MESOCAIN, Zentiva).
- Při těžkých digitalisových intoxikacích lze použít specifickou protilátku proti digoxinu – digoxin specifické ovčí Fab fragmenty (DIGITALIS-ANTIDOT, Roche, inj. po 80 mg). Tyto protilátky neutralizují nejen digoxin, ale i jeho metabolity. Vzhledem k vysoké ceně (cena za jedno balení dosahuje v současnosti takřka 30 000 Kč) a poměrně krátké expiraci je toto antidotum k dispozici jen na specializovaných pracovištích, většinou koronárních jednotkách kardiocenter a velkých nemocnic.
- Na použití hemofiltrace jsou názory kontroverzní.

1.2.7.2 Sympatomimetika

Dopamin (TENSAMIN, Zentiva, amp. 200 mg) je β_1 -agonista, prekurzor noradrenalinu, účinný pouze při nitrožilním podání. Používá se při léčení 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.

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	PAS	22
spironolakton	30	sulfasalazin	18

Dobutamin (DOBUJECT, Schering Oy, amp. 250 mg, DOBUTAMIN LACHEMA, Pliva-Lachema, amp. 250 mg, DOBUTAMIN SOLVAY, Solvay, amp. 250 mg, DOBUTREX, Eli Lilly, amp. 250 mg) je syntetická látka stimulující receptory β_1 , β_2 , α , 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 vedlejší 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.

1.2.7.3 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.

Amrinon (WINCORAM, Sanofi-Winthrop, amp. 5 mg/ml) je bipyridinový přípravek, který se dobře vstřebává ze zažívacího traktu. Při perorálním podávání má však řadu závažných nežádoucích účinků, proto se podává pouze nitrožilně při léčbě akutních stavů. Léčba se začíná i.v. bolusem v dávce 0,75 mg/kg podaným během 2–3 minut. Pokračuje se udržovací infuzí v dávce 5–10 $\mu\text{g/kg/min}$. Podle klinické odpovědi lze podat další i.v. bolus v dávce 0,75 mg/kg, a to 30 minut po zahájení léčby. U nás není v současnosti k dispozici.

Milrinon (COROTROP, Sanofi-Winthrop, amp. 10 mg) je dvacetkrát účinnější než amrinon. 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 placebo 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.

1.2.7.4 Látky zvyšující citlivost k vápníku, tzv. „calcium-sensitisers“

Zatím jediným přípravkem této skupiny, který se dostal do klinického užívání, je *levosimendan* (SIMDAX, Abbott). Tato látka má duální mechanismus účinku.

Zvyšuje vazbu kalciových iontů na troponin C, a tím se zvyšuje kontraktilita 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 betablokátorům, které dnes většina nemocných s chronickým srdečním selháním užívá.

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

1.2.8 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 plicní 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 nalezla uplatnění jenom některá z nich, a to především u akutních stavů.

Nitroprusid sodný se podává zásadně v infuzi, 20–800 $\mu\text{g/min}$, 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, Schwarz Pharma, amp. 10 mg) se používá ve stejných situacích a za stejných podmínek jako nitroprusid. Dávkování se řídí systérovým tlakem, obvyklá dávka je 10–200 µg/min., nástup účinku je okamžitý. Výrazně snižuje plnicí srdeční tlaky, neovlivňuje srdeční výdej.

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

Pro dlouhodobou perorální léčbu chronického srdečního selhání byla zkoušena kombinace *hydralazinu*, který snižuje afterload a zvyšuje srdeční výdej, a *izosorbit-dinitrátu*, který snižuje preload, a tím snižuje plnicí srdeční tlaky. V klinické studii V-HeFT-I vedla tato kombinace u nemocných s chronickým srdečním selháním, kteří byli léčeni digoxinem a diuretiky, nejen ke zmírnění symptomů a zvýšení tolerance zátěže, ale i ke snížení mortality. Vysoké dávkování obou přípravků, v průměru čtyřikrát 75 mg hydralazinu a čtyřikrát 40 mg izosorbit-dinitrátu denně, však zhoršuje toleranci léčby (časté bolesti hlavy).

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 i užívají se i nefarmakologické léčebné metody. Kardiostimulátory, elektrická kardioverze a defibrilace, chirurgické antiarytmické zákroky a v posledních letech implantabilní kardiovertery-defibrilátory a katetrizační ablační techniky 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 důsledné 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 kardio-depresivní 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-Willi-amsova schématu** (tab. 1.7), které je klasifikuje na základě elektrofarmakologických a elektrofyzilogických vlastností do čtyř tříd (obr. 1.1). 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 spočívá výběr optimálního antiarytmika k léčbě určité arytmiie na čtyřech krocích:

1. Určit mechanismus vzniku arytmiie.
2. Rozpoznat postižitelný parametr, tedy elektrofyzilogickou charakteristiku, která je nejsnáze ovlivnitelná a jejíž ovlivnění vede k potlačení nebo prevenci arytmiie.
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).

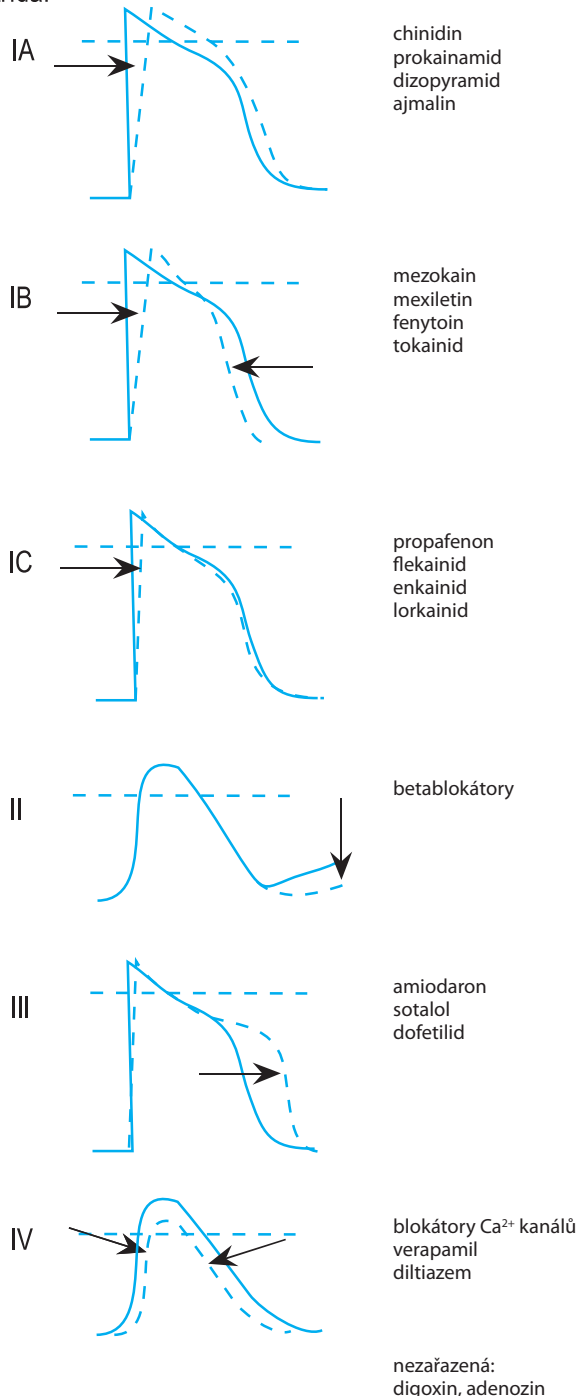
1.3.2 Dávkování antiarytmik

Obvyklé dávky běžněji užívaných antiarytmik, jak pro jednorázové akutní použití, tak pro dlouhodobou léčbu, jsou uvedeny přehledně v tabulce 1.9, 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 arytmiie a mechanismu jejího vzniku

třída:



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).

(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 zhroutením, a dále u nemocných, kteří arytmii (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*, betablockátory 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 embolií. 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

Tab. 1.7 Klasifikace antiarytmik podle Vaughana a Williamse

Třída	Příklady	Firemní název	Aplikační forma	Výrobce
I	MEMBRÁNOVÁ ANTIARYTMIKA			
IA	<i>chinidin</i>	přestal se již vyrábět		
	<i>prokainamid</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>dizopyramid</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>ajmalin</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>prajmalin</i>	NEO-GILURYTMAL	tbl. 20 mg	Solvay
	<i>detajmalin</i>	TACHMALCOR	drg. 25 mg	AWD
IB	<i>trimekain</i>	MESOCAIN	inj. 1–4%	Zentiva
	<i>mexiletin</i>	KATEN	cps. 100 mg	Zentiva
		KATEN RETARD	tbl. 400 mg	
	<i>fenytoin</i>	EPANUTIN	inj. 250 mg	Gödecke
IC	<i>propafenon</i>	RYTMONORM	tbl. 150 mg tbl. 300 mg inj. 70 mg	Abbott
		PROLEKOFEN	dtto	Lek
		PROPAFENON AL	tbl. 150 mg tbl. 300 mg	Aliud Pharma
		PROPANORM	tbl. 150 mg	Pro. Med. CS
		a další		
	<i>lorkainid</i>	není t. č. v ČR registrován		
	<i>flekainid</i>	TAMBOCOR (sice 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 tbl. 100 mg	AstraZeneca
		BETALOC SR	tbl. 200 mg	AstraZeneca
		BETALOC ZOC	tbl. 25 mg tbl. 50 mg tbl. 100 mg	AstraZeneca
		VASOCARDIN	tbl. 50 mg tbl. 100 mg	Zentiva
		VASOCARDIN SR	tbl. 200 mg	Zentiva
		EGILOK	tbl. 25 mg tbl. 50 mg tbl. 100 mg	Egis
		a řada dalších		
	<i>atenolol</i>	TENORMIN	tbl. 50 mg tbl. 100 mg inj. 5 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	Příklady	Firemní název	Aplikační forma	Výrobce
III	LÉKY PRODLUŽUJÍCÍ TRVÁNÍ AKČNÍHO POTENCIÁLU			
	<i>amiodaron</i>	CORDARONE	tbl. 200 mg inj. 150 mg	Sanofi-Aventis
		SEDACORON	dtto	Ebewe
		a řada dalších		
	<i>sotalol</i>	SOTALEX	tbl. 80 mg tbl. 160 mg inj. 40 mg	BMS
		a řada dalších		
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
		LEKOPTIN RETARD	tbl. 240 mg	Lek
		a řada dalších		
	<i>diltiazem</i>	DIACORDIN	tbl. 60 mg	Zentiva
		DIACORDIN RETARD	tbl. 90 mg tbl. 120 mg	Zentiva
		DIACORDIN SR	tbl. 240 mg	Zentiva
		BLOALCIN	tbl. 60 mg	Pliva-Lachema
		BLOALCIN RETARD	tbl. 90 mg	Pliva-Lachema
		DILZEM PARENTERAL	inj. 25 mg	Gödecke
	ANTIARYTMIKA NEKLASIFIKOVANÁ V TOMTO SCHÉMATU			
	<i>digoxin</i>	DIGOXIN	tbl. 0,125 mg tbl. 0,25 mg inj. 0,5 mg	Zentiva Spofa
	<i>adenozin</i>	ADENOCOR	inj. 6 mg	Sanofi-Winthrop

odstranit, je-li odstranitelná (hypokalemie, srdeční selhání, hypertyreóza).

■ 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, měl

by 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, měli bychom 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 akutním i.v. podání je pravděpodobně verze spontánní.

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											
lidokain	●											0	0	●
mexiletin	●											0	0	●
tokainid	●											0	0	●
moricizin	I											↓	0	●
prokainamid		A			●							↓	0	●
dizopyramid		A			●				●			↓	0	●
chinidin		A			●		●		●			0	↑	●
propafenon		A						●				↓	↓	●
flekainid			A		●							↓	0	●
enkainid			A									↓	0	●
bepridil	●			●	●							?	↓	●
verapamil	●			●			●					↓	↓	●
diltiazem				●								↓	↓	●
bretylium					●		◐	◐				0	↓	●
sotalol					●			●				↓	↓	●
amiodaron	●			●	●		●	●				0	↓	●
alinidin					●	●						?	↓	●
nadolol								●				↓	↓	●
propranolol	●							●				↓	↓	●
atropin									●			0	↑	●
adenosin										○		?	↓	●
digoxin									○		●	↑	↓	●

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>dizopyramid</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>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>	0,5 mg i.v.	1× 0,125–0,25 mg p.o.
<i>adenozin</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.

Zpomaluje však převod na srdeční komory, a činí tak arytmiu 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 podá-

váme v dávce 0,5 mg i.v. Pokud nedorazí do 30 minut ke kardioverzi, pokračujeme v perorálním podávání *propafenonu* v dávce dvakrát 300 mg denně.

Propafenon (RYTMONORM, PROLEKOFEN) je dnes antiarytmikem první volby v pokusu o farmakologickou

kardioverzi. Podáváme ho v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti, obvykle 1 amp. po 70 mg jako bolus i.v. O farmakologickou kardioverzi propafenonem se lze pokusit i podáním jednorázové dávky 600 mg per os. Četnost úspěšné 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* (GILURYTMAL) u nás není k dispozici a *flekainid* (TAMBOCOR) 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. Intravenózně podané *betablokátory* (BETALOC, 5 mg, TENORMIN, 5 mg) nebo *verapamil* (ISOPTIN, 5 mg) k přesmyku na sinusový rytmus zpravidla nevedou, ale zpomalí vedení v AV uzlu, a tím komorovou frekvenci. Účinný je i *amiodaron* (CORDARONE) 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.

■ 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 učiněn 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, PROLEKOFEN, PROPANORM) v dávce třikrát 150–300 mg. Pokud dojde při této léčbě k recidivě fibrilace síní, používá se jako lék druhé volby *amiodaron* (CORDARONE, SEDACORON) po vysycení (viz tab. 1.9) v udržovací denní dávce 200 mg. 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), 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.

Ke kontrole komorové frekvence máme k dispozici tři skupiny léků – digoxin, betablokátory a bradykardizující blokátory kalciových kanálů. *Digoxin* (DIGOXIN LÉČIVA) v obvyklých dávkách, tj. jedenkrát 0,125–0,25 mg denně, dobře kontroluje komorovou frekvenci v klidu, ale nikoliv při zátěži. Proto ho často kombinujeme s betablokatorem nebo s verapamilem. Betablokátory (VASOCARDIN, TENORMIN a jiné) používáme v obvyklých dávkách (viz tab. 1.9), ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s digoxinem. Bradykardizující blokátory kalciových kanálů máme k dispozici dva – *verapamil* (ISOPTIN, LEKOPTIN a další) a *diltiazem* (DIACORDIN, BLOALCIN). 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 je důležitou součástí léčby nemocných se všemi formami fibrilací síní, tedy i paroxysmální. Nemocní s fibrilací síní mají více než pětinašobně 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 o zhruba 75 %. 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, udržujeme hodnotu INR v rozmezí 2,0–3,0.

Nepohodlí a časté komplikace dlouhodobé antikoagulační léčby warfarinem by v blízké budoucnosti mohla vyřešit nová skupina antitrombotik – **přímé inhibitory trombinu**. Do klinického použití se již dostal *bivalirudin* (ANGIOX, Nycomed), který je ale použitelný pouze parenterálně a je určen výhradně pro akutní situace. Distribuce velmi nadějněho perorálního přímého inhibitoru trombinu *ximelogatranu* (EXANTA, AstraZeneca) byla bohužel ukončena pro hepatotoxicitu. Registrován je však u nás již další perorální přípravek z této skupiny *dabigatran* (PRADAXA, Boehringer Ingelheim, cps. 75, 110 mg), zatím k prevenci tromboembolických příhod při ortopedických operacích, ale jeho klinické zkoušení u nemocných s fibrilací síní již bylo úspěšně ukončeno. Podobně nadějná je i situace s další novou třídou antitrombotik, která se brzy může stát alternativou k warfarinu – **inhibitorů hemokoagulačního faktoru Xa**. První perorální přípravek z této nové skupiny léků *rivaroxaban* (XARELTO, Bayer) byl u nás nedávno zaregistrován pro prevenci tromboembolických příhod při velkých operacích. I s ním probíhají klinické studie u nemocných s fibrilací síní. Cena těchto nových léků je však mnohonásobně vyšší než warfarinu.

U nemocných se symptomatickou, hemodynamicky závažnou a na farmakologickou léčbu refrakterní paroxysmální fibrilací síní musíme vždy zvážit katetizační radiofrekvenční ablační metody léčby na specializovaném pracovišti (např. katetizační radiofrekvenční izolaci ústí plicních žil apod.). Ve výjimečných případech se provádí katetizační ablace AV uzlu (elektrickým nebo radiofrekvenčním výbojem) s následnou implantací trvalého kardiostimulátoru.

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 *adenozin* (ADENOCOR, Sanofi-Winthrop), 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* (ISOPTIN, Abbott) 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) v dávce třikrát 40–80 mg p.o., retardované přípravky (ISOPTIN SR, Abbott, LEKOPTIN RETARD, Lek) jsou antiarytmicky méně účinné, jsou určeny především k léčbě hypertenze. Lze použít i *diltiazem* (DIACORDIN, Zentiva, BLOCALCIN, Pliva-Lachema) v dávce třikrát 60–90 mg nebo dvakrát 120 mg. U mladších nemocných s velmi frekventními paroxysmy dáváme před mnohaletou antiarytmickou léčbou přednost katetizačním léčebným metodám (modifikace AV uzlu radiofrekvenční energií). Jejich úspěšnost přesahuje 90 %.

1.3.3.4 Síňokomorová (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 **Wolfův-Parkinsonově-Whiteově syndromu** (WPW), velmi vzácně se může objevit i u Low-nova-Ganongova-Levineova 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 *adenozin* (ADENOCOR, Sanofi-Winthrop) v dávce 6–12 mg i.v. jako rychlý bolus. Vyzkoušet můžeme i.v. podání antiarytmik třídy IA – *ajmalinu*, *prokainamidu*, *dizopyramidu*, která jsou ale v současnosti v ČR vesměs nedostupná, nebo 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 přidatné dráhy a usnadnit vznik

maligních arytmií. Při hemodynamicky závažných arytmiích je alternativou farmak elektrická kardioverze nebo programovaná elektrická stimulace síní nebo komor.

K dlouhodobé farmakologické profylaxi záchvatů 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 přetětí dráhy. Výsledky katetrizační ablace jsou ve zkušených rukou vynikající, proto by se jí měli podrobit všichni symptomatictí nemocní.

1.3.4 Léčba komorových arytmií

Náš pohled a přístupy k léčení komorových arytmií se v posledních letech dramaticky změnily. 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 arytmií podle Lowna** (tab. 1.10), která se obvykle také používá při hodnocení záznamů ambulantního monitorování EKG (tzv. Holter).

Tab. 1.10 Klasifikace klinické závažnosti komorových arytmií 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

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 arytmií některými nemocnými. V tomto případě podáváme přednostně betablokátory – *metoprolol*, *atenolol* a další, samozřejmě při respektování všech jejich kontraindikací. Pouze při jejich selhání volíme jiná, co nejméně toxická antiarytmika, např. *propafenon* (RYTMONORM, Abbott, PROLEKOFEN, Lek) nebo *amiodaron* (CORDARONE, Sanofi-Aventis, SEDACORON, Ebewe).

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.

Reperfuční 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. *propaninid* (SOMBREVIN, Gedeon Richter, inj. 500 mg) 250–500 mg i.v. podle tělesné hmotnosti, *midazolam* (DORMICUM, Hoffman La Roche, inj. 15 mg) 1 amp. i.v. nebo kombinaci 10 mg *diazepam* (APaurin, Krka, inj. 10 mg) se 2 ml *fentanylu* i.v. (FENTANYL, Janssen a další výrobci, 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* (BRETILATE, 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) 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 dromotropním účinkem, především digoxinem, betablokátory nebo verapamilem. V takovém případě, je-li to možné, inkriminované léky vynecháme. Není-li je možné 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, Hoechst-Biotika, inj. 0,5 nebo 1 mg) 0,5–1 mg po 3–4 hodinách s.c. nebo i.v., *ipratropium* (ITROP, Boehringer Ingelheim, tbl. 10 mg nebo inj. 0,5 mg) 0,5 mg i.v. a dle stavu nemocného přejít na perorální podávání 5–10 mg každých 4–6 hodin. Beta-mimetikum *izoprenalin* (ISUPREL, Sanofi-Winthrop, inj. 0,2 mg) se podává v nitrožilní infuzi 2–10 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.

Nemocný musí být hospitalizován a po dobu aktivity procesu dodržovat klid na lůžku. Protože nikdy nelze spolehlivě vyloučit postižení srdce, podáváme jako protizánětlivou léčbu místo dříve používaných salicylátů vždy **kortikoidy**. Počáteční denní dávka *prednisonu* (PREDNISON FORTE, 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 léky 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* (PENDEPON COMP., Biotika, 1,5 mil. j. i.m. jednou za 2–3 týdny) se upustilo pro jejich bolestivost a nepohodlí pro nemocného. V současné době se dává přednost *perorálním penicilinům* (např. V-PENICILIN, Zentiva, dvakrát denně 1 tbl. po 400 000 j.), při alergii na ně se podává např. *erytromycin* (přípravky viz tab. 14.2). Názory na trvání této profylaxe se různí. Doporučuje se minimálně pětileté až celoživotní podávání (viz též kap. 14.8.1).

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 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. 14.8.1.

Doporučené schéma profylaxe infekční endokarditidy:

1. Orofaryngeální oblast: *amoxicilin* (AMOCLEN, Zentiva) 3 g p.o. jednu hodinu před výkonem a dalších 1,5 g šest hodin po něm, při alergii na peniciliny pak *erytromycin* 1 g p.o. dvě hodiny před zákrokem a dalších 0,5 g šest hodin po zákroku.
2. Urogenitální nebo gastrointestinální trakt: *ampicilin* (AMPICILIN LÉČIVA, Zentiva) 2 g. i.m. nebo i.v. + *gentamicin* (GENTAMICIN LEK, Lek) 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.

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:

1. Úzká spolupráce s mikrobiologickou laboratoří a antibiotickým centrem.
2. Výběr výhradně baktericidního antibiotika.
3. Vysoká dávka antibiotika. Doporučuje se, aby sérové koncentrace byly minimálně osmkrát vyšší než baktericidní koncentrace stanovená *in vitro*.
4. Výhradně parenterální podávání antibiotika (i.v. injekce nebo krátké infuze).
5. Preference kombinace antibiotik k zajištění co nejširšího spektra účinku.
6. 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 chloppenními 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 jsou však kardiotropní viry, především viry *Coxsackie B*, které vyvolávají 50–70 % případů. 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. Vztah virové myokarditidy k dilatační kardiomyopatii jako chronické formě choroby nebo zhojení per defectum u vnímavých jedinců je předpokládán, ale zatím nebyl prokázán.

Léčba virové myokarditidy je nespecifická a symptomatická. Nemocné ponecháváme v akutní fázi choroby v klidu na lůžku. 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 ACE, betablokátory a event. digoxinem (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 rozporné. Ve světě i na většině pracovišť u nás je běžně užívanou praxí podávat: a) širokospektré antibiotikum penicilinové (např. AMPICILIN LÉČIVA, Zentiva, 2 g p.o. denně, nebo AMOCLEN, Zentiva, 1,5–2 g p.o. denně) či antibiotikum cefalosporinové (např. ORACEF, Krka, nebo CEFACLEN, Zentiva, 1,5–2 g denně p.o.) jako prevenci sekundární bakteriální superinfekce; b) nesteroidní antirevmatikum, obvykle kyselinu acetylsalicylovou (ACYLPYRIN, Herbacos-bofarma, třikrát 0,5–1 g denně) a c) kortikosteroidy, většinou prednison (PREDNISON FORTE LÉČIVA, Zentiva) v počáteční dávce 40–60 mg denně, rychle snižované při zlepšení klinického stavu. Terapeutický význam ani jednoho z těchto léků však není objektivně prokázán.

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 % 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 coxsackie viry a echoviry. 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 perikarditidy – 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** (ACYLPYRIN, Herbacos-bofarma) v dávce 3–5krát 0,5–1 g nebo **indometacin** (INDOMETACIN, Berlin Chemie, supp. 50 a 100 mg, APO-INDOMETHACIN, Apotex, cps. 50 mg) v dávce 3–6krát 50 mg nebo **ibuprofen** (BRUFEN, Abbott, tbl. 400 mg, IBALGIN, Zentiva, tbl. 200, 400 a 600 mg, a řada dalších) 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 FORTE LÉČIVA, Zentiva, tbl. 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. Léčba komplikací perikarditidy je vesměs nefarmakologická. Při hrozící nebo rozvinuté **srdeční tamponádě** se provádí punkční perikardiocentéza, vznikne-li **konstriktivní perikarditida**, je řešením chirurgická perikardektomie.

Literatura

- ASCHERMANN, M., WIDIMSKÝ, P., VESELKA, J. (eds.). Kardiologie, 1. a 2. díl. Praha: Galén, 2004.
- FUSTER, V., ALEXANDER, R., W., O'ROURKE, R. A., et al. (eds.). Hurst's The Heart. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2004.
- HRADEC, J., SPÁČIL, J. Kardiologie. Angiologie. Praha: Univerzita Karlova a Galén, 2001.
- KOLEKTIV. Pharmindex Breviř 2008. Praha: Medical Tribune, 2008.
- LIBBY, P., BONOW, R. O. (eds.). Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007.
- OPIE, L. H., GERSH, B. J. Drugs for the Heart. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2008.
- RAKEL, R. E., BOPE, E. T. (ed.). Conn's Current Therapy. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007.
- Doporučené postupy České kardiologické společnosti. www-kardio-cz.cz/guidelines.

Farmakoterapie nemocí periferních cév

Jiří Spáčil

2.1 Onemocnění tepen

Onemocnění tepen z jakékoli příčiny, a často nasedající trombóza, se nejčastěji projevují zužováním až uzavěrem tepen, což vede k ischemii končetiny. Může vzniknout náhle, ale častěji se vyvíjí pozvolna. Proto je léčení zaměřeno jednak na zmírnění ischemie, jednak na ovlivnění základního onemocnění a na prevenci tepenné trombózy. Nejčastějším a nejvýznamnějším onemocněním periferních tepen u nás je ischemická choroba dolních končetin způsobená aterosklerózou. Na této chorobě ukážeme základy léčby tepenných onemocnění a u dalších chorob se na ně budeme odvolávat.

2.1.1 Ischemická choroba dolních končetin při ateroskleróze

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK), hodnocená podle přítomnosti intermitentní klaudikace, se vyskytuje u 0,5–6 % mužů ve věku nad 40 let a její výskyt stoupá s věkem. Asymptomatických nemocných, hodnocených podle indexu kotníkového tlaku pod 0,9, je dvakrát až třikrát více. Nemocní jsou ohroženi amputací. K té však dojde asi jen u 2 % za pět let. Pacienti jsou však velmi ohroženi komplikacemi aterosklerózy v jiných tepenných oblastech, především infarkty myokardu, cévními mozkovými příhodami a rupturami výdutí aorty. V příštích pěti letech 5–10 % osob dostane nefatální kardiovaskulární příhodu a 30 % z nich zemře. Proto každý nemocný s ICHDK vyžaduje intenzivní terapii aterosklerózy, podobně jako nemocný po srdečním infarktu.

2.1.1.1 Léčba základního onemocnění – aterosklerózy

I když příčinu aterosklerózy neznáme, známe již velmi detailně její patogenezi a známe i velmi četné faktory (tzv. rizikové faktory), které ukazují na zvýšené riziko výskytu ischemické choroby srdeční a aterosklerózy nebo její rozvoj podporují a zrychlují. Z mnoha studií je již bezpečně známo, že je možné léčbou (úpravou životního stylu či léky nebo nejlépe obojím) rozvoj aterosklerózy zpomalit, zastavit a někdy i navodit regresi. Je nepochybné, že můžeme značně snížit riziko rozvoje a vzniku ICHDK a cévních mozkových příhod, avšak nejvíce přesvědčivých dokladů máme o ischemické chorobě srdeční. Léčbu zaměřujeme na komplexní a intenzivní ovlivňování tradičních rizikových faktorů a na pacienty s metabolickým syndromem (syndromem inzulinové rezistence).

U ischemické choroby dolních končetin je největším rizikem pro vznik i pro progresi onemocnění **kouření cigaret**. Po zanechání kouření riziko zřetelně klesá. Z klinické praxe víme, že u pacientů, kteří nepřestanou kouřit, je obvykle naše veškeré léčebné úsilí marné. Proto všem nemocným důrazně a opakovaně doporučujeme nejen ihned a úplně zanechat kouření, ale i se vyhybat zakouřenému prostředí. O kouření mluvíme při každém kontrolním vyšetření. Vhodné jsou protikuřácké poradny.

Diabetes mellitus a porušená glukózová tolerance značně zvyšují riziko vzniku a zejména progresu ICHDK s vysokým rizikem vzniku gangrény a amputace. Proto je nutná trvalá a co nejpečlivější léčba. Musíme se snažit nejen o normální glykemii (pod 6 mmol/l) a koncentraci hemoglobinu A_{1c} (pod 4,5 %), ale současně léčit další často přítomné choroby – hypertenzi, hyperlipidemii, obezitu aj.

Tab. 2.1 Cílové hodnoty krevních lipidů

Cholesterol (mmol/l)			Apo B (g/l)	Apo B/Apo A-1
celkový	LDL	non HDL		
pod 4,0	pod 2,0	pod 2,8	pod 0,8	pod 0,5

Hyperlipidemie je velmi dobře známým, avšak mnohdy podceňovaným a bagatelizovaným rizikovým faktorem aterosklerózy. Kromě hypercholesterolemie, respektive zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu, se v současnosti stále více uplatňují zvýšené hladiny triacylglycerolů a snížené hladiny HDL-cholesterolu. U pacientů, kteří mají projevy aterosklerózy, včetně ICHDK, se musíme snažit, a to i u osob s tak zvanými normálními hodnotami lipidů, přiblížit se k doporučeným cílovým hodnotám lipidů (tab. 2.1).

Úprava stravovacích zvyklostí je nutná (dieta středomořského typu), mnohdy však musíme přistoupit i k farmakoterapii.

Obvykle podáváme večer **statiny**, např. *lovastatin* (20, 40 a 80 mg) (MEVACOR, Merck Sharp, tbl. 20 a 40 mg, HOLETAR 20, Krka, tbl. 20 mg, APO-LOVASTATIN 20, APO-LOVASTATIN 40, Apotex, tbl. 20 a 40 mg), *simvastatin* (10, 20 a 40 mg) (ZOCOR, Merck Sharp, tbl. 10, 20 a 40 mg, SIMVACARD, Zentiva, tbl. 10, 20 a 40 mg, SI MGAL, Ivax-CR, tbl. 10, 20 a 40 mg), *fluvastatin* (20, 40 a 80 mg) (LESCOL 20, 40, 80 XL, Novartis, tbl. 20, 40 a 80 mg), *pravastatin* (20 a 40 mg) (PRAVASTATIN PLIVA 20, tbl. 20 mg) nebo *atorvastatin* (10 a 20 mg) (SORTIS, Parke-Davis, tbl. 10, 20 a 40 mg, TORVACARD 10, 20, 40, Zentiva, tbl. 10, 20 a 40 mg, TULIP 10, 20 MG, Lek, tbl. 10 a 20 mg), *rosuvastatin* (10, 20, 40 mg) (CRESTOR 10, 20, 40 MG, AstraZeneca, tbl. 10, 20 a 40 mg). Atorvastatin ve vyšší dávce a rosuvastatin a ezetimib a kombinaci ezetimib/simvastatin předepisuje kardiolog, internista, diabetolog, angiolog nebo lékař lipidologické poradny. Cholestyramin má též preskripční omezení.

Při izolované hypertriacylglycerolemii podáváme **fibráty**, např. *fenofibrát* 200 mg večer (LIPANTHYL 100, 200 M, 267 M, SUPRA 160, Fournier, tbl. 100, 200 a 267 mg, FENOFIX 200 MG, 267 MG, Ivax, tbl. 200 a 267 mg, APOFENO, Apotex, cps. 200 mg) nebo *ciprofibrát* 100 mg večer (LIPANOR, Sanofi-Winthrop, cps. 100 mg). Dávku volíme podle hladiny lipidů a upravíme podle odpovědi na léčbu (viz též kap. 13.2).

Obezita (BMI nad 30) i **nadváha** (BMI nad 25) u nemocných s ICHDK značně mechanicky zatěžují svaly končetiny a kůži nohou a zvyšují metabolické nároky svalů a nároky na prokrvení, zhoršují kladikace a znesnadňují prokrvení kůže nohou vystavené tlaku. Navíc zde přistupuje i nepříznivé ovlivnění celkového

metabolizmu a často dochází k rozvoji metabolického syndromu (syndromu inzulinové rezistence). Základem léčby je změna životního stylu a zejména snížení příjmu a zvýšení výdeje energie, což u osob s kladikacemi bývá ještě obtížnější než u jiných. Zvážíme i **anorektika** – *sibutramin*, *orlistat* (viz kap. 11).

Arteriální hypertenze, systolická i diastolická, jsou dobře známými rizikovými faktory aterosklerózy. Škodlivý vliv na tepny dolních končetin není tak zřejmý jako na jiné tepny. Protože však víme, že pacienti s ICHDK jsou značně ohroženi ischemickou chorobou srdeční a cévními mozkovými příhodami, je léčba, včetně farmakoterapie, plně indikovaná. Můžeme použít všechny lékové skupiny. Na prvním místě jsou **thiazidová diuretika** a **inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu** (ACE). Obavy z **betablokátorů** u ICHDK a z možnosti zhoršení prokrvení při jejich použití jsou značně přehnané a celkový prospěch pro pacienta zcela převažuje. Dáváme přednost kardi selektivním betablokátorům, např. *metoprolol*, *atenolol*, a betablokátorům s vazodilatačním účinkem, např. *celiprolol* (TENOLOC 200, Zentiva, tbl. 200 mg).

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu mají kromě nepochybně příznivých účinků na hemodynamiku pravděpodobně i přímé antisklerotické účinky, které jsou nezávislé na poklesu krevního tlaku a stávají se součástí léčby aterosklerózy. Bylo popsáno i prodloužení kladikační vzdálenosti. Uvádí se zejména *ramipril* (např. TRITACE, Hoechst-Biotika, tbl. 1,25, 2,5, 5 a 10 mg, RAMIL 1,25, 2,5, 5, 10, Zentiva, tbl. 1,25, 2,5, 5 a 10 mg) a *perindopril* (PRESTARIUM NEO, PRESTARIUM NEO FORTE, Servier, tbl. 5 a 10 mg, PRENESSA 2, 4, Krka Polska, tbl. 2 a 4 mg). Doporučují se pokud možno velké dávky.

Pravidelná fyzická aktivita má nepochybně příznivý vliv na aterosklerózu. Zlepšuje fyzickou zdatnost, kardiovaskulární výkonnost a zlepšuje i četné metabolické děje. Doporučuje se cvičit alespoň 30 minut pětkrát týdně.

Ochranný vliv má pravidelná **středná konzumace alkoholu**. Uvádí se průměrná denní dávka asi 20 g alkoholu u žen a 30 g u mužů. To je maximálně 200 ml vína nebo 0,5 l piva pro ženu a 300 ml vína nebo 0,75 l piva pro muže. Letitý spor, zda červené víno je účinnější než jiné alkoholické nápoje, není rozřešen.

Hormonální substituční léčba u žen není k prevenci aterosklerózy ani k sekundární prevenci, jak ukázaly poslední velké studie, indikována. Riziko ICHS a ICHDK se touto léčbou nesnižuje, ba naopak se dokonce zvyšuje.

Antioxidancia, přes jejich skoro jistě významnou úlohu v patogenezi aterosklerózy, se v dosavadních léčebných studiích (vitamin C, E, betakaroten) neukázala jako účinná. Jejich dodávka do organismu je zajištěna v optimální formě a poměru při doporučené výživě s dostatkem zeleniny a ovoce.

Hyperhomocysteinemie se může uplatňovat v patogenezi, avšak dosavadní studie s podáváním kyseliny listové a vitaminu B₆ a B₁₂ také neměly očekávaný příznivý efekt. Racionální výživa tyto látky zajišťuje v dostatečném množství.

Při sekundární prevenci aterosklerózy má být součástí léčby podávání kyseliny acetylsalicylové (viz dále).

2.1.1.2 Antitrombotická léčba

Zhoršení klinického stavu bývá často způsobeno narůstáním trombózy v tepně – jen v menšině jde o náhlý uzávěr velké tepny (viz kap. 2.1.6). Trombóza vzniká na cévní stěně, která je výrazně poškozena aterosklerotickým plátem, a nemusí se přitom jednat o významnou stenózu. Vlivem trombu se pak obvykle původní zúžení cévy změní na úplný uzávěr nebo se předchozí uzávěr rozšíří a postihne další větve a kolaterály, a tím se dále zhorší prokrvení. Proto je prevence trombóz důležitou součástí léčby. Tento mechanismus se uplatňuje jak na tepnách dolních končetin, tak i na tepnách v jiných lokalitách a je dobře známo, že léčba těchto stavů má příznivý vliv na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Antikoagulancia (viz též dále a kap. 7.2.6) – Antikoagulancia mají nepochybný preventivní účinek na vznik trombů, avšak také dosti kontraindikací a možné vážné vedlejší účinky. V současné době se v této indikaci nemají podávat a nahradily je protidestičkové léky.

Protidestičkové léky, méně správně antiagregační léky, antiagregancia (viz též kap. 7.2.6.2) – Při vzniku trombu v tepně (na rozdíl od žíly) hrají krevní destičky prvořadou roli a uvedené látky inhibují jednu nebo více destičkových funkcí a někdy mají i jiné působení. Klinický účinek je podobný jako při řádně prováděné antikoagulační léčbě. Předností protidestičkových léků je podstatně méně krvácivých komplikací a jednodušší podávání, není také nutná (a zatím ani dostupná) rutinní laboratorní kontrola. Navíc destičky hrají významnou roli i při vzniku ateromu (prostřednictvím PDGF – platelet-derived growth factor, který stimuluje proliferaci hladkých svalových buněk, a faktoru IV,

který poškozuje endotel) a tato léčba tomu brání. Dále destičky produkují tromboxan A₂, který má nežádoucí silný vazokonstrikční účinek. Bylo také prokázáno, že protidestičková léčba prodlužuje klaudikační vzdálenost a snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Nejrozšířenější je používání *kyseliny acetylsalicylové* (ASA). V současnosti není pochybností o její účinnosti při prevenci vzniku a nebo rozšíření trombózy nasadající na aterosklerotický plát. Dávky se v průběhu doby postupně snižovaly a nyní se za optimální považují dávky 75–100 mg denně, u nás obvykle 100 mg denně. Mají mnohem méně vedlejších účinků než dříve používané vyšší dávky (gramové). Velmi výhodná je i nízká cena této často používané léčby.

Kyselina acetylsalicylová ireverzibilně blokuje cyklooxygenázu v destičkách (nemají schopnost proteosyntézy, a nemohou tedy enzym obnovit), a tím je trvale potlačena syntéza tromboxanu A₂. V endoteliích je cyklooxygenáza také potlačena, avšak po několika hodinách se znovu obnovuje její syntéza, a tak i tvorba prostacyklinu. Při použití malých dávek ASA se postupně ovlivní destičky ve splachnické oblasti, avšak do systémové cirkulace pronikne přes játra jen zanedbatelné množství ASA, které endotel významně neovlivní, anebo je možné prodloužit interval mezi dávkami, aby se produkce prostacyklinu v endoteliích stačila obnovit.

Účinek ASA je dlouhodobý, 5–10 dní (po dobu životnosti destiček). Výskyt gastrointestinálních příznaků horního typu se nyní udává 4–13 % (u placeba 3–11 %). Krvácení do zažívacího traktu (především z poškození žaludeční sliznice) nastává asi u 3 % případů, vyskytuje se však i při dávkách pod 100 mg denně. Riziko mozkového krvácení je malé (0,3 %) a zdá se být také závislé na dávce. Častá je ovšem alergie na ASA.

Z některých prací vyplývá, že nesteroidní antirevmatika, zejména ibuprofen, mohou snižovat účinek ASA. Tento jev však asi nebude klinicky významný. Antirevmatika inhibující cyklooxygenázu 2 (koxiby), mohou riziko kardiovaskulárních příhod zvyšovat, a proto, je-li třeba, je nutno přidat ASA (s vědomím možných komplikací).

K dispozici máme ANOPYRIN 100, Zentiva, tbl. 100 mg, ANOPYRIN 30, Zentiva, tbl. 30 mg, GODASAL 100, Dr. R. Pfleger, tbl. 100 mg ASA + 50 mg glycinu k ochraně žaludeční sliznice.

V posledních letech se ukazuje, že malá část pacientů (asi 10 %) může být rezistentní na ASA. Nejčastěji se za tímto jevem schovává neužívání léku. Může však nastat i skutečná rezistence. Laboratorní testování rezistence se vyvíjí a dosud není běžně dostupné. V případě podezření na rezistenci je možno zvýšit dávku ASA nebo raději přejít na jiný protidestičkový lék.

Tiklopidin (TICLID, Sanofi Synthelabo, tbl. 250 mg, IPATON 250 MG, Egis Pharmaceuticals, tbl. 250 mg, APO-TIC, Apotex, tbl. 250 mg, TAGREN, Krka, tbl. 250 mg, aj.), derivát thienopyridinu, inhibuje ireverzibilně adenosindifosfátovou cestu aktivace trombocytů, blokuje vazbu fibrinogenu na receptory destiček a má mohutný antiagregační účinek. Bylo prokázáno, že prodlužuje klaudikační vzdálenost, u rizikových osob s klaudikacemi a po iktech snižuje o 30–40 % výskyt fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Je účinnější než ASA. Má však nežádoucí gastrointestinální účinky a dále způsobuje neutropenii a trombocytopenii (u 2,3 %), výjimečně i s trombotickou trombocytopenickou purpurou v prvních měsících léčby. Proto jsou nutné laboratorní kontroly. Stav se upravuje po vysazení léku. Podává se dvakrát denně jedna tableta. Je indikován ke zmenšení výskytu časných trombóz nitrotepenných stentů. Pro uvedené vedlejší účinky se od tohoto léku ustupuje a dává se přednost klopido-grelu.

Klopido-grel (PLAVIX, Sanofi-Winthrop, tbl. 75 mg) je také derivát thienopyridinu, hematologické komplikace jsou u něj ale mnohem vzácnější. Ve srovnání s ASA snížil klopido-grel relativní riziko kardiovaskulární příhody při sekundární prevenci o 8,7 %. Zdá se však, že u pacientů s ICHDK je účinnost větší (23,8 %). Výhoda dlouhodobého podávání oproti ASA je hraniční a nespravedlňuje vysoké náklady léčby.

V současnosti u nás léčbu klopido-grelem ordinuje internista, kardiolog nebo neurolog (tiklopidin i angiológ) na účet zdravotního pojištění v těchto případech:

- při alergii a prokazatelné intoleranci ASA
- při necitlivosti na ASA zjištěnou agregačním vyšetřením v hemokoagulační laboratoři
- v prevenci recidivy mozkové příhody u nemocných po ischemické mozkové příhodě (včetně TIA), která se objevila při léčbě ASA
- u pacientů po intravaskulárních intervencích s vysokým rizikem trombózy (stenty, PTCA apod.), obvykle v kombinaci s ASA, po dobu jednoho měsíce po výkonu, při použití „potahovaných“ stentů po dobu šesti měsíců

Protože i při uvedených lécích dochází k trombotickým komplikacím, zvažuje se současné podávání ASA i thienopyridinového léku (tzv. duální léčba). Zvyšuje se riziko krvácení a není spolehlivě prokázáno snížení kardiovaskulárních příhod.

Další uvedené léky se v léčbě ischemické choroby dolních končetin uplatňují jen výjimečně.

Indobufen (IBUSTRIN, Pharmacia&Upjohn, tbl. 200 mg) reverzibilně inhibuje destičkovou cyklooxygenázu. Podáváme 1–2 tablety. Hlavní výhodou indobufenu je to,

že jeho účinek po 24 hodinách zcela mizí. Na účet zdravotního pojištění jej může předepsat internista, kardiolog nebo neurolog při alergii a prokazatelné intoleranci ASA a při nutnosti pouze krátkodobého antiagregačního účinku (např. před chirurgickým výkonem).

Dipyridamol (CURANTYL N 75, Berlin-Chemie, tbl. 75 mg, 2–4krát 1 tbl.) inhibuje fosfodiesterázu a brání odbourávání cyklického AMP. Samostatný se nyní nepodává. Jeho působení se s ASA doplňuje (AGGRENOL, Boehringer Ingelheim Pharma, tbl. 200 mg retardovaného dipyridamolu + 25 mg ASA, dvakrát 1 tbl.), byť doklady o výhodnosti této kombinace existují jen pro osoby s vysokým rizikem ischemických cévních mozkových příhod.

Přímí **antagonisté destičkového glykoproteinu IIa/IIIb** (*abciximab*, *eptifibatid*, *tirofiban*) představují novou velmi slibnou skupinu. Brání totiž agregaci destiček v konečné fázi, ať byla vyvolána tromboxanem A₂, nebo trombinem či jinými látkami. Intravenózně podávané účinně snižují výskyt reokluzí po koronárních intervencích. I u ischemické choroby dolních končetin jsou dobré zkušenosti. Obdobné perorální preparáty zatím selhávají.

Do skupiny nových protideštičkových léků je možné zařadit i **přímé inhibitory tromboxanové syntázy** nebo **antagonisty receptoru pro tromboxan**.

Mírné protideštičkové vlastnosti mají i jiné léky, např. *prostacyklin*, *dextran* či *katanserin*, které budou uvedeny mezi vazoaktivními léky.

Protektiva endotelu – Protektiva endotelu jsou novou nadějnou skupinou léků s ochranným účinkem na endotel. Zabraňují zvýšené adhezi destiček, ale i jiných krevních buněk na stěnu cévní, aktivují uvolňování endogenního tkáňového aktivátoru plazminogenu a mají antitrombotické vlastnosti.

U nás je v posledních letech k dispozici *sulodexid* (VESSEL DUE F, Alfa Wassermann, cps. 250 j., inj. 2 ml/600 j.), což je přírodní glykosaminoglykan tvořený heparinovou frakcí o střední molekulární hmotnosti a dermatanovou frakcí. Podáváme jej 3–4 týdny dvakrát denně 2 cps. nebo 1 amp. i.m. a dále 2–3 měsíce dvakrát 1 cps. denně. Existuje mnoho prací ze země výrobce, které ukazují, že při léčení tímto preparátem (včetně diabetiků) dochází ke zlepšení potíží, prodloužení klaudikační vzdálenosti, snížení koncentrace lipidů, zvláště triacylglycerolů, snížení fibrinogenu a viskozity a v některých pracích se prokazuje ovlivnění hemokoagulace. Dlouhodobé podávání by se mělo opírat o pozitivní a jednoznačný klinický efekt. Pro definitivní posouzení významu u nemocných s chorobami periferních tepen a zvláště u nemocných s kritickou ischemií končetin budou potřeba dvojité slepé studie a zhodnocení poměru náklady : prospěch.

Souhrn: U pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin je indikovaná celoživotní protideštičková léčba kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg denně. U pacientů, kteří ji nesnášejí, je indikován klopidoagrel před tiklopidinem. Antikoagulancia nejsou indikovaná.

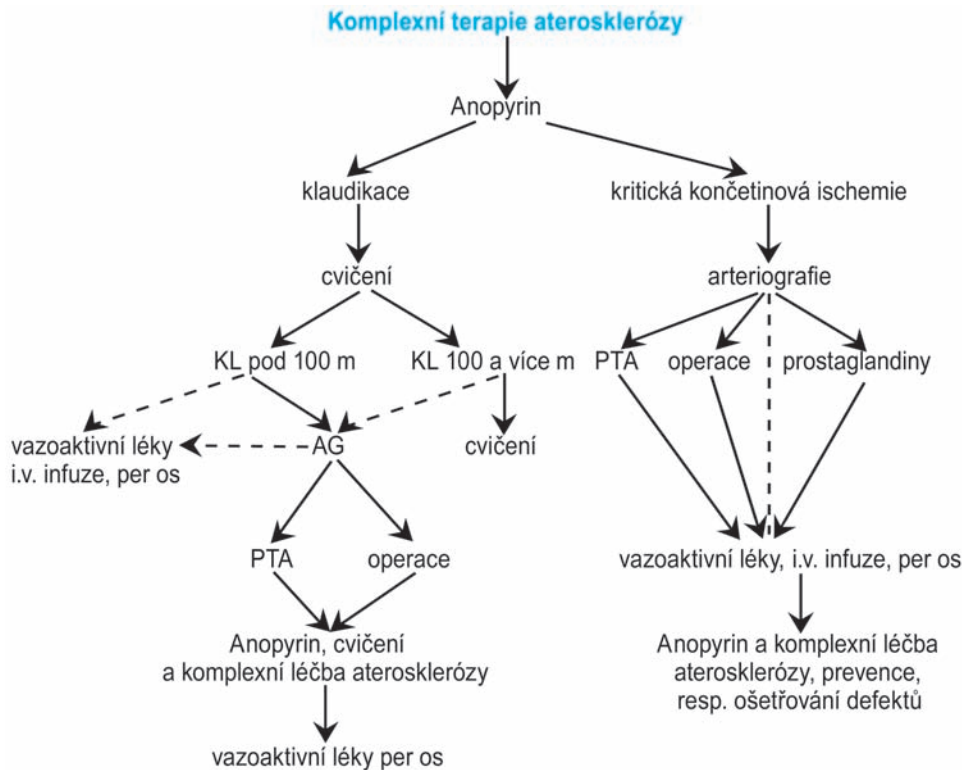
2.1.1.3 Léčba ischemie končetin

Patologický proces ve stěně tepny vede obvykle sám o sobě nebo s nasedající trombózou k zúžení tepny a později k jejímu uzávěru (méně často vzniká aneuryzma). Při stenóze a hlavně obliteraci tepny se zhoršuje prokrvení končetiny, které je do různé míry kompenzováno rozvojem kolaterálního oběhu. Ischemie se obvykle projevuje nejdříve při zvýšení nároků na prokrvení v pracujících svalech. Průtok by měl mnohonásobně stoupnout, avšak při stenózách nebo uzávěrech to není možné a vznikají klaudikace. Mluvíme o **klaudikačním stadiu onemocnění**.

Později při poměrně vzácné progresi choroby je prokrvení nedostatečné i v klidu a ischemie je nejvýraz-

nější na periférii končetiny. Vznikají noční a pak trvalé klidové bolesti a po drobném poranění kožní defekty a gangrény. Obvykle bývá značně snížený distální krevní tlak (kotníkový tlak pod 50 mm Hg nebo palcový pod 30 mm Hg). Trvá-li tento stav více než 14 dnů, mluvíme o kritické končetinové ischemii, neboť existuje vysoké riziko ztráty končetiny.

Nejdůležitějším terapeutickým postupem v léčbě ischemie jsou **revaskularizační výkony**, to znamená odstranění nebo obejítí zúženého nebo uzavřeného tepenného úseku. To umožňují u některých pacientů, zejména při postižení velkých tepen, chirurgické rekonstrukční výkony. V posledních letech se stále více používá endovaskulárních, katetrizačních postupů (perkutánní transluminální balonková angioplastika, event. jiné techniky). Počty katetrizačních intervencí dnes již převyšují počty chirurgických výkonů. Tyto revaskularizační výkony vždy musíme u nemocného zvážit, a to i opakovaně v průběhu nemoci v různých jejích fázích, neboť se mění riziko amputace a riziko výkonu. U většiny nemocných lze provést alespoň částečnou revaskularizaci a zlepšit tak stav končetiny. Avšak i po těchto



Obr. 2.1 Schematický postup terapie: plná čára – hlavní způsoby, přerušovaná čára – vedlejší způsoby, PTA – perkutánní transluminální angioplastika a jiné intervence, AG – arteriografie, KL – klaudikace. Je-li přítomna kritická končetinová ischemie (KKI) i klaudikace, postupujeme podle KKI.

výkonech je nutná trvalá angiologická nebo interní péče. Revaskularizační výkony a komplexní konzervativní léčba si nekonkurují, nýbrž se doplňují.

Trvalá **konzervativní léčba** je nutná u všech nemocných. Základním předpokladem úspěchu je **absolutní nikotinová abstinence**, léčení základního onemocnění, léčení přidružených chorob, svalový trénink a úzkostlivá prevence kožních defektů. Farmakoterapie musí na uvedené způsoby léčby navázat, ale nemůže je nahradit. Snaží se zejména zabránit dalším tepenným uzávěrům, podporovat rozvoj kolaterálního oběhu, zvyšovat průtok a zlepšit metabolismus ischemické tkáně.

Na [obrázku 2.1](#) je schematicky znázorněn algoritmus postupu léčby.

■ Léčba nemocných v klaudikačním stadiu

Epidemiologické studie ukazují, že u nemocných v klaudikačním stadiu onemocnění je prognóza končetiny poměrně dobrá. Při konzervativním léčení se klaudikační vzdálenost v pětiletém období prodlouží v průměru o 20–30 %. U 75 % se klaudikace stabilizují nebo zlepší. Frekvence amputací je 1–3 %. Horší prognóza končetiny je skoro vždy spojena s kouřením a diabetes mellitus. Nemocní s klaudikacemi (dokonce i asymptomatictí nemocní) však mají asi třikrát vyšší mortalitu (z toho ischemická choroba srdeční tvoří 50 %, ikty 10 %) než běžná populace stejného věku. Tyto údaje musíme brát v úvahu při léčení těchto nemocných. Snažíme se odstranit nebo zmírnit klaudikace a zlepšit celkovou prognózu. Je nutné nemocného ujistit, že nebezpečí gangrény a amputace je velmi malé, bude-li se řídit našimi radami.

Vzhledem k dobré spontánní prognóze zvažujeme u nemocných v klaudikačním stadiu revaskularizační postupy, katetrizační i chirurgické, zdrženlivě. Jsou indikovány u pacientů s krátkým klaudikačním intervalem (pod 100 m), dále u pacientů, kde se klaudikace náhle zhoršily, a u pacientů, kterým klaudikace brání v zaměstnání nebo i rekreačních aktivitách a zřetelně snižují kvalitu jejich života. Kromě potíží bereme v úvahu i lokalizaci, rozsah a charakter stenóz a uzávěrů a celkový zdravotní stav pacienta. Vhodní jsou pacienti s maximem postižení na velkých tepnách.

U mnohých nemocných postupujeme konzervativně a **konzervativní léčba** by měla navazovat i na eventuální revaskularizační zákrok. Nejdůležitějším léčebným prostředkem je **svalový trénink**. Nemocným je to třeba opakovaně důrazně připomínat, neboť většinou chůzi pro obtíže omezují. Je prokázáno, že při pravidelném cvičení se klaudikační vzdálenost prodlužuje o 150 %. Cvičením se podporuje rozvoj kolaterálního

oběhu a zvyšuje se průtok krve pod uzávěrem. Průtok cvičícím svalem se zvyšuje poměrně málo. Zlepšení je dáno metabolickou adaptací, lepší svalovou koordinací a snad i zvýšením prahu bolesti. Nejprirozenějším cvičením je chůze, celkově alespoň jednu hodinu denně, a dále cvičení postižených svalových skupin (podřepy, výpony na špičky apod.). Dále doporučujeme dorzální a plantární flexe nohou při zdvižených končetinách vleže s následným svěšením končetin. Při objevení se bolesti je nutné cvičení zmírnit nebo přerušit a po ústupu bolesti po několika minutách ve cvičení pokračovat. Nejlepšího efektu dosáhneme, probíhá-li trénink pod vedením a dohledem rehabilitačního pracovníka. Po ukončení tréninku výkonnost opět klesá.

V posledních letech opět přibývá dokladů, že i **léky** lze klaudikační vzdálenost prodloužit, maximálně však jen o několik desítek procent. Podáváme je u pacientů, u kterých z různých důvodů nemůže být cvičení dosti intenzivní nebo u nichž chceme účinek cvičení podpořit, či v případech, kdy chceme využít dalších příznivých vlastností těchto léků. Injekční aplikace je podrobněji popsána při léčení kritické končetinové ischemie. Léky působí většinou mnoha různými způsoby. Mnohé mají vazodilatační účinek, nezvyšují však průtok krve při cvičení, což je hlavní požadavek. Proto se jejich účinek vysvětluje jiným způsobem, nejčastěji ovlivněním reologických vlastností krve. Nutno zdůraznit, že jejich význam je malý. U pacientů i lékařů jsou však oblíbené a přeceňované. V klaudikačním stadiu jsou výrazně nadužívané, střední prodloužení klaudikační vzdálenosti je ale poměrně malé, zvláště u krátkých klaudikací.

Pentoxifylin (Trental 400, Hoechst, tbl. 400 mg, AGAPURIN, Zentiva, drg. 100 mg, AGAPURIN RETARD, Zentiva, tbl. 400 mg., AGAPURIN 600 RETARD, Zentiva, tbl. 600 mg) má vazodilatační účinek, zvyšuje krevní průtok dolní končetinou a zvyšuje tenzi kyslíku ve svalech ischemické končetiny. Příznivý vliv je však především způsoben zachováním deformability erytrocytů (stoupá hladina ATP a dalších cyklických nukleotidů) a poklesem viskozity krve i plazmy (klesá hladina fibrinogenu). Snižuje agregaci a adhezivitu destiček a syntézu tromboxanu a zvyšuje tvorbu prostacyklinu. Při ischemii tkání, avšak i při žilním městnání, kdy se snižuje perfúzní tlak, je mikrocirkulace porušena, blokována nejen erytrocyty, ale i neutrofyly, ze kterých se nadměrně uvolňují i mnohé škodlivé působky (lysozomální proteolytické enzymy, volné kyslíkové radikály, růstové působky aj.), které nepříznivě působí v tkáních i v erytrocytech a vedou k dalšímu vychytávání neutrofilů. Pentoxifylin toto vše příznivě ovlivňuje. Některé studie ukázaly, že v dávce 600 až 1200 mg za den (proti placebo i proti jiným lékům) prodlužuje klaudikační vzdálenost. Podáváme

1200 mg denně. Nežádoucí účinky jsou řídké a mírné (většinou gastrointestinální, a to asi u 3 % pacientů).

Naftidrofuryl (ENELBIN RETARD, Zentiva, tbl. 100 mg, DUSODRIL RETARD, Byk Gulden, tbl. 100 mg) působí spazmolyticky na hladké svaly tepen (antagonista serotoninu). Zlepšuje aerobní metabolismus v hypoxických tkáních, snižuje agregaci destiček i erytrocytů. V dávce 600 mg denně významně prodlužuje klaudikační vzdálenost a navíc snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod.

Cilostazol inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje intracelulární koncentraci cyklického AMP. Má vazodilatační a protideštičkové působení. V současnosti je považován za nejlepší lék, v dávce 200 mg denně prodlužuje klaudikační vzdálenost o 30–80 % u pacientů se středně těžkými nebo těžkými klaudikacemi. Účinek je obdobný u mužů i žen, u osob nad i pod 65 let i u pacientů s diabetem i bez diabetu. Neměl by se podávat při známkách srdeční insuficience. V USA byl dán tomuto přípravku souhlas k léčbě klaudikací v roce 1999, u nás dosud není registrován.

Dále uvedené léky mají při léčbě klaudikací menší význam. Od starších léků ustupujeme, novější dosud dostatečně neprokázaly svoji účinnost.

Hydrogenované námelové alkaloidy (DH-ERGOTOXIN LÉČIVA, Léčiva, inj. 0,3 mg, SECATOXIN FORTE, Galena, gtt.) působí jen mírně sympatikolyticky a vazodilatačně.

Natrium adenosintriphosphoricum (LAEVADOSIN, Laevosan) má vazodilatační účinek a zlepšuje metabolismus ischemického svalu.

Levokarnitin (L-CARNITIN LEOPOLD, Leopold Pharma, inj. 1 g) upravuje homeostázu karnitinu, který je důležitý při metabolismu tuků v ischemickém svalu. Snižuje koncentraci laktátu v žilní krvi, zlepšuje aktivitu enzymů a transkutánní pO_2 . Představuje pokus o modernější přístup k léčbě. Skutečný význam ukáží další studie.

Podobně působí *L-arginin*, který podporuje tvorbu NO v endoteliích a může zlepšit jejich funkci.

Ketanserin (SUFREXAL, Janssen) je antagonist serotoninových receptorů, podle dřívějších údajů prodlužuje klaudikační vzdálenost a je úspěšný u Raynaudova syndromu. Nyní od něj ustupujeme. U některých skupin nemocných zmenšuje výskyt kardiovaskulárních příhod. U nás již není registrován.

Prostaglandiny v injekční i perorální formě jen podle ojedinělých studií zlepšují klaudikace. Nevýhodou je vysoká cena léků (viz dále – kritická končetinová ischemie).

Extrakt z listů Ginkgo biloba (např. GINGIUM, Salutas Pharma, tgl., gtt., GINKOR FORT, Beaufour Ipsen) je sice oblíbený, skutečný prospěch však nebyl prokázán.

Sulodexid (VESSEL DUE F, Alfa Wassermann, cps., inj.) – viz výše protektiva endotelu.

Některé studie ukazují, že i další léky – *statiny*, *ACE inhibitory* a *kyselina acetylsalicylová* – prodlužují klaudikační vzdálenost. Podáváme je však většinou z jiných důvodů (viz výše).

Souhrn: Základem léčby nemocného v klaudikačním stadiu onemocnění je nikotinová abstinence, léčba aterosklerózy (včetně léků!), intenzivní svalový trénink a dále ANOPYRIN 100 1 tbl. denně trvale. Pokud se stav nelepší nebo nemocný nemůže cvičit, přidáme pentoxifylin nebo naftidrofuryl (v plné dávce!) do zlepšení stavu. Při nedostatečném efektu uvažíme revaskularizační možnosti a případně přidáme léky z jiné skupiny.

■ Léčba kritické končetinové ischemie

Kritická ischemie končetiny (KKI), která se nejvíce projevuje těžkou kožní ischemií (klidové a noční ischemické bolesti, kožní defekty, gangrény, podle klasifikace Fontaina stadium III a IV), přichází většinou po klaudikačním stadiu onemocnění. U nemocných s distálními, periferními uzávěrami, které bývají časté u diabetiků a u zánětlivých nemocí tepen i u málo fyzicky aktivních osob z různých důvodů, nemusí být klaudikační stadium přítomno.

Stadium kritické končetinové ischemie nastává, když při mnohočetných obliteracích velkých a středně velkých tepen klesne kotníkový TK pod 50 mm Hg (a palcový pod 30 mm Hg) a nastane trvalá těžká ischemie periferních tkání. Dochází pak i k těžkým poruchám mikrocirkulace, které mohou být ireverzibilní! U pacientů s KKI jde o velmi těžký stav. Až 50 % z nich skončí u vysoké amputace nebo zemře do jednoho roku na kardiovaskulární komplikace. Léčení je obtížné a málo úspěšné. Proto je naprosto nezbytné, aby tato fáze onemocnění byla diagnostikována včas, v rámci pravidelné péče o nemocné, nejlépe před jejím plným rozvinutím. Komplexní léčba také musí začít co nejdříve. Jen tak máme naději na dobrý výsledek. Je nutná intenzivní léčba základního onemocnění a všech jeho projevů.

Existuje všeobecná shoda, že prvním a nejdůležitějším postupem je **urychlené provedení arteriografie** (na specializovaném pracovišti) a zvážení **revaskularizace** s využitím všech současných možností intervenční angiologie nebo cévní chirurgie prakticky u všech nemocných. I jen dočasně průchodná rekonstrukce tepny může přispět k záchraně končetiny.

Konzervativní léčba má velký význam k upevnění výsledku revaskularizace a také u pacientů, u nichž není revaskularizační výkon proveditelný či dosažitelný anebo u nich selhal.

Základem terapie je **léčba základního onemocnění** (aterosklerózy, vaskulitidy apod.). Je žádoucí, aby celkový stav nemocného byl co nejlepší (úprava srdeční a respirační insuficience, úprava diabetu, korekce dehydratace apod.). Kožní prokrvení je velmi závislé na aktivitě sympatiku, je ovlivňováno centrální cirkulací (zejména nesmí klesat tlak, jež rozhodujícím způsobem určuje průtok ischemickou oblastí) a hlavně potřebami termoregulace. Při hypertenzi snižujeme tlak jen velmi opatrně a je třeba zabránit prochlazování celého organismu i nemocné končetiny (avšak postiženou nohu nezahřívát!). Nemocný má být udržován v tepelném nadbytku. Účinným prostředkem je reflexní tepelná vazodilatace. Perfuzní tlak můžeme zvýšit zvednutím postele pod hlavou a občasným svěšováním končetiny a izometrickými cviky (při vzestupu tlaku stoupá i prokrvení). Trvalé svěšení končetiny vede ale k nežádoucímu otoku. Opět se objevují práce, které ukazují, že inhalace 40% kyslíku zlepšuje kožní mikrocirkulaci a měla by být součástí léčby. Další možností je hyperbarická oxygenoterapie, zejména u diabetických defektů – ovšem jen tehdy, není-li možná revaskularizace. I stimulace míchy může snad přispět k záchraně končetiny, pokud není možné provést revaskularizaci nebo revaskularizace selže.

Velmi důležitá je **prevence kožních defektů** – pečlivá hygiena nohou, kontrola stavu kůže, zabránění mechanickému, termálnímu a chemickému poranění a léčení plísňových a houbových onemocnění. I v tomto stadiu, pokud nemocný nemá velkou gangrénu, je vhodná pomalá chůze – za předpokladu, že nevede ke klaudikacím, ke zhoršení bolesti nohy a prochlazenutí. I při pomalé chůzi stoupá značně perfuzní tlak (tlak v tepně se zvýší hydrostatickým tlakem a tlak v žilách i při pomalé chůzi klesá), a tím stoupá průtok.

V posledních letech se objevují práce o úspěšnosti epidurální míšní elektrické stimulace u nejtěžších pacientů, u nichž je jiné léčení neúspěšné; podobně úspěšná je i intermitentní pneumatická komprese.

Selže-li veškeré léčení, neodkládáme zbytečně amputaci.

Dále uvádíme léky, které se nejvíce používají při léčbě kožní ischemie. Léky určené hlavně k léčení klaudikací se mnohdy používají i v této situaci.

Analgetika – Etiologie bolesti při KKI je multifaktoriální, hlavní příčinou však je ischemie, a bolest proto ustupuje po revaskularizaci. Nesmíme však přehlédnout možnou zánětlivou reakci, retenci hnisu, sekretu a podobně. Bolest při kritické ischemii může být velmi krutá a vyžaduje silná analgetika, včetně opiátů podávaných pravidelně, nikoli jen na vyžádání. Zmírnění bolesti ale nesmí být důvodem k oddálení revaskularizace nebo jiné léčby.

Antibiotika – Antibiotika podáváme při gangréně, flegmóně, osteomyelitidě, celulitidě a pokud možno podle bakteriální citlivosti lokálně i celkově. U gangrény s možností anaerobní infekce se osvědčilo podávání *metronidazolu* (ENTIZOL, Polfa, tbl. 250 mg) třikrát denně.

Léky a postupy snižující viskozitu krve – Tyto léky představují novější přístup ke zvýšení průtoku krve, a to především v mikrocirkulaci, snížením viskozity krve. V těžce ischemické tkáni jsou možnosti vazodilatace omezeny a viskozita se stává důležitou ovlivnitelnou složkou cévní rezistence. Viskozita stoupá při malých rychlostech proudění, při snížení teploty, při hypoxii aj. a k tomu dochází při ischemii kůže. (Viz též předchozí část, léčení klaudikací.)

Pentoxifylin (TRENTAL, Hoechst-Biotika, inj. 10krát 15 ml/300 mg, tbl. 400 mg, AGAPURIN, Zentiva, inj. 5 ml/100 mg) představuje hlavní a levnější variantu k prostanoidům. Podáváme 300 mg dvakrát denně v infuzi.

Dextran je k dispozici ve dvou přípravcích. DEXTRAN INFUSIA 6% (Infusia) je roztok o průměrné molekulové hmotnosti okolo 75 000 ve 400 nebo 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného. RHEODEXTRAN INFUSIA (Infusia) je 10% roztok dextranu o průměrné molekulové hmotnosti kolem 40 000 ve 400 nebo 500 ml fyziologického roztoku nebo 5% roztoku glukózy. Viskozita je snižována hypervolemickou hemodilucí, snížením agregace erytrocytů a zvýšenou fibrinolýzou méně odolného fibrinu. Dále dochází k inhibici aktivace destiček. Rheodextran mizí rychleji z krevního řečiště, a proto je méně vhodný, má však méně alergických reakcí. Podáváme 1–2 infuze denně po 7–10 dní. Nežádoucí účinky jsou alergické a hypervolemie až edém plic.

Pro defibrinační, fibrinolytickou léčbu byly zkoušeny *enzymy z hadích jedů* (ARWIN, Knoll, DEFIBRASA, Pentapharma), avšak léčba se příliš neosvědčila.

Další možností léčby je **normovolemická hemodiluce a opakované venepunkce s doplněním krevního objemu vlastní plazmou nebo dextranem**. I přes pokles obsahu kyslíku v krvi snížením viskozity se funkce mikrocirkulace může zlepšit. Tato léčba připadá v úvahu jen výjimečně, většinou u mladších pacientů.

Prostaglandiny – Z prostaglandinů je nejvýznamnější *prostacyklin* – PGI₂, jehož syntetická varianta je označována jako *epoprostenol*, a PGE₁, jehož varianta je označována jako *alprostadil*. Jsou to endogenní, biologicky vysoce aktivní látky, vznikající v endotelu z kyseliny arachidonové a působící v místě svého vzniku. Mají přímý účinek i modifikují účinky hormonů a mediátorů. Léčebné dávky jsou mnohonásobně vyšší. Přímý vazodilatační vliv vede ke zvýšení krev-

ního průtoku (nejvíce ve stehenní tepně, nejméně ve splachniku). Zvyšuje se průtok i v malých tepnách a otevírají se kolaterály. Při běžném dávkování nedochází k hypotenzi. Zlepšují mikrocirkulaci a dodávku kyslíku zlepšením deformability erytrocytů a snížením jejich agregace. Snižují aktivitu destiček a omezují vznik trombu. Urychlují regeneraci endotelu. Zvyšují tvorbu aktivátoru plazminogenu a stimulují fibrinolýzu. Brání poškození tkání inhibicí aktivace neutrofilů. Mají i antiaterogenní účinek. Z hlediska léčby má asi největší význam příznivý vliv na mikrocirkulaci.

Poločas přirozených prostaglandinů je velmi krátký a inaktivují se z velké části při průchodu plícemi. Některé metabolity jsou však také vazoaktivní a mají delší poločas. Léky se podávaly zpočátku cíleně intraarteriálně, později se ukázalo, že i intravenózní podání je účinné a je navíc mnohem jednodušší a bezpečnější. Dále byly vyvinuty stabilnější analogy, které umožňují i perorální podávání.

V preparátu PROSTAVASIN (Schwarz Pharma, inj. 20 µg/5 ml) je PGE1 – *alprostadil* – navázán na alfa-cyklohexan. Dále je k dispozici alprostadil ve formě přípravku ALPROSTAN (Zentiva, 100 µg/0,2 ml). Stabilnějším analogem prostacyklinu je *epoprostenol* (FLOAN 1,5 MG, Glaxo Wellcome, inf. 1,5 mg) a *iloprost* (ILOMEDIN, Schering, inj. 50 µg/0,5 ml), o kterém je nejvíce literárních údajů. Uvedené léky jsou účinné i při intravenózní aplikaci. Mnohé studie ukázaly, že po dvou- až čtyřtýdenním podávání se zlepšují kladikace.

Prostaglandiny lze zlepšit stav některých pacientů s kritickou ischemií končetiny. Oproti placebo nebo jiným lékům nastává dvakrát častější ústup klidových ischemických bolestí, o polovinu častěji dochází ke zhojení defektů a gangrén a o třetinu se snižuje počet i rozsah amputací. Příznivý vliv byl zjištěn rovněž u nemocných s diabetem. Tyto léky zlepšují i výsledky revaskularizačních výkonů. Je zřejmé, že žádná léčba, ani prostaglandiny, nemůže zachránit velké gangrény. Při posuzování efektu a nákladů léčby je třeba mít na paměti špatnou spontánní prognózu. Před použitím prostaglandinů musíme vyloučit možnost revaskularizace.

Dávkování Prostavasinu je 2 amp. (40 µg) v 250 ml fyziologického roztoku nebo 5% glukóze ve dvouhodinové intravenózní infuzi jednou až dvakrát denně 2–4 týdny. Při intraarteriální aplikaci podáváme 1/2 až 1 amp. za 60–120 minut nebo 0,1–0,6 ng/kg tělesné hmotnosti za minutu. Je vhodné první dávku podat nižší. Vedlejší účinky jsou tachykardie, pokles krevního tlaku, pocit horka a zčervenání kůže, bolest hlavy, průjem, nauzea a zarudnutí žíly, do které je lék podáván (přechodné, není to flebitida). Léčba je velmi nákladná.

Alprostan podáváme v dávce 50–200 µg denně s možností rozdělení do dvou dílčích dávek v objemu 100–500 ml roztoku.

Iloprost podáváme v infuzi 0,5–2 ng/kg/min. 6 hodin (tj. 12,5–50 mg). Perorální forma není u nás k dispozici.

Úhrada prostaglandinů je vázána na souhlas revizního lékaře. Vzhledem k vazodilatačnímu účinku bychom měli sledovat, zda při infuzi nedochází k poklesu krevního tlaku (zejména při zahájení infuze), a bránit ztrátám tepla přikrytím (při ztrátách tepla klesá centrální teplota a dojde k aktivaci sympatiku s vazokonstrikcí, zejména v kůži). Léky podáváme většinou dva týdny. Lepší-li se stav, pokračujeme další dva týdny, nelepší-li se, podávání ukončujeme. Zatím není znám způsob jak odhadnout, zda bude nemocný na léčbu příznivě reagovat. Čím je stav těžší a pokročilejší, tím je pravděpodobnost příznivé odpovědi menší.

Prostaglandiny byly s úspěchem použity i při léčení omrzlin a kožních nekrotů po aplikaci drog do tepen končetin místo do žil.

Vazodilatancia – Naftidrofuryl (ENELBIN RETARD, Zentiva, tbl. 100 mg) působí hlavně jako inhibitor serotoninergních receptorů. Podáváme třikrát denně dvě dražé.

Další **vazoaktivní léky**, včetně léků s vazodilatačním působením, byly uvedeny při léčbě kladikací. Mnohé z nich působí vazodilataci v kožním řečišti. Kromě toho tyto léky vykazují řadu dalších příznivých vlastností, které se mnohdy cení více než působení vazodilatační.

V situaci těžké kožní ischemie, kdy klidový krevní průtok nestačí pokrýt metabolické požadavky tkání, může být i malý vzestup průtoku velmi prospěšný. Vazodilatační účinek i význam těchto léků je většinou menší, než mnozí lékaři a pacienti předpokládají, nepochybujeme však o jejich uplatnění. Neustále se ale objevují kritické hlasy, které tvrdí, že vazodilatační léčba je neúčinná nebo dokonce škodlivá, neboť velké tepny mají průměr fixovaný aterosklerózou a malé tepny a kolaterály jsou maximálně dilatované. Při této léčbě se údajně zvyšuje prokrvení zdravé tkáně na úkor ischemické. Tvrdí se, že eventuálně zvýšený krevní průtok probíhá kožními arterio-venózními shuntů a ne kapilárami. Rozsáhlé klinické zkušenosti a některé patofyziologické studie pro uvedené obavy však nesvědčí. Je nepochybné, že končetinové tepny (i koronární) postižené aterosklerózou jsou schopné vazokonstrikce, a tudíž i dilatace, a vazodilatancia to mohou příznivě ovlivnit.

Léčení nemocných s KKI nelze omezit jen na malou dávku vazodilatancií. Dáváme přednost kombinaci léků působících různými mechanismy. Účinek je větší a můžeme použít menší dávky léků s menším výskytem

nežádoucích účinků. U nemocných s těžší poruchou je nejvhodnější podávat léky v několikahodinových infuzích při hospitalizaci jednou až dvakrát denně. Zpočátku podáváme malé dávky, které postupně během několika dnů zvyšujeme. Při infuzi kontrolujeme TK, který nesmí klesat. Dále má být nemocný přikrytý i po skončení infuze (i když má pocit tepla), abychom zabránili tepelným ztrátám a následně aktivaci sympatiku s vazokonstrikcí hlavně v kůži. Proto se příliš neosvědčilo ambulantní podávání těchto infuzí. Výjimečně se vazoaktivní léky podávají v infuzích intraarteriálně. Při méně závažných stavech nebo po stabilizaci stavu podáváme léky per os.

Lokální ošetřování defektů – Lokální ošetření je velmi důležitou součástí léčby. Je zde důležitá spolupráce s chirurgem a sterilní ošetřování. Preferujeme koupele a zásypy před mastí a každodenní, třeba jen semisterilní, ošetřování před občasným chirurgickým ošetřením. Řada firem již nabízí ucelené řady pomůcek pro léčbu kožních defektů, které se liší podle stavu defektu – jejich použití zlepšuje péči, neboť je může pohodlně aplikovat sám pacient.

Některá naše chirurgická pracoviště mají dobré zkušenosti s léčbou gangrén pomocí larev.

Vazoaktivní orgánové extrakty – Tyto extrakty, jako je např. SOLCOSERYL (Valeant Czech Pharma, inj., gel, mast), mají problematický význam.

Navození angiogeneze – Navození angiogeneze je nejnovější léčebný postup, který se zkouší v koronární cirkulaci i u pacientů s ICHDK, kde není možná revaskularizace magistralních tepen. Stimulací genů ovlivňujících syntézu růstových faktorů (endotelového, fibroblastového aj.) byl pozorován rozvoj kolaterál, vzestup kotníkového tlaku a hojení defektů. Očekávání byla větší než skutečný účinek. Pozornost se věnuje i aplikaci buněk kostní dřeně (i.a., i.m.), které se mohou změnit v endotelie produkující růstové faktory a podpořit novotvorbu cév. Slibný je nejnovější poznatek, který ukazuje, že faktor PGG-1a podporuje oxidativní metabolismus v ischemické tkáni a podporuje i angiogenezi.

Antikoagulancia nejsou indikována.

Amputace – Pokud není záchrana končetiny možná, neváháme s amputací.

Souhrn: Léčení je obtížné. Větší naději na úspěch máme v počátečních stadiích. Nemocný má být vždy hospitalizován a snažíme se optimalizovat jeho celkový zdravotní stav. V první řadě je nutné pokusit se o revaskularizaci. Analgetika, včetně opiátů, bývají nutná, podobně jako antibiotika u pacientů s defekty nebo gangrény. Není-li možná revaskularizace nebo není-li úspěšná, podáváme vazoaktivní léky v intravenózních infuzích a doplňujeme je perorálně léky z jiných sku-

pin. Intenzivně ošetřujeme kožní defekty. Pokud není léčení úspěšné nebo čekáme na revaskularizační výkon, přistoupíme k léčbě prostaglandiny. Při mírnější formě onemocnění nebo po stabilizaci stavu podáváme pentoxifylin 800–1200 mg s naftidrofurylem 600 mg per os denně. Při příznivém stavu dávky léků snižujeme. Nemocného pečlivě sledujeme, abychom při zhoršení stavu léčbu včas opět zvýšili.

2.1.2 Tromboangitis obliterans (Buergerova nemoc)

Etiologie tromboangitidy není známá, avšak o vlivu kouření tabáku na vznik a zejména progresi tohoto onemocnění se nepochybuje. A úplně **zanechání kouření** je jediným prokázaným způsobem, jak progresi onemocnění zastavit. Nestačí jen kouření omezit, i pobyt v zakouřeném prostředí, žvýkání tabáku a dokonce i nikotinové náhražky mohou udržovat aktivitu tohoto onemocnění!

V patogenezi nemoci se mohou uplatňovat i infekce, a proto je indikovaná sanace případných infekčních ložisek v organismu. Osvědčovalo se dlouhodobé podávání přípravku PENDEPON COMP. (Biotika, inj. 1,5 mil. IU). Ostatní farmakoterapie je málo doložená. Analogicky s jinými tepennými onemocněními (viz kap. 2.1.1.2) podáváme dlouhodobě **protidestičkové léky**. V počáteční fázi onemocnění, kdy bývají vazospastické projevy, mohou být prospěšné i **vazoaktivní léky**. V aktivní fázi onemocnění, projevující se migrujícími flebitidami a zvýšením zánětlivých biochemických parametrů, používáme **nesteroidní antirevmatika** ve vyšších dávkách, někdy saháme i ke kombinaci **antibiotik, kortikosteroidů a antikoagulancií**. Výjimečně použijeme imunosupresiva.

Je-li onemocnění již ve fázi kritické končetinové ischemie, postupujeme jako u pacientů s ICHDK. Zvláštní význam v léčbě mají prostaglandiny (viz kap. 2.1.1.3). Provedeme arteriografii a zvážíme možnost chirurgické nebo katetrizační revaskularizace (mechanické i farmakologické). Ty však bývají obtížné proveditelné, neboť onemocnění difúzně postihuje malé a středně velké tepny. U některých pacientů se hojení kožních defektů usnadní sympatektomií (hrudní, bederní). U mnoha pacientů s gangrény je třeba přistoupit k amputacím.

2.1.3 Diabetická makroangiopatie a mikroangiopatie, diabetická noha

Makroangiopatií rozumíme mediokalcinózu, která nevede k obliteracím a stenózám, a především ateroskleró-

zu, která z nejasných důvodů postihuje více tepny bérců a nohou ve srovnání s osobami bez diabetu. Léčebně postupujeme obdobně jako u nemocných s ICHDK. Je důležité dokonale léčit diabetes mellitus (glykemie pod 6 mmol/l, HbA_{1c} pod 4,5 %) i aterosklerózu a krevní tlak udržovat pod 130/80 mm Hg. **Mikroangiopatie** je nepochybná v ledvinách a na očním pozadí, kde vede k velkým funkčním poruchám, nemá však zcela jasný význam ve tkáních končetin (nejde o obliterující proces), avšak souhrn metabolických odchylek u diabetu vede k výslednému stavu, který je podobný ischemii. Obojí uvedené postižení vede u diabetiků často k těžké kožní ischemii nohou se špatnou prognózou. Nemusejí být přítomné klaudikace. Nemocné je nutné pečlivě sledovat a pravidelně posuzovat stav cirkulace a stav kůže na nohách.

Převládá-li v klinickém obraze mikroangiopatie a neuropatie s poruchami čítí a ortopedickými poruchami a je přítomen kožní defekt na noze, mluvíme o **diabetické noze**. Častá je osteomyelitida. Je známo, že zlepšením kompenzace diabetu oddálíme rozvoj mikroangiopatie, a předpokládáme, že i rozvoj makroangiopatie. Je třeba odhalit a ihned léčit i počínající kožní ischemii. Velmi důležité při prevenci a léčbě kožních defektů je mechanické odlehčení ohrožených míst. Pravidelné pečlivé ošetřování defektů je nezbytné. Vzhledem ke snížené odolnosti neváháme s podáváním širokospektrých antibiotik lokálně i celkově, nejlépe podle citlivosti. Oxygenoterapie, zvláště hyperbaroxie, může také pomoci. Terapie neuropatie je obtížná (viz kap. 10.5.2).

2.1.4 Vaskulitidy

U sekundárních vaskulitid je rozhodující léčba základního onemocnění. Problematika vaskulitid je velmi široká, postihuje tepny malé, střední i velké a mnoho různých orgánů a zasahuje do mnoha klinických oborů. Onemocnění může způsobovat typické ischemické postižení periferních tepen – při jejich řešení postupujeme obdobně jako u ICHDK. Při postižení velkých tepen zvažujeme i možnost revaskularizace. Na dlouhodobé péči se podílejí imunologové, revmatologové a nefrologové. Prognóza se při časně diagnostice a léčbě většinou značně zlepší, a proto o ni musíme usilovat. Základem úvodní léčby jsou kortikoidy ve velké dávce. Není-li dostatečná odpověď a zvláště jsou-li postiženy i viscerální orgány, přidáváme imunosupresiva. Po stabilizaci stavu se snažíme dávky léků velmi pozvolna snižovat.

U **Takayasuvy arteritidy** podáváme *prednison* 1 mg/kg per os, v udržovací fázi 5–10 mg denně, mini-

málně 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 **Hortonovy obrovskobuněčné arteritidy** postupujeme podobně. *Prednison* v dávce 40–60 mg denně snižujeme velmi pomalu, neboť je velké riziko relapsu. Při nedávné ztrátě zraku můžeme první tři dny podávat 1000 mg *metyprednisolonu* denně intravenózně. Nízké udržovací dávky (5–10 mg) je potřeba podávat minimálně dva roky. Jsou-li komplikace kortikoterapie, lze dávku kortikoidů snížit a přidat *azathioprin* nebo *metotrexát*. U **polyarteriitid nodosa** podáváme *kortikoidy* a při progredujícím postižení viscerálních orgánů i *cyklofosfamid*. U **vaskulitid malých tepen** (Wegenerova vaskulitida, mikroskopická polyangiitida) podáváme zpočátku *kortikoidy* a *cyklofosfamid* a na ně navazuje udržovací léčba *kortikosteroidy* a *azathioprinem*. **Imunokomplexové vaskulitidy** vyžadují obdobnou léčbu obvykle jen při postižení viscerálních orgánů.

Při těžkém postižení viscerálních orgánů je slibná tzv. biologická léčba ovlivňující cytokiny a B-lymfocyty.

2.1.5 Vazoneurózy, Raynaudova nemoc a syndrom

Raynaudova nemoc postihuje obvykle mladé ženy, které se při tomto onemocnění zpravidla domnívají, že jejich potíže jsou ukazatelem špatné cirkulace, a obávají se, aby neměly v budoucnu vážné onemocnění. Jejich uklidnění a vysvětlení stavu je velmi důležité. Nemocní se musí vyvarovat kouření a celkovému i místnímu prochlazení, stresovým situacím, polohám, které mohou vést ke kompresím nervově-cévních svazků, vibracím apod. Nepodáváme betablokátory, zvláště neselektivní, neboť mohou stav zhoršit. Osvědčují se střídavé koupele rukou (nebo nohou) – jednu minutu v chladné vodě, dvě minuty v teplé vodě.

Farmakologická léčba je málo účinná. Zkoušela se vazodilatancia per os i do příslušné tepny. Je možné použít blokátor adrenergických alfa-receptorů, např. *prazosin* (DEPAZOLIN, Zentiva, tbl. 1 a 2 mg). V poslední době se preferují blokátory kalciového kanálu dihydropyridinové skupiny, např. *nifedipin* v retardované formě 2–3krát denně 20 mg (CORINFAR RETARD, Arzneimittelwerk Dresden, tbl. 20 mg, CORDIPIN RETARD, Krka, tbl. 20 mg). Nyní lze použít i novější, déle působící látky z této skupiny s podáváním jednou denně – *isardipin*, *amlodipin*, *felodipin*, *nitrendipin* (viz léčba arteriální hypertenze). Při špatné toleranci těchto léků můžeme ušpět s *diltiazemem*.

U **sekundárního Raynaudova syndromu** je nutné k výše uvedenému přidat ještě léčení základního onemocnění (např. vaskulitidy). Při nejčastější příčině, tj. při útlaku nervově-cévního svazku v oblasti horní hrudní apertury, se snažíme cvičením a rehabilitací optimalizovat stav okolního svalstva a krční páteře. Nedaří-li se závažné potíže zvládnout, je možné zvážit hrudní (torakoskopickou) sympatektomii (efekt bývá přechodný) nebo resekci krčního žebra nebo 1. žebra. Dojde-li k tepenným obliteracím a event. i kožním nekrotizacím, postupujeme obdobně, jak bylo uvedeno u předchozích chorob, a u nejtěžších stavů podáváme i *prostaglandiny*.

2.1.6 Náhlé tepenné uzávěry (trombózy, embolie)

Při náhlém uzávěru velké tepny (nebo by-passu) jde o vážný akutní stav. Obnovit perfuzi je nutné co nejdříve! Dobu ošetřování, transportu a diagnostiky je třeba zkrátit na minimum, protože i dnes existuje velké riziko amputace. Nemocný i nemocná končetina musí být v klidu, musíme zabránit prochladnutí (ale nezahřívát!) a poranění (otlak). Podáváme ihned silná analgetika. Základním lékem je *heparin* (HEPARIN LÉČIVA, Léčiva, inj. 10 ml/25 000 j.). Podáme co nejdříve 5000 jednotek do žíly a napojíme infuzi s heparinem v dávce 1000 j./h. Použití nízkomolekulárního heparinu je pro nepřítomnost antidota a možnost urgentní operace méně vhodné. Nemá se též podávat, pokud bude provedena spinální anestezie.

Nemocného urgentně hospitalizujeme, nejlépe na specializovaném pracovišti. Provádí se obvykle arteriografie a pak chirurgický zákrok (embolektomie Fogartyho katétrem nebo trombektomie). Je indikován zejména u těžké ischemie (uzávěr aortoiliického segmentu) a u embolického segmentálního uzávěru tepen bez významného aterosklerotického postižení. U uzávěrů subinguinálních a infrapopliteálních, u méně těžkých stavů a u pacientů s organickým postižením tepen se stále více uplatňují katetrizační endovaskulární metody. 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.

Absolutní kontraindikací trombolytické léčby je aktivní vnitřní krvácení a nedávné spontánní intrakraniální krvácení. Mezi relativní kontraindikace patří větší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo

punkce nestlačitelných cév v posledních 10 dnech, ischemická cévní mozková příhoda v posledních dvou měsících, gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech, závažné trauma v posledních 15 dnech, neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci, krevní tlak nad 180/120, nedávná kardiopulmonální resuscitace, počet destiček pod 100 000, PTT prodloužený více než o 50 %, těhotenství, infekční endokarditida a diabetická hemoragická retinopatie. V takových případech je třeba vždy individuálně zvažovat riziko proti profitu.

Pro trombolýzu se používá několik technik a několik léků, rozdíly mezi těmito postupy však nejsou velké. *Streptokináza* má nižší terapeutický efekt a vyšší výskyt závažných komplikací než přímé aktivátory plazminogenu – *urokináza*, *altepláza*. Systémová trombolýza se dnes využívá výjimečně.

V zásadě se používají dva způsoby lokální intraarteriální trombolytické terapie:

- **Pulzní sprejová farmakomechanická trombolýza** – Dávkuje se 10 000 j. *urokinázy* za minutu a průměrná dávka se pohybuje kolem 1 mil. j. na jednu proceduru, přičemž by neměla být překročena dávka 1,5 mil. j. *urokinázy* a 20 mg *alteplázy* v jednom dni. Trombolýza trvá většinou méně než 60 minut a spotřeba *urokinázy* se pohybuje kolem 0,8 mil. jednotek.
- **Kontinuální intraarteriální trombolýza** – Obvyklá dávka *urokinázy* je 120 000 j./h (RHEOTROMB 500 000, Biologische Analysensystem), resp. u *alteplázy* obvykle 1–2 mg/h, ale i méně (ACTILYSE 20 MG, ACTILYSE 50 MG, Boehringer Ingelheim Pharma KG). Opakovaně reponujeme podle arteriografie katétru, aby byl účinek co největší. Není-li pozitivní angiografický či klinický efekt, léčbu ukončíme. Doba léčení závisí na jejím účinku a na vzniku komplikací – lze pokračovat i několik dní. V průběhu terapie musí být pacient umístěn na některé z jednotek intenzivní péče. Obvykle každých šest hodin provádíme vyšetření KO, trombocytů, aPTT, trombinového času a fibrinogenu. Je to důležité pro zvažování rizika krvácivých komplikací a pro posouzení, zda trombolýza probíhá. Paralelně je nutno podávat infuzi s *heparinem* k prevenci trombózy kolem katétru i v místě rozpouštění. Rychlost infuze s heparinem volíme tak, aby došlo k prodloužení aPTT dvakrát až třikrát. Mnohdy (při akutní trombóze chronické stenózy) je třeba vzápětí provést balonkovou angioplastiku či implantaci stentu.

Dále pokračujeme antikoagulační léčbou a léčbou zaměřenou na základní onemocnění.

2.1.7 Aneuryzmata

Nejčastěji diagnostikované jsou výdutě břišní aorty, které jsou onemocněním především starých mužů. Většinou jsou asymptomatické. U břišních aneuryzmat s průměrem pod 4 cm je prognóza dobrá. Při velikosti 4–5,5 cm jsou nutné kontroly jednou až dvakrát ročně a léčení je konzervativní. Vzhledem k tomu, že jde obvykle o projev generalizované aterosklerózy, doporučuje se její intenzivní a komplexní léčba (viz ICHDK). Krevní tlak musí být přísně kontrolován. Při velikosti aneuryzmatu nad 6 cm je plně indikovaná operace, neboť je vysoké riziko ruptury. Při potížích a komplikacích přistupujeme ihned k operaci. V poslední době se řeší aneuryzmata vkládáním stentgraftu katetrizační technikou. Údaje o aneuryzmatech hrudní aorty jsou méně přesné a výsledky operací méně příznivé. Při disekci hrudní aorty je nutné držet systolický tlak na 100 mm Hg nebo na nejnižší hodnotě, která udrží vitální funkce. Při disekci sestupné části hrudní aorty je možné implantovat stentgraft. Při disekci ascendentní aorty (to je asi u dvou třetin pacientů) je indikovaná operace.

Aneuryzma podkolenní tepny, podobně jako aneuryzmata v jiných lokalizacích, mohou působit potíže z útlaku okolí a z embolizací z nástěnné trombózy do periferie. Léčení je chirurgické. Pokud dojde k akutnímu uzávěru, k trombóze, je vysoké riziko ztráty končetiny a je indikovaná intraarteriální trombolýza nebo distální tromboektomie a pak by-pass.

2.1.8 Jiná onemocnění

■ Onemocnění tepen zásobujících mozek

Komplexní léčba základního onemocnění, nejčastěji aterosklerózy, je obdobná, jak bylo uvedeno u ICHDK, a je plně indikovaná. Symptomaticky významné stenózy karotid jsou indikovány k revaskularizaci, tj. nejčastěji k endarterektomii. Asymptomatické stenózy karotid a stenózy vertebrálních tepen vyžadují přísně individuální přístup, musíme zhodnotit riziko a prospěch pacienta s přihlédnutím k možnostem pracoviště. Kromě chirurgické revaskularizace je možná i PTA s implantací stentu. I po operaci nebo angioplastice musí pokračovat kompletní interní léčba!

■ Další tepenná onemocnění

Jiná onemocnění končetinových tepen, onemocnění renálních a mezenterických tepen a iatrogenní poškození

tepen léčíme obdobně podle uvedených zásad chirurgicky, katetrizačními metodami nebo konzervativně ve spolupráci s dalšími odborníky. Nesmíme zapomínat na léčení základního onemocnění.

2.2 Onemocnění žil

2.2.1 Primární varixy

Kauzální léčba primárních varixů zatím neexistuje. Důležitá je prevence zhoršování varixů: kontrola hmotnosti, omezení dlouhého nehybného stání a sezení, nošení těžkých předmětů, intenzivní sport, nošení volného netěsnícího oblečení, prevence poranění varixů a včasné a intenzivní léčení flebitid. Nejdůležitějším léčebným prostředkem je nošení elastických kompresivních punčoch. Chirurgická léčba může podstatným způsobem zlepšit hemodynamické následky. Menší varixy lze odstranit sklerotizačními injekcemi, léčbu větších varixů tímto způsobem musí provádět lékař s velkými zkušenostmi. Zavádí se i endovenózní léčba (laser, radioablační techniky aj.).

Medikamentózní léčba má omezené možnosti, u některých pacientů zmenšuje potíže a sklon k otokům. Používáme tzv. **venofarmaka** (viz kap. 2.2.4). Objevují se práce, které ukazují, že na progresi varixů se podílejí mírně chronické zánětlivé pochody ve varixech a v žilní stěně vyvolané hemodynamickými vlivy – tento proces může být omezen např. *diosminem*.

2.2.2 Tromboflebitida, zánět povrchových žil

Důležitou součástí léčby tromboflebitidy je pohyb (nikoli nadměrný), pokud nezhoršuje bolest, a několikrát denně kontrolovaný a precizně přikládaný tlakový obvaz z krátkotažných kompresivních obinadel. Urychlujeme jím tok krve v žilách a bráníme vzniku trombózy. Pokud nemocný odpočívá, je vhodná elevace končetiny. U varikoflebitidy s fluktuací se osvědčuje jedna nebo několik bodových incizí (flebotomie) s následným vyprázdněním trombotizovaného varixu. Pokud flebitida v. saphena magna neustupuje, je možné i chirurgické řešení.

Protizánětlivá léčba – Protizánětlivá léčba má významné místo, protože abakteriální nespecifický zánět zde hraje větší roli než trombóza. Podáváme nesteroidní antirevmatika (NSA), např. *diklofenak* (VERAL, Zentiva, drg. 25, 50 a 100 mg, DICLOFENAC AL 25, 50, DICLOFENAC AL RETARD, Aliud Pharma, tab. 25, 50 a 100 mg),

ibuprofen (IBALGIN 200, 400, 600, Zentiva, tbl. 200, 400 a 600 mg). První asi tři dny aplikujeme maximální dávky per os nebo v injekcích, pak dávky snižujeme. Můžeme použít i jiná nesteroidní antirevmatika. Pozor na vedlejší účinky.

Antibiotika – Antibiotika podáváme jen při rozsáhlé tromboflebitidě s teplotou k zamezení uchycení infekce nebo při možném infekčním původu flebitidy.

Venofarmaka – Venofarmaka jsou pouze doplňkovou léčbou, protizánětlivý vliv mají malý.

Antikoagulační léčba – Antikoagulační léčba (*heparin* nebo *nízkomolekulární heparin* s přechodem na *warfarin*) nebyla považována za indikovanou. V posledních letech se situace mění, neboť sonografická vyšetření ukázala, že trombus může progredovat z povrchové žíly do hluboké. Antikoagulační léčbu trvající alespoň čtyři týdny použijeme jistě při tromboflebitidě safeny, která se šíří k hlubokému žilnímu systému, dále pokud flebitida neustupuje při výše uvedené léčbě, a samozřejmě v případech, když máme důkaz o propagaci trombu do hlubokého žilního systému. Musíme zvážit i riziko krvácení. Protidestičková léčba má význam malý a není indikovaná. Při antikoagulační léčbě obvykle nepodáváme NSA.

Kortikosteroidy – Kortikosteroidy se mohou podat výjimečně při neúspěchu výše uvedené léčby, nejlépe současně s antikoagulační léčbou s vědomím možných rizik. Podáváme PREDNISON ZENTIVA (Zentiva, tbl. 5 a 20 mg) 30–40 mg denně a dávku postupně snižujeme.

Lokální léčba – Místní ošetření je velmi oblíbené a moderní léky zajišťují i účinnost dobrým vstřebáváním. V akutním stadiu aplikujeme studené obklady, později masti s antikoagulačním působením (HEPAROID, Zentiva, HEPARIN AL MAST 30 000, HEPARIN AL GEL 30 000, Aliud Pharma, LIOTON 100 000 GEL, A. Menarini Group) a protizánětlivým působením (IBALGIN, Zentiva, crm. 50 g, VERAL GEL, Zentiva, 100 g, YELLON, Zentiva, gel 50 g).

Je-li příčinou tromboflebitidy zavedený katétr, tak jej odstraníme. Většinou stačí lokální léčba. Při tromboflebitidě vzniklé po i.v. infuzi podáváme nesteroidní antirevmatika per os a lokálně mast s NSA nebo heparinem.

2.2.3 Akutní žilní trombóza

Akutní žilní trombóza je akutní interní onemocnění postihující nejčastěji žíly dolních končetin, které ohrožuje postiženého plicní embolií s nebezpečím úmrtí a dále chronickou žilní insuficiencí, která může značně ztížit zbytek života. Klinická diagnostika je nepřesná, a proto musíme využívat pomocná vyšetření, která při pochyb-

nostech opakujeme. V současnosti využíváme především duplexní sonografii s barevným kódováním toku krve (z nouze běžné dopplerovské vyšetření) a stanovení D-dimeru (významný je negativní nález k vyloučení trombózy). Při recidivě žilní trombózy je diagnostika obtížnější, neboť obvykle neznáme předchozí nález a při sonografickém vyšetření není jednoduché posoudit posttrombotické změny od nových.

Na [obrázku 2.2](#) je schematicky znázorněn základní postup při podezření na akutní žilní trombózu žil dolních končetin.

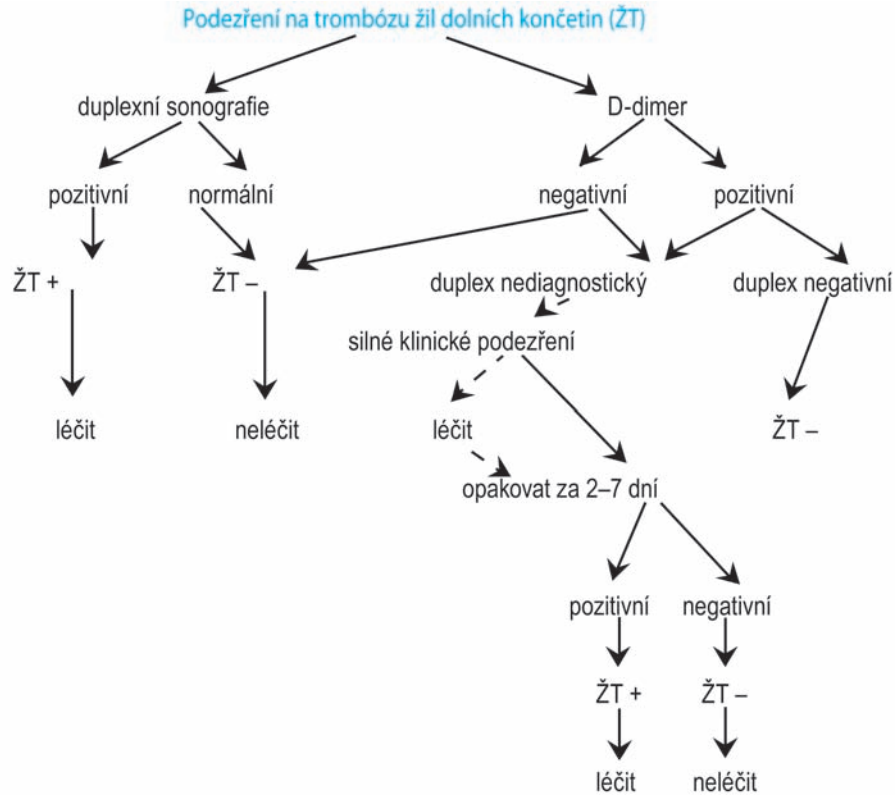
Doposud je většina nemocných s trombózou proximálních žil dolních končetin léčena v nemocnici. V prvních dnech, kdy bývá bolestivost postižené končetiny největší a existuje riziko plicní embolie, doporučujeme klid na lůžku. Není ovšem správný absolutní klid – zejména dechové cviky a cvičení s nepostiženou končetinou jsou nutné. Cvičení s postiženou končetinou je také indikované, jakmile to bolestivost a otok umožní. Součástí léčebných opatření je pohodlná elevace končetiny a elastická bandáž nebo antitrombotická punčocha (pokud je snášena). Bandáž i punčochu musíme kontrolovat a upravovat, aby nedošlo ke strangulaci. Při vertikalizaci nemocného musí být komprese větší. Téměř všichni pacienti jsou léčeni **konzervativně**.

Chirurgickou léčbu žilní trombózy (trombektomií) provádíme výjimečně při masivním postižení ileofemorální žíly, je-li kontraindikovaná trombolýza. Při výběru léčebné taktiky musíme vycházet z co nejpřesnější diagnostiky a trvale v průběhu léčby zvažovat rizika onemocnění a prospěch a rizika léčby. Cílem léčení je potlačit probíhající zánětlivý a trombotický proces a zmírnit potíže, zabránit rozšiřování trombózy a pokusit se o její zmenšení, zabránit plicní embolizaci a zabránit vzniku chronické žilní insuficience.

2.2.3.1 Léčba žilní trombózy

Trombolytická léčba – Teoreticky nejúčinnější léčbou je trombolytická léčba. Dochází rychle k trombolýze a k lepší funkční úpravě, méně často se pak rozvíjí chronická žilní insuficience a snad se snižuje oproti antikoagulační léčbě i výskyt plicní embolie. Skutečný význam však zůstává nejasný, přestože tato léčba je k dispozici již několik desetiletí. Klinické výsledky nejsou oproti antikoagulační léčbě zřetelně lepší, avšak riziko velkých krvácení je třikrát vyšší. Není ani jednotný názor, jaký způsob podávání je lepší.

Celková systémová trombolýza má snad menší účinnost a větší rizika. Lze ji však použít v každé nemocnici (250 000 j. *streptokinázy* v 20 ml 5% glukózy,



Obr. 2.2 Základní postup při podezření na akutní žilní trombózu žil dolních končetin: plná čára – obvyklý postup, přerušovaná čára – možná varianta

pak následuje infuze se 100 000 j./h + 100 mg *hydrocortisoni natrii succinas* denně i.v.). V angiologických centrech se dnes preferuje **lokální katérová intra-venózní trombolytická léčba** doplněná mechanickou trombektomií. Je možné, že tento přístup je účinnější a bezpečnější a najde širší uplatnění.

Nyní je trombolýza indikovaná především u mladších pacientů s masivní ileofemorální žilní trombózou s ohrožením končetiny, kteří mají nízké riziko krvácivých komplikací, a dále u osob, u nichž selhává léčba heparinem. I při lokální léčbě existuje riziko krvácivých komplikací, nejobávanější je intrakraniální krvácení. Proto musíme důsledně respektovat kontraindikace (viz kap. 2.1.6).

Při intravenózní trombolytické léčbě zavádíme pod sonografickou kontrolou katétr do podkolenní žíly (nebo do v. femoralis communis) a trombolytikum aplikujeme do trombu. Polohu katétru přitom upravujeme podle ústupu trombu. Používáme rekombinovaný tkáňový aktivátor plazminogenu nebo *urokinázu* v dávkách jako při intraarteriální trombolýze (viz kap. 2.1.6). Na nutnost zavádět preventivně kavální filtr nejsou jednotné názory.

Na trombolytickou léčbu navazuje léčba heparinem a pak perorálními antikoagulancií.

Antikoagulační léčba – V praxi je antikoagulační léčba základní terapií. Má za cíl zabránit narůstání trombu a usnadnit přirozenou fibrinolýzu. Na již vzniklý trombus přímo nepůsobí. Používáme *heparin* a *antagonisty vitamínu K* (viz též kap. 7.2.6.1).

Léčbu zahajujeme co nejdříve **nízkomolekulárním heparinem** (LMWH – low molecular weight heparin). Jedná se o frakcionovaný heparin (molekulární hmotnost 4000–6000 daltonů), který vzniká z heparinu (molekulární hmotnost 3000–30 000 daltonů) depolymerizací. Blokuje aktivovaný faktor X, méně trombin. Má několik výhod:

- Inaktivuje i faktor X vázaný na destičky a je odolný proti inhibičnímu vlivu destičkového faktoru IV.
- Je s ním spojeno méně hemoragických komplikací, protože méně ovlivňuje destičky a cévní permeabilitu.
- Má příznivější biologickou dostupnost, protože se méně váže na endotelie, makrofágy a plazmatické bílkoviny.

- Je menší riziko trombocytopenie a osteoporózy.
- Jeho plazmatický poločas je 2–4krát delší, a tak stačí podávání po 12, případně i po 24 hodinách.
- Podává se jednoduše v podkožních injekcích.
- Nejsou nutné kontroly koagulace.

Různé preparáty obsahující frakcionovaný heparin mají poněkud různé vlastnosti a různé dávkování. Každý preparát má navíc mnoho různých variant! K dispozici je *dalteparin* (FRAGMIN 2500 IU až 25 000 IU, Pfizer, inj. 0,2 ml/2500 j. až 0,3 ml/7500 j. aj.), *enoxaparin* (CLEXANE, Sanofi-Aventis, inj. 0,2 ml/20 mg až 1 ml/1000 mg), *nadroparin* (FRAXIPARINE, Glaxo, inj. 0,2 ml až 0,8 ml, FRAXIPARINE FORTE, Glaxo, inj. 0,6 ml/11 400 j. až 5 ml/47 500 j.), *reviparin* (CLIVARIN 1432 IU, Abbott, inj. 0,25 ml, CLIVARIN, Abbott, inj. 0,5 ml až 0,9 ml), *bemiparin* (ZIBOR 2500 až 10 000 IU, Menarini, inj. s uvedeným počtem jednotek).

Dávkování LMWH se liší podle preparátu. Podáváme 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denně nebo 150–200 anti-Xa IU/kg jednou denně podkožně. Zjednodušeně např. u *enoxaparinu*: pod 50 kg tělesné hmotnosti 0,5 ml, do 60 kg 0,6 ml, do 70 kg 0,7 ml, do 80 kg 0,8 ml, do 90 kg 0,9 ml, do 100 kg 1 ml s.c. po 12 hodinách. U ostatních preparátů je dávkování trochu odlišné. U osob s velmi nízkým rizikem krvácení můžeme podat dvojnásobnou dávku jednou denně.

Laboratorní kontrola účinnosti je možná (inhibice faktoru Xa, anti-Xa IU/ml), ale není nutná. Provádí se při léčbě v graviditě nebo u obézních pacientů, kde stanovení dávky podle hmotnosti není přesné, a dále u těžké renální insuficience. I když je riziko trombocytopenie i krvácení při léčbě LMWH menší než při léčbě heparinem, je třeba sledovat krevní obraz.

Na základě mnoha velkých studií je nyní všeobecná shoda, že nízkomolekulární hepariny jsou minimálně stejně účinné jako heparin. LMWH má jednoduché dávkování a léčba je bezpečnější než při použití heparinu. To vyváží jeho vyšší cenu.

V minulých desetiletích byl základem léčby *heparin*, který ke svému působení potřebuje dostatečnou koncentraci antitrombinu III a jehož účinek nastupuje rychle (HEPARIN LÉČIVA, Zentiva, inj. jedenkrát 10 ml/50 000 j., HEPARIN FORTE LÉČIVA, Zentiva, inj. pětkrát 1 ml/25 000 j, HEPARIN SANDOZ 25 000 IU/5 ml, Biochemie – pozor na různá balení a koncentrace). Podáváme bolus 5000 j. intravenózně a pokračujeme infuzí v dávce 1000–1500 j./h několik dní a dávku upravujeme podle aPTT, který má být prodloužen 1,5–2,5krát. Dosáhnout rychle a bezpečně účinné koncentrace je obtížné. Odpověď pacientů na tuto terapii bývá dosti rozdílná. Podílí se na tom různá koncentrace krevních

bílkovin, které váží heparin – destičkový faktor IV, von Willebrandův faktor, fibronektin aj. Je nutné co nejdříve dosáhnout účinné a bezpečné hladiny, a proto zpočátku kontrolujeme aPTT po šesti hodinách, později jednou denně. Kontrolujeme také krevní obraz pro riziko krvácení a trombocytopenie (pod 100 000, 5.–15. den podávání nebo i dříve, dostával-li pacient nedávno heparin).

Intermitentní intravenózní aplikace heparinu není vhodná, neboť okamžitá koncentrace heparinu po aplikaci je vysoká, nastává velké riziko krvácení a před další dávkou je koncentrace zase příliš nízká, neúčinná. Výjimečně přichází v úvahu aplikace subkutánní (HEPARIN FORTE, Zentiva, inj. 1 ml/25 000 j.), při němž však vznikají hematomy, vstřebávání heparinu nemusí být rovnoměrné a možnost neutralizace účinku protaminem je obtížná.

Kontraindikace heparinu jsou aktivní vředová gastroduodenální choroba, krvácení z jícnových varixů, těžké poškození jater a ledvin, krvácivé stavy a alergie na heparin.

Při potřebě ukončit účinek heparinu (krvácení, akutní operace aj.) stačí většinou přerušit podávání. Je možné použít i antidotum – *protaminhydrochlorid* (PROTAMIN, Valeant, inj. 5 ml/41 mg). 10 000 j. heparinu ihned po aplikaci je zneutralizováno 10 ml protaminu, dále je nutno vzít v úvahu dobu od aplikace heparinu (po šesti hodinách jeho efekt obvykle mizí).

V současnosti je správné, i když se jedná o poněkud nákladnější terapii, dát při léčbě žilní trombózy u nekomplikovaných pacientů přednost nízkomolekulárním heparinům. A stále významnější je i skutečnost, že LMWH umožňuje domácí léčbu (viz dále). Heparin má tu výhodu, že v případě potřeby jeho účinek rychle odezní nebo můžeme použít antidotum (protamin), a je proto vhodný u nestabilních rizikových pacientů a u pacientů s ileofemorální žilní trombózou.

Heparin nebo nízkomolekulární heparin podáváme 5–10 dnů (podle rozsahu trombózy a klinického průběhu) a 3–5 dnů překrýváme s perorálními antikoagulanty, protože jejich plný účinek nastupuje pozvolna, 3–4 dny. Je to způsobeno dřívějším potlačením proteinu C (přirozeného antikoagulancia) a faktoru VII (mají poločas 6–8 hodin) než ostatních koagulačních faktorů. Heparin nebo LMWH vysazujeme až tehdy, kdy je INR v terapeutickém pásmu dva dny. Z perorálních antikoagulačních léků je u nás k dispozici *warfarin* (WARFARIN ORION 3 MG, Orion Pharma, tbl. 3 mg, WARFARIN ORION 5 MG, Orion Pharma, tbl. 5 mg, LAWARIN 5, LAWARIN 2, Pliva Lachema, tbl. 2 nebo 3 mg), jehož účinek nastupuje pomalu a působí déle. Podáváme dva dny 5 mg denně a dále podle INR a očekáváme, že INR bude mezi 2,0–3,0 čtvrtý až pátý den. (Při vysazení léčby